

مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 44 . العدد 11

1443 هـ . 2022 م

الأستاذ الدكتور عبد الباسط الخطيب

رئيس جامعة البعث

المدير المسؤول عن المجلة

أ. د. ناصر سعد الدين	رئيس هيئة التحرير
أ. د. درغام سلوم	رئيس التحرير

مديرة مكتب مجلة جامعة البعث
بشرى مصطفى

د. محمد هلال	عضو هيئة التحرير
د. فهد شريباتي	عضو هيئة التحرير
د. معن سلامة	عضو هيئة التحرير
د. جمال العلي	عضو هيئة التحرير
د. عباد كاسوحة	عضو هيئة التحرير
د. محمود عامر	عضو هيئة التحرير
د. أحمد الحسن	عضو هيئة التحرير
د. سونيا عطية	عضو هيئة التحرير
د. ريم ديب	عضو هيئة التحرير
د. حسن مشرقي	عضو هيئة التحرير
د. هيثم حسن	عضو هيئة التحرير
د. نزار عبشي	عضو هيئة التحرير

تهدف المجلة إلى نشر البحوث العلمية الأصيلة، ويمكن للراغبين في طلبها

الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة البعث

سورية . حمص . جامعة البعث . الإدارة المركزية . ص . ب (77)

. هاتف / فاكس : 2138071 31 963 ++

. موقع الإنترنت : www.albaath-univ.edu.sy

. البريد الإلكتروني : [magazine@ albaath-univ.edu.sy](mailto:magazine@albaath-univ.edu.sy)

ISSN: 1022-467X

شروط النشر في مجلة جامعة البعث

الأوراق المطلوبة:

- 2 نسخة ورقية من البحث بدون اسم الباحث / الكلية / الجامعة + CD / word من البحث منسق حسب شروط المجلة.
 - طابع بحث علمي + طابع نقابة معلمين.
 - إذا كان الباحث طالب دراسات عليا:
يجب إرفاق قرار تسجيل الدكتوراه / ماجستير + كتاب من الدكتور المشرف بموافقة على النشر في المجلة.
 - إذا كان الباحث عضو هيئة تدريسية:
يجب إرفاق قرار المجلس المختص بإنجاز البحث أو قرار قسم بالموافقة على اعتماده حسب الحال.
 - إذا كان الباحث عضو هيئة تدريسية من خارج جامعة البعث :
يجب إحضار كتاب من عمادة كليته تثبت أنه عضو بالهيئة التدريسية و على رأس عمله حتى تاريخه.
 - إذا كان الباحث عضواً في الهيئة الفنية :
يجب إرفاق كتاب يحدد فيه مكان و زمان إجراء البحث , وما يثبت صفته وأنه على رأس عمله.
 - يتم ترتيب البحث على النحو الآتي بالنسبة لكليات (العلوم الطبية والهندسية والأساسية والتطبيقية):
عنوان البحث .. ملخص عربي و إنكليزي (كلمات مفتاحية في نهاية الملخصين).
- 1- مقدمة
 - 2- هدف البحث
 - 3- مواد وطرق البحث
 - 4- النتائج ومناقشتها .
 - 5- الاستنتاجات والتوصيات .
 - 6- المراجع.

