وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية – كلية التربية
قسم علوم الحياة

دراسة تأثير حصى المرارة على مستويات بعض المعايير الدمية في دم المصابين بحصى المرارة

بحث مقدم الى قسم علوم الحياة كجزء من متطلبات نيل درجة البكالوريوس في قسم علوم الحياة

من قبل الطالبة
هدى باسم حسين

إشراف
د. هناء عناية ماهود

1439هـ 2018م

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿فَلْيَنظُرِ الإنسان مِمَّ خُلِقَ خُلِقَ مِن مَّآءٍ دَافِقٍ يَخْرُجُ مِن بَيْنِ الصلب والترآئب﴾

صدق الله العلي العظيم

سورة الطارق الآية :5-7

الإهـــداء

إلى الذين أذهب الله عنهم الرجس وطهرهم تطهيرا

النبي المختار وآله الاطهار

الى من حصد الأشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم

أبـــــــــــــــي ... وامي

الى القلوب الطاهرة والنفوس البريئة الى رياحين حياتي ...أخوتي

الى الذين بذلوا كل جهدٍ وعطاء لكي اصل الى هذه اللحظة ...اساتذتي الكرام

الشكر و الامتنان

الحمـد لله رب العـالمين ، و الصـلاة والسـلام علـى سـيد المرسـلين محمـد المصطفى صلى الله عليه و آله وسلم.

أَحمد الله وأشكره الذي أعانني ووفقني لإتمام هذا البحث حمدا كثيرا يليق بجلاله وعظيم سلطانه وجليل عطائه وأنعامه.

يطيب لي أن أتقدَّم بالشكر الجزيل واجل الاحترام وعظيم الامتنان الى الاستاذة (هناء عناية ماهود) التي لم تتأخر في مساعدتي ، و بذل الجهد و النصح والإرشاد في إنجاز هذا البحث ، فلها مني جزيل الشكر و الامتنان وجزاها الله عنّي كل خير.

وأَخص بجزيل الشكر و العرفان كل من اشعل شمعه في درب عملي ، وإلى من وقف على المنابر وأعطى حصيلة فكره لينير دربنا الى الأَساتذة الكرام ، وأَخيراً أُقدم شكري إلى كل من غمرني برعايته وسؤاله وقدم لي نصحا أو رأياً أو توجيهاً ، فجزاهم الله عني جميعا خير الجزاء وآخر دعوانا أن الحمد لله رب العالمين والصلاة والسلام على سيدنا محمد وآله الطيبين الطاهرين ..

المقدمة

المرارة

المرارة هي حُويصلة مُجوّفة كمثريّة الشكل، تقع في الجانب الأيمن أسفل الكبد، وظيفتها تخزين العصارة الصفراء التي تفرزها الكبد وتركيزها قبل إفرازها إلى الأمعاء الدقيقة. تمرّ هذه العصارة الصفراء من الكبد عبر القناتين الكبديتين اليمنى واليسرى، ثمّ تتّحدان لتُكوّنا القناة الصفراوية الكبدية العامة. تتّحد القناة الصفراوية الكبدية العامة مع القناة الصفراوية المرارية التي تصدر عن عنق المرارة مكوّنتين القناة الصفراويّة العامّة، ومن خلالها تخرج العصارة الصفراء إلى الأمعاء الدقيقة، ووظيفة المرارة تخزين العصارة الصفراء، ويتم إفرازها عندما يدخل القناة الهضمية طعامٌ دهنيٌّ؛ حيث تساعد العصارة الصفراء على هضم المادة الدهنيّة وأيضاً على التخلّص من البيليروبين الناتج عن تكسّر خلايا الدم الحمراء 1.

