الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

بحث علمي اعد لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الباطنة العامة

Leucopenia and thrombocytopenia as A predictor of esophageal varices in patients with liver cirrhosis

نقص الكريات البيض و نقص الصفيحات كعامل تنبؤي لوجود دوالي المري لدى مرضى التشمع

بإشراف : **برئاسة**

المدرس الدكتور ميلاد النعمة **أ.د رائد أبو حرب**

إعداد الدكتورة : إيناس حليم أبو حمزة

كلمة شكر

أيام قضيناها . . ليالي سهرناها . . جهدٌ بذلناه وإمكانيات لم نبخل بتقديمها حتى وصلنا إلى هذه اللحظة الرائعة التي توّجنا فيها مشوار أربع سنين مضت لكن هذا التعب ما كان لينتهي هكذا لولا التوجيه والتربيت على أكتافنا وتشجيعنا من قبل شموعنا المضيئة المتمثلة بأساتذتنا الكرام الأفاضل وكافة الهيئة التدريسية في كلية الطب البشري بجامعة دمشق .

وأخص بالذكر

المدرّس الدكتور ميلاد النعمة

وأعضاء لجنة الحكم

والأستاذ الدكتور أمين سليمان & والمدرّس الدكتور أحمد وسوف

لتفضلهم بمناقشة هذه الرسالة

الإهداء

إلى المثل والقدوة في حياتي

أبي الغالي

إلى الإنسانة العظيمة والأمل الملهم في حياتي

إلى المثال الأعلى للتضحية والتفاني

والدتي الغالية

إلى من سهر وتعب معي في إنجاز هذه الرسالة

أخي إدريس

إلى رفاق الدرب وأخوتي

إدريس وأليسار وإياد

إيناس

الباب الأول

القسم النظري

1-لمحة عن التشمع

2-التظاهرات السريرية عند مرضى التشمع واختلاطاته

3-قصور الخلية الكبدية

4-فرط توتر وريد الباب

لمحة عن تشمع:

تعريف التشمع

التشمع هو النتيجة النهائيه غير العكوسة للتندب التليفي وتجدد الخلايا الكبدية الذي يشكل الاستجابة العظمى للكبد للعديد من الاذيات الالتهابية او السمية اوالاستقلابية اوالاحتقانية طويلة الامد في التشمع تغيب البنية المعمارية المميزة للفصيصات ويحل محلها اشرطة من الانسجة الليفية المتصلة فيما بينها والتي تحيط بالعقيدات المشتقه من الخلايا الكبدية المتجددة[1]

كيف يحدث التشمع:

الخلية الكبدية بالحالة الطبيعيه قطب تحوي فيه زغيبات مجهرية بهدف زيادة سطح المبادلات التي تجري بين الدم والخلايا الكبدية.

كما يظهر بين الخلايا الكبدية وجود القنيات الصفراوية بين الخلوية.

ثم هناك شبه الجيب الدموي وهو مبطن بخلايا أندوتليالية متباعدة عن بعضها بشكل كاف لتسمح بقدر كبير من المبادلات كما أنه لا يوجد غشاء قاعدي تستند إليه هذه الخلايا، يعلق على الخلايا الاندوتليالية الخلايا البالعة الخاصة بالكبد والتي تدعي خلايا كوبفر وهي جزء من الجهاز الشبكي البطاني.[9-4]

المسافة بين صف الخلايا الكبدية وبين شبه الجيب الدموي تسمى مسافة ديس ومن هذه المسافة تبدأ الحدثية التليفية. ضمن مسافة ديس توجد خلية هي الخلية الشحمية أو خلية ايتو وتدعى أيضاً بالخلية النجمية.

تحوي مسافة ديس إضافة إلى الخلية الشحمية نسيجاً ضاماً رخواً.

في الحالة الطبيعية يمر الدم عبر شبه الجيب الدموي من المسافة البابية إلى الوريد المركزي وأثناء مرور الدم تتم المبادلات مع الخلايا الكبدية حيث تمر المواد مجتازة للخلايا البطانية وبعدها مسافة ديس لتصل إلى الخلايا الكبدية حيث تجد أمامها سطح امتصاص واسع بفضل وجود الزغيبات المجهرية.[4]

ولكن عندما يحدث التشمع يتبدل التوازن الطبيعي للإنتاج و التدرك [2] في المطرق خارج الخلوي اللذي يتكون بصورته الطبيعية في الكبد السليم من :

1-الكولاجين بانماطه (الاول و الثالث و الخامس)

2-الغليكو بروتينات

٣-البروتوغيكان

كما ان الخلايا النجمية الموجودة في المسافات جانب اشباه الجيوب الكبدية تلعب دورا اساسيا في انتاج المطرق خارج الخلوي

وكذلك الخلايا الشحمية والخلايا جانب اشباه الجيوب الكبدية قد تتفعل وتصبح خلايا منتجة للكولاجين بفعل عدة عوامل خارج صماويه التي تنتجها

١-الخلايا الكبدية

٢-خلايا كوبفر

والخلايا المبطنه لاشباه الجيوب الكبدية

وذلك كله بعد حدوث الاذية الكبدية

كمثال:

لدى مرضى التهاب الكبد c تزداد مستويات السيتوكينات المحولة لعامل النمو beta 1 (TGF-beta 1)

والذي يحفز الخلايا النجمية لانتاج الكولاجين من النمط الاول

حيث في دراسة قامت بتقييم المستويات المصلية للسيتوكينات بين مرضى التشمع المعاوض و غير المعاوض والاشخاص الاصحاء تبين ان الاشخاص المصابين بالتشمع لديهم مستويات من السيتوكينات كانت متعلقة بشدة التشمع[3]

حيث مرضى التشمع مقارنة بالاشخاص الاصحاء لديهم مستويات عالية من

- IL(6-7-8-10-12)

TNF-a

وعناصر الجذب الكيميائية

لكن تعداد الكريات البيض كان متعلق بالاصابة الكبدية الحادة

وبصورة منفصله كان لمستويات IL8, IL6 متعلقة بصورة وثيقة مع (MELD) score model end stage liver disease

بينما IL6 لوحده لديه علاقة ايجابية قوية مع القصور الكبدي المزمن [3]

وبالمحصلة زيادة انتاج الكولاجين في مسافة ديس محولة إياها إلى نسيج ضام ليفي كثيف وتزول الفراغات بين الخلايا البطانية المبطنة للوعاء الدموي فتصبح متلاحمة مما يجعل المبادلات اكثر صعوبه

وبناء على ماسبق فإن المستقبل لعلاج التشمع سيتوجه لمنع التليف بتثبيط الفعالية الالتهابيه في الكبد بتثبيط كل ما يحفز

الخلايا النجمية على انتاج الكولاجين وتحفيز التدرك الخلوي في المطرق 0

تصنيف التشمع:

سابقاً على حجم العقيدات التجددية في تصنيف التشمع حيث يقسم إلى:

أ- تشمع صغير العقيدات: إذا كان حجم العقيدات < 3ملم.

ب- تشمع كبير العقيدات: إذا كان حجم العقيدات > 3ملم.

ولكن تبين فيما بعد أن هذا التصنيف:

- لا يدل على سبب التشمع.
- لا يدل على الإنذار
- لا يدل على القدرة الوظيفية المتبقية للخلايا الكبدية.

لذلك أهمل هذا التصنيف ولم يؤخذ به والتصنيف المعتمد حالياً هو التصنيف المستند إلى السبب.[8-7]

يعتبر ظهور التليف والعقيدات التجديدية تحت المجهر الضوئي العادي من المراحل الأخيرة في التشمع أي أن هذه البنية هي نهاية المطاف في حدثية التشمع.

أسباب حدوث التشمع:

يختلف السبب الأكثر شيوعاً لحدوث التشمع تبعاً للمنطقة الجغرافية. يعتبر الكحول السبب الأشيع لحدوث التشمع في بعض المناطق بينما يعتبر التهاب الكبد المزمن B السبب الأشيع في مناطق أخرى.

تشمل أسباب التشمع:

1-أسباب سمية ودوائية

2-الإنتانات الفيروسية المزمنة

3-أسباب مناعية ذاتية

4-الآفات الوعائية الإحتقانية

5-الانسدادات الصفراوية المزمنة سواء داخل الكبد أو خارجه.

6-أسباب استقلابية وراثية.

7-التهابات الكبد التشحميةاللاكحوليةNASH.

8-أسباب نادرة: مثل التهابات الكبد الحبيبومية المزمنة

9-مجهولة السبب.[1]

سير التشمع:

يمر المرض بمرحلتين:

أ – مرحلة المعاوضة أو المرحلة اللاعرضية: يكون 40% من مرضى التشمع ضمن هذه المرحلة حيث لا يتواجد لدى المريض أي أعراض وإنما يكشف التشمع صدفةً أثناء فحص المريض لشكوى أخرى.

ب – مرحبة انكسار المعاوضة أو المرحلة العرضية: وتتظاهر بأعراض التشمع التي سنأتي ذكرها.

تنشأ الاعراض نتيجة حدوث أمرين:

1-فرط توتر وريد الباب بسبب اضطراب حركية الدم الناجم عن التليف واضطراب البنية الهيموديناميكية للكبد.

2-قصور الخلية الكبدية بسبب نقص الكتلة الوظيفية الفعالة للخلايا الكبدية.

1 . فرط توتر وريد الباب:

الدوران البابي الطبيعي: يحمل الجهاز الوريدي البابي الدم من الشعريات في المري والمعدة والأمعاء الدقيقة والكولون والبنكرياس والمرارة والطحال إلى الكبد.[4]

يتشكل وريد الباب من اجتماع الوريد الطحالي والوريد المساريقي العلوي خلف عنق البنكرياس ويصب الوريد المساريقي السفلي عادة على الوريد الطحالي.[10]

يقيس وريد الباب تقريباً 7.5سم طولاً ويسير بشكل ظهري بالنسبة للشريان الكبدي والقناة الكبدية المشتركة ضمن سرة الكبد.

ينقسم وريد الباب في سرة الكبد إلى فرعين أيمن وأيسر يرويان الجانبين الأيمن والأيسر للكبد ويصب الوريد جانب السري في وريد الباب الأيسر ويصب الوريد الكيسي من المرارة في فرع وريد الباب الأيمن.

تصب الوريدات البابية في اشباه الجيوب الكبدية والتي تصب بدورها بواسطة الأوردة الكبدية الثلاث في الوريد الأجوف السفلي.[13-12-11]

يجتمع عادة الوريدان الكبديان المتوسط والأيسر ويصبان في الوريد الأجوف السفلي بشكل منفصل ولكن مجاور لانصباب الوريد الكبدي الأيمن في الوريد الأجوف السفلي.

