Role of microlithiasis in idiopathic pancreatitis by microscopic examination of bile collected by ERCP technique

Dr .hsaan zezafon*
Dr. Hetham Yazage**
Dr. Nazer Mgahd Alahmad***

(Received 26 / 9 / 2019 Accepted 28 / 10 / 2019)

□ ABSTRACT □

Introduction: Microlithiasis diagnosed with microscopic examination of bile is an important reason for causing idiopathic pancreatitis, which justifies the need for endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography (ERCP) in these patients with a sample of bile for microscopic study, and put the diagnosis and treatment necessary in order to prevent the recurrence of subsequent episodes of pancreatitis, and their high mortality and hospitalization.
Aim: To identify the role of microlithiasis in idiopathic pancreatitis.
Methods: A descriptive study of a series of cases involved 11 patients including 6 males and 5 females have pancreatitis diagnosed by abdominal pain with elevated serum amylase / lipase more than three times the normal limit with or without radial markers consistent with pancreatitis on CT or US, and which we couldn't identify the reason of the disease in spite the traditional investigations. These patients were under gone ERCP and we collected a sample of bile during the procedure, and then studied under polarized microscopy after being centrifuged . The crystals of cholesterol monohydrate and calcium bilirubinate were considered the cause of idiopathic pancreatitis when their number was more than 5 crystals in the low magnification microscopic square.
Results: We found that 45.5% of the cases had more than 5 crystals in the low-magnification microscopic area by microscopic examination of the bile and therefore it is likely that these crystals are the cause of pancreatitis in these patients.
CONCLUSION: Microlithiasis are an important cause that can explain the occurrence of pancreatitis in a significant portion of patients whose conventional non-invasive laboratory and radiological diagnostic methods have failed to detect the cause of their pancreatitis.

Keywords: idiopathic pancreatitis, microscopic examination of the bile, microlithiasis.

* **Professor / Faculty of Medicine/Tishreen university/Lattakia/Syria.**
** **Professor/ Faculty of Medicine/Tishreen university/ Lattakia /Syria.**
*** **Postgraduate student/ Faculty of Medicine/Tishreen university/Lattakia/Syria.**

دور الحصيات الصفراوية الميكروية في التهاب البنكرياس مجهول السبب وذلك بالفحص المجهري للصفراء المستخرجة بتقنية الERCP

د حسان زيزفون [*]

د هيثم يازجي [**]

د. نذير مجاهد الأحمد [***]

(تاريخ الإيداع 26 / 9 / 2019. قُبِل للنشر في 28 / 10 /2019)

□ ملخّص □

الحصيات الصفراوية الميكروية المشخصة بالفحص المجهري للصفراء سبب مهم متهم في إحداث التهاب البنكرياس مجهول السبب ما يبرر ضرورة إجراء تصوير للطرق الصفراوية والبنكرياسية بالطريق الراجع ERCP عند هؤلاء المرضى لوضع التشخيص والمعالجة اللازمة بغية منع تكرار نوب التهاب بنكرياس لاحقة مع ما تحمله من نسبة استشفاء ومواتية عالية.

الهدف: التعرف على دور الحصيات الصفراوية الميكروية في التهاب البنكرياس مجهول السبب.

المواد والطرق: دراسة وصفية من نوع سلسلة حالات شملت 11 مريض منهم 6 ذكور و5 إناث مشخص لديهم التهاب بنكرياس بوجود ألم بطني مع ارتفاع أميلاز/ ليباز المصل أكثر من ثلاثة أضعاف الحد الطبيعي مع أو بدون وجود علامات شعاعية تتماشى مع التهاب بنكرياس على الطبقي المحوري للبطن، والذين لم تنجح الدراسة المخبرية والشعاعية الروتينية لديهم من وضع سبب التهاب البنكرياس، تم إجراء تصوير للطرق الصفراوية والبنكرياسية بالطريق الراجع ERCP لهؤلاء المرضى مع أخذ عينة صفراء ومن ثم دراستها تحت المجهر المستقطب بعد تثفيلها، واعتبرت بلورات مونوهيدرات الكوليسترول و بيلوروبينات الكالسيوم متهمة بإحداث التهاب البنكرياس عندما يزيد عددها عن 5 بلورات في الساحة المجهرية منخفضة التكبير.

النتائج: وجدنا أن 45.5% من الحالات لديها بالفحص المجهري للصفراء أكثر من 5 بلورات في الساحة المجهرية منخفضة التكبير وبالتالي يرجح أن هذه البلورات هي السبب في إحداث نوبة التهاب بنكرياس عند هؤلاء المرضى.

الخلاصة: تعتبر الحصيات الصفراوية الميكروية سبباً مهماً يمكن أن يفسر حدوث التهاب بنكرياس عند قسم مهم من المرضى الذين لم تفلح طرق التشخيص المخبرية والشعاعية التقليدية غير الغازية بكشف سبب التهاب البنكرياس لديهم.

الكلمات المفتاحية: التهاب بنكرياس مجهول السبب، الفحص المجهري للصفراء، الحصيات الصفراوية الميكروية.

[*] **1 أستاذ في أمراض جهاز الهضم، مستشفى تشرين الجامعي**

2 أستاذ في التشخيص المخبري، مستشفى تشرين الجامعي

3 دكتور في الطب البشري – طالب دراسات عليا في أمراض جهاز الهضم، مستشفى تشرين الجامعي

مقدمة:

يعرف التهاب البنكرياس بأنه حدثية التهابية في النسيج البنكرياسي يترافق عادةً مع ألم بطني شرسوفي شديد و ارتفاع بالتراكيز المصلية للخمائر البنكرياسية، ويكون السبب في غالبية الحالات الحصيات الصفراوية أو الكحولية ومع ذلك فإن الفهم الكامل للمسببات غير معروف حتى الآن[1].