تُصاب المرارة بأمراض عديدة يُمكن أن تُؤثّر على وظيفتها، ممّا يؤدي إلى علاج الأعراض والمشاكل التي قد تنتج عنها عن طريق استئصالها. من الأمراض التي يُمكن أن تُصاب بها المرارة 5:

حصى المرارة: من المُمكن أن تتكوّن حصوات في المرارة من المواد التي تكون في العصارة الصفراء مثل: الكولسترول، والأملاح، والكالسيوم، والتي تؤدّي بدورها إلى سدّ مجرى العصارة الصفراء. التهاب المرارة: يمكن أن يكون حادّاً أو مزمناً، نتيجة الحصوات أو ورم يسدّ مجرى العصارة الصفراء مما يؤدّي إلى ركودها وتكاثر البكتيريا فيها وبالتالي التهاب المرارة. حصوات في القنوات الصفراوية: حيث يُمكن أن تَنزلق حصوات المرارة إلى عُنق المرارة أو القنوات الصفراويّة ممّا يؤدّي إلى التهابها 3.

انفجار المرارة: إذا تمّ إهمال أعراض المرارة قد يُؤدّي ذلك إلى انفجار المرارة، وإذا لم تُشخّص أمراض المرارة ولم يتم استئصالها قد يؤدّي انفجارها إلى عَواقب وخيمة تُهدّد حياة المريض؛ حيث إنّ نسبة وفيات انفجار المرارة قد تصل إلى 30%. خراج في المرارة: نتيجة تراكم الصديد من التهاب حاصل في المرارة، والصديد هو مجموعة خلايا ميّتة وبكتيريا وخلايا دم بيضاء 2.

سـرطان المـرارة: علـى الـرّغم مـن نـدرة حدوثـه إلا أنّ عـدم علاجـه يُمكـن أن يـؤدّي إلـى انتشـار السرطان إلى الأعضاء المجاورة؛ حيث ينتقل السرطان من السطح الداخلي للمرارة إلى السطح الخـارجي، ثـمّ إلـى الأعضـاء التـي تُجـاور المرارة، وتَحـدثُ أعراضٌ تشبه أعراض التهاب المرارة الحاد.

غرغرينا في المرارة: أي عضو في الجسم لا يعمل يضمحلّ تلقائياً، وهذا يحدث أيضاً في حال توقّف المرارة عن العمل بسبب نقص التروية الدموية لها نتيجة التهاب أو مرض السكّري أو أيّ مَرض يُعيق مجرى الدم.

مرض المرارة دون وجود حصى:

وهنا يُعاني المريض من أعراض حصى المرارة لكن دون وجود حصوات في المرارة، وهنا يحصل عطل في عضلات المرارة أو الصمامات فلا تعمل بشكلٍ فعّال. تكلّس جدار المرارة هي حالةٌ نادرةٌ من أمراض المرارة ومُعظم الحالات تكون بسبب تحصّي المرارة.[7] حصوات المرارة إلـى جانـب التهـاب المـرارة تُعـدّ إصـابة المـرارة بالحَصـوات مـن أكثـر الأمـراض التـي تُصـيب المرارة.[4] الأسباب التي تؤدّي إلى تكوّن حصوات المرارة غير معروفة تماماً حتى الآن؛ الأطباء يعتقدون أنّ احتواء العصارة الصفراء على كميّةٍ كبيرة من الكولسترول تؤدّي إلى تكوّن حصوات المرارة، أو أنّ العصارة الصفراء تحتوي على كميّةٍ كبيرة من البيليروبين، أو أنّ المرارة لا تفرّغ العصارة الصفراء بطريقة صحيحة أو كاملة. هناك أنواع مختلفة من الحصوات التي قد تتكوّن في المـرارة منهـا: حصـوات الكولسـترول ولونهـا أصـفر وهـي الأكثـر شـيوعاً، وحصـوات الصـبغات السوداء وهي ذات لون بني داكن أو أسود وتشمل في تركيبها البيليروبين، والحصوات المُختلطة. هناك عدة أمور تؤدّي إلى زيادة احتمال إصابة الشخص بحصوات المرارة منها:[8,9] الإناث عـادةً يُصـبن بحصـوات المـرارة بنسـبة أكبـر مـن الـذكور؛ لأنّ هرمـون الإسـتروجين يرفـع نسـبة الكولسترول.[10] السمنة المفرطة. العادات الغذائيّة السّيئة كتناول القليل من الألياف والكثير من الأطعمة الدهنية. النقصان السّريع والمفاجئ في الوزن. إذا كان هناك أفراد في العائلة عانوا من حَصوات المرارة. تناول الأدوية التي تحتوي على الإستروجين كالأدوية الهرمونيّة. أعراض حصى المرارة هناك أعراض كثيرة قد يشكو منها الشّخص المصاب بحصوات المرارة، منها:[11]

١ ألم شديد في الجهة اليمنى العلوية من البطن أو منتصف البطن، ويُمكن أن يصاب المَريض بألمٍ في الظهر أو الكتف الأيمن.

