

بررسی فراوانی انواع سنگ‌های صفراوی و ریسک فاکتورهای مرتبط با آن در بیماران کله‌سیستکتومی شده (سمنان ۱۳۸۱-۱۳۸۰)

وحید سمنانی^{۱*} (M.D)، مجتبی ملک^۲ (M.D)، صحابه خانی پرشکوه^۱ (M.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه پاتولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بیمارستان فاطمیه، گروه داخلی

چکیده

سابقه و هدف: سنگ کیسه صفرا یکی از شایع‌ترین بیماری‌های کیسه صفرا می‌باشد. شیوع سنگ‌های صفراوی ارتباط نزدیکی با شرایط زندگی فرد دارد و می‌توان با کنترل ریسک فاکتورهای شناخته شده در هر منطقه از شیوع سنگ‌های صفراوی کاست.

مواد و روش‌ها: برای کلیه بیمارانی که در طی یک سال، در بیمارستان امداد به علت سنگ کیسه صفرا تحت عمل کله‌سیستکتومی قرار گرفتند، پس از تکمیل پرسش‌نامه و اندازه‌گیری قند خون ناشتا، تری‌گلیسیرید، کلسترول و HDL، تعیین شاخص توده بدنی (BMI) و بررسی نوع سنگ به روش ماکروسکوپی و نمای میکروسکوپی، بیوپسی کیسه صفرا و تعیین ریسک فاکتورها، ارتباط آن‌ها با نوع سنگ، یافته هیستولوژیک و توزیع سنی و جنسی بررسی گردید. برای بررسی نتایج از آزمون Chi-square در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ استفاده گردید.

یافته‌ها: فراوان‌ترین ریسک فاکتور سنگ کیسه صفرا مصرف دارو؛ شایع‌ترین نوع سنگ، میکس و شایع‌ترین پاتولوژی کیسه صفرا، کله‌سیستیت مزمن غیراختصاصی بود و ارتباط معنی‌داری بین سنگ کیسه صفرا و مصرف دارو، دیابت، مولتی‌پاریتی، هیپرلیپیدمی و چاقی دیده شد.

نتیجه‌گیری: توصیه می‌شود با توجه به ریسک فاکتورهای شایع با کنترل بی‌رویه مصرف دارو به خصوص OCP در زنان چاق و چندزا، کاهش وزن و کنترل چربی‌ها به ویژه در افراد مسن، شیوع بیماری را کاهش داد.

واژه‌های کلیدی: شیوع، سنگ، کیسه صفرا، ریسک فاکتور

مقدمه

سازنده صفرا ایجاد می‌شوند [۲۳]. سنگ‌های کلسترولی و

مختلط، ۸۰٪ از کل سنگ‌ها و سنگ‌های رنگدانه‌ای (پیگمانته)

۲۰٪ باقیمانده را تشکیل می‌دهند [۲۲، ۱۰، ۱۶، ۲۳، ۴، ۲۰].

مهم‌ترین مکانیسم‌های افزایش تشکیل سنگ‌های

کلسترولی، افزایش ترشح کلسترول صفراوی، فاکتورهای

ژنتیکی، هسته‌سازی به دلیل فاکتورهای زمینه‌ساز پیش‌هسته‌ای

و کاهش حرکات کیسه صفرا می‌باشند [۱۰].

اختصاصی‌ترین علامت بیماری سنگ کیسه صفرا کولیک

سنگ‌های صفراوی، شایع‌ترین بیماری سیستم صفراوی

محسوب می‌شوند [۴]. شیوع سنگ‌های کیسه صفرا در

کشورهای غربی در حال افزایش است و تقریباً ۱۱٪ جمعیت

عمومی در آمریکا دچار سنگ‌های صفراوی هستند [۲۰].

سنگ‌های کیسه صفرا دارای ساختار بلوری هستند، که از

طریق تغلیظ یا تراکم و سفت شدن اجزای طبیعی یا غیرطبیعی

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۳۱-۴۴۴۰۲۲۵، فاکس: ۰۲۳۱-۴۴۴۰۲۲۵، E-mail: vahidsemnani1345@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۸۳/۷/۲۰؛ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۳/۹/۱۴

Archive of SID

میکروسکوپی بررسی و در انتها پس از مشخص نمودن ریسک فاکتورها، ارتباط آن‌ها با نوع سنگ، یافته‌های هیستولوژیک و توزیع سنی و جنسی، مورد مطالعه قرار گرفت. پس از جمع‌آوری اطلاعات خام، کلیه اهداف اصلی و فرعی در جداول جداگانه مورد تجربه و تحلیل آماری قرار گرفت و برای شیوع تمام ریسک فاکتورها فاصله اطمینان ۹۵٪ محاسبه گردید.