يسمى التهاب البنكرياس مجهول السبب عندما تفشل القصة المرضية والفحص السريري والدراسة المخبرية والإيكوغرافي والطبقي المحوري للبطن بتحديد المسبب[2].

يحدث التهاب البنكرياس الحاد عند 5 إلى 35 من كل 100 ألف نسمة من السكان سنوياً، يمكن تحديد السبب عند حوالي 75 % من هؤلاء المرضى وبالتالي معالجتهم والحيلولة دون معاودة التهاب البنكرياس لديهم[3]، بيد أنه عند حوالي 25 % من المرضى لا يمكن تحديد السبب بالطرق التقليدية للتشخيص ما يعرضهم لإمكانية حدوث نوب لاحقة مع ما يحمله ذلك من خطورة الاستشفاء والمواتية، حيث يعتبر التهاب البنكرياس من الأسباب المهمة للاستشفاء في طب جهاز الهضم[4].

الجدول (1) أسباب التهاب البنكرياس

أسباب ميكانيكية	الحصيات الصفراوية، الأسكاريس، أورام البنكرياس ومجل فاتر، الرتوج قرب الحليمة، تضيق العفج، تضيق المجل.
أسباب سمية	ايتانول، ميتانول، سموم العقارب، الفوسفات العضوية.
أسباب استقلابية	فرط الشحم الثلاثي في المصل، فرط كلس الدم.
أسباب دوائية	ميترونيدازول، التيازيدات، السلفاسلازين، 5 أمينوسالسيليك أسيد، أزيثيوبرين، أستروجين، كالسيوم..
أسباب إنتانية	فيروسات(النكاف، التهاب الكبد ب، الإيدز، الحماق، الحلأ..)، الجراثيم (ميكوبلازما، ليبتوسبيرا، سالمونيلا، ليجونيلا)، الفطور(الرشاشيات)، الطفيليات(الأسكاريس، كريبتوسبيروسيز، توكسوبلاسموز)
أسباب رضية	رضوض نافذة على البطن، عمليات جراحية على البطن، عقب ERCP
أسباب خلقية	البنكرياس المنقسمة
أسباب وراثية	داء التليف الكيسي
أسباب وعائية	الإقفار الوعائي، التهابات الأوعية..
أسباب متفرقة	الحمل، زرع كلية، عوز ألفا 1 أنتي تريبسين.

يلخص الجدول (1) أسباب التهاب البنكرياس المعروفة، ويبقى2 إلى 30% [5,6,7] من التهاب البنكرياس مجهول السبب رغم الدراسة المخبرية التقليدية والدراسة الشعاعية بالصدى والطبقي المحوري (طرق التصوير الشعاعي غير الغازية) وذلك طبعاً بعد نفي قصة تناول أدوية أو سموم أو وجود إنتانات متهمة بإحداث التهاب بنكرياس، ونفي قصة رض بطني أو عمل جراحي أو وهط وعائي قبيل النوبة، وهنا يمكن أن نشك ب:

أ. التهاب البنكرياس الوراثي:

هناك توازن دقيق وضبط صارم لعمل الخمائر البنكرياسية عن طريق وجودها على شكل طلائع أنزيمات ضمن البنكرياس تتحول في العفج فقط إلى أنزيمات هاضمة فعالة ما يضمن حماية البنكرياس من الهضم الذاتي، عامل الدفاع الأول في الوقاية من تطور التهاب في البارنشيم البنكرياسي هو السيطرة على عمل التريبسين وذلك إما عبر منع تفعيله الباكر من تريبسينوجين إلى تريبسين فعال أو عبر تحطيمه وتثبيطه والتخلص منه (ضمن البنكرياس) قبل أن يحدث أذية بنكرياسية، يخضع هذا الضبط لتحكم عدة جينات ترمز ببتيدات ناظمة لعمل الخمائر البنكرياسية، مثل الجين سيرين بروتياز 1 (PRSS1) الذي يرمز التريبسين الموجبة التي تعد الخميرة الأهم المسؤولة عن تفعيل الخمائر البنكرياسية في لمعة العفج، والجين SPINK1 ، والجين CFTERحيث تؤدي الطفرات في هذه الجينات لاضطراب آليات حماية البنكرياس محدثةً التهاب بنكرياس عند هؤلاء المرضى[8].

ب. التهاب البنكرياس المناعي الذاتي:

قد يحدث نوبة التهاب بنكرياس في سياق التهاب البنكرياس المناعي الذاتي (AIP) والذي ازداد تشخيصه مؤخراً في اليابان بشكل خاص وبعض مناطق أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية وكوريا، عموماً يمكن أن يكون ال (AIP) بدئي أو مترافق مع اضطرابات المناعة الذاتية الأخرى مثل التهاب الطرق الصفراوية بال Igg4 وأمراض ال Igg4 الجهازية الأخرى[9,10]، الداء المعوي الالتهابي (IBD)، اضطرابات الغدد اللعابية المناعية الذاتية، التليف خلف البريتوان والتليف في المنصف وغيرها.