غثيان وشعور دائم برغبة في التقيّؤ.

تعب وإرهاق عام للجسم.

ارتفاع درجة حرارة الجسم.

اصفرار بياض العين والجلد.

سوء هضم وعدم القدرة على تحمّل الطعام خاصّةً الدهني.

تشخيص حصى المرارة يكون تشخيص الحصى من خلال الفحص السّريري اعتماداً على الآلام التي يَشعر بها المريض، ويلجأ الطبيب إلى التّحليل المخبريّ للدّم ثم سونار البطن الذي يكشف عن انتفاخ القناة المراريّة ووجود حصوات فيها. [3] مضاعفات حصى المرارة إذا لم تُعالج حصى المرارة فإنّه من المُمكن أن تُسبّب مضاعفات للمريض، منها:[5]

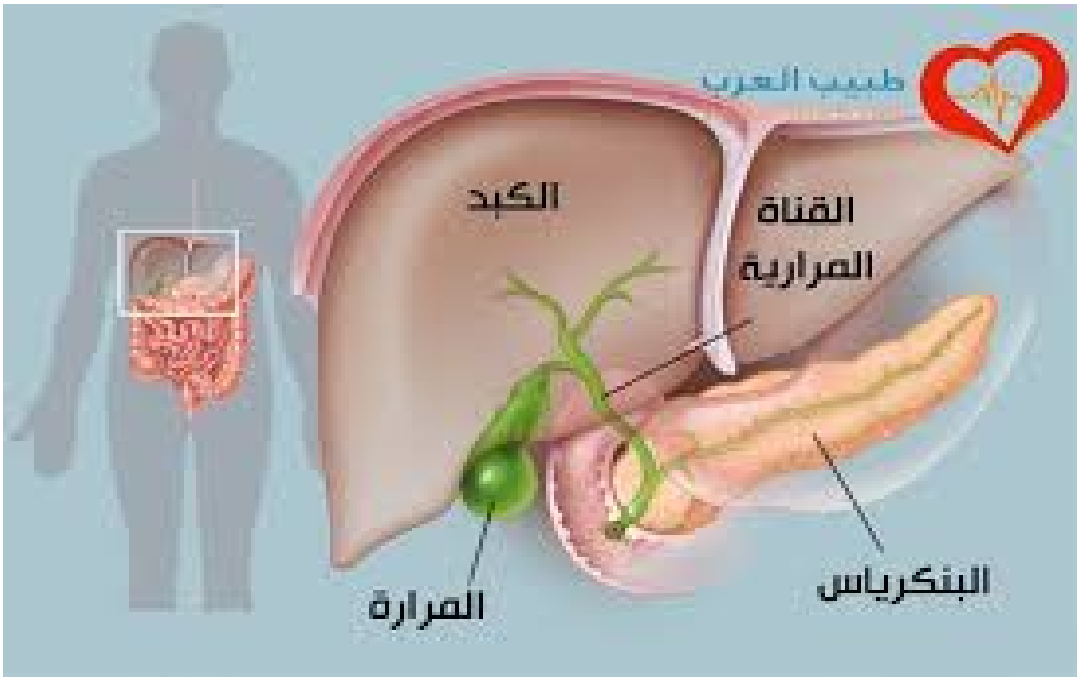
المغص المراري: هو عبارة عن ألم يُصيب المنطقة اليمنى من البطن، وأحياناً يمتدّ إلى الظَّهر أيضاً في المنطقة، وهذا العرض يُصيب الفرد فجأة، ويكون نتيجة تواجد حصوة صغيرة تسدّ مجرى انسياب العصارة في المرارة وتُعيق حركتها، وهذا يُسبّب انقباضاً في عضلات المرارة، وينتج عن هذا الانقباض الألم الشّديد الذي يشعر به الفرد، وأحياناً يَشعر المصاب بالحاجة إلى التقيؤ.