ويصب وريد الفص المذنب بشكل منفصل في الأجوف السفلي.

إن الجهاز الوريدي للكبد الطبيعي جهاز عالي المطاوعة ومنخفض المقاومة بحيث يكون قادراً على التكيف مع حجم دم كبير بدون ازدياد في الضغط.

يتلقى الكبد تروية مضاعفة من وريد الباب والشريان الكبدي والذي يشكل 30% من نتاج القلب الكلي ويشكل الدم الوريدي البابي الذي يأتي من الدوران المساريقي نحو 70% من الجريان الكبدي الكلي ويأتي الباقي من الشريان الكبدي مباشرة من الجذع الزلاقي للأبهر البطني.

يتلاقى الدم الآتي من الشريان الكبدي مع الدم الآتي من وريد الباب في قنوات وعائية ذات خصوصية عالية المطاوعة تدعى أشباه الجيوب الكبدية.[4]

وهناك تداخل ديناميكي معاوض بين جريان الدم الكبدي المستمد من وريد الباب والمستمد من الشريان الكبدي وبشكل خاص عندما يتأذى جريان الدم الوريدي البابي إلى الكبد كما يحدث في خثار وريد الباب حيث يزداد الجريان الشرياني في محاولة للحفاظ على جريان دم كبدي كلي ثابت.

وبشكل مشابه يزداد الجريان البابي عند انسداد الشريان الكبدي بطريقة معاوضة.

تهدف هذه الأوعية ذات التنظيم إلى الحفاظ على الجريان الدموي الكبدي الكلي بمستوى ثابت وتدعى: الاستجابة المخففة للصدمة الشريانية الكبدية.

تعريف فرط توتر وريد الباب:

يبلغ توتر وريد الباب عند الشخص السليم البالغ 6–10ملم زئبقي.

نقول أنه لدينا فرط في توتر وريد الباب إذا كان ممال الضغط بين الدوران البابي (وريد الباب) والدوران الجهازي (والوريد الأجوف السفلي) أكثر من 5 ملم زئبقي.

الضغط البابي هو نتيجة العلاقة بين حجم الجريان الذي يدخل الجملة البابية والمقاومة لجريان الدم البابي.

في سياق التشمع يحدث التالي:

أ. تزداد المقاومة نتيجة حدوث التليف وانضغاط أشباه الجيوب الدموية.

ب. يزداد الصبيب الدموية الحشوي (في الجملة البابية) نتيجة تدخل عوامل عصبية وهرمونية بسبب وجود قصور خلية كبدية مرافق وهذا ما يؤدي إلى حالة فرط حركية قلبية دورانية، ففي سياق فرط توتر وريد الباب تحدث الدورانات الجانبية محاولة التغلب على هذا الضغط فمنطقياً يجب أن ينخفض الضغط ولكن مانراه سريرياً هو أن الدورانات الجانبية تفتح والضغط يرتفع والسبب هو أن ازدياد الصبيب الدموي الحشوي بالآلية الهرمونية يفوق ما تقوم به الدورانات الجانبية من محاولة انقاص الضغط.

إذا في التشمع تزداد المقاومة للجريان كما يزداد الصبيب الدموي والعاملان يقومان معاً برفع ضغط الجملة البابية.[4]

تظاهرات فرط توتر وريد الباب:

أولاً: الدوران الجانبي البابي و الدوالي

يتطور الدوران الجانبي البابي ويتوسع استجابة لارتفاع ضغط وريد الباب.

إن جريان الدم الذي يروي بشكل طبيعي الدوران الجانبي بحجوم ضئيلة ويسير باتجاه الجملة البابية ينعكس في فرط التوتر البابي بسبب ازدياد الضغط البابي ليتجاوز الضغط الوريدي الجهازي لذلك ينعكس الجريان في الأوعية الجانبية ويجري الدم خارجاً من الدوران البابي باتجاه الدوران الوريدي الجهازي.[14-4]

ينجم عن الدوران الجانبي عبور كمية كبيرة من المواد مباشرة إلى الدوران الجهازي دون المرور عبر الكبد، ففي الحالة الطبيعية تأتي كل المواد عبر وريد الباب إلى الكبد فيقوم بتصفيتها ونزع سميتها إن لزم الأمر. ولكن مع وجود دورانات جانبية فإن هذه المواد سوف تتجاوز الكبد وقد تسبب اعتلالاً دماغياً كبدياً.

أماكن تشكل الدورانات الجانبية:

أ – إن كل منطقة اتصال بين البشرة المالبيكيةالرصيفية والبشرة الأسطوانية يمكن أن تكون مسرحاً لدوران جانبي في سياق فرط توتر وريد الباب الحاصل في سياق التشمع وهذه المواقع هي:

- المستقيم: حيث يتصل الوريد المساريقي السفلي مع الوريد الحيائي وينجم عنه دوالي المستقيم.
- نهاية المري وبداية المعدة: حيث تتشكل الدوالي المريئية المعدية و التي سوف نتحدث عنها لاحقا

ب – الوريدي جانب السري:

وهو وريد يكون فعالاً في الحياة الجنينية ولكنه بعد الولادة يشكل خيطاً ليفياً،في حالة فرط توتر وريد الباب فإن هذا الوريد يعود ويفتح من جديد فيبدو ذلك على شكل دوران جانبي يتجه من السرة وحتى الذيل الخنجري والحافة الضلعية (أي من الأسفل إلى الأعلى).[16–15–4]

ج–المفاغرات خلف البريتوان:

تحصل مفاغرات بين الوريد الطحالي والوريد الكلوي الأيسر خلف البريتوان.

د–الدوالي الهاجرة:

نادرة، تحدث عند 1–3% من مرضى التشمع وهي كل دوالي لا تتوضع في مستوى الوصل المعدي المريئي مثل دوالي العفج/ الصائم، الدقاق، الكولون، المستقيم، ضمن جوف البريتوان، حول الطرق الصفراوية، ضمن المثانة[17]

دوالي المري وقبة المعدة:

إن الدورانات الجانبية بين النهاية البعيدة للمري والقريبة للمعدة تعتبر أكبر الدورانات الجانبية المتشكلة بين الجهاز الوريدي البابي (وريد المعدي الأيسر والأوردة حول المري) والجهاز الوريدي الجهازي (من خلال الأوردة حول المري التي تصب في وريد الفرد الذي يصب بدوره في الأجوف العلوي).

إن جريان الدم الذي يسير بشكل طبيعي باتجاه الجملة البابية ينعكس في فرط التوتر البابي بسبب ازدياد الضغط البابي ليتجاوز الضغط الوريدي الجهازي لذلك ينعكس الجريان في الأوعية الجانبية ويجري الدم خارجاً من الدوران البابي باتجاه الدوران الوريدي الجهازي.

إن التصريف الوريدي للمري:

الثلث العلوي عبر وريد الأجوف العلوي.

الثلث المتوسط عبر وريد الفرد

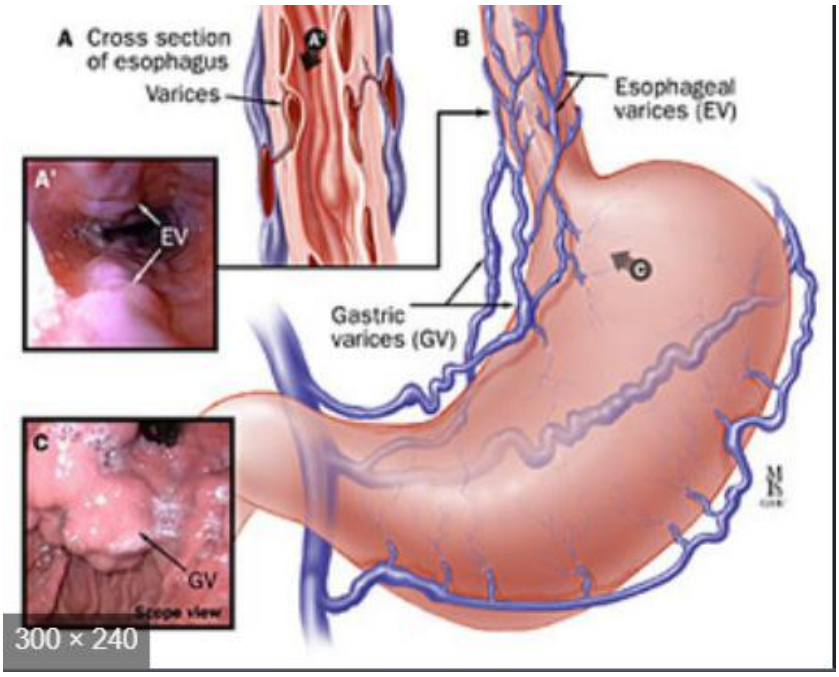
الثلث السفلي عبر الوريد المعدي الأيسر والأوردة المعدية القصيرة

التصريف الوريدي للانحناء الصغير للمعدة عبر الوريد المعدي الأيسر الذي يصب في وريد الباب عند نقطة تشكله (احياناً يصب في الوريد الطحالي).

ينزح الدم من قاع المعدة من خلال الأوردة المعدية القصيرة إلى الوريد الطحالي.

إن ارتفاع الضغط البابي سوف يؤدي لأن تتوسع الأوردة تحت المخاطية في المري مسببة بتشكل دوالي مري.

كما تنزح دوالي قاع المعدة بوجود فرط توتر وريد بابي ويسبب خثار الوريد الطحالي دوالي قاع المعدة المعزولة.



قد تتطور مفاغرات طحالية كلوية عفوية بسبب قرب الوريد الطحالي من الوريد الكلوي الأيسر وهي أكثر شيوعاً عند مرضى دوالي المعدة منها لدى مرضى دوالي مري[4-18-19]

يستمر فرط التوتر البابي الناجم عن التشمع ويتقدم على الرغم من تطور الدوران الجانبي وذلك بسبب:

1-المقاومة الانسدادية المسيطرة في الكبد.

2-وجوه مقاومة في الدوران الجانبي نفسه.

3-الزيادة المستمرة في الجريان البابي.[4]

يتطور سرير الدوران الجانبي من خلال اشتراك تطور أوعية دموية جديدة مع توسيع الأوعية الجانبية الموجودة مسبقاً.

يتطلب تشكل الدوالي المرئية المعدية ممال ضغط بابي يتجاوز الـ 10 ملم زئبق ويتطلب نزف دوالي المري ممالاً يتجاوز الـ 12 ملم زئبق كما يحتاج النزف لعوامل أخرى تزيد من توتر جدار الدوالي لأنه ليس من الضروري أن ينزف كل من المرضى الذين لديهم ممال ضغط بابي أكبر من 12 ملم زئبق كما أنه قد تنزف دوالي المعدة وإن كان ممال الضغط أقل من 12 ملم زئبق.[4]

إن العوامل التي تؤثر على توتر جدار الدوالي يمكن أن يرى من خلال قانون Laplace:

$T = Pr/W$.