عموماً يجب الشك بالتهاب البنكرياس المناعي الذاتي عند مريض نوبة التهاب بنكرياس مع نقص وزن ويرقان و ضخامة بنكرياسية على الاستقصاءات الشعاعية مشابهاً التنشوءات، وارتفاع الIGg4 المصلي.

ت. الداء الزلاقي:

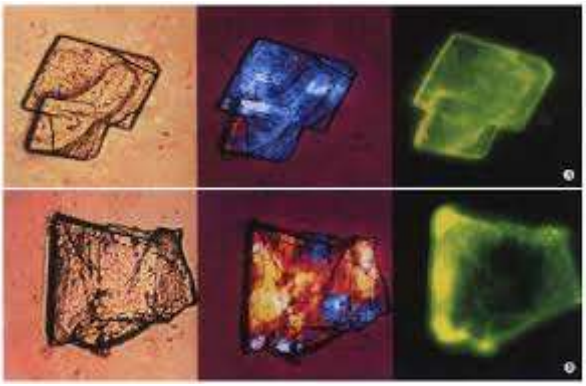
قد يكون الداء الزلاقي مسؤول عن نوبة التهاب البنكرياس في حالات نادرة وذلك بسبب تضيق الحليمة في سياق التهاب مخاطية العفج المزمن[11].

ث. عسر وظيفة معصرة أودي(SOD):

يشير هذا المصطلح إلى معنيين، الأول تضيق الحليمة التالي لأي سبب كان سواء نوبة التهاب بنكرياس سابقة أو مرور حصاة صفراوية أو رض أو إنتان، والثاني اضطراب في حركية معصرة أودي، الأمر الذي يؤدي في كلتا الحالتين إلى ارتفاع الضغط الأساسي في المعصرة وحدوث قلس صفراوي بنكرياسي حيث تتهم هذه الآلية بإنها مسؤولة عن 31 إلى 33% من حالات التهاب البنكرياس مجهول السبب وفق ما بينته عدة دراسات عالمية[12].

ج. الحصيات الصفراوية الميكروية:

وهي حصيات صغيرة في المرارة أو الشجرة الصفراوية بقطر 3ملم أو أقل لا تظهر بالصدى عبر جدار البطن، وتعني أيضاً وجود أعداد غير طبيعية من بعض العناصر مثل بلورات مونوهيدرات الكوليسترول، أو حبيبات بيلروبينات الكالسيوم أو حبيبات كربونات الكالسيوم بالفحص المجهري للصفراء[13]. الشكل(1)



الشكل (1) بلورات مونوهيدرات الكوليسترول

قد يكون تواجد هذه الحصيات في المرارة مكثف لدرجة أنها تشكل معلق صفراوي لزج يسمى الطمي الصفراوي biliary sludge يتحول الطمي الصفراوي في 15% من الحالات إلى حصيات صفراوية صريحة، ويعود تلقائياً إلى صفراء طبيعية عند نصف المرضى، بينما يبقى على شكل طمي صفراوي (معلق من الحصيات الميكروية المذكورة) عند 35% من المرضى الذين قد يطورون التهاب مرارة أو التهاب بنكرياس لاحقاً.

تعتبر بعض الدراسات الحصيات الميكروية مسؤولة عن قرابة 40% من مجمل حالات التهاب البنكرياس مجهول السبب.

اهمية البحث واهدافه:

أهمية البحث:

يجب تحديد سبب التهاب البنكرياس لمعالجة العامل المسبب ومنع تكرار النوب بالنتيجة ذلك أن التهاب البنكرياس سبب مهم لاستشفاء المرضى في طب جهاز الهضم ومسؤول عن العديد من الاختلاطات التي قد تكون خطيرة ومهددة للحياة مع نسبة مواتية تصل إلى 17% في حالات التهاب البنكرياس الشديد[14]، وتعتبر الحصيات الصفراوية الميكروية سبب مستبطن لالتهاب البنكرياس مجهول السبب عند نسبة مهمة من المرضى، لذا فإن تشخيص الحصيات الصفراوية الميكروية بالفحص المجهري للصفراء وتحري بلورات الكوليسترول أمر مهم ويجب أن يقود إلى المعالجة الناجحة سواء باستئصال المرارة أو خزع مصرة أودي أو إعطاء UDCA..

الهدف من البحث: التعرف على دور الحصيات الصفراوية الميكروية في التهاب البنكرياس مجهول السبب.

عينة البحث: المرضى المقبولون في الشعبة الهضمية في مستشفى تشرين الجامعي باللاذقية ومشخص لديهم التهاب بنكرياس بوجود ألم بطني مترافق مع ارتفاع قيم أميلاز أو ليباز المصل أكثر من ثلاثة أضعاف الحد الطبيعي و/ أو وجود علامات شعاعية لالتهاب بنكرياس على الطبقي المحوري للبطن.

المستبعدون من الدراسة : المرضى الذين لديهم ارتفاع كلس الدم، ارتفاع شحوم ثلاثية (أكثر من 1000 ملغ/دل)، أسباب ميكانيكية على الايكو أو الطبقي المحوري مثل الحصيات والأورام والطفيليات، قصة كحولية 60 غ يومياً عند النساء و80 غ يومياً عند الرجال، قصة تناول أدوية أو سموم أو وجود إنتانات متهمة بإحداث التهاب بنكرياس، قصة رض بطني أو عمل جراحي أو وهط وعائي قبيل النوبة.

طرائق البحث ومواده :

دراسة وصفية سلسة حالات أجريت في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية :شعبة أمراض جهاز الهضم في الفترة الممتدة بين أيلول 2018 وأيلول 2019 .