نتایج

در این بررسی و تحقیق، ۱۵۰ مورد کله‌سیستکتومی که از مهرماه ۱۳۸۰ لغایت مهرماه ۱۳۸۱ در بیمارستان امداد سمنان انجام شد، مورد مطالعه قرار گرفت. ۱۱۵ مورد دارای سنگ کیسه صفرا دیده شد که در این افراد ریسک فاکتورهای همراه، پاتولوژی و نوع سنگ مورد بررسی قرار گرفتند. ۸۳/۴٪ بیماران، زن و ۱۶/۵٪ مرد بودند. در این مطالعه فراوان‌ترین سنگ، از نوع مختلط (۵۲/۱٪)، شایع‌ترین ریسک فاکتور، مصرف دارو (۶۵/۲٪) و فراوان‌ترین پاتولوژی کیسه صفرا نیز کله‌سیستیت مزمن غیراختصاصی بود (۸۶ مورد معادل ۷۴/۶٪) (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع نوع پاتولوژی بیماران کله‌سیستکتومی شده در بیمارستان امداد از مهر ۱۳۸۰ لغایت مهر ۱۳۸۱

نوع پاتولوژی	درصد	تعداد
کله‌سیستیت حاد	۱۶	۲۴
کله‌سیستیت مزمن	۶۴/۷	۹۷
کله‌سیستیت حاد روی مزمن	۶	۹
نکروتیکو همورژیک	۲/۷	۴
کله‌سیستیت گانگرنه	۰/۶	۱
کیسه صفرا نرمال	۹/۴	۱۴
کیسه صفرا چینی	۰/۶	۱
جمع	۱۰۰	۱۵۰

تعیین ارتباط نوع سنگ با پاتولوژی زمینه‌ای با بیماران کله‌سیستکتومی شده نیز در جدول ۲ نشان داده شده است.

صفراوی است [۲۳] و از عوارض کولیک صفراوی، تب و لرز، کله‌سیستیت، پانکراتیت و کلانژیت می‌باشند [۲۲]. مهم‌ترین عوامل خطر ابتلا به سنگ‌های صفراوی، چاقی، کاهش وزن ناگهانی، اختلالات هماتولوژیک مثل آمی سیکل سل، تالاسمی، اسفروسیتوز ارثی، داروها، زایمان‌های متعدد، دیابت، بیماری‌های ایلئوم یا برداشتن آن، افزایش سن بیشتر از ۶۰ سال، تغذیه وریدی طولانی (TPN)، مصرف غذای پرکالری و پرچربی، کرون، کله‌سیستیت مزمن [۲۰، ۲۳، ۱۶، ۱۰، ۲، ۳، ۱۲، ۷، ۲۰، ۲۳، ۱۶، ۱۰]، ناشتا بودن طولانی، سیروز اولیه، آسیب طناب نخاعی [۴]، کاهش سطح HDL، هیپرتری‌گلیسریدمی [۲۳]، دریچه مصنوعی قلب [۲۰]، عفونت سیستم صفراوی توسط E.coli و سالمونلا تیفی [۲۲]، الکل، قندهای ساده در نوشیدنی‌ها و شیرینی‌ها و عفونت کیسه صفرا با پارازیت [۱۲، ۱۳، ۲۵] می‌باشند.