انسداد القناة الصفراويّة: هو الانسِداد الحاصل في قنوات المرارة، وذلك لأنّ الانسداد يمنع العصارة الصّفراء من الجريان، وبالتّالي رجوعها إلى الكبد ثمّ إلى مجرى الدم؛ فتصبغ الجلد باللّون الأصفر وخاصّةً بياض العين لأنها تحتوي على مادة البيليروبين، وتخرج مع البول فيكون غامق اللّون، وعدم وصولها إلى الأمعاء يمنعها عن القيام بوظيفتها القائمة على امتصاص الدّهون والفيتامينات الذائبة في الدهون ويخرج البراز فاتح اللون أو بلون الصلصال؛ لأنّ المادة الملوّنة للبراز وهي البيليروبين لن تصل للأمعاء لأنها تكون ذائبةً في العصارة الصفراء.

انفجار المرارة: يعدّ انفجار المرارة أمراً خطيراً لما يُسبّبه من ألمٍ شديد والتهابات، وشللٍ عام في الأمعاء وتسمّم، وهنا يجب العمل على استئصال المرارة بسرعة لأنّها تُهدّد حياة صاحبها.[3]

علاج حصى المرارة عادة، الأشخاص المصابون بحصى المرارة لكن دون أعراض مرضيّة يلجأ الأطباء إلى مراقبة حالتهم ومتابعتها من غير تدخل جراحيّ، أما في حال حصوات المرارة التي تصاحبها أعراض مرضية؛ فالحل الأمثل هو إجراء عملية جراحية لاستئصال المرارة، وبعد العمليّة من الضروري تناول أطعمة قليلة المحتوى الدهني لفترة مؤقتة، وهناك أدوية يُمكن للمريض أن يتناولها لمدّةٍ لا تقلّ عن سنتين لكنّها غير فعّالة، ويُمكن بعد التوقف عن تناولها أن تعود الحصوات.[9] التهاب المرارة هو أحد المشاكل التي يُمكن أن تحصُل بسبب الحصى المراريّة التي تسدّ القناة الصفراويّة، فتمنع خروج العصارة إلى الأمعاء، فتتجمّع حول الحصى المُستقرّة في القناة فتلتهب، وبالتّالي ينتقل الالتهاب من القناة إلى المرارة، ويكون هذا الالتهاب إمّا حادّاً فيشعر المريض بأعراضه كأن يشعر بألمٍ شديد ومفاجئ في البطن، أو يَكون مُزمناً، فتنتفخ المرارة مدّةً طويلةً فتتصلّب جدرانها، ويُمكن أن يُسبّب انسداد القنوات الصفراء لأيّ سبب التهاب المرارة، ويُمكن أن يؤدّي التهاب المرارة إلى نتائج وخيمة قد تهدّد حياة المريض؛ كأن تنفجر المرارة.[2] أعراض التهاب المرارة تتلخّص أعراض التهاب المرارة فيما يأتي:[6] آلام شديدة في منطقة البطن التي قد تمتدّ للكتف الأيمن أو إلى منطقة الظهر، وتزداد سوءاً بعد تناول الوجبات الدّسمة والمشبعة بالدّهون، أو عند التّنفس بعمق. الحُمّى، والتقيّؤ، والقشعريرة، وعسر الهضم، وغازات مفرطة. اصفرار الجلد وبياض العين. تشخيص التهاب المرارة تتشابه حالة تشخيص التهاب المرارة وحصى المرارة، يعتمد الطبيب بشكل رئيسيّ على الأعراض المرضيّة والفحص السريري، ثمّ تحليل الدم لمعرفة عدد خلايا الدم البيضاء لأنّ ارتفاعها يدل على وجود التهاب، والموجات فوق الصوتية التي تظهر مدى انتفاخ المرارة وتجمّع السّوائل نتيجة الالتهاب حول المرارة أو في مجراها، إضافةً إلى تصوير المرارة عبر السونار أو صورة أشعة لمنطقة البطن أو عن طريق صورة مقطعية، ويجب أن تخضع الإناث إلى فحص الحمل؛ لأنّ أعراض المرارة المُلتهبة قد تتشابه مع أعراض الحمل. مضاعفات التهاب المرارة إذا لم تُعالج المرارة عند التهابها، فإنّها قد تُسبّب مضاعفاتٍ عديدة بعضها قد تُشكّل تهديداً على حياة الإنسان، منها:[4] موت خلايا المرارة ثم انفجارها؛ ويُعدّ انفجار المرارة أمراً خطيراً؛ حيث يُمكن أن تؤدّي إلى التهاب