تم تقييم المرضى عند خضوعهم للإجراء وأخذ قصة مرضية مفصلة وتسجيل المعلومات المتعلّقة بما يلي :

العمر ،الجنس، التدخين، الكحولية، القصة الدوائية، قصة وجود انتانات أو سموم أو رض بطني حديث أو عمل جراحي(حديث على البطن، قصة استئصال مرارة سابقاً) أو وهط وعائي قبيل النوبة، فحص سريري شامل.

تم إجراء تحاليل مخبرية للمرضى قبل الإجراء تتضمن: أميلاز المصل مع أو بدون ليباز المصل، كلس المصل، الشحوم الثلاثية في المصل، خمائر الكبد.

أجري تصوير الطرق الصفراوية والبنكرياسية بالطريق الراجع لجميع المرضى الذين يحققون معايير الدخول في الدراسة مع أخذ عينة من الصفراء (5مل) ليصار إلى تثفيلها بسرعة 2000 دورة بالدقيقة مدة 10 دقائق، ثم قمنا بمد العينة المثفلة على شرائح زجاجية ومن ثم تغطيتها بسواتر زجاجية بعد التثبيت بواسطة بلسم كندا، تم فحص الشرائح تحت المجهر المستقطب، وتحدد بلورات الكوليسترول مونوهيدرات بكونها صفائح صغيرة معينية الشكل مسننة الزوايا تبدي انكسار مضاعف للضوء، وتحدد حبيبات بيلروبينات الكالسيوم بكونها حبيبات صغيرة ذات لون أحمر آجري مميز، على أن تحفظ العينة بدرجة حرارة الغرفة في حال لم يتم الفحص مباشرة.

ويعتبر الفحص إيجابياً في حال وجد أكثر من 5 بلورات في الساحة المجهرية منخفضة التكبير ، ويعتبر سلبياً بعد فحص 3 شرائح لا تحقق هذا الشرط.

تم تسجيل نتائج الERCP لجميع المرضى: قطر القناة الجامعة، صعوبة الإجراء (الحاجة لإجراء Pre Cut)، وجود أسباب ميكانيكية مثل الحصيات أو الطفيليات أو الأورام.

تمت متابعة المرضى خلال فترة الدراسة بعد إجراء خزع مصرة أودي وتسجيل حالات النكس والتعرض لنوبة التهاب بنكرياس معاودة.

تعاريف:

التهاب البنكرياس مجهول السبب: لا يوجد معايير متفق عليها لتسمية التهاب البنكرياس بأنه مجهول السبب ولكن عموماً تطلق التسمية بعد أن تفشل القصة المرضية والفحص السريري والدراسة المخبرية التقليدية والدراسة الشعاعية غير الغازية للبطن بتحديد المسبب ويشكل هؤلاء المرضى قرابة ربع مرضى التهاب البنكرياس عموماً.

الحصيات الصفراوية الميكروية: يشير هذا المصطلح إلى وجود حصيات في المرارة أو الشجرة الصفراوية بقطر 3ملم أو أقل لا تظهر بالصدى، ويشير أيضاً إلى وجود أعداد غير طبيعية من بعض العناصر مثل بلورات مونوهيدرات الكوليسترول، أوحبيبات بيلروبينات الكالسيوم أوحبيبات كربونات الكالسيوم بالفحص المجهري للصفراء.

الدراسة الاحصائية:

نوع الدراسة : Descriptive Study (case series)

1- استخدام قوانين الإحصاء الوصفي Description Statistical على المتغيرات المدروسة

المتوسطات والانحرافات المعيارية للمتغيرات الكمية quantitative

التكرارات والنسب المئوية للمتغيرات النوعية qualitative

اعتماد العرض البياني Graphs لتمثيل البيانات المدروسة

2- إحصاء استدلالي Inferential Statistical بالاعتماد على قوانين الإحصاء
اختبار Fisher exact لدراسة العلاقة بين المتغيرات الكيفية .
تعتبر النتائج هامة احصائياً مع p-value < 5%
اعتماد البرنامج IBM SPSS statistics(Version20) لحساب المعاملات الاحصائية وتحليل النتائج.

الـنتـائـج والمناقشة:

شملت عينة الدراسة 11مريضاً (6ذكور – 5اناث) ممن لديهم نوبة التهاب بنكرياس مشخص بوجود ألم بطن مترافق مع واحد او اكثر مما يلي (ارتفاع أميلاز أو ليباز المصل أكثر من ثلاثة أضعاف الطبيعي – وجود معطيات شعاعية على الطبقي المحوري تتماشى مع نوبة التهاب بنكرياس) المقبولين في شعبة امراض جهاز الهضم في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية 2018-2019 .
تراوحت أعمار مرضى عينة الدراسة بين 73-17سنة وبلغ واسط اعمارهم 53سنة .
بلغ عدد مرضى نوبة التهاب البنكرياس مع وجود بلورات دقيقة صفراوية 7 مريضاً بمعدل حدوث 63.6% .

الجدول (2) نتائج الفحص المجهري للصفراء

الفحص المجهري للصفراء	العدد	النسبة
عدم وجود بلورات	4	36.4%
وجود اكثر من 5 بلورات في الساحة المنخفضة التكبير	5	45.5%
وجود اقل من 5 بلورات في الساحة المنخفضة التكبير	2	18.2%

من الجدول (2) نلاحظ أن 45.5% من الحالات وجد لديها بالفحص المجهري للصفراء أكثر من 5 بلورات في الساحة المجهرية منخفضة التكبير مما يجعلها متهمة بكونها سبب حدوث التهاب البنكرياس عند هؤلاء المرضى.