T: توتر جدار الدوالي.

P: مدروج الضغط بين لمعة الدوالي ولمعة المري.

r : نصف قطر دوالي

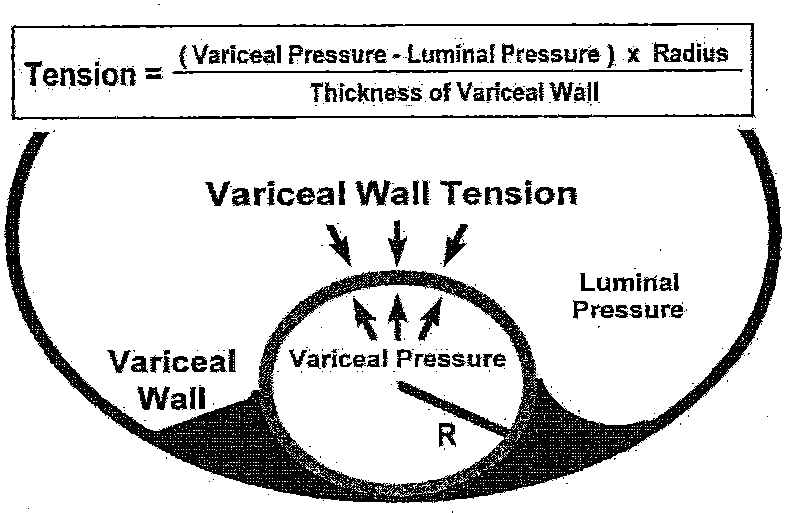
W: ثخانة جدار الدوالي

فعندما يكون جدار الدالية رقيقاً مع ازدياد قطرها مع زيادة الضغط فإن توتر جدارها سوف يزداد وتؤدي إلى تمزقها.

هذه الملاحظات يمكن أن تتظاهر سريرياً بدوالي ضخمة r تتوضع في مواقع حيث الأنسجة الرخوة الداعمة محدودة (W) مع ارتفاع ضغط البابي (P) حيث تميل لخطورة عالية لتمزق الدالية بازدياد توتر جدارها (T).

إن الموقع البارز لمحدودية الأنسجة الرخوة الداعمة هي منطقة الوصل المرئي المعدي.

إن هذه المحدودية مع التوعية الكثيفة تساهم تكرار عالي للنزف الدوالي عند الوصل المرئي المعدي.



الكشف عن دوالي المري والمعدة:

1 – التنظير الهضمي العلوي:

وهو الطريقة الأكثر شيوعاً لكشف الدوالي التي تعتبر أهم مضاعفات فرط توتر وريد الباب، هناك إجماع حالياً على إجراء التنظير عند كل المرضى المصابين بالتشمع بحثاً عن وجود دوالي.

يجب أن يعاد التنظير عند مرضى التشمع الذين ليس لديهم دوالي بالتنظير الأولي بعد 2–3 سنوات.

عند وجود دوالي صغيرة الحجم يعاد التنظير بعد 1–2 سنة.[21–20–4]

يتأثر تحديد درجة دوالي المري بالعامل الشخصي للمنظر وأفضل المعايير المعروفة لتحديد درجة دوالي المري هي التي وصفتها جمعية البحث اليابانية لفرط التوتر البابي ويتضمن الوصف وجود العلامات الحمراء ولون وحجم وموقع الدوالي[22-4]

حيث العلامات الحمراء: هي علامات حمراء تتوضع طولانياً على الدوالي (whip-like)، أو بقع حمراء كرزية بقطر 2-3ملم أو اقل، أو بقع دموية كيسية وهي عبارة عن شرائط ممتلئة بالدم بقطر 4 ملم أو أكثر.

تعتبر الدوالي صغيرة الحجم عندما يكون قطرها أقل من 5 ملم. بينما تعتبر كبيرة الحجم عندما يكون قطرها 5ملم أو أكثر.

2 – **طرق الأخرى**

إن الطرق الاخرى التي تفيد في كشف الدوالي إضافة للتنظير الهضمي العلوي هي التصوير الطبقي المحسوب، التصوير بالرنين المغناطيسي، التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر التنظير (EUS).

تزداد خطورة نزف دوالي خلال السنة الأولى:

- حجم الدوالي الكبير
- درجة C حسب مشعر Child – Pugh.

Clinical and Lab Criteria	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild to moderate (grade 1 or 2)	Severe (grade 3 or 4)
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time			
Seconds prolonged	<4	4-6	>6
International normalized ratio	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points) Class A = 5 to 6 points (least severe liver disease) Class B = 7 to 9 points (moderately severe liver disease) Class C = 10 to 15 points (most severe liver disease)			

- وجود العلامات الحمراء التي توحي بالنزف[23-4]

ثانياً: النزف الهضمي العلوي: التظاهرة الثانية لفرط توتر وريد الباب:

يمكن أن يحدث النزف الهضمي العلوي نتيجة انبثاق الدوالي المتشكلة في سياق فرط توتر وريد الباب.

إن 3/1 المرضى الذين لديهم دوالي مري معرضون للنزف في كل نزف تكون نسبة الوفيات 3/1 ولكن فرصة حدوث النزف أكثر ما تتوافق مع حجم الدوالي.١

ثالثاً: ضخامة الطحال: التظاهرة الثالثة لفرط توتر وريد الباب:

وتتجلى بحس ثقل وألم في المراق الأيسر.

يمكن أن تكشف هذه العلامة بالفحص السريري، نتيجة هذه الضخامة تتشكل ضمن الطحال بحيرات دموية تحتجز ضمنها عناصر الدم الثلاثة مؤدية لنقصها وهو ما يدعي فرط الطحالية.

رابعاً: اضطراب وظيفة المعدة والأمعاء: التظاهرات الرابعة لفرط توتر وريد الباب:

نتيجة لفرط التوتر البابي يحدث احتقان وريدي ونتيجة لزيادة الصبيب الدموي يحدث احتقان شرياني كما يحدث احتقان لمفاوي حيث تتوسع الأوعية اللمفاوية وقد تصبح بشكل كهوف.

كل ماسبق يؤدي إلى تورم جدار الأمعاء مما ينتج عنه خلل ونقص في وظيفة الأمعاء الامتصاصية، وخاصة المواد التي تعبر بالطريق اللمفاوي.

خامساً: الحبن: التظاهرة الخامسة لفرط توتر وريد الباب:

لابد من توافر شرطين معاً لحدوث الحبن:

1-فرط توتر وريد الباب
2-حدوث احتباس مائي ملحي (قصور الخلية الكبدية)وكلا الشرطان محقق بالتشمع.[6]

سادسا: التبدلات الدموية الغير طبيعية شائعة لدى مرضى التشمع

1-تعزى لعدة عوامل حيث فرط توتر وريد الباب يسبب احتجاز و تخريب الكريات البيض و الصفيحات في الطحال المتضخم [25-26]
2-نقص انتاج عوامل النمو من الكبد المتشمع مثل

1-الترومبوبيوتين

الذي ينتج ايضا من الكبد و الكلية و العضلات و نقي العظام

الترومبوبيوتين مسؤول عن تمايز megakaryocytes الى الصفيحات G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor)و

(Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)GM-CSf

العامل المحرض لمستعمرات المحببات

المسؤولان عن تمايز الكريات البيض [25-26]

3-العوامل الفيروسية السمية المرافقة لتناول الكحول و للمعالجات الفيروسية و التي بدورها تسبب تثبط النقي هي و تزيد من خطورة النزف و الانتان بانقاص تعداد الكريات البيض و الصفيحات [24-25-26]

وظائف الخلايا الكبدية:

للخلايا الكبدية بشكل عام ثلاثة وظائف:

1 – وظيفة التصنيع. حيث يقوم الكبد بتصنيع جملة من المواد ويفرزها للدوران ومن هذه المواد عوامل التخثر والألبومين فالخلية الكبدية هي الخلية الوحيدة في الجسم التي تصنع الألبومين.

في قصور الخلية الكبدية ينقص اصطناع عوامل التخثر مما يردي إلى تطاول زمن البرترومينPT وكذلك ينقص اصطناع الألبومين مما يؤدي إلى انخفاض مستوياته في المصل.

2 . وظيفة التصفية ونزع السمية:

حيث تقوم الخلية الكبدية بتصفية وإطراح المواد الضارة التي دخلت الجسم وذلك عن طريق استقلابها وتحويلها إلى مواد يمكن طرحها عن طريق الكلية أو عن طريق الصفراء.

إن نقص هذه الوظيفة في سياق قصور الخلية الكبدية يسبب تراكم الكثير من المواد الضارة في الجسم دون أن تستقلب.

3 – الوظيفة الصفراوية:

تقوم الخلية الكبدية بامتصاص البيلروبين من قطبها الدموي على شكل بيليروبين غير منضم ثم تربطه وتطرحه عن طريق الصفراء على شكل بيلروبين منضم.

في قصور الخلية الكبدية تتراجع الوظيفة الصفراوية ويتظاهر اللون اليرقاني الأصفر بسبب تراكم صباغ البيليروبين.

وعند معايرة البيليروبين في قصور الخلية الكبدية نجده مرتفعاً على حساب البيليروبين المنضم والسبب في ذلك أنه في استقلاب البيليروبين تكون مرحلة الضم إلى الحمض الغلوكوروني هي المرحلة ماقبل الأخيرة ثم يتم طرحه في الصفراء من القطب الصفراوي للخلية الكبدية بعملية تحتاج إلى طاقة (ATP).[4]

في قصور الخلية الكبدية يكون هناك بعض الخلايا الباقية التي تقوم بضم البيليروبين والخلل يطال عملية الإفراز الصفراوي أكثر بكثير مما يطال عملية الضم ذلك أن عملثة الإفراز تحتاج إلى طاقة أكثر بكثير مما تحتاجه عملية الضم أي تتعرقل عملية إفراز البيليروبين لكن بعد ضمه لذلك يرتفع البيليروبين المنضم ويعطي منظر (يرقان ركودي).

إذا تحدث لدى مرضى قصور الخلية الكبدية متلازمة ركودة صفراوية داخل الكبد بدون وجود انسداد في الطرق الصفراوية.[6-5-4]

قصور الخلية الكبدية:

أسباب قصور الخلية الكبدية:

1-التشمع
2-التهابات الكبد الحادة بجميع أسبابها: فيروسية- سمية.....
3-التهابات الكبد المزمنة
4-تشحم الكبد الحاد الحملي
5-الآفات الوعائية مثل تناذر بودر كياري
6-الآفات الوعائية الإقفارية بسبب صدمة نقص حجم أو اضطرابات نظم القلب أو النزوف.
7-الأورام موالارتشاحات الدموية الخبيثة.[6-5-4]

أ – الأشكال السريرية لقصور الخلية الكبدية.