- يتم ترتيب البحث على النحو الآتي بالنسبة لكليات (الآداب - الاقتصاد - التربية - الحقوق - السياحة - التربية الموسيقية وجميع العلوم الإنسانية):
- عنوان البحث .. ملخص عربي و إنكليزي (كلمات مفتاحية في نهاية الملخصين).
- 1. مقدمة.
- 2. مشكلة البحث وأهميته والجديد فيه.
- 3. أهداف البحث و أسئلته.
- 4. فرضيات البحث و حدوده.
- 5. مصطلحات البحث و تعريفاته الإجرائية.
- 6. الإطار النظري و الدراسات السابقة.
- 7. منهج البحث و إجراءاته.
- 8. عرض البحث و المناقشة والتحليل
- 9. نتائج البحث.
- 10. مقترحات البحث إن وجدت.
- 11. قائمة المصادر والمراجع.
- 7- يجب اعتماد الإعدادات الآتية أثناء طباعة البحث على الكمبيوتر:
 - أ- قياس الورق 25×17.5 B5.
 - ب- هوامش الصفحة: أعلى 2.54- أسفل 2.54 - يمين 2.5- يسار 2.5 سم
 - ت- رأس الصفحة 1.6 / تذييل الصفحة 1.8
 - ث- نوع الخط وقياسه: العنوان . Monotype Koufi قياس 20
- . كتابة النص Simplified Arabic قياس 13 عادي . العناوين الفرعية Simplified Arabic قياس 13 عريض.
- ج . يجب مراعاة أن يكون قياس الصور والجداول المدرجة في البحث لا يتعدى 12سم.
- 8- في حال عدم إجراء البحث وفقاً لما ورد أعلاه من إشارات فإن البحث سيهمل ولا يرد البحث إلى صاحبه.
- 9- تقديم أي بحث للنشر في المجلة يدل ضمناً على عدم نشره في أي مكان آخر ، وفي حال قبول البحث للنشر في مجلة جامعة البعث يجب عدم نشره في أي مجلة أخرى.
- 10- الناشر غير مسؤول عن محتوى ما ينشر من مادة الموضوعات التي تنشر في المجلة

11- تكتب المراجع ضمن النص على الشكل التالي: [1] ثم رقم الصفحة ويفضل استخدام التهميش الإلكتروني المعمول به في نظام وورد WORD حيث يشير الرقم إلى رقم المرجع الوارد في قائمة المراجع.

تكتب جميع المراجع باللغة الانكليزية (الأحرف الرومانية) وفق التالي:
آ . إذا كان المرجع أجنبياً:

الكنية بالأحرف الكبيرة . الحرف الأول من الاسم تتبعه فاصلة . سنة النشر . وتتبعها معترضة (-) عنوان الكتاب ويوضع تحته خط وتتبعه نقطة . دار النشر وتتبعها فاصلة . الطبعة (ثانية . ثالثة) . بلد النشر وتتبعها فاصلة . عدد صفحات الكتاب وتتبعها نقطة .
وفيما يلي مثال على ذلك:

-MAVRODEANUS, R1986- Flame Spectroscopy. Willy, New York, 373p.

ب . إذا كان المرجع بحثاً منشوراً في مجلة باللغة الأجنبية:

. بعد الكنية والاسم وسنة النشر يضاف عنوان البحث وتتبعه فاصلة, اسم المجلد ويوضع تحته خط وتتبعه فاصلة . المجلد والعدد (كتابة مختزلة) وبعدها فاصلة . أرقام الصفحات الخاصة بالبحث ضمن المجلة.
مثال على ذلك:

BUSSE,E 1980 Organic Brain Diseases Clinical Psychiatry News ,
Vol. 4. 20 – 60

ج . إذا كان المرجع أو البحث منشوراً باللغة العربية فيجب تحويله إلى اللغة الإنكليزية و
التقيد

بالبنود (أ و ب) ويكتب في نهاية المراجع العربية: (المراجع In Arabic)

رسوم النشر في مجلة جامعة البعث

- 1- دفع رسم نشر (20000) ل.س عشرون ألف ليرة سورية عن كل بحث لكل باحث يريد نشره في مجلة جامعة البعث.
- 2- دفع رسم نشر (50000) ل.س خمسون الف ليرة سورية عن كل بحث للباحثين من الجامعة الخاصة والافتراضية .
- 3- دفع رسم نشر (200) مئتا دولار أمريكي فقط للباحثين من خارج القطر العربي السوري .
- 4- دفع مبلغ (3000) ل.س ثلاثة آلاف ليرة سورية رسم موافقة على النشر من كافة الباحثين.