الجدول (3) توزع عينة 11مريضاً حسب الجنس والفحص المجهري للصفراء المقبولين في شعبة أمراض جهاز الهضم في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية (2019 – 2018)

الفحص المجهري للصفراء / الجنس	عدم وجود بلورات	بلورات اقل من 5	بلورات اكثر من 5
ذكور	3(75%)	0 (0%)	3(60%)
اناث	1(25%)	2(100%)	2(40%)
المجموع	4	2	5

وكما هو مبين في الجدول (3) حيث تمت دراسة العلاقة بين الجنس والفحص المجهري للصفراء من خلال اختبار Fisher exact، ليتبين عدم وجود علاقة احصائية ما بين حدوث التهاب البنكرياس مجهول السبب مع وجود بلورات في الصفراء والجنس مع p–value=0.2 .

مع ملاحظة أن غالبية مرضى التهاب البنكرياس مجهول السبب مع بلورات أكثر من 5 في الساحة المنخفضة التكبيرهم من الذكور.

وفي إطار البحث درسنا العلاقة بين وجود بلورات كوليسترولية عند مرضى التهاب البنكرياس مجهول السبب والعمر كما هو مبين في الجدول(4)، حيث تمت دراسة العلاقة بينهما من خلال اختبار Fisher exact تبين عدم وجود علاقة احصائية ما بين حدوث التهاب البنكرياس مجهول السبب مع وجود بلورات في الصفراء والعمر مع p–value=0.8.

كما وبلغ متوسط أعمار المرضى والذين ظهر لديهم بلورات 9.6±50.7 سنة مقابل 7.6±50.2 سنة للمرضى بغياب البلورات. مع ملاحظة أن غالبية مرضى التهاب البنكرياس مجهول السبب مع بلورات أكثر من 5 في الساحة المنخفضة التكبير بعمر أكبر من 50 سنة.

جدول (4) توزع عينة 11مريضاً حسب الفئات العمرية والفحص المجهري للصفراء المقبولين في شعبة أمراض جهاز الهضم في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية (2019 – 2018)

الفحص المجهري للصفراء / الفئات العمرية(سنة)	عدم وجود بلورات	بلورات اقل من 5	بلورات اكثر من 5
اقل من 40	0(0%)	0(0%)	2(40%)
40 – 50	2(50%)	1(50%)	0(0%)
اكثر من 50	2(50%)	1(50%)	3(60%)
المجموع	4	2	5

وبدراسة العلاقة بين ارتفاع خمائر الكبد ووجود بلورات كوليسترولية عند مرضى التهاب البنكرياس مجهول السبب المدروسين، الجدول (5)، حيث تمت دراسة العلاقة بينهما من خلال اختبار Fisher exact تبين وجود علاقة احصائية ما بين حدوث التهاب البنكرياس مجهول السبب مع وجود بلورات في الصفراء وارتفاع خمائر الكبد مع p–value=0.01.

جدول (5) توزع عينة 11مريضاً حسب قيم خمائر الكبد (ALT,AST) والفحص المجهري للصفراء المقبولين في شعبة أمراض جهاز الهضم في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية (2019 – 2018)

الفحص المجهري للصفراء / خمائر الكبد	عدم وجود بلورات	بلورات اقل من 5	بلورات اكثر من 5
مرتفعة	3(75%)	2(100%)	0(0%)
طبيعية	1(25%)	0(0%)	5(100%)
المجموع	4	2	5

مع ملاحظة أن غالبية مرضى التهاب البنكرياس مجهول السبب مع بلورات أكثر من 5 في الساحة المنخفضة التكبير لم يحدث لديهم ارتفاع في خمائر الكبد مما قد يوجه لوجود سبب آخر لالتهاب البنكرياس مجهول السبب مثل تضييق وتليف مصرة أودي عند هؤلاء المرضى مثلاً.

جدول (6) توزع عينة 11 مريضاً حسب الحاجة لإجراء (Precut) والفحص المجهري للصفراء المقبولين في شعبة أمراض جهاز الهضم في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية (2019 – 2018)

الفحص المجهري للصفراء / Precut	عدم وجود بلورات	بلورات اقل من 5	بلورات اكثر من 5
نعم	**3(75%)**	**2(100%)**	**1(20%)**
لا	**1(25%)**	**0(0%)**	**4(80%)**
المجموع	**4**	**2**	**5**

قمنا بدراسة العلاقة بين صعوبة إجراء ERCP لمرضانا المدروسين من جهة ووجود بلورات من جهة ثانية كما هو مبين بالجدول (6)، حيث تمت دراسة العلاقة بينهما من خلال اختبار Fisher exact تبين وجود علاقة احصائية ما

بين حدوث التهاب البنكرياس مجهول السبب مع وجود بلورات في الصفراء والحاجة لإجراء (Precut) مع p-value=0.04.

مع ملاحظة أن المرضى الذين ليس لديهم بلورات كانت قثطرة مصرة أودي لديهم أصعب، ما دفعنا لإجراء الـ Precut مما قد يوجه لوجود سبب آخر لالتهاب البنكرياس مجهول السبب مثل تضييق وتليف مصرة أودي.