1. الشكل الحاد: تظهر الأعراض بصورة حادة ويكون القصور الكبدي حاداً وشديداً جداً، أي أن درجة تدني الوظائف الكبدية شديدة، يظهر في الشكل الحاد انخفاض زمن البروترومبين والاعتلال الدماغي الكبدي.
يشاهد في التهاب الكبد الحاد سواء الفيروسي أو السمي أو الدوائي.

2 – الشكل المزمن: تتطور الأعراض خلال أشهر إلى سنوات كما في التشمع.

أعراض قصور الخلية الكبدية:

1- نقص الأكسجة:

التغييرات المخبرية الحاصلة في سياق قصور الخلية الكبدية:

1. ارتفاع رقم INR
2. انخفاض العامل الخامس
3. نقص الألبومين
4. ارتفاع البيليروبين على حساب المباشر ارتفاع الغاماغلوبولين[1]

2 – الوهن والتعب:

شدة الوهم من الأعراض الأساسية التي قد تقعد المريض في السرير لدرجة أنه لا يستطيع النهوض من التعب.

يفسر هذا التعب بأنه ناجم عن اعتلال دماغي كبدي إلا أن سببه الفيزيولوجي في سياق قصور الخلية الكبدية غير معروف تماماً ولكن قد يكون هناك دور لاضطراب تصنيع البرتينات في الكبد واضطراب الوسط الداخلي الذي يصبح مليئاً بالسموم بسبب قصور وظيفة التصفية.

3 –االيرقان:

قد يحدث اليرقان بسبب تراجع الوظيفة الصفراوية للخلية الكبدية فيرتفع البليروبين المنضم ويظهر اللون اليرقاني بشكل صريح عندما يتجاوز مستوى البيلروبين 3 ملغ/دل.

4 – الاعتلال الدماغي الكبدي:

هو علامة تدل على تدني شديد في وظيفة الخلية الكبدية، وهو بالتعريف التظاهرات السريرية العصبية الدماغية الناتجة عن قصور الخلية الكبدية.

أي أن الجملة العصبية تكون سليمة تماماً.

آلية حدوث الاعتلال الدماغي الكبدي:

تتدنى وظيفة التصفية في سياق قصور الخلية الكبدية مما يؤدي إلى تراكم المواد السامة في الجسم وتجتاز الحاجز الدموي الدماغي وتصل إلى الجملة العصبية المركزية فتؤدي إلى فعل سمي على الجملة العصبية من هذه المواد السمية.

أ- الأمونيا

ب- حمض الغابا أمينو بوتيرك(GABA)

ج-الحموض الأمينية العطرية

الأسباب المؤهبة لحدوث الاعتلال الدماغي الكبدي.

أ. التلقائي: درجة القصور في الخلية الكبدية شديدة، ويحدث الاعتلال بشكل تلقائي.

ب. المحرض: انكسار معاوضة لدى مريض لديه تشمع غير عرضي وقد يكون السبب في ذلك:

- حدوث نزف هضمي
- وارد عالي من البروتين
- استخدام أدوية مثبطة للجملة العصبية المركزية كالمورفينات ومثبطات السعال المركزية كالكودئين.
- اضطراب التوازن الشاردي بسبب إعطاء مدرات بشكل غير مدروس
- خمج ما في الجسم يؤدي لكسر المعاوضة
- وجود مفاغرات جانبية واسعة سواء تلقائية أو جراحية

5 – النتن الكبدي:

وهي رائحة مميزة تشبه رائحة التفاح المتعفن، وهي رائحة نفس المريض ورائحة بوله سببها المواد العطرية التي تمر عبر الدورانات الجانبية دون أن يقوم الكبد بتصفيتها فتصل للدوران الهام وهي مواد إما أن تكون طيارة تخرج مع نفس المريض أو منحلة بالماء تطرح مع البول.

6 – التظاهرات الجلدية لقصور الخلية الكبدية:

أ– العنكبوت الوعائي

ب–الحمامى الراحية

ج–ابيضاض الأظافر

د–تبرقط الأظافر

7 – الأعراض التناسلية:

عند الإناث يحدث قصور الأقناد مما يسبب انقطاع الطمث والعقم

عند الذكور يحدث أمران: الأول علامات إصابة الأقناد بسبب انخفاض التستوستيرون وبالتالي عنانة وضمور الخصيتين والعقم.

الأمر الثاني: علامات تأنيث بسبب الأستروجين وبالتالي تثدي أحادي أو ثنائي الجانب، تساقط الأشعار من النمط الذكري، توزع أنثوي للأشعار.

8 – أعراض المتلازمة النزفية:

تتظاهر بكدمات عفوية دون رض أو برض خفيف بالإضافة إلى رعاف تلقائي ونزف لثة ونادراً فرفيات.

سببها:

- نقص إنتاج عوامل التخثر بسبب قصور الخلية الكبدية.
- نقص إنتاج الصفيحات بسبب السمية المباشرة للمواد غير المصفاة على نقي العظم
- هشاشة وعائية بسبب الوسط السمي.
- فرط الطحالية الذي قد يحدث نتيجة لفرط توتر وريد الباب.[1]

9 – فقر الدم:[25–26]

وله أسباب عديدة:

- نقص توليد الكريات الحمر بسبب سمية المواد الجائلة بالدوران على نقي العظم
- النزوف الحاصلة في سياق دوالي المري المميزة لفرط توتر وريد الباب او النزف الخفي بسبب اعتلال الغشاء المخاطي المعدي بفرط توتر وريد الباب.
- انحلال الدم الناجم عن التأثير السمي المباشر للمواد على الغشاء الخلوي للكريات الحمر وينقص عمرها من 120 يوماً إلى 60–80 يوم بالإضافة إلى زيادة تخريبها بسبب فرط الطحالية الحاصل نتيجة لفرط توتر وريد الباب.

10 – فرط الحركية الدورانية:

يحدث انخفاض في المقاومة الوعائية بسبب انفتاح المصرات ما قبل الشعرية في الدوران المحيطي والذي ينجك عن التأثير السمي المباشر للمواد الجوالة على المصران مسبباً شللاً فيها وبالتالي زيادة الجريان الدموي المحيطي وانخفاض الضغط الشرياني وبالتالي يحدث لدى المريض

- تسرع قلب: في محاولة آمنة للمعاوضة عن توسع الشعريات
- يرتفع نتائج القلب
- ينخفض الضغط الشرياني

11 – التأهب للإنتانات:

تحدث هذه الإنتانات بعوامل ممرضة جرثومية بسبب نقص وظيفة الكريات البيض بسبب السمية المباشرة على نقي العظم وعلى الكريات البيض فتتأثر الوظيفة البلعمية والطاهية للكريات البيض عديدات النوى والتي هي خط الدفاع الأول ضد الجراثيم.[25–26]

12 – نقص سكر الدم:

حيث ينخفض مخزون الخلايا الكبدية من الغليكوجين، يحدث عادة نقص سكر الدم لدى مرضى قصور الخلية الكبدية الحاد وبشكل خاص الصاعق وتحت الصاعق أما القصور المزمن كما في التشمع فلا يحدث لديهم إلا بحالتين:

حصول إنتان جرثومي

نشوء سرطانة خلية كبدية

في ضوء ما سبق

نجد أن نقص الصفيحات والكريات البيضاء لدى مرضى التشمع يحدث لعدة اسباب :

1 سمية المواد الجائلة نتيجة عدم تصفيتها من قبل الكبد تؤدي الى انقاص عمر الصفيحات و الكريات البيض الجائلة في الدوران من الجهة و تنقص عملية التصنيع في نقي العظام من الجهة ثانية .

2 نقص تصنيع عوامل النمو من الكبد و التي إلى تمايز الصفيحات و الكريات البيض في نقي العظام .

3 السمية المباشرة للكحول و الأدوية الداخلة في المعالجة الفيروسية على نقي العظام .

4 فرط الطحالية التي تحتجز و تخرب عناصر الدم الثلاثة مؤدية إلى انقاصها في الدم الحائل (25- 26- 1).

القسم العملي

الفصل الاول : هدف البحث

الفصل الثاني : المواد و الطرق و مكان الدراسة

الفصل الثالث : نتائج الدراسة و المناقشة

المراجع

هدف البحث

اثبات اهمية نقص الصفيحات و الكريات البيض كقيمة مخبرية للتنبؤ بوجود دوالي مري لدى مرضى تشمع الكبد دون اللجوء للإجراءات الغازية عند مرضى التشمع المقبولين في المشفى

المرضى و طرق الدراسة

اجريت الدراسة على 90 مريض تراوحت اعمارهم بين 19 و 85 سنة

شخص لديهم تشمع بناء على معطيات سريرية و مخبرية و شعاعية و نسيجية في كل من مشفيي المواساة و الاسد الجامعيين في الفترة الممتدة بين 2018/9/1 الى 2019/9/1

حيث كانت تصميم الدراسة مقطعية عرضية مستقبلية

اجرى لهؤلاء المرضى دراسة مخبرية تشمل تعداد الصفيحات و تعداد الكريات البيض و حساب مشعر child pugh للمرضى من المعطيات الموجودة ثم تم اجراء تنظير هضمي علوي لتحديد وجود دوالي مري و بناء على موجودات التنظير تم تقسيم المرضى الى مجموعتين لديها دوالي و اخرى ليس لديها

تمت المقارنة بين المجموعتين من حيث تعداد الصفيحات و تعداد الكريات البيض و تحديد فيما كان هناك قيمة معيارية لتعداد الكريات البيض و تعداد الصفيحات عندها يمكن التنبؤ بوجود دوالي المري لدى مرضى التشمع دون او قبل اجراء التنظير الهضمي العلوي

خلفية البحث

ان نزف دوالي المري هو اختلاط مميت لدى مرضى التشمع

و ان نسبة حدوث دوالي المري لدى مرضى تشمع الكبد تتراوح بين 35% الى 80%

و خطورة النزف في دوالي المري تتراوح بين 25%الى 35% خلال عامين مع احتمال حدوث النزف الاول مرة خلال عام من تشكل دوالي المري

ان معدل الوفيات خلال المرة الاولى لنزف المري تتراوح بين 17% الى 57% و هي نسبة لا يستهان بها [1]

و حتى المرضى الذين بقوا على قيد الحياة بعد النزف لاول مرة لكنهم لم يتلقوا العلاج بحاصرات β ثلثهم سوف يتعرضون للنزف مرة ثانية خلال ستة شهور [2]

لذلك الكشف المبكر لوجود دوالي المري من شأنه ان يخفف من نسبة حدوث الاختلاطات و خاصة المميتة منها مثل دوالي المري