المحتوى

الصفحة	اسم الباحث	اسم البحث
36-11	د. حنان توما د. لمى يوسف د. حولة القبه	أثر المعاملة بتراكيز مختلفة من نترات الفضة النانوية في إنتاجية نبات الحلبة Trigonella foenum-graceum
60- 31	د. غيث البلال أ.د.حمود نصر	انتشار التّحميل المفرط بالحديد وتقييم نجاعة أنظمة المعالجة الخالابة للحديد لدى مرضى التلاسيميا الكبرى بيتا في حمص
78-61	أ.د. نادر اسكندر حموي ط. ب. طوني فرح	تحفيز الإنطاف بواسطة HCG لدى ذكور الكارب العادي Cyprinus carpio خارج موسم التكاثر
112-79	د.حكمت يعقوب د.علي خليل احمد احمد	تقييم الدقة البعدية للزرعات الوجهية المصنوعة من مادة polyetheretherketone بتقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين
126-113	أ.د. نادر حموي ط. ب. حمام التاجر د. عبد اللطيف علي	Stimulation of Ovulation and Fecundity by HCG in Common Carp Females (Cyprinus carpio) Outside the Breeding Season

انتشار التّحميل المفرط بالحديد وتقييم نجاعة أنظمة المعالجة الخالبة للحديد لدى مرضى التلاسيميا الكبرى بيتا في حمص

الباحثة: د. حنان توما + د. لمى يوسف + د. خولة القبه

كلية: الصيدلة - جامعة: دمشق

الملخص

الخلفية يعدّ نقل الدّم المنتظم إجراءً منقذاً لحياة مرضى التلاسيميا الكبرى بيتا، غير أنّ عمليات نقل الدّم المتكرّرة تؤدي بالمحصلة إلى تحميل مفرط بالحديد وتراكمه السميّ في القلب والكبد والغدد الصمّ، الأمر الذي ينجم عنه تطوّر داء هيموسيديريني قد ينتهي بوفاة المريض.

الهدف نظراً لندرة الدراسات المحليّة التي تقيّم فعالية أنظمة معالجة خلب الحديد في مراكز التلاسيميا في سورية، هدفت دراستنا الحاليّة إلى استقصاء مدى انتشار تحميل مفرط بالحديد لدى مرضى سوريين مصابين بالتلاسيميا الكبرى بيتا ومقارنة نجاعة المعالجات المختلفة الخالبة للحديد.

الأفراد والطرق قمنا بدايةً بإجراء دراسة استعادية لتقييم انتشار التحميل المفرط بالحديد ودرجته لدى مرضى تلاسيميا كبرى بيتا مشخصين، يتلقون نظام معالجة خلب حديد مفرد أو مشارك في مركز التلاسيميا في محافظة حمص. وأتبعنا ذلك بدراسة رصدية مقطعية استباقية لمدّة 15 شهراً شملت مرضى مفرطي التحميل بالحديد معالجين بالديفيروكسامين (DFO) أو بمعالجة توليفية من الديفيروكسامين + الديفيبرون [DFP + DFO].

النتائج كان 245 مريضاً، من أصل 280 مريضاً مشخصاً بإصابته بالتلاسيميا الكبرى بيتا يتلقون معالجة خلب الحديد. وبيّنت السجلات أنّ 245/205 (83.7%) من المرضى قد أُجريت لهم مقايسة واحدة على الأقلّ للفيريتين في العامين 2009-2010.

انتشار التّحميل المفرط بالحديد وتقييم نجاعة أنظمة المعالجة الخالبة للحديد لدى مرضى التلاسيميا الكبرى بيتا في حمص