درسنا العلاقة بين توسع القناة الجامعة ووجود بلورات بفحص الصفراء المجهري كما هو مبين في الجدول (7)، حيث تمت دراسة العلاقة بينهما من خلال اختبار Fisher exact تبين عدم وجود علاقة احصائية ما بين حدوث التهاب البنكرياس مجهول السبب مع وجود بلورات في الصفراء وتوسع القناة الجامعة مع p-value=0.5.

مع ملاحظة أن المرضى الذين ليس لديهم بلورات كان لديهم توسع في القناة الجامعة مما قد يوجه لوجود سبب آخر لالتهاب البنكرياس مجهول السبب مثل تضييق وتليف مصرة أودي.

تمت دراسة العلاقة بين وجود التهاب بنكرياس مع بلورات واستئصال مرارة سابق أو عدمه من خلال اختبار Fisher exact تبين عدم وجود علاقة احصائية ما بين حدوث التهاب البنكرياس مجهول السبب مع وجود بلورات في الصفراء واستئصال المرارة مع p-value=0.1.

جدول (7) توزع عينة 11مريضاً حسب توسع القناة الجامعة والفحص المجهري للصفراء المقبولين في شعبة أمراض جهاز الهضم في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية (2019 - 2018)

الفحص المجهري للصفراء / توسع القناة الجامعة	عدم وجود بلورات	بلورات اقل من 5	بلورات اكثر من 5
نعم	2(50%)	1(50%)	1(20%)
لا	2(50%)	1(50%)	4(80%)
المجموع	4	2	5

جدول (8) توزع عينة 11مريضاً حسب استئصال المرارة والفحص المجهري للصفراء المقبولين في شعبة امراض جهاز الهضم في مشفى تشرين الجامعي في اللاذقية (2019 – 2018)

الفحص المجهري للصفراء / استئصال المرارة	عدم وجود بلورات	بلورات أقل من 5	بلورات أكثر من 5
نعم	2(50%)	0(0%)	0(0%)
لا	2(50%)	2(100%)	5(100%)
المجموع	4	2	5

تمت دراسة العلاقة بين وجود التهاب بنكرياس مع بلورات واستئصال مرارة سابق أو عدمه كما هو مبين في الجدول (8)، من خلال اختبار Fisher exact تبين عدم وجود علاقة احصائية ما بين حدوث التهاب البنكرياس مجهول السبب مع وجود بلورات في الصفراء واستئصال المرارة مع p-value=0.1.

مع ملاحظة أن المرضى الذين لديهم استئصال مرارة لم يوجد لديهم بلورات بالفحص المجهري للصفراء مما قد يوجه لوجود سبب آخر لالتهاب البنكرياس مجهول السبب.

دراسة تكرار النوب عند مرضى التهاب البنكرياس مجهول السبب:

من بين المرضى الأحد عشر المشمولين بالدراسة وخلال فترة دراستنا الممتدة على طيلة عام كامل قمنا بمتابعة المرضى و وجد مريض واحد فقط تكررت لديه نوبة التهاب بنكرياس بعد خزع مصرة أودي ولم يكن لديه بلورات أو ارتفاع بخمائر الكبد (ALT , AST) أو توسع قناة جامعة ولم يجرى له Precut ، كما وتم دراسة العلاقة ما بين حدوث التهاب البنكرياس مجهول السبب مع وجود بلورات في الصفراء وتكرار النوب ولم نلاحظ وجود علاقة ذات دلالة إحصائية مع p-value=0.3.

مما يدفع للبحث عن أسباب أخرى لالتهاب البنكرياس مجهول السبب قد تكون ذات صلة بالطفرات الوراثية أو الاضطرابات المناعية الذاتية.

المقارنة بالدراسات العالمية

الجدول(9) مقارنة الدراسة الحالية بالدراسات العالمية

الدراسة	العينة المدروسة	وجود البلورات بال%
الدراسة الحالية	11 مريض خلال عام واحد2018/2019	45.5% جميعهم غير مستأصلي المرارة
Madhukar Kaw في USA	126 مريض خلال عام 2002 أجري فحص الصفراء ل105 منهم(54 غير مستأصلي المرارة، 51 مستأصلي المرارة)	50%من المرضى غير مستأصلي المرارة غير موجودة عند المرضى مستأصلي المرارة (25,7%من مجمل المرضى المدروسين)
EMILIO ROS في اسبانيا	64مريض عام 1991 امتدت الدراسة على مدى 10 أعوام	%67
Sum P. Lee في USA	31مريض عام 1992 امتدت الدراسة على مدى 8 سنوات	%48
Pramod Kumar نيودلهي في الهند	نشرت عام 2007 درست 75مريض على امتداد ثماني سنوات	%13
VIVEK SARASWAT في نيودلهي في الهند	24مريض عام 2004	75% كان لديهم بلورة واحدة على الأقل

يبين الجدول(9) أن الدراسة الحالية شملت أحد عشر مريضاً تمت متابعتهم على مدى عام كامل من أيلول 2018 إلى أيلول 2019، حيث أظهرت دراستنا الحالية أن 45,5% من المرضى المشمولين بالدراسة لديهم أكثر من 5 بلورات في الساحة المجهرية منخفضة التكبير، و18,2% من المرضى لديهم بلورت أقل من 5 في الساحة المجهرية منخفضة التكبير مما لم نعتبره سبباً في إحداث نوبة التهاب البنكرياس، ولم نجد عند 36,4% من المرضى المدروسين أية بلورات بالفحص المجهري.