با توجه به این‌که سنگ صفراوی، شایع‌ترین بیماری سیستم صفراوی است و در کلینیک و نمونه‌های ارسالی از سیستم صفراوی به بخش پاتولوژی، شایع‌ترین بیماری این سیستم محسوب می‌شود، در این مطالعه بر آن شدیم که ضمن بررسی انواع سنگ‌ها، ریسک فاکتورهای عمده را مشخص نموده، آن‌ها را براساس نوع سنگ، سن و جنس بیمار تفکیک و ارتباط نوع سنگ‌ها را با هیستولوژی کیسه صفرا مشخص نماییم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، کلیه بیمارانی که در طی یک سال (مهر ۱۳۸۰ الی مهر ۱۳۸۱)، در تنها مرکز جراحی آموزشی-درمانی دانشگاه علوم پزشکی سمنان (بیمارستان امداد) تحت عمل کله‌سیستکتومی (جراحی باز یا لاپاروسکوپی) قرار گرفته بودند، بررسی شدند. برای کلیه بیماران، پرسش‌نامه‌ای حاوی اطلاعات دموگرافیک و فاکتورهای خطر، پر شد و برای همه آن‌ها سطح تری‌گلیسرید، کلسترول و HDL اندازه‌گیری شد؛ سپس کلیه نمونه‌های کله‌سیستکتومی ارسالی به بخش پاتولوژی از نظر نوع سنگ به طریقه ماکروسکوپی و

نوع سنگ	پاتولوژی		کله سیستیت حاد روی مزمن		کله سیستیت مزمن		کله سیستیت حاد	
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد
مختلط	۰	۰	۳/۴	۴	۳۶/۵	۴۲	۱۳/۹	۱۶
کلیسترولی	۱/۷	۲	۱/۷	۲	۱۵/۶	۱۸	۳/۴	۴
پیگمانته	۰/۸	۱	۰	۰	۲۲/۵۳	۲۶	۰	۰
جمع	۲/۵	۳	۵/۱	۶	۷۴/۶	۸۶	۱۷/۳	۲۰

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه از ۱۵۰ موردی که تحت عمل کله‌سیستکتومی قرار گرفتند، ۱۱۵ نفر دارای سنگ کیسه صفا بودند (۱۶/۵٪ مرد و ۸۳/۵٪ زن). در مطالعه‌ای که در کشور انگلستان انجام شد، ۸۰٪ افراد دارای سنگ کیسه صفا را زنان تشکیل می‌دادند. در مقالات Bennjon در انگلستان و Cettaf در سوئد نیز نتایج مشابهی به دست آمده است [۵، ۱۲، ۳]. در کتاب Akcreman، نسبت سنگ کیسه صفا در زن نسبت به مرد ۴ به ۱ گزارش شده است [۱]. این نسبت در مطالعه ما حدود ۵ به ۱ می‌باشد که تقریباً نتیجه مشابهی را نشان می‌دهد.

در مطالعه حاضر بیشترین شیوع سنگ کیسه صفا در افراد بالای ۴۰ سال مشاهده شد. در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۸۳ در هند انجام شد، میانگین سنی بروز سنگ کیسه صفا ۵۱ سال بوده است [۹]. مطالعه‌ای در بریتانیا علت افزایش بروز سنگ کیسه صفا در جهان را افزایش سن افراد مطرح کرده است [۲۶]. در مطالعه دیگری در انگلستان چنین گزارش شد که شانس بروز سنگ کیسه صفا با افزایش سن افزایش می‌یابد [۳]. همان‌طور که مشاهده می‌شود همه نتایج فوق با نتایج مطالعه اخیر مشابهت دارد.

در مطالعه اخیر از تعداد ۱۱۵ مورد سنگ کیسه صفا ۵۴٪ سنگ مختلط بود، که فراوان‌ترین نوع سنگ را تشکیل می‌داد. پس از آن سنگ کلیسترولی با ۲۲/۶٪ و سپس پیگمانته با ۲۳/۴٪ قرار می‌گیرند.

در کتاب‌های هاریسون، شوارتز و اکرمین و همین‌طور مطالعه‌ای که در کشور آمریکا در سال ۱۹۸۹ توسط

Jorgenson انجام شد، قید شده است که شایع‌ترین سنگ کیسه صفا، مختلط می‌باشد که با نتایج مطالعه ما مشابه است [۱۳، ۲۲، ۲۰، ۴].

در مطالعه‌های دیگر بر روی آمریکایی‌های مکزیک تبار نشان داده شد که شایع‌ترین سنگ کیسه صفا در آن‌ها سنگ کلیسترولی می‌باشد [۱۱]. در مطالعه‌ای در جنوب هندوستان سنگ‌های پیگمانته در سیاه‌پوستان آن منطقه شایع‌تر بود [۱۵]. که به نظر می‌رسد به علت شیوع بیماری‌های خونی چون آنمی داسی شکل و سایر آنمی‌های همولیتیک در آن منطقه باشد که در منطقه مورد مطالعه ما شیوع اندکی دارد.