الصفاق ثم تسمم الدم، وتنفجر المرارة عند 10–15% من حالات أمراض المرارة.[١٨] قد يؤدّي التهاب المرارة إلى انتقال الالتهاب إلى العصارة الصفراء، مما يؤدي إلى تشكّل الصديد وتجمّعه حول المرارة، وتَجمّع الصديد يؤدّي إلى تشكّل أعراض أشدّ في حدّتها مثل حرارة عالية وألم شديد في البطن .تشكّل ناسور بين المرارة والقناة الهضمية خاصّةً منطقة الإثني عشر، ممّا يؤدّي إلى انتقال الحصوات المراريّة إلى الأمعاء الدقيقة، الذي يؤدي بدوره إلى انسداد الأمعاء، وقد يؤدّي إلى شلل الأمعاء.[3] علاج التهاب المرارة العلاج يعتمد على حدّة الحالة والمُضاعفات التي يُعاني منها المريض بسبب التهاب المرارة. بشكل عام العلاج المَبدئي لالتهاب المرارة هو إعطاء المريض سوائل عن طريق الوريد، والانتباه على نسب أملاح الجسم؛ لأنّ أيّ اختلالٍ فيها يُشكّل خطورةً على حياة المريض، وإعطائه المُسكّنات، والمضادات الحيوية عن طريق الوريد، وإذا كان المريض يستفرغ بكثرة يُمكن للطّبيب أن يصفَ دواءً مضاداً للاستفراغ، وإذا كان التهاب المرارة غير خطير يُمكن أن يَصف الطبيب مُسكّناتٍ ومضادّات حيوية يَستطيع المريض أخذها في البيت، ثمّ يَلجأ الطبيب إلى استئصال المرارة.[8] التّأقلم مع استئصال المرارة بعد استئصال المرارة يُعاني المرضى من إخراج إسهال رخو ومليء بالسوائل، بسبب إفراز العصارة الصفراء مباشرةً من الكبد الذي يستمر بإفراز العصارة الصفراء حتى بعد استئصال المرارة إلى الأمعاء الدقيقة؛ لأنّ المرارة كانت تركز العصارة الصفراء وتخزّنها إلى حين إفرازها إلى الأمعاء الدقيقة. بعد إزالة المرارة تُفرز العُصارة الصفراء بشكل أكبر كميّات الطعام الدهني التي يتناولها الفرد؛ فعندما يتناول الفرد بعد إزالة المرارة كميّات كبيرة من الطعام الدهنيّ يسبّب ذلك غازات وانتفاخ في البطن وإسهال. يشار إلى أنّه ليس هنالك نظام غذائي مُعيّن يجب على الفرد الالتزام فيه بعد إزالة المرارة، لكن تناول وجبات قليلة المحتوى الدهني يمكنها أن تُساعد في التقليل من الإسهال والغازات، وبالطبع زيادة تناول الألياف، ويجب تناول كميّاتٍ أصغر وتوزيعها على فتراتٍ أكثر.(6)



طريقة العمل:

شملت هذه الدراسة (65)شخصا تتراوح أعمارهم بين (55 –27)عاما من المرضى الذين يعانون من التهاب المرارة الحاد .

سحب عينات من الدم الوريدي لكل من مجموعة السيطرة والمرضى باستعمال محاقن طبية نبيذة سعة (10ml) تم وضع(5ml) من الدم في انابيب اختبار حاوية على مادة التخثر لغرض الاختبارات الدمية ، ووضع (5ml) من الدم في أنابيب اختبار خالية من مادة مانع التخثر لغرض الاختبارات الهرمونية ثم ترك الدم في درجة حرارة الغرفة لمدة (20) دقيقة بعدها فصل مصل الدم باستعمال جهاز الطرد المركزي Centrifuge وبسرعة (3000) دورة/دقيقة ولمدة (10) دقائق، وبعدها تم سحب المصل Serum باستخدام الماصة الدقيقة micropipette، وضع مصل الدم الذي فصل في أنابيب اختبار لغرض اجراء الاختبارات الهرمونية.