بلغ وسطي الأعمار 5.69 ± 11.35 عاماً. تلقى 39% من المرضى الديفيروكسامين DFO و 30% الديفيراسيروكس (DFX) و 10% الديفيربرون DFP، في حين خضع 21% لمعالجة توليفية [DFO + DFP]. بلغ وسطي تراكيز الفيريتين لجمهرة الدّراسة 1431.37 ± 3954.89 مكغ/ل، وعانى ما يقارب الـ 98% منهم من تحميلٍ مفرطٍ بالحديد. كانت تراكيز الفيريتين لدى المرضى المعالجين بالـ DFX أقل وبفارقٍ يعتدّ به إحصائياً ($P= 0.0001$ و $P= 0.002$) من زملائهم المرضى المعالجين بـ DFO و [DFP + DFO] على التّرتيب، كما أبدى المرضى المعالجون بـ DFX أدنى نسبة مئوية من التّحميل المفرط الوخيم بالحديد 31% بالمقارنة مع نسب 58%، و 51% و 40% لكلٍ من المرضى المعالجين بـ DFO و [DFP + DFO] و DFP على التّرتيب. أنقصت المعالجة بـ [DFP + DFO] من تراكيز الفيريتين بنسبة تقارب الـ 21% من القيمة البدئية بعد 15 شهراً من المتابعة ($P= 0.006$)، في حين كانت المعالجة بـ DFO غير فعالة. الاستنتاج تكشف هذه الدراسة الرّصدية منظر الواقع الحالي لمعالجة خلب الحديد في أحد مراكز التلاسيميا الوطنية، وتثبت على عدم امتلاك المعالجة الأحادية DFO لأية فعالية قابلة للقياس في إنقاص مخازن الحديد لدى مرضى المركز. وتطرح جملة تساؤلات حول الأسباب الكامنة وراء هذه النتيجة، وتقترح ضرورة إجراء مزيدٍ من الدراسات المستقبلية، لتقييم مدى مطاوعة المرضى لاستعمال مضخة DFO والجدوى الاقتصادية والعلاجية لأنظمة الأدوية الخالبة المعتمدة.

الكلمات المفتاحية تلاسيميا كبرى بيتا، تحميل مفرط بالحديد، خالبات الحديد، فعالية.

Prevalence of Iron Overload and Assessment of the Efficacy of Iron Chelating Regimens in Patients with β _Thalassemia Major in Homs

ABSTRACT

Background Regular blood transfusion is a lifesaving procedure for patients with beta major thalassemia; nevertheless these frequent transfusions may ultimately result in iron overload and toxic accumulation of iron in the heart, liver and endocrine glands, leading to hemosiderosis and ultimately patient's death.

Aim Due to the scarcity of national studies that assess the effectiveness of iron chelating regimens at the National Thalassemia Centers in Syria, our current study aimed at investigating prevalence of iron overload in Syrian beta major thalassemia patients and comparing the efficacy of the different iron chelator therapies.

Subjects and Methods We first conducted a retrospective study to evaluate the prevalence and level of iron overload in patients diagnosed with beta major thalassemia, receiving an iron chelator regimen (mono- or combination therapy) in the Thalassemia Center in Homs. We followed this with a 15 month prospective cross-sectional observational study encompassed patients with iron overload who are undergoing chelation therapy with Desferrioxamine (DFO) or Desferrioxamine + Deferiprone [DFO + DFP].

Results Out of 280 patients diagnosed with beta thalassemia major, 245 patients were receiving iron chelating therapy. The records of 205/245 (83.7%) revealed at least one ferritin measurement in 2009 and 2010. The average age was 11.35 ± 5.69 year-old. 39% of the

patients were administered DFO, 30% and 10% received Deferasirox DFX or Deferiprone DFP respectively, whereas 21% received [DFO +DFP]. The average ferritin concentration of the study population was 3954.89 ± 1431.37 microgram/liter, and approximately 98% had iron overload. Patients on Deferasirox (DFX) had the lowest ferritin concentrations when compared with these of their peers on the DFO and [DFO + DFP] regimens ($P=0.0001$ and $P=0.002$ respectively). Patients of DFX also had the lowest percentage of severe iron overload (31%) in comparison with 58%, 51%, and 40% in patients on DFO, [DFO+DFP], and DFP respectively. After the 15 month follow up period, the combination of [DFO+DFP] reduced ferritin concentration by 21% of the baseline value ($P=0.0006$), whereas DFO was ineffective.

Conclusion This observational study reveals aspect of the current status of iron chelating therapies in one of the National Thalassemia Centers, and proves the absence of any measurable effectiveness of DFO in lowering iron stores. Our results also provoke questions regarding patients' compliance and the economic and therapeutic effectiveness of the currently approved iron chelating regimens, and finally it necessitate more prospective studies.