در این مطالعه از ۱۵۰ نفری که تحت عمل کله‌سیستکتومی قرار گرفته بودند، ۶۴/۷٪ و از ۱۱۵ مورد دارای سنگ کیسه صفا ۷۴/۶٪، کله‌سیستیت مزمن غیراختصاصی داشتند. همراهی کله‌سیستیت مزمن با سنگ مختلط ۳۶/۵٪، با سنگ پیگمانته ۲۲/۵٪ و با سنگ کلیسترولی ۱۵/۶٪ بود.

در افراد دارای سنگ کیسه صفا پس از کله‌سیستیت مزمن، کله‌سیستیت حاد با ۱۷/۳٪ در رتبه دوم قرار گرفت. همراهی کله‌سیستیت حاد با سنگ میکس ۱۳/۹٪ و با سنگ کلیسترولی ۳/۴٪ است. در کتاب هاریسون، شوارتز، اکرمین و سیسیل، پاتولوژی غالب کیسه صفا، کله‌سیستیت مزمن و پاتولوژی غالب سنگ کیسه صفا، نوع مختلط عنوان شده است؛ مطالعه اخیر نیز نتایج مشابهی را نشان داد.

در این بررسی ۳۱/۳٪ از افراد دارای سنگ کیسه صفا، دیابت داشتند (p < ۰/۰۰۱). مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۸ در هندوستان انجام شد نشان داد که دیابت، شانس ایجاد سنگ کیسه صفا را تا ۴/۵ برابر افزایش می‌دهد؛ ولی با این وجود

کتاب‌های هاریسون، سیسیل و شوارتز و مقاله‌ای که توسط Macclure در انگلیس در سال ۱۹۸۹ ارائه شد، OCP را به علت کاهش ترشح نیک صفراوی و کاهش تبدیل کلسترول به استرهای کلسترل به عنوان ریسک فاکتور تلقی می‌کنند. همچنین ترکیبات پروژسترونی نیز به علت افزایش برداشت کلسترول غذایی و کاهش تبدیل کلسترول به استرهای کلسترل به عنوان ریسک فاکتور ایجاد سنگ کیسه صفرا تلقی می‌شوند [۴، ۱۰، ۲۲، ۱۲]. در این مطالعه نیز بین مصرف دارو و سنگ کیسه صفرا ارتباط معنی‌داری مشاهده شد. با توجه به نقش مهم داروها در ایجاد سنگ کیسه صفرا، به نظر می‌رسد که باید ضمن اجتناب از مصرف بی مورد دارو، در تجویز OCP در خانم‌های مولتی‌پار و چاق بیشتر احتیاط نمود.

از ۹۶ نفر زن دارای سنگ کیسه صفرا ۴۱/۶٪ مولتی‌پار (دارای بیش از ۳ فرزند) بودند. در مطالعات قبلی دیده شده که سنگ‌های کلسترولی در خانم‌های مولتی‌پار بیشتر است و این احتمالاً به این علت است که متابولیسم کلسترول در طول حاملگی تغییر کرده یا حرکت کیسه صفرا در خانم‌های مولتی‌پار کاهش می‌یابد [۴، ۸، ۲۰، ۶]. در مطالعه‌ای که توسط Sarin در سال ۱۹۸۶ در جنوب هند انجام شد، مولتی‌پاریتی ریسک فاکتور مهمی در ایجاد سنگ کیسه صفرا نبود [۲۱]. شاید علت تفاوت در این بررسی‌ها، دلایل نژادی باشد.

از ۱۱۵ مورد دارای سنگ کیسه صفرا، ۴ مرد دچار سیروز بودند. ارتباطی بین سیروز و سنگ کیسه صفرا در این مطالعه دیده نشد ($p > 0.001$). در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۳ در بریتانیا انجام شد، سیروز به عنوان ریسک فاکتور ایجاد سنگ کیسه صفرا شناخته شده است [۵]، که این تفاوت ممکن است ناشی از تعداد کم موارد سیروز در مطالعه ما باشد.