اعتبرنا بالنتيجة أن بلورات مونوهيدرات الكوليسترول وحبيبات بيلوروبينات الكالسيوم المشخصة بالفحص المجهري للصفراء سبب مهم عند مرضى نوبة التهاب البنكرياس مجهول السبب.

بينما بينت الدراسة التي أجراها Madhukar Kaw وزملاؤه في الولايات المتحدة الأمريكية في ولاية بنسلفانيا ونشرت عام 2002 بعنوان (ERCP، تحليل البلورات الصفراوية، وقياس ضغوط مصرة أودي في التهاب البنكرياس المعاود مجهول السبب) و شملت 126 مريض التهاب بنكرياس مجهول السبب تم فحص الصفراء ل105 منهم فقط تحت المجهر المستقطب، أن 25,7% من المرضى كان لديهم أكثر من 5 بلورات صفراوية في الساحة المجهرية منخفضة التكبير بعد أن قاموا بتثفيل عينة الصفراء 5مل مدة 10 دقائق بسرعة 2000 دورة بالدقيقة، مما اعتبره Madhukar Kaw وزملاءه سبباً مهماً في إحداث نوبة التهاب البنكرياس عند هؤلاء المرضى، وهذا ما يتفق مع دراستنا الحالية.

أما الدراسة الإسبانية التي أجراها EMILIO ROS وزملاؤه عام 1991بعنوان (الحصيات الميكروية الخفية في التهاب

البنكرياس الحاد مجهول السبب: منع النكس باستئصال المرارة أو بال UDCA) في برشلونه والتي ضمت 51 مريض فقد بينت أن البلورات الصفراوية متهمة بإحداث نوبة التهاب البنكرياس عند 67% من المرضى المدروسين، حيث تم تقسيم النتائج إلى مرضى ليس لديهم أي بلورات بفحص الصفراء المجهري، ومرضى لديهم بلورات (مرضى قليلي البلورات: أقل من 10 بلورات صفراوية في الشريحة المدروسة، مرضى متوسطي البلورات: من 2 إلى 10 بلورات في الساحة المجهرية عالية التكبير، ومرضى كثيري البلورات: أكثر من 10 بلورات في الساحة المجهرية عالية التكبير، وذلك بعد أخذ 5 مل من الصفراء وتثفيلها مدة 10 دقائق بسرعة 3000 دورة بالدقيقة)، وخلصوا إلى أن البلورات الصفراوية سبب مهم في التهاب البنكرياس المجهول السبب وهذا ما يتفق مع دراستنا الحالية. وبالمقابل فقد وجد في دراسة أمريكية قام بها Sum P. Lee نشرها عام 1992 بعنوان (الطمي الصفراوي كسبب لالتهاب البنكرياس الحاد)، وامتدت على ثماني سنوات، شملت 31 مريض لديهم التهاب بنكرياس مجهول السبب، أن البلورات الصفراوية سبب مستبطن في 48% من مجمل الحالات المدروسة (أخذ الباحثون 5 مل من الصفراء و قاموا بتثفيلها 10 دقائق بسرعة 4000 دورة بالدقيقة، واعتبر الفحص إيجابي عند وجود أكثر من 5 بلورات في الساحة المجهرية للمجهر المستقطب)، وتتفق هذه النتائج مع نتائجنا الحالية في اعتبار البلورات الصفراوية سبب مستبطن مهم في التهاب البنكرياس مجهول السبب.

و في الدراسة الهندية التي أجراها Pramod Kumar و زملاءه ونشرت عام 2007 في نيودلهي بعنوان "هل الحصيات الصفراوية الميكروية سبب مهم لالتهاب البنكرياس مجهول السبب؟ دراسة طويلة أمد المتابعة" تبين مع الباحثين أن 13% فقط كان لديهم بلورات صفراوية إيجابية بالفحص المجهري (10 مرضى فقط من أصل 75 مريض)، وذلك بعد فحص العينات كلها بالمجهر المستقطب، بعد أن تم تثفيلها ومدها على شرائح زجاجية، واعتبر الباحثون أن الفحص إيجابي عند وجود أكثر من 3 بلورات في الشريحة وخلصوا إلى نتيجة أن الحصيات الصفراوية الميكروية ليست سبباً مهماً لالتهاب البنكرياس المجهول السبب، وهذا ما لا يتفق مع نتائج دراستنا الحالية. أما الدراسة الهندية التي قام بها VIVEK A SARASWAT وزملاؤه والتي نشرت عام 2004 في نيودلهي بعنوان (الحصيات الصفراوية الميكروية عند مرضى التهاب البنكرياس الحاد مجهول السبب والألم الصفراوي غير المفسر: الاستجابة للعلاج) فقد تبين أن 75% من المرضى كان لديهم فحص الصفراء المجهري إيجابي البلورات، حيث اعتبروا وجود بلورة مونوهيدرات الكوليسترول أو أكثر، أو أكثر من 25 حبيبة بيلروبينات الكالسيوم في الشريحة نتيجة إيجابية للفحص، وذلك بعد أخذ عينة صفراء 5 مل وتثفيلها ومن ثم فحصها تحت المجهر المستقطب، مما يجعل نتائج هذه الدراسة متفقة مع نتائج دراستنا الحالية.