Key Words beta thalassemia major, iron overload, iron chelators, effectiveness

المقدمة

التلاسيمية الكبرى بيتا أحد أهم اعتلالات الهيموغلوبين وأكثر الأدواء الوراثية انتشاراً في العالم، وعلى وجه الخصوص بين شعوب حوض البحر المتوسط وأجزاء من شمال وغرب أفريقيا حتى الشرق الأوسط وشبه القارة الهندية وجنوب شرق آسيا. وفي دراسة نشرت عام 2001 قَدّر عدد الولدان المصابين بالنمط الوخيم من التلاسيمية بيتا بما يقارب 60 ألف وليدٍ في العالم سنوياً⁽¹⁾.

تعد متلازمات التلاسيمية بيتا اضطرابات وراثية جسيمة صاغرة، وتتميز بعيبٍ في تخليق سلاسل الغلوبين β يُحدثُ غياباً في إنتاج السلسلة β بينما لا يتأثر تخليق السلاسل α . وبالتالي تنشأ المتلازمات السريرية المترافقة مع التلاسيمية عن الإمداد غير الكافي بالهيموغلوبين والتراكم غير المتوازن لسلاسل الغلوبين ألفا غير المزوجة غير المستقرة⁽²⁾.

تظهر التلاسيمية بيتا الوخيمة في السنة الأولى من الحياة عادةً، ويلاحظ حدوث فشلٍ في النمو مع كسبٍ ضعيفٍ للوزن وتأخرٍ تطوري. كما يؤكد الفحص وجود شحوبٍ ويرقان مع تضخمٍ مجسوس في الكبد والطحال. يلاحظ أيضاً فرط تنسج الحمر erythroid hyperplasia بشكلٍ صريح مع علامات وجهٍ تلاميسي thalassaemic facies نموذجية تتضمن توسعاً في قبة الجمجمة skull vault وعظام الفك العلوي maxillary bones⁽²⁾. ويتطلب أيّ طفلٍ تبدو عليه في السنة الأولى من حياته المظاهر المذكورة سابقاً نقلاً منتظماً لكريات الدم الحمراء بهدف تصحيح فقر الدم وكبح فرط تنسج الحمر. ولذلك تجب المحافظة على مستوى هيموغلوبين أعلى من 9.5 غ/دل، والذي يتحقق عادةً بنقل دمٍ منتظم كل 2-4 أسابيع للوصول إلى مستوى هيموغلوبين يتراوح بين 13-15 غ/دل بعد نقل الدم. تنتقل الكريات الحمراء المكثفة عادةً ممّا يقلل من تفاعلات نقل الدم وعدوى الفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus⁽³⁾. لكن تحوي كلّ وحدة دم منقولة ما يقارب 200-250 مغ من الحديد، وعليه يتراوح مدخول الحديد من نقل الدم بين 0.32-0.64 مغ/كغ من وزن الجسم يومياً. كذلك يبقى مستوى الهيبسيدين hepcidine منخفضاً بشكلٍ غير متوافقٍ مع ارتفاع الحديد⁽⁴⁻⁵⁾، الأمر الذي ينجم عنه تراكم تدرجي وترسب للحديد في الأنسجة المتتية كالغدد الصم والقلب

انتشار التّحميل المفرط بالحديد وتقييم نجاعة أنظمة المعالجة الخالبة للحديد لدى مرضى التلاسيمية الكبرى بيتا في حمص

والكبد بعد مضيّ سنةٍ من نقل الدم (أي بعد تلقّي المريض ما يقارب 10 - 20 وحدة دم). وبالتالي يعدّ التّحميل المفرط بالحديد نتيجةً حتميّةً لنقل الدم المنتظم لدى مرضى التلاسيمية الكبرى بيتا، ومصدراً للعديد من المضاعفات الخطيرة، ومرضاً قاتلاً في العقد الثاني أو الثالث من العمر ما لم تتمّ معالجته. وجدت عدة دراسات (6-8) أنّ وفاة معظم مرضى التلاسيمية الخاضعين لنقل الدم المنتظم (قبل توقّف المعالجة الخالبة للحديد) كانت في مرحلة المراهقة المتأخّرة، نتيجة اعتلال العضلة القليبيّة المحدث بالحديد والمتظاهر باضطراب نظم القلب والفشل القليبيّ.