از ۱۱۵ مورد دارای سنگ کیسه صفرا ۴ نفر از مردان، الکل مصرف می‌کردند که ارتباطی بین مصرف الکل و سنگ کیسه صفرا در این مطالعه دیده نشد ($p > 0.001$). در بعضی مطالعات الکل به عنوان ریسک فاکتور ایجاد سنگ کیسه صفرا مطرح شده است [۴، ۱۰، ۲۲]. در هر صورت با توجه به تعداد کم بیمارانی که به مصرف الکل اذعان داشتند و یا این‌که به

به عنوان یک ریسک فاکتور قطعی ذکر نشده است [۲۴]. در مطالعه‌ای دیگر شیوع سنگ صفراوی در بیماران دیابتی بیش از جمعیت عمومی (۲۴/۸٪ در مقابل ۱۳/۸٪) گزارش شد [۱۹]. در مقاله Murray در سال ۱۹۹۴ در انگلیس مطرح شده است که دیابت به عنوان یک ریسک فاکتور جدی برای ایجاد سنگ کیسه صفرا تلقی می‌شود [۱۸]، که در مطالعه ما نیز رابطه معنی‌دار بین دیابت و سنگ کیسه صفرا دیده شد ($p < 0.001$).

از تعداد ۱۱۵ نفر دارای سنگ کیسه صفرا، ۵۹/۱۳٪ دارای هیپرلیپیدمی بودند (۶۱/۴٪ زن و ۴۷/۳٪ مرد). در این مطالعه هیپرلیپیدمی دومین ریسک فاکتور شایع در مردان و سومین ریسک فاکتور شایع در زنان است. در مطالعه Khuroo در سال ۱۹۸۹ که در هندوستان انجام شد ذکر شده است که ارتباطی بین سنگ‌های کلسترولی در کیسه صفرا و سطح کلسترول خون وجود ندارد [۱۵]؛ همچنین در مطالعه Jorgenson در آمریکا در سال ۱۹۸۹ عنوان شد که هیپرتری‌گلیسریدمی ریسک فاکتور مهمی در ایجاد سنگ کیسه صفرا به حساب می‌آید [۱۳]. در تحقیقی دیگر هیپرتری‌گلیسریدمی عامل اختلال حرکت کیسه صفرا شناخته شده (با مکانیزم کاهش حساسیت به کوله‌سیستوکینین)، که این خود موجب افزایش خطر ایجاد سنگ‌های صفراوی در این بیماران می‌گردد [۱۴]. در مطالعه حاضر نیز بین هیپرلیپیدمی و سنگ کیسه صفرا ارتباط معنی‌داری دیده شد ($p < 0.001$).

شایع‌ترین ریسک فاکتور در این مطالعه مصرف دارو شناخته شد. از ۱۱۵ بیمار دارای سنگ کیسه صفرا ۶۵/۲٪ دارو مصرف کرده بودند. داروهایی که به عنوان ریسک فاکتور در این مطالعه در نظر گرفته شده‌اند؛ شامل OCP، کورتیکواستروئید، پروژسترون، کلوفیرات، جم‌فیروزیل و سفتریاکسون بود. از زنان، ۳۳/۳٪ OCP، ۸/۳٪ کورتیکواستروئید، ۱۳/۵٪ سفتریاکسون و ۲۱/۸٪ پروژسترون استفاده می‌کردند. از مردان ۳۶/۸٪ از کورتیکواستروئید، ۲۱٪ سفتریاکسون و ۲۶/۳٪ جم‌فیروزیل استفاده می‌کردند.

with morbid obesity without gallstones compared to 87 control subjects. *J Gastrointest Surg*, 2003; 7(4): 547-51.

[8] Flaggow E. The spectrum and cost of complicated gallstone. *Arch Surg*, 2000; 135: 1021-1027.

[9] Gilat T, Feldman C, Halpern Z, Dan M, Bar-Meir S. An increased familial frequency of gallstone. *Gastroenterology* 1983; 84: 242-6.

[10] Goldman L, Bennett JC. Cecil text book medicine. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p.829-833.

[11] Honore LH. The lack of a positive association between symptomatic cholesterol cholelithiasis and clinical diabetes mellitus: a retrospective study. *J Chr Dis*, 1980; 33: 465-9.