ان التوصيات الأمريكية أفضت بضرورة اجراء التنظير الهضمي العلوي لجميع مرضي التشمع كاجراء ماسح لتقصي وجود دوالي المري و معالجة المرضي بحاصرات β بيتا لانقاص حدوث نوبة النزف الاولي من الدوالي

الاستقصارات الأخرى توصي بإجراء ماسح لمرضى التشمع بدون دوالي مري كل سنتين

و للمرضى الذين وجد لديهم دوالي مري كل سنة

على كل حال اجراء التنظير الهضمي كإجراء ماسح لكل المرضى لتوجيه العلاج سيزيد التكلفة المادية لذلك من الضروري التوصل لمشعرات تنبؤية غير غازية لوجود دوالي مري و تكون سهلة الاستخدام و بتكلفة مادية قليلة

ان تعداد الكريات البيض / child pugh/ البومين المصل
مشعر

Platelet count/spleen diameter/ تعداد الصفيحات

و ربما ستكون مشعرات مستقبلية غير غازية مفيدة لتوقع وجوددوالي المري لدى مرضى التشمع [4] [5]حيث اقترحت دراسات عديدة وجود علاقة بين تعداد الصفيحات و وجود دوالي المري لدى مرضى تشمع الكبد [6]

ان وجود دوالي المري كان يترافق مع تعداد صفيحات يتراوح بين/ 68000 الى 165000 / صفيحة في ملم المكعب في دراسة اجريت في جامعة عين شمس بمصر على 120 مريض مصابين بالتشمع

و ذلك [7] بحساسية تتراوح بين 62% الى 100% و نبوعية بين 18% ال 77%

الفرضية البحثية

من المفترض ان يكون نقص الكريات البيض و نقص تعداد الصفيحات مشعر تنبؤي جيد للتنبؤ بوجود دوالي المري لدى مرضى تشمع الكبد

السؤال البحثي

هل يمكن اعتماد تعداد الصفيحات و الكريات البيض مشعر تنبؤي جيد للكشف عن دوالي المري لدى مرضى التشمع

مكان الدراسة

الشعبة الهضمية و شعبة الاسعاف في مشفى الاسد و المواساة الجامعيين في دمشق

معايير الاشتمال

مرضى التشمع ايا كان سببه الذين تتراوح اعمارهم بين 15 و 85

التصميم الدراسي

دراسة مستقبلية مقطعية عرضية prospective study

مراحل العمل

بعد جمع البيانات المتعلقة بمرضى تشمع الد بالفترة المحددة اعلاه التي تشمل تعداد الصفيحات بالميليمتر المكعب

و تعداد الكريات البيض كرية بالميليمتر المكعب

و من ثم إجراء تنظير هضمي علوي لتحديد وجود دوالي مري و بناء على موجودات التنظير تم تقسيم المرضى إلى مجموعتين مجموعة لديها دوالي مري و أخرى ليس لديها

ومن ثم تحديد القيمة المعيارية لتعداد الصفيحات و تعداد الكريات البيض التي توافقت مع وجود دوالي المري

النتائج المتوقعة بالاعتماد على دراسات عالمية مشابهة من المتوقع ان يكون الصفيحات و نقص الكريات مشعر تنبؤي لوجود دوالي مري لدى مرضى تشمع الكبد

تحليل البيانات

و ملىء استبيان الخاص اثناء متابعة السجلات ثم سيتم تحليل النتائج باستخدام يتم باستخدام برنامج spss

جداول و مخطاطات بيانية لحساب المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري و الوسيط و النسبة المئوية

يتم استخدام اختبار لمقارنة المتغيرات المستمرة و اختبار كاي مربع لحساب الاختلاف في تكرار المتغيرات الاسمية

الدراسات الاحصائية

سيتم اجراء الدراسات الاحصائية من خلال spss و سيتم اعتبار جميع قيم p برنامج

الاقل من خلال 0.05

ذات قيمه احصائية بالنسبة للمتغيرات الكمية و سيتم حساب المتوسط الحسابي و الانحراف المعياري ثم سيتم استخدام الاختبار t اما بالنسبة للمتغيرات الكيفية سيتم حساب النسبة المئويةو استخدام اختبار

Chi_square

الاعتبارات الأخلاقية

تقتضي اخلاقيات البحث العلمي احترام حقوق الاخرين و ارائهم و كرامتهم سواء كانوا من الزملاء الباحثين او المستهدفين من البحث و تتبنى اخلاقيات البحث العلمي عامة قيمتي العمل الايجابي و تجنب الضرر و هاتان القيمتان يجب ان تكونا ركيزتان خلال عملية البحث

في بحثنا سيتم شرح كامل الدراسة للمرضى المشاركين او ذويهم في حال عدم التمكن من التواصل مع المريض لاسباب طبية سيتم اخذ موافقة مستنيرة مكتوبة و سيتم احترام خصوصيات المريض و سرية كل ما يتعلق بالمعلومات الخاصة بهم

الاستبيان

سوف يتم ملئ الاستبيان التالي بناء على معلومات المريض

اسم المريض			
عمر المرض			
جنس المريض			
رقم الاضبارة			
سبب تشمع الكبد			
تعداد الكريات البيض بالدم			
تعداد الصفيحات بالدم			
اعتلال دماغي كبدي			
حبن			
بيلروبين (mg/dl)			
INR			
البومين (g/dl)			
نتائج التنظير الهضمي	يوجد دوالي مري	نعم	لا

معايير الاستبعاد :

مرضى النزف الهضمي العلوي عند القبول

المرضى المعالجين سابقا بالربط او التصليب

المرضى المجرى لهم TIPS او جراحة لتدبير توتر وريد الباب

المرضى الذين يتناولون حاصرات بيتا كوقاية اولية من نزف دوالي المري

تقييم المرضى

اجري لمرضى التشمع تقييم سريري و مخبري و بعد ذلك اجري لهم تنظير هضمي علوي بحثا عن وجود دوالي مري

التقييم السريري

العمر

الجنس

الوزن

الطول

اللون اليرقاني

الحبن

الاعتلال الدماغي الكبدي

التقييم المخبري

تعداد الكريات البيض (1000/mm^3) WBC

الخضاب Hb (غ/دل)

TBبيلروبين المصل الكلي (مع/دل)

INR

الالبومين (غ/دل)

تعداد الصفيحات (1000/mm^3)

اخرى: تم اجراء تنظير هضمي علوي للمرضى في عينة الدراسة

الطريقة الإحصائية المستخدمة:

تم إجراء الحسابات للبحث باستخدام برنامج SPSS الإصدارة 13.0.

تتضمن أنواع الاختبارات:

1- الإحصاءات الوصفية: وتتضمن وصفاً للمتغيرات الإحصائية المحسوبة والمستخدمة في الجدول التالي وهي العدد والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري.

2- نتائج اختبار Tستيودنت: ونجد في هذا النوع من الجداول (قيمة المحسوبة) وهي القيمة االتي من المفترض مقارنتها مع قيمة نظرية توجد في الجداول الإحصائية ووفق درجات الحرية المذكورة في الجدول نفسه، ونجد أيضاً عموداً يحتوي على الفروقات في المتوسط الحسابي وفي الانحراف العياري وفي الخطأ المعياري، وجميع هذه الفروقات بالإضافة إلى قيمة المحسوبة تستخدم لحساب (قيمة مستوى الدلالة) التي عادة ماتسمى في الكتب الإحصائية أو بـ P-value، وقد تسمى في الكتب والبرامج الأخرى بالدلالة او significance، وهي عبارة عن احتمال تساوي المتوسطات. والحقل الذي يحتوي على قيمة مستوى الدلالة هو الحقل الأساس في تقرير وجود فروق دالة بين المتوسطين المدروسين أم لا، فعندما نعتمد مستوى الثقة 95% (وهذا هو المستوى الذي عادة ما يأخذ به الإحصائيين والباحثون)، فإننا ننظر في قيمة مستوى الدالة هذا، فإذا كان يساوي أو أقل من 0.05 فإننا نقرر عدم تحقق الفرضية (فرضية العدم، أي عدم وجود فروق دالة إحصائياً)، ونقرر وجود الفرق الإحصائية والعكس بالعكس.

3-منحني ROC:

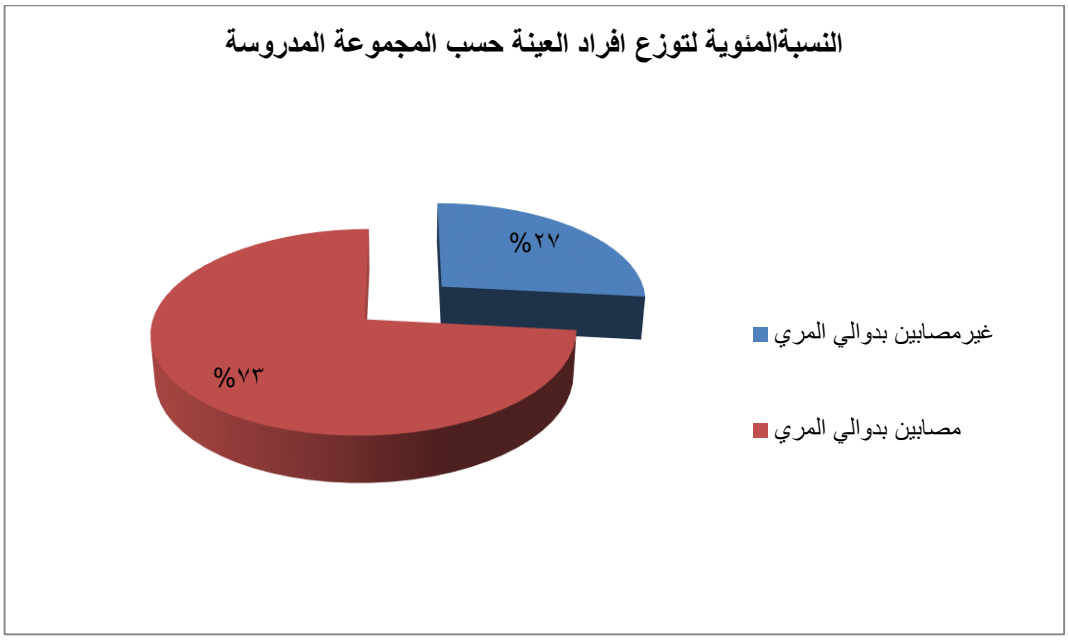
وهو عبارة عن منحني يتم رسمه بناءً على احتمال تمثيل قيم كمية (نسبة تعداد الصفيحات على قطر الطحال مثلاً) ومتغير اسمي بفئتين من مثل نعم/ لا، مصاب/ غير مصاب، يوجد/ لا يوجد، ويفيد هذا المنحني في حساب المساحة الواقعة تحته لدراسة احتمال أن تعبر القيم المدروسة عن المتغير الإسمي المدروس ويفيد أيضاً في تحديد النقطة الفصلة المثلى التي يمكن اعتبار القيم عندها ممثلة أم لا، ومساحة المنطقة الواقعة تحت منحني ROC عبارة عن قيمة تتراوح بين 0 و1 وعندما تساوي هذه القيمة 0.5 وذلك يعني أن لا علاقة للقيم المدروسة بالمتغير الأسمي المدروس أما إذا كانت قريبة من القيمة 0 أو القيمة 1 فذلك يعني أن القيم تمثل المتغير التابع تمثيلاً صحيحاً وتميز بين فئتي المتغير الإسمي وتختلف القيمة 0 عن القيمة 1 في حساسية القيم ونوعيتها (الإيجابية الحقيقية عند الاقتراب من الواحد الصحيح والسلبية الحقيقية عند اقترابها من القيمة0، وينتج عن حساب المساحة المذكورة قيمة مستوى الدلالة فإذا كانت هذه القيمة أصغر من 0.05 فإنه يمكن اعتبار القيم تميز تمييزاً جيداً بين فئتي المتغير الإسمي إذا كنا نريد أن نقرر عند مستوى الثقة 95%.