كما يعدّ الفشل الصمائيّ حتمياً أيضاً، فيلاحظ حدوث الداء السكّري Diabetes mellitus، وقصور الدرق hypothyroidism، وقصور الدريقات hyper-parathyroidism، وقصور الغدد التناسلية hypogonadism، وفشل النخامة pituitary failure⁽⁹⁾. يشكّل الكبد أيضاً موقعاً هاماً لسمية الحديد، فقد يحدث التليّف الكبدي في وقتٍ باكراً من الطّفولة مؤدياً في النهاية إلى تشمّع الكبد والفشل الكبديّ وسرطانة الخلايا الكبديّة وتتفاقم المشكلات الكبديّة المزمنة بوجود عدوى فيروس التهاب الكبد C⁽¹⁰⁾.

يعدّ استخدام خالبات الحديد ضرورياً لتجنّب السميّة الناجمة عن تراكم الحديد. تتوفّر حالياً ثلاثة خالبات للحديد ديفيروكسامين Desferrioxamine (DFO)، وديفيربرون (Deferiprone DFP)، وديفيراسيروكس (Deferasirox DFX).

أظهرت العديد من الدراسات الاستباقية prospective والاستعادية retrospective لتقييم المعالجة التوليفيّة [DFP+DFO] انخفاضاً يعتد به في الفيبريتين المصلية وتحسناً في الحديد القليبي والكبدي خلال فترات تراوحت بين 6-18 شهراً من بدء العلاج مقارنة مع العلاج المفرد بالديفيروكسامين،⁽¹¹⁻¹³⁾ إضافةً إلى تفوّقها في اعتكاس الحُداد العضلي القليبي الوخيم severe myocardial siderosis⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

تنتشر التلاسيمية الكبرى بيتا بشكلٍ كبيرٍ في الجمهورية العربية السوريّة باعتبارها إحدى بلدان حوض البحر الأبيض المتوسط ويقام هذه المشكلة في المجتمع السوري انتشار الزيجات بين الأقارب حيث تشير إحصائيات وزارة الصّحة لعام 2013⁽¹⁶⁾ إلى وجود ما يفوق 8300 مريضٍ مصابٍ بالتلاسيمية الكبرى بيتا معتمدين على نقلٍ منتظم للدم

وإعطاء خالبات للحديد والتي توفرها الدولة للمرضى مجاناً في مراكز التلاسيميا المنتشرة في المحافظات، فالانتشار الكبير للتلاسيميا والعبء الاقتصادي الكبير الملازم لتدبيرها والمتأني من التكلفة العالية للعلاجات والمضاعفات الناتجة عن ضعف مطاوعة المرضى لخالبات الحديد، يحتم القيام بتقييم فعالية هذه المعالجات ومدى تحقيقها للمحصلات العلاجية المرجوة على مستوى الممارسة السريرية، لذلك هدفت دراستنا إلى تحديد مدى انتشار تحميل مفرط بالحديد لدى مرضى التلاسيميا الكبرى بيتا الخاضعين لنقل الدم المتكرر في مركز التلاسيميا في محافظة حمص كأحد مراكز مشروع التلاسيميا الوطني. وتقييم النجاعة السريرية لأنظمة خلب الحديد المفردة والتوليفية المستعملة في المركز، بتعيين التراكيز المصلية للفيريتين.