يعتبر عدد البلورات في الساحة المجهرية ذو أهمية كبيرة في تحديد دور البلورات وعلاقتها بإحداث التهاب بنكرياس ذلك أن الاختلاف في تحديد رقم دقيق للبلورات حتى نعتبرها متهمة بإحداث التهاب بنكرياس أدى إلى اختلاف النسب بين الدراسات العالمية بشكل كبير، أغلب الدراسات اعتبرت أن 5 بلورات على الأقل في الساحة المجهرية منخفضة التكبير[121] رقم ضروري حتى يكون الاختبار إيجابي، ومع ذلك هناك دراسات اعتبرت وجود بلورة واحدة في الشريحة المدروسة إيجابياً، بالإضافة للاختلاف في حجم العينة المدروسة ومدة الدراسة وعدم تخصيص شرائح عمرية للمرضى المدروسين في الدراسات العالمية يضاف إلى الأسباب التي تجعل الاختلاف في نسب اتهام الحصيات الصفراوية الميكروية في إحداث التهاب بنكرياس كبيرً بين الدراسات العالمية.

الاستنتاجات والتوصيات:

1. بلغت نسبة المرضى الذين لديهم التهاب بنكرياس مجهول السبب وبلورات أكثر من 5 بالساحة المجهرية منخفضة التكبير تحت المجهر المستقطب 45.5%.
2. تم ملاحظة:

- لا يوجد علاقة بين وجود بلورات مونوهيدرات الكوليسترول وحبيبات بيلوروبينات الكالسيوم بالفحص المجهري للصفراء مع العمر أو الجنس.
- لا يوجد علاقة بين وجود البلورات واستئصال المرارة.
- يوجد علاقة عكسية بين وجود بلورات وارتفاع خمائر الكبد مما يوجه لوجود سبب آخر لالتهاب البنكرياس عند هؤلاء المرضى قد يكون تضيق وتليف مصرة أودي (SOD).
- يوجد علاقة عكسية بين وجود بلورات وتوسع القناة الجامعة مما يوجه لوجود سبب آخر محتمل مثل تضيق وتليف مصرة أودي (SOD).
- يوجد علاقة عكسية بين وجود بلورات وصعوبة إجراء ال ERCP (الحاجة لإجراء Pre Cut) مما قد يوجه لوجود تليف وتضيق بمصرة أودي (SOD).

التوصيات:

1. نقترح إجراء تصوير الطرق الصفراوية والبنكرياسية بالطريق الراجع (ERCP) لجميع مرضى التهاب البنكرياس مجهول السبب مع أخذ عينة من الصفراء ودراستها تحت المجهر المستقطب بعد سلبية الاستقصاءات الروتينية والايكو التظيري.
2. نقترح إجراء مانومتري لقياس ضغط مصرة أودي عند المرضى سلبيي البلورات بالفحص المجهري للصفراء.
3. إجراء دراسات لاحقة مستقبلاً لتقييم دور خزع مصرة أودي والأورسوديوكسي كوليك أسيد واستئصال المرارة في منع تكرار نوب التهاب البنكرياس ممن لديهم بلورات بالفحص المجهري للصفراء.
4. إجراء دراسات لاحقة للمقارنة بين الفحص المجهري للصفراء والايكو التنظيري EUS في تقييم وجود بلورات مونوهيدرات الكوليسترول وحبيبات بيلوروبينات الكالسيوم.

المراجع:

[1].SARLES H. *Revised classification of pancreatitis*. Dig Dis Sci. Marseille; Vol 30, 1985,573.

[2].MADHUKAR K. *ERCP, biliary crystal analysis, and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis*. American Society for Gastrointestinal Endoscop. Pennsylvania; Vol 55, 2002,1067.

[3].VEGE, SS; YADAV, D; CHARI, ST. *Pancreatitis. In: GI Epidemiology*.1st ed, Blackwell Publishing, Malden, MA 2007,504.

[4]. PEERY A, DELLON E, LUND J. *Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 upda*te. Gastroenterology. United States; Vol 143, 2012, 1179.

[5].BIRGISSON H, MOLLER P, BIRGISSON S. *Acute pancreatitis: a prospective study of its incidence, etiology, severity, and mortality in Iceland*. Eur J Surg. Iceland; Vol 82, 2002, 168-278.

[6].ANDERSSON R, ANDERSSON B, HARALDSEN P. *Incidence, management and recurrence rate of acute pancreatitis*. Scand J Gastroenterology. USA; Vol 39,2004,891.
[7].HAMILTON I, BRADLEY P, LINTOTT D. *Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the investigation and management of patients after acute pancreatitis*. Br J Surg. Vol 69, 1982,504.
[8].ROSENDAHL J, WITT H, SZMOLA R. *Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis*. Nat Genet. Vol 40, 2008, 78.
[9].STONE J, ZEN Y, DESHPANDE V. *IgG4-related disease*. N Engl J Med. London; Vol 366, 2012, 539.
[10].GARBER T, FARRELL J. *Autoimmune pancreatitis: Time for a single nomenclature*. Gastroenterology. Vol 126, 2004, 255.
[11].PATEL R, JOHLIN FC J, MURRAY J. *Celiac disease and recurrent pancreatitis*. Gastrointestinal Endoscopy. Vol 50, 1999, 823.
[12].COYLE W, PINEAU B, TARNASKY P. *Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound*. Endoscopy. Vol 34, 2002, 617.
[13].GERKE H. *Biliary microlithiasis: A neglected cause of recurrent pancreatitis and biliary colic*?. Journal of Gastroenterology and Hepatology. Vol 20, 2005, 499-501.
[14].CAVALLINI G, FRULLONI L, BASSI C. *Prospective multicentre survey on acute pancreatitis in Italy (ProInf-AISP): results on 1005 patients*. Dig Liver Dis. Italy. Vol 36, 2004, 205.