ويتبع هذا المنحني عادةً قيم محسوبة للحساسية والنوعية لاختيار القيمة المعيارية المثلى التي تحقق الحساسية العالية والنوعية العالية معاً.

عرض نتائج الدراسة

1- توزع عينة البحث وفقا للمجموعة المدروسة

الاصابة بدوالي المري	العدد	النسبة المئوية
غيرمصابين بدوالي المري	24	26.7
مصابين بدوالي المري	66	73.3
الاجمالي	90	100.0



ومنه نلاحظ أن 26,7% في عينة البحث كانوا غير مصابين بدوالي المري بينما 72,2% كانوا مصابين بدوالي المري هي عينة البحث البالغة 90 مريض مشفى الأسد و المواساة الجامعي

2- نتائج الاستقصاء عن سبب تشمع الكبد في عينة البحث وفقا للمجموعة المدروسة

السبب	غيرمصابين بدوالي المري		مصابين بدوالي المري	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
التهاب الكبدc	2	18.2%	9	81.8%
التهاب الكبدb	10	31.3%	22	68.8%
مجهول السبب	6	26.1%	17	73.9%
nash	0	.0%	4	100.0%
قصور قلب	4	66.7%	2	33.3%
اسباب مناعية ذاتية	2	20.0%	8	80.0%
اسباب كحولية	0	.0%	4	100.0%
الاجمالي	24	26.7%	66	73.3%

إنَ الالتهاب الكبد B احتل المرتبة الأولى في أسباب تشمع الكبد في عينة بحثنا بينما السبب الكحولي و NASH الأقل جميع الكحولين في عينة البحث كان لديهم دوالي مري نازحة أو مع إمكانية عالية للنزف .

و 66,7% من مرضى قصور القلب كانوا غير مصابين بدوالي المري بينما 33,3% منهم وجد لديهم دوالي مري

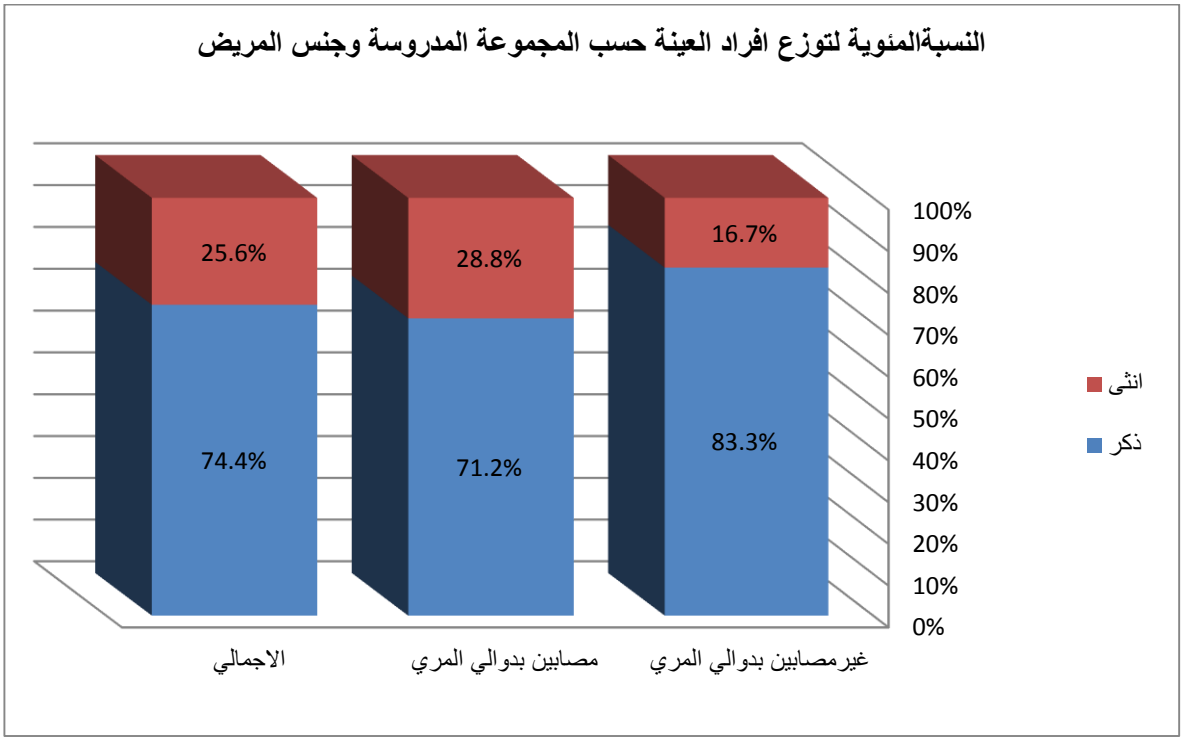
3- جدول يبين العلاقة بين درجة التشمع و مع child pugh و اهبة الدوالي للنزف في العينة المدروسة

		child	العدد
علامات مؤهبة للنزف	لا يوجد	A	12
		B	16
		C	8
	يوجد	A	9
		B	34
		C	11

إن المرضى ذوي التصنيف B وC وفق childpugh كانت أهبة الدوالي للنزف لديهم عالية مقارنة بمن تم تصينفهم ب A وفق هذا المشعر.

4- توزع عينة البحث وفقا للمجموعة المدروسة و جنس المريض

الاصابة بدوالي المري	ذكر		انثى		الاجمالي	
	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية	العدد	النسبة المئوية
غيرمصابين بدوالي المري	20	83.3%	4	16.7%	24	100.0%
مصابين بدوالي المري	47	71.2%	19	28.8%	66	100.0%
الاجمالي	67	74.4%	23	25.6%	90	100.0%



إن 74,7% من المرضى من عينة البحث كانوا من الذكور بينما 25,6% كانوا من الإناث و 83,2% من الذكور الغير المصابين بدوالي المري بينما 16,7% كانوا من الإناث ، و بالمثل 71,2% من إجمالي المرضى المصابين بالدوالي كانوا من الذكور و 28,8% من المرضى كانوا من إناثاً .

5- المتوسط الحسابي لاعمار المرضى بالسنوات في عينة البحث وفقا للمجموعة المدروسة

		العدد	ادنى قيمة	اعلى قيمة	المتوسط
العمر	غيرمصابين بدوالي المري	24	31	82	61
	مصابين بدوالي المري	66	19	85	57
	الاجمالي	90	19	85	58

إن أعمار المرضى الغير مصابين بدوالي المري كانت تتراوح بين 31سنة و 82 سنة بمتوسط 61 سنة .

وبين 19 و 85 سنة للمرضى المصابين بدوالي المري بمتوسط 57 سنة .

مما يدل أنه لا يوجد فروق ذات أهمية بين العينتين

6- نتائج قياس المتغيرات الدموية لدى مرضي عينة البحث

			الاصابة بدوالي المري	
			غيرمصابين بدوالي المري	مصابين بدوالي المري
العمر		المتوسط	61	57
الجنس	ذكر	المتوسط	62	57
	انثى	المتوسط	54	55
تعداد الكريات البيض		المتوسط	8.7	5.4
تعداد الصفيحات		المتوسط	169	120
رقم الخضاب		المتوسط	10.8	10.6

	الاصابة بدوالي المري	العدد	المتوسط
تعداد الكريات البيض	غيرمصابين بدوالي المري	24	8.650
	مصابين بدوالي المري	66	5.432
تعداد الصفيحات	غيرمصابين بدوالي المري	24	169.04
	مصابين بدوالي المري	66	120.48
رقم الخضاب	غيرمصابين بدوالي المري	24	10.817
	مصابين بدوالي المري	66	10.641

و أن المتوسط تعداد الكريات البيض لدى المرضى الغير مصابين بدوالي المري كان 8,7 × 1000 كرية في الميليمتر المكعب .

وكان متوسط تعداد الكريات البيض 5,4 لدى المرضى المصابين بدوالي الدوالي .

بينما كان متوسط تعداد الصفيحات لدى المرضى الغير المصابين بدوالي المري 169 صفيحة بالميلمتر مكعب و 120 صفيحة بالملمتر مكعب لدى المرضى المصابين بدوالي المري ، وكان متوسط رقم الخضاب 10.8 للمرضى غير المصابين بين الدوالي المري و 10,6 للمرضى المصابين بدوالي المري بدون فروق مهمة .