الأفراد والطرق Subjects and Methods

صممت هذه الدراسة لتكون في مرحلتين؛ قمنا في المرحلة الأولى بإجراء دراسة استعادية retrospective study لتقييم انتشار تحميل مفرط بالحديد ودرجته لدى مرضى مشخصين بالتلاسيميا الكبرى بيتا ويتلقون أحد الأنظمة الخالبة للحديد سواء المعالجة المفردة monotherapy (ديفيروكسامين (DFO) أو ديفيريرون (DFO) أو ديفيراسيروكس (DFX)) أو نظاماً علاجياً توليفياً combination therapy مؤلفاً من خالبيين [DFP + DFO] وذلك في مركز التلاسيميا في محافظة حمص. شملت هذه المرحلة مراجعة شاملة لسجلات 493 مريضاً ومريضة من المرضى المراجعين لمركز التلاسيميا في محافظة حمص، حيث كان 280 (56.8%) مريضاً ومريضة منهم مشخصين بالتلاسيميا الكبرى بيتا ويتلقون نقولات دم منتظمة، في حين تتطلب مستويات الفيريتين لدى 245 (87.5%) من هؤلاء معالجة خالبة للحديد ويتلقون أحد أنظمة خلب الحديد المتوفرة في المركز. قمنا في هذه المرحلة بالحصول على قيم تراكيز الفيريتين المصلية للمرضى الذين خضعوا لمقايسة واحدة أو أكثر في عامي 2009 و2010. وأتبعنا هذه الدراسة التمهيدية في المرحلة الثانية بدراسة رصدية استباقية شملت 87 مريضاً ومريضة حققوا شروط التضمن من عمر بلغ العشر سنوات على الأقل ومستويات فيريتين مصلية تجاوزت 1500 مكغ/ل.

خضع 54 مريضاً ومريضة منهم لمعالجة خالبة بمضخة ديفيروكسامين بجرعة تتراوح بين 45-50 مغ/كغ تسرّب خلال 8-12 ساعة لمدة 5-7 أيّام في الأسبوع. بينما يُعالج 33 مريضاً بالمعالجة التوليفية بكلّ من ديفيروكسامين بجرعة تتراوح بين 45-50 مغ/كغ تسرّب خلال 8-12 ساعة لمدة 5-7 أيّام في الأسبوع وديفيررون بجرعة تتراوح بين 75-100 مغ/كغ مقسومة على ثلاث جرعات يومية.

كان المرضى جميعهم في طوري/مرحلتي الدراسة خاضعين لنقل دم دوري بفواصل تتراوح بين 1-3 أسابيع بين النقولات المتتالية.

تقدير مخازن الحديد في الجسم

اعتمدنا مقياسة مستويات الفيّريتين المصلية كمشعرٍ لتقدير مخازن الحديد في الجسم، حيث جرى تدوين اختبارات الفيّريتين المجرة للمرضى ضمن المركز منذ بداية عام 2009 إلى نهاية عام 2010. وتلا ذلك مقارنة نتائج اختبارين أجري الأول في بداية الدراسة الرّصدية الاستباقية، في حين أجري الاختبار الثاني بعد فترة متابعة قاربت وسطياً الـ 15 شهراً، واعتمدت هاتان المقايستان لدراسة التبدل في مستوى الفيّريتين بحيث تكون الفترة الفاصلة بين الاختبارين متقاربة بين جميع المرضى وتحاكي عدداً من الدراسات العالمية^(11,12).

تقسيم درجة التّحميل المفرط بالحديد

قمنا بتصنيف درجة التّحميل المفرط بالحديد لدى المرضى اعتماداً على مستويات الفيّريتين المصلية إلى ثلاث مجموعات⁽³⁾ على النحو التالي:

- تعكس مستويات الفيّريتين المصلية التي تزيد عن 1500 مكغ/ل وتقلّ عن 2500 مكغ/ل وجود درجة "خفيفة mild" للتحميل المفرط بالحديد.
- تعكس مستويات الفيّريتين المصلي التي تقع ضمن مجالٍ يتراوح بين 2500 - 4000 مكغ/ل وجود درجة "معتدلة moderate أو متوسطة" للتحميل المفرط بالحديد.
- تعكس مستويات الفيّريتين المصلية التي تزيد عن 4000 مكغ/ل وجود درجة "وخيمة أو شديدة severe" للتحميل المفرط بالحديد.