[12] Johnston DE, Kaplan MM. Pathogenesis and treatment of gallstones. *N Engl J Med*, 1998; 328: 412-421.

[13] Jorgensen T. Gallstone in Danish population: Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption and diabetes mellitus. *Gut*, 1989; 30: 258-34.

[14] Jonkers IJ, Smelt AH, Ledeboer M, Hollum ME, Biemond I, Kuipers F et al. Gall bladder dysmotility: a risk factor for gall stone formation in hypertriglyceridaemia and reversal on triglyceride lowering therapy by bezafibrate and fish oil. *Gut*, 2003; 52(1): 109-15.

[15] Khuroo MS, Mahajan R, Zargar SA. Prevalence of biliary tract disease in India: a sonographic study in adult population in Kashmir. *Gut*, 1989; 30: 201-5.

[16] Kissane JM, Anderson WA. Anderson's pathology. 9th ed. St. Louis, Toronto, Priceton, Mosby Co; 1990. p.1323-1327.

[17] Maclure KM, Hayes KC, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC. Weight, diet and the risk of symptomatic gallstones in middle aged women. *N Engl J Med* 1989; 321: 563-9.

[18] Murray FE, Kay CR. Parity as risk factors for the development of symptomatic gallbladder disease; results of the Royal College. *Gut*, 1994; 35: 107-111.

[19] Pagliarulo M, Fornari F, Fraquelli M, Zoli M, Giangregorio F, Grigolon A, et al. Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. *Dig Liver Dis*, 2004; 36(2): 130-4.

[20] Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 8th ed. ST Louis: Mosby co; 1996. p.943-953.

[21] Sarin SK. Cholesterol and pigment gallstones in India: A prospective analysis. *Dig Dis Sci*, 1986; 31: 1041-5.

[22] Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, (editors). Principles of surgery. 7th ed. New York: McGraw Hill; 1999. p.1476-1776.

[23] Sternberg SS. Diagnostic surgical pathology. 3rd ed. Lippincott Williams; 1999. p.1631-1934.

[24] Tandon RK, Thakur US, Basak AK, Lal K, Jayanthi V, Nijahawan S. Pigment gallstone predominate in south India. *Indian J Gastroenterol*, 1994; 13: A18.

[25] Van Erpecum KJ, Van Berge-Henegouwen GP. Gall stones: An intestinal Disease? *Gut*, 1999; 44(3): 435-8.

[26] Zeman RK, Garro BS. Gallbladder imaging. *Gastroenterol Clin North Am*, 1991; 20(1): 127-56.

دلیل ممنوعیت، از ابراز آن اجتناب می‌کردند، قضاوت در این مورد مشکل است.

در مجموع با توجه به بررسی‌های به عمل آمده، باید به منظور کاهش شیوع سنگ‌های صفراوی و عوارض آن، به عدم مصرف بی‌رویه دارو به ویژه OCP در زنان چاق و چندزاد، کاهش وزن و کنترل لیپید (به‌خصوص در افراد مسن) توصیه اکید گردد.

تشکر و قدردانی

از همکاران بخش پاتولوژی بیمارستان فاطمیه (س) و خانم مفتون کارشناس خدمات پژوهشی و خانم پهلوان که در انجام این پژوهش ما را یاری نموده‌اند، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

منابع

- [1] Acalovschi M. Cholesterol gallstone: from epidemiology to prevention. *Postgrad Med J*, 2001; 77: 221-229.
- [2] Bennion LJ, Grundy SM. Risk factors for the development of cholelithiasis in man. Part 1. *N Engl J Med*, 1978; 299: 1221-27.
- [3] Bennion LJ, Grundy SM. Risk factors for the development of cholelithiasis in man. Part 2. *N Engl J Med* 1978; 299: 1161-67.
- [4] Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison's textbook of internal medicine. 15th ed. International edition; 2001. p.1777-1780.
- [5] Cetta F, Lombardo F, Malet PF. Black pigment gallstones with cholesterol gallstones in the same gallbladder. *Dig Dis Sci*, 1995; 40 (3): 534-8.
- [6] Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbin's basis pathologic of disease. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p.1093-1102.
- [7] Csendes A, Burdiles P, Smok G, Csendes P, Burgos A, Recio M. Histologic findings of gallbladder mucosa in 87 patients