النتائج والمناقشة

مستويات الهرمونات (الثايروكسين وهرمون محفز الدرقية وهرمون النمو)

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وكما هو مبين في الجدول (1) إلى وجود انخفاض معنوي(($P<0.05$في مستوى هرمون T4 في مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة . في حين أشارت النتائج إلى عدم وجود فرق معنوي في مستوى هرمون محفز الدرقية في مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة. ويلاحظ من الجدول نفسه حدوث ارتفاع معنوي(($P<0.05$ في مستوى هرمون النمو في مجموعة المرضى مقارنة السيطرة.

جدول (1): مقارنة مستويات هرمونات الثايروكسين وهرمون محفز الدرقية وهرمون النمو لدى مرضى حصى المرارة مع الأصحاء

الهرمونات	مجموعة السيطرة N=25	مجموعة المرضى N=65	L.S.D
الثايروكسين nm/L	88.53	76.92	2.5
هرمون محفز الدرقية ulu/mL	1.45	1.69	o.23
هرمون النمو ng/mL	0.25	2.12	1.1

كما بين الجدول (1) عدم وجود فروق معنوية ($P<0.05$) في تركيز الهيموكلوبين ومكداس الدم ومعدل ترسيبكريات الدم الحمر لمجموعة المرضى مقارنة مع مجموعة السيطرة .

بينما لوحظ ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في التعداد الكلي لكريات الدم البيض لمجموعة المرضى

جدول (2) يبين بعض المعايير الفسلجية للدم.

العينات	تركيز الهيموكلوبينHb	مكداس الدم Pcv	التعداد الكلي لكريات الدم البيض	معدل ترسيب كريات الدم الحمرESR
مجموعة السيطرة	**13.12**	**41.8**	**5.22**	**5.00**
مجموعة المرضى	**13.0**	**40.8**	**6.75**	**4.98**
L.S.D	**o.1**	**1.0**	**0.53**	**0.25**

وأشار Mendez-Sanchez (2006) إلى ارتفاع هرمون النمو عند مرضى حصى المرارة مقارنة بمجموعة السيطرة وهذا مايتفق مع الدراسة الحالية، ويذكر أن السمنة الزائدة يرجع سببها إلى زيادة في معدل الكولسترول في جميع أنحاء الجسم سواء كان ذلك من خلال استهلاك مواد غذائية غنية بالدهون أو من خلال زيادة تصنيع الجسم له مما قد يؤدي إلى التهاب الأنسجة الدهنية وهذا بدوره له تأثير كبير على الأنزيمات اللازمة لهضم الدهون ، كما أن هذا الالتهاب يؤثر أيضا على نظام الغدد الصم في إفرازاتها الهرمونية كهرمون النمو أشارت النتائج إلى وجود انخفاض كبير في مستوى هرمون الثايروكسين في مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة_. فقد أظهرت الدراسات وجود ارتباط بين الغدة الدرقية ومرضى حصى المرارة متمثلة بقصور الغدة الدرقية في إفراز هرموناتها لفشل الغدة الدرقية في توازن أيض الدهون وذلك يؤدي إلى التغير في مكونات الصفراء وبطء تدفقها (3) فضلاً عن ذلك فإن مستقبلات هرمون الثايروكسين

وهرمون محفز الدرقية تحدث خلل وظيفي في عضلة أودي العاصرة Sphincter oddi (2,1) وأن كلا من بطء تدفق الصفراء والخلل الوظيفي في عضلة أودي العاصرة تؤدي إلى تشكيل الحصى في المرارة (10). وجد أن ضعف امتصاص الأمعاء من الكولسترول يقع تحت سيطرة الغدة النخامية ويرجع السبب في ذلك إلى حد كبير لهرمون الثايروكسين فقد وجد بإعطاء العلاج يرفع مستوى هرمون الثايروكسين فيزيد ذلك من تحفيز الأمعاء على امتصاص الكولسترول