التحليل الإحصائي

جرى تحميل البيانات والحصول على الإحصائيات الديموغرافية الوصفية باستخدام برنامج Microsoft Office Excel 2007، وجرى التعبير عن الأعمار وقيم الفيريتين بالوسطي الحسابي \pm الانحراف المعياري. طُبّق الاختبار الإحصائي Student test الذي يعرف بـ T-Test ثنائي الذيل للعينات المستقلة لمقارنة الوسطيات الحسابية ومقدار ونسبة التبدل لكل من مستويات الفيريتين المصلية بين المجموعات الفرعية للدراسة وفي كلّ مجموعة خلال فترة الدراسة.

كما استخدمنا البرنامج الإحصائي SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) لإجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة التحميل المفرط بالحديد بين مرضى مجموعتي الدراسة خلال الفترة الزمنية المدروسة. كما درس تأثير الفترة الزمنية على تكرارات درجة التحميل المفرط بالحديد من خلال إجراء اختبار Wilcoxon للرتب ذات الإشارة الجبرية. حدّدت القيمة المعتمد بها إحصائياً بـ $P \geq 0.05$ للاختبارات جميعها.

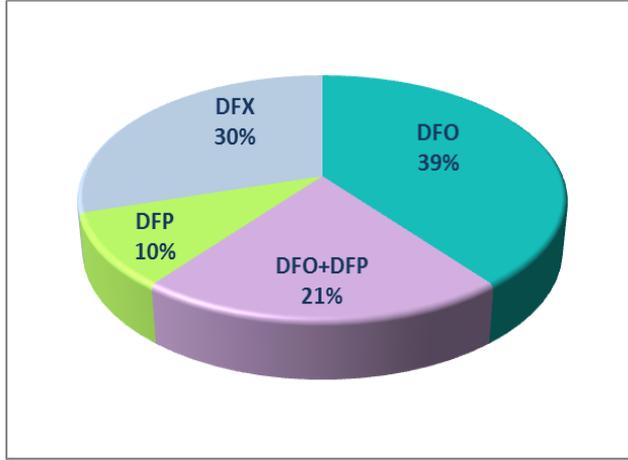
النتائج Results

دراسة قيم تراكيز الفيريتين المصلية

أجريت مقايسة واحدة على الأقل في عامي 2009-2010 لتحديد التراكيز المصلية للفيريتين لدى 205 مريضاً ومريضة من أصل جمهرة مرضى التلاسيميا الكبرى بيتا المسجلين في مركز التلاسيميا في محافظة حمص والبالغ عددهم 245 مريضاً ومريضة والذين يخضعون لنقلٍ منتظم للدم ويتلقون أحد أنظمة خلب الحديد.

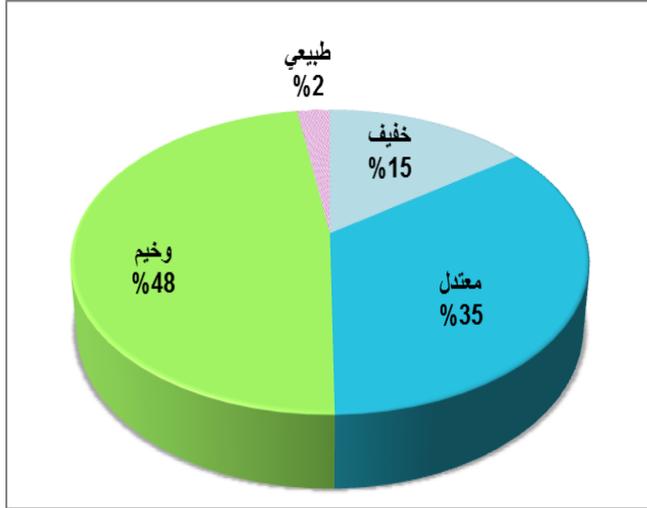
تراوحت أعمار المرضى بين 3-32 عاماً، وبلغ وسطي الأعمار 5.69 ± 11.35 عاماً (وسطي حسابي \pm SD). كانت نسبة 39% من المرضى تتلقى DFO، وكان 30% و10% منهم يتلقون خالِباً فمويّاً مفرداً (DFX وDFP على الترتيب)، في حين خضع 21% من المرضى لمعالجة توليفية كما هو مبين في الشكل 1.

انتشار التّحميل المفرط بالحديد وتقييم نجاعة أنظمة المعالجة