7- جدول يبين الحد الادنى و الحد الاعلى و المتوسط و اللانحراف لكل من المتغيرات الدموية المقاسة في عينة البحث

تعداد الكريات البيض	غيرمصابين بدوالي المري	العدد	24	0.000
		ادنى قيمة	2.8	
		اعلى قيمة	20.0	
		المتوسط	8.7	
		الانحراف المعياري	4.4	
	مصابين بدوالي المري	العدد	66	
		ادنى قيمة	1.7	
		اعلى قيمة	10.8	
		المتوسط	5.4	
		الانحراف المعياري	2.4	
تعداد الصفيحات	غيرمصابين بدوالي المري	العدد	24	0.000
		ادنى قيمة	45	
		اعلى قيمة	250	
		المتوسط	169	
		الانحراف المعياري	55	
	مصابين بدوالي المري	العدد	66	
		ادنى قيمة	14	
		اعلى قيمة	249	
		المتوسط	120	
		الانحراف المعياري	61	
رقم الخضاب	غيرمصابين بدوالي المري	العدد	24	0.842
		ادنى قيمة	7.5	
		اعلى قيمة	13.4	
		المتوسط	10.8	
		الانحراف المعياري	2.0	
	مصابين بدوالي المري	العدد	66	
		ادنى قيمة	6.5	
		اعلى قيمة	14.8	
		المتوسط	10.6	
		الانحراف المعياري	2.5	

8- دراسة تأثير المجموعة المدروسة على القيم كل من المتغيرات الدموية المقاسة في عينة البحث

تم اجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط كل من المتغيرات الدموية المقاسة بين مجموعة المرضى المصابين بدوالي المري و مجموعة المرضى غير المصابين بدوالي المري في عينة البحث كما يلي :

نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة

الجدول يبين اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط كل من المتغيرات الدموية المقاسة بين مجموعة المرضى المصابين بدوالي مري و مجموعة المرضى غير المصابين بدوالي مري في عينة البحث

	المحسوبةt	درجات الحرية	فروق المتوسط	الخطأ المعياري	مستوى المعنوية	الفروق
تعداد الكريات البيض	4.429	88	3.2182	.7267	0.000	توجد فروق
تعداد الصفيحات	3.403	88	48.557	14.271	0.001	توجد فروق
رقم الخضاب	0.314	88	.1758	.5606	0.755	لا توجد فروق

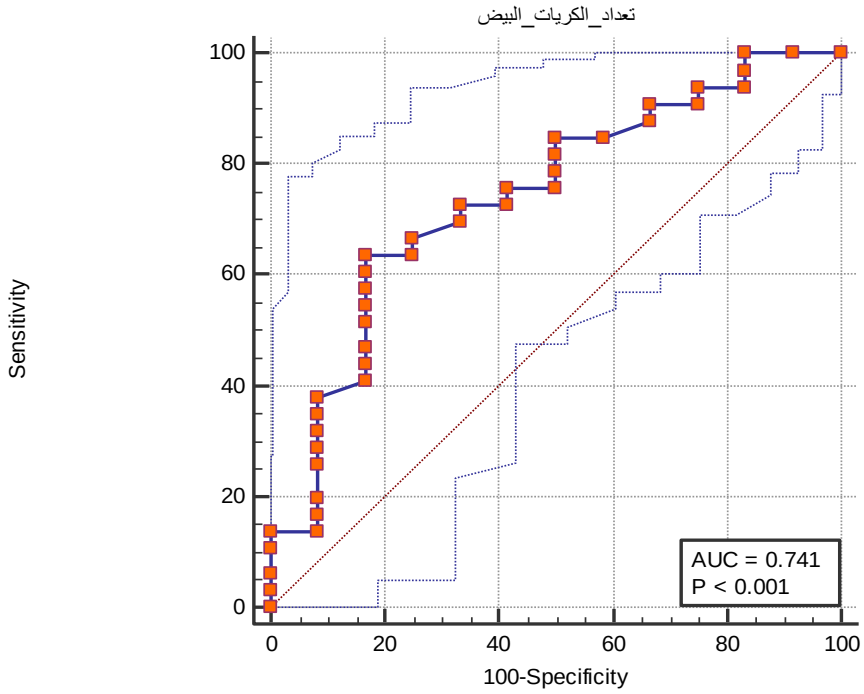
يبين الجول اعلاه ان قيمة P.VALUE اصغر بكثير من القيمة 0.05 بالنسبة لعدد الصفيحات plt (1000/مم^3) أي انه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة احصائية في متوسط قيم عدد الصفيحات بين مجموعة المرضى المصابين بدوالي المري و مجموعة المرضى غير المصابين بدوالي مري في عينة البحث و بما ان الاشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين سالبة نستنتج ان قيم عدد الصفيحات في مجموعة المرضى غير المصابين بدوالي المري في عينة البحث

اما بالنسبة لتركيز هيموغلوبين الدم فيلاحظ ان قيمة مستوى الدلالة اكبر بكثير من القيمة 0.05 أي انه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة احصائية في متوسط كل من المتغيرات الدموية المعنية بين مجموعة المرضى المصابين بدوالي مري و مجموعة المرضى غير المصابين بدوالي المري في عينة البحث

يبين الجدول اعلاه ان قيمة P.VALUE اصغر بكثير من القيمة 0.05 بالنسبة لعدد الصفيحات أي انه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة احصائية في متوسط قيم عدد الكريات البيض بين مجموعة المرضى المصابين بدوالي المري و مجموعة المرضى غير المصابين بدوالي مري في عينة البحث و بما ان الاشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين سالبة نستنتج ان قيم عدد الصفيحات في مجموعة المرضى غير المصابين بدوالي المري في عينة البحث

9- دراسة العلاقة بين قيم تعداد الكريات البيض و الاصابة بدوالي المري في عينات البحث

تم رسم مخطط منحني roce لدراسة العلاقة بين تعداد الكريات البيض و الاصابة بدوالي المري



ثم تم حساب المساحة تحت المنحني

	Area under the ROC curve (AUC)
0.741	Area under the ROC curve (AUC)
0.0599	Standard Error [a]
0.0001	Significance level P (Area=0.5)

المساحة تحت المنحني جيدة

و تم حساب الحساسية و النوعية لعدة مقادير من تعداد الكريات البيض و ذلك اعتمادا على قيم التعداد في كل من مجموعة المرضى المصابين و غير المصابين بدوالي المري في عينة البحث فكان ما يلي

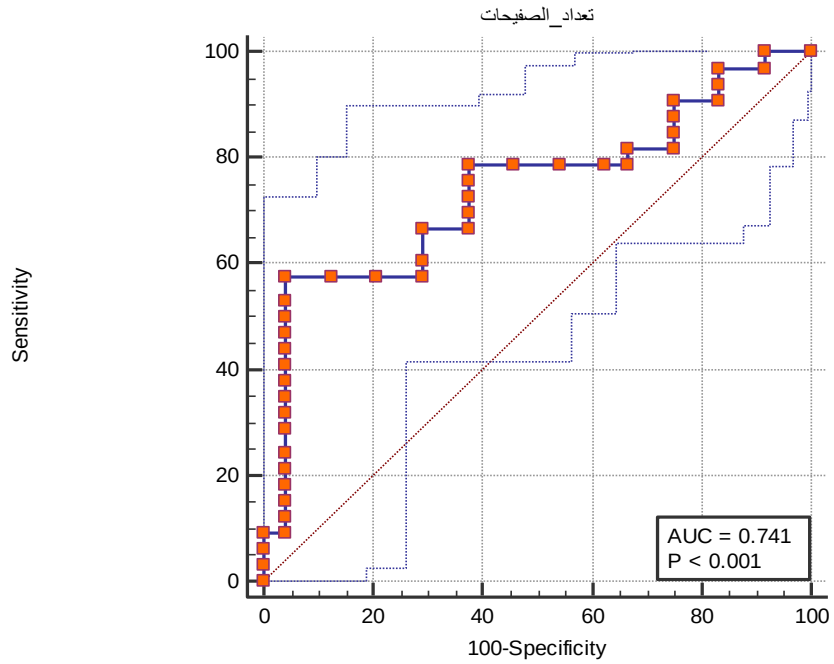
تعداد_الكريات_البيض	**Variable**
الاصابة_بدوالي_المري	**Classification variable**
90	**Sample size**
66 (73.33%)	**Positive group** [a]
24 (26.67%)	**Negative group** [b]

	0.4697	**Youden index J**
أصغر من 5800 القيم المثلى	≤5.8	**Associated criterion**
	63.64	**Sensitivity**
	83.33	**Specificity**

Specificity	Sensitivity	Criterion
100	0	<1.7
100	3.03	≤1.7
100	6.06	≤2.2
100	10.61	≤2.4
100	13.64	≤2.7
91.67	13.64	≤2.8
91.67	16.67	≤3
91.67	19.7	≤3.1
91.67	25.76	≤3.5
91.67	28.79	≤3.6
91.67	31.82	≤3.9
91.67	34.85	≤4
91.67	37.88	≤4.2
83.33	40.91	≤4.3
83.33	43.94	≤4.4
83.33	46.97	≤4.6
83.33	51.52	≤4.7
83.33	54.55	≤4.8
83.33	57.58	≤5.4
83.33	60.61	≤5.5
83.33	63.64	≤5.8
75	63.64	≤6.2
75	66.67	≤6.4
66.67	69.7	≤6.7
66.67	72.73	≤7.1
58.33	72.73	≤7.3
58.33	75.76	≤7.5
50	75.76	≤7.7
50	78.79	≤7.9
50	81.82	≤8
50	84.85	≤8.2
41.67	84.85	≤8.4
33.33	87.88	≤8.5
33.33	90.91	≤8.6
25	90.91	≤8.7
25	93.94	≤9
16.67	93.94	≤9.4
16.67	96.97	≤9.7
16.67	100	≤10.8
8.33	100	≤13.8
0	100	≤20

10- دراسة العلاقة بين قيم تعداد الصفيحات و الاصابة بدوالي المري في عينات البحث

تم رسم مخطط منحني roce لدراسة العلاقة بين تعداد الصفيحات و الاصابة بدوالي المري



ثم تم حساب المساحة تحت المنحني

		Area under the ROC curve (AUC)
جيدة	المساحة تحت المنحني	0.741	Area under the ROC curve (AUC)
		0.0553	Standard Error [a]
		<0.0001	Significance level P (Area=0.5)

و تم حساب الحساسية و النوعية لعدة مقادير من تعداد الصفيحات و ذلك اعتمادا على قيم التعداد في كل من مجموعة المرضى المصابين و غير المصابين بدوالي المري في عينة البحث فكان ما يلي

ROC curve

تعداد_الصفيحات	**Variable**
الاصابة_بدوالي_المري	**Classification variable**
90	**Sample size**
66 (73.33%)	**Positive group** [a]
24 (26.67%)	**Negative group** [b]

0.5341	**Youden index J**
≤105	**Associated criterion**
57.58	**Sensitivity**
95.83	**Specificity**

أصغر من10500

Specificity	Sensitivity	Criterion
100	0	<14
100	3.03	≤14
100	6.06	≤25
100	9.09	≤38
95.83	9.09	≤45
95.83	12.12	≤50
95.83	15.15	≤63
95.83	18.18	≤65
95.83	21.21	≤73
95.83	24.24	≤77
95.83	28.79	≤87
95.83	31.82	≤88
95.83	34.85	≤89
95.83	37.88	≤91
95.83	40.91	≤94
95.83	43.94	≤97
95.83	46.97	≤100
95.83	50	≤103
95.83	53.03	≤104
95.83	57.58	≤105
87.5	57.58	≤106
79.17	57.58	≤109
70.83	57.58	≤114
70.83	60.61	≤121
70.83	66.67	≤125
62.5	66.67	≤136
62.5	69.7	≤152
62.5	72.73	≤160
62.5	75.76	≤161
62.5	78.79	≤166
54.17	78.79	≤175
45.83	78.79	≤180
37.5	78.79	≤185
33.33	78.79	≤188
33.33	81.82	≤190
25	81.82	≤192
25	84.85	≤194
25	87.88	≤195
25	90.91	≤214
16.67	90.91	≤225
16.67	93.94	≤227
16.67	96.97	≤238
8.33	96.97	≤240
8.33	100	≤249
0	100	≤250

المقارنة مع الدراسة المصرية

اجريت الدراسة في جامعة عين شمس شملت 120 مريض تشمع

المتغير	الدراسة المصرية		دراستنا	
	وجود دوالي	عدم وجود دوالي	وجود دوالي	عدو وجود دوالي
العمر	52	42	57	61
التعداد الصفيحات	76	212	120	169
الكريات البيض	4.6	4.9	5.4	8.7
القيمة المعيارية لتعداد الكريات البيض	3.5		5.8	
	الحساسية %80	النوعية %52	الحساسية %63	النوعية %83
القيمة المعيارية لتعداد الصفيحات	130		105	
	الحساسية %80	النوعية %90	الحساسية %57	النوعية %95

[27]

بالمقارنة مع دراستنا إن متوسط العمر لدى مرضى الدوالي 52 سنة في الدراسة المصرية و57 سنة في دراستنا وكان متوسط تعداد الكريات البيض في الدراسة المصرية 4600 كرية في مليمتر مكعب و 5400 في دراستنا .