وبينت النتائج حدوث ارتفاع كبير في مستوى هرمون النمو في مجموعة المرضى مقارنة بمجموعة السيطرة وأشار Mendez-Sanchez (6) إلى ارتفاع هرمون النمو عند مرضى حصى المرارة مقارنة بمجموعة السيطرة وهذا مايتفق مع الدراسة الحالية، ويذكر أن السمنة الزائدة يرجع سببها إلى زيادة في معدل الكولسترول في جميع أنحاء الجسم سواء كان ذلك من خلال استهلاك مواد غذائية غنية بالدهون أو من خلال زيادة تصنيع الجسم له مما قد يؤدي إلى التهاب الأنسجة الدهنية وهذا بدوره له تأثير كبير على الأنزيمات اللازمة لهضم الدهون ، كما أن هذا الالتهاب يؤثر أيضا على نظام الغدد الصم في إفرازاتها الهرمونية كهرمون النمو الذي يقوم بدوره بالتأثير على إفرازات الغدة الدرقية (2,11)

ويمكن تفسير عدم وجود فروق معنوية في تركيز الهيموكلين ومكداس الدم ومعدل ترسيب كريات الدم الحمر للمرضى مقارنة بالأصحاء على ان المرض لا يؤثر على كرية الدم الحمراء ولا على مستوى الهيموكلوبينوقد يعزى عدم تغير مكداس الدم الى عدم تأثر هرمون الارثروبيوتين وهو المسؤول عن تكوين كرية الدم الحمراء في نخاع العظم (2)

المصادر :

1-**Afify, M. ; Samy, N. and Hashim, M.** (2012). Assessment of Biochemical Changes among Egyptian Women with Increased Body Weight. Nat. res. Cent., Cairo, Egypt.

2-**Alan, R. and Gaby, M.** (2009). Nutritional Approaches to Prevention and Treatment of Gallstones. Alternative Med. Rev.; 14(3) :258-267.

3-**Bates, S. and Myers, M.** (2004). The role of leptin->STAT3 signaling in neuroendocrine function: an integrative perspective. J Mol Med., 82: 12–20.

4-**Brennan, A. and Mantzoros, C.** (2006). Drug Insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology-emerging clinical applications. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2 (6): 318–327.

5-**Chaurasia, N.A. ; Khand, F.D. ; Bhanger, M.I. and Leghari, M.H.** (2004). Surgical incidence of cholelithiasis in Hydarabad and adjoining areas (Pakistan). Pak. J. Med. Sci., 20:13-17.

6-**Choi, B. Y. and William, S.B.** (2012). Biliary tract disorders, gallbladder disorders and gallstone pancreatitis.J ACG, 31: 450-469.

7-**Conte, D. ; Fraquelli, M. ; Giunta, M. and Benedetta C.** (2011). Gallstones and Liver Disease: an Overview, J Gastrointestin Liver Dis, 20 (1) : 9-11

8-**Dayan, Y. ; Vilkin, A. and Niv, Y.** (2004). Gallbladder mucin plays a role in gallstone formation. Euro. J. Internal Med. 15(7): 411-414.

9-**Dray, X. ; Joy, F. and Reijasse, D.** (2007). Incidence , risk factors, and complications of cholelithiasis in patients with home parenteral nutrition. J Am Coll Surg, 204(1):13-21.

10-**Malik, A. ; Khan, A. ; Sheikh, U. ; Sheikh, S. ; Laghari, A. and Talpur, K.** (2008). Changing spectrum of gallstone disease: an experience of 23 cases less than 10 years of age. J Ayub Med Coll Abbottabad, 20(4): 34-36.

11- **Mittal, R. ; Jesudason, M. R. and · Nayak, S.** (2010). Selective histopathology in cholecystectomy for gallstone disease. Indian J Gastroenterol, 29(1):32-36.

12-**Walker, T. ; Hambleton, R. and Serjeant, G.** (2000). Gallstones in sickle cell disease: observations from The Jamaican Cohort study. J Pediatr 136:80-85.