بينما القيمة المعيارية في الدراسة المصرية 3,5 بحساسية 80% و نوعية 52% مقارنة ب5,8 في دراستنا بحساسية 62% ونوعية 83% و بالنسبة للصفيحات 130بحساسية 80% ونوعية 90% في الدراسة المصرية و 105بحساسية 57% و نوعية 95% في دراستنا .

المقارنة مع الدراسة السنغافورية

اجريت الدراسة في مشفى سنغافورة العام على 200 مريض تشمع

المتغير	الدراسة السنغافورية		دراستنا	
القيمة المعيارية لتعداد الكريات البيض	4		5.8	
	الحساسية %80	النوعية %52	الحساسية %63	النوعية %83
القيمة المعيارية لتعداد الصفيحات	150		105	
	الحساسية %80	النوعية %90	الحساسية %57	النوعية %95

[28]

بالمقارنة مع دراستنا إن القيمة المعيارية في الدراسة السينغافورية 4 كحسياسية 80% ونوعية 52% و 5,8كحساسية و 63% و نوعية 83% في دراستنا .

بينما القيمة المعيارية لتعداد الصفيحات 105 في دراستنا كحساسية 57% و نوعية 95% و بالنسبة للدراسة السنغافورية

بلغت القيمة المعيارية لتعداد الصفيحات 150 كحساسية 80% و نوعية 90% .

المناقشة

اجريت الدراسة على 90 مريض تشمع منهم 66 مريض لديه دوالي مري و 24 ليس لديهم دوالي مري تبين الدراسة ان قيمة مستوى الدلالة اصغر بكثير من القيمة 0.05 أي انه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة احصائية في متوسط تعداد الصفيحات و كذلك الامر في متوسط تعداد الكريات البيض بين مجموعة المرضى المصابين في دوالي المري و مجموعة المرضى غير المصبين في دوالي المري في عينة البحث

و مما سبق المساحة تحت المنحني كانت قريبة من 0.741 ومنه ان درجة تمييز تعداد الكريات البيض بدوالي المري كانت جيدة في عينة البحث و ان افضل تناسب بين الحساسية و النوعية كان عند قيمة اصغر او يساوي 5800 كرية يالميلي متر المكعب بقيمة حساسية 63.64% و نوعية 83.33% و بالتالي يمكن اعتماد الرقم 5800 كرية بالميلي متر المكعب قيمة معيارية لتعداد الكريات البيض كإنذار للإصابة بدوالي المري في عينة البحث و بالتالي نجد انه عند مرضى التشمع نجري تعداد الكريات البيض لهم فاذا كان اصغر او يساوي 5800 كرية بالميلي متر المكعب فان امكانية ان يكون لديهم دوالي مري كبيرة

و في ما يمثل العلاقة بين الصفيحات و الاصابة بدوالي المري تبين ان المسافة تحت المنحني قريبة من 0.741 ومنه درجة تمييز تعداد الصفيحات بدوالي المري جيدا و ان افضل تناسب بين الحساسية و النوعية كان عند قيمة اصغر او يسواوي 105000 صفيحة بالميلي متر المكعب و منه نستنتج انه يمكن ان نحدد القيمة 105000 صفيحة بالميلي متر المكعب كقيمة معيارية لتعداد الصفيحات كانذار للاصابة بدوالي المري في عينة البحث

نستنتج انه عند مرضى التشمعو نجري لهم تعداد الصفيحات فاذا كان التعداد اصغر اة يساوي 105000 صفيحة بالميلي متر المكعب فامكانية ان يكون لديهم دوالي مري كبيرة بحساسية بلغت 57.58% و نوعية 95.83% حسب دراستنا مع التحفظ على الاختلاف بين القيمة المعيارية لتعداد الصفيحات و الكريات البيض بين دراستنا و الدراسات المقارنة ربما بسبب اختلاف عدد المرضى

النصائح

1-لابد من إجراء تنظير هضمي علوي للمرضى بشكل دوري كل 1-2 سنة عند وجود دوالي مري كل 2-3 سنوات في حال عدم وجودها .

2- يتوجب إجراء تعداد الكريات البيض و الصفيحات بشكل دوري كل شهرين على سبيل المثال و عند ملاحظة نقص تعداد الصفيحات دون 105 ×1000 بالنسبة للصفيحات ودون 5800كرية بالنسبة للكريات البيض يتبع مباشرة بتنظير هضمي علوي دون الانتظار لموعد إجراء التنظير الهضمي العلوي المنصوح به دورياً أي قبل 3 سنوات بالنسبة للمرضى الذين أجري لهم تنظير سابق دون وجود دوالي مري .

المراجع

1-Charles C. J. Carpenter, Joseph Loscalzo, Robert C. Griggs and Thomas E. Andreoli :Cecil-Essentials of medicine sixth edition. Saunders (January 1, 2004);2004.409-411

2-Friedman SL.Hepatic fibrosis.Schiff ER,Sorrel MF,Maddery WC,eds.Schiff's diseases of the liver.8th ed.Philadelphia,Pa;Lippincott-Raven;1999.371-85

3-Dirchwolf MPodhorzer A ,MarinoM,et al.Immune dysfunction in cirrhosis ;distinct cytokines phenotypes according to cirrhosis severity.cytokine.2016 Jan.77;14-25.

4- Feldman.M, Lawrence.L ,Sleisenger.L and Fordtrans, :Ninth edition , Gastrointcshnal And Liver Disease 2010;71-35

5- Stephen C. Hauser:Mayo clinic Gastroenterology and Hepatology Third Edition .2008;Informa Healthcare; 3 edition

6- Nicholas J. Talley : Pracfical Gastroenter ology and Hepatology Liver and Biliary Disease.2010;Wiley-Blackwell; Har/Psc edition

7- Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, et al. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, anal classification by a working group sponsored by the World Health Organization. J Clin Pathol 1978;31:395

8- Fauerholdt L, Schlichting P, Christensen E, et al. Conversion *of* micronodular cirrhosis . Hepatology 1983; 3:928

9- Rockey DC, Weisiger RA: Endothelin induced contractility of stellate cells from normal and cirrhotic rat liver: Implications for regulation *of portal* pressure and resistance. Hepatology 1996; 24:233-240

10- Kumar S, Sarr MG, Kamath PS: Mesenteric venous thrombosis. N EngI J Med 2001; 345:1683-1688

11--.. Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Skandalakis PN, et al: Hepatic surgical anatomy. Surg Clin North Am 2004; 84:413-435.

12- Rutkauskas S, Gedrimas V, Pundzius J, et al: Clinical and anatomical basis for the classification of the structural parts of liver. Medicina (Kaunas, Lithuania) 2006; 42:98-106.

13- Deshpande RR, Heaton ND, Rela M: Surgical anatomy of segmental liver transplantation. Br J Surg 2002; 89:1078-1 088

14-.. Gupta T, Chen L, Groszmann R: Pathophysiology of portal hypertension. Baillieres Clin Gastroenterol 1997; 11:203-219.

15--. Vianna A, Hayes PC, Moscoso G: Normal venous circulation of the gastroesophageal junction. A route to understanding

varices. Gastroenterology 1987; 93:876-889.

16--. Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, et al, Portal hemodynamics

patients With gastric varices. A study in 230 patients with esophageal

and/or gastric varices asing portal vein

catheterization. Gastroenterology 1988; 95:434-440

17- ltzchak Y, Glickman MG: Duodenal varices in extrahepatic portal

Obstruction. Radiology 1988;95:434-440

18-Watanabe K, Kimura K, Matsutani S, et al. Portal hemodynamics in patients with gastric varices A study in 230 patients with esophageal and/or gastric varices using portal

.vein catheterization. Gastroenterology 1988; 95: 434-440

19- Dilawari JB, Chawla YK: Spontaneous (natural) splenoadrenorenal shunts in extrahepatic portal venous obstruction: A series of 20 cases. Gut 1987: 28:198-2000.

20 - Grace ND, Groszmann RJ, Garcia - Tsao G, et al : Portal hypertension .and variceal bleeding: An AASLD Single Topic .Symposium Hepatology 1998; 28:868-880

21-de Franchis R: Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodolog y of diagnosis and therapy in portal hypertension J .Hepatol 2005; 43:167-176

22--.. Beppu K, Inoquachi K, Koyanagi N, et al: Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. Gastrointest Endosc 1981; 27:213-218.

23- The North Italian Endoscopic Club (NIEC) for the Study and Treatment of Esophageal Varices : Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. N Engl J Med 1988; 319:983-989.

24-peck-rado savljevic M.Hypersplenis. Eur J Gastroerterol Hepatol . 2001;13:317-23 [pubMed] [Google scholar] [reflist]

25- peck-radosavljevic . thrombocytopenia in liver disease . canj Gsastroenterol . 2000;13 (supplD) : 6Od. [PubMed] [Google scholar] [Reflist]

26- AsterRH . Pooling of Plateletsin the spleen : Role in the pathogenesis of hypersplenic thrombocytopenia Jclin Invest .1966;45:645-57 [PMC free article] [PubMed Google Scolar] [Ref list]

27-Cytopenia As A predictor of oesophageal varices In patient with liver cirrhosis Ain shams –University –study -2010

28-The correlation between cytopenia and Esophageal varices in patients with liver liver cirrhosis.Singapore study. Med Jmalaysia Vol59 No5 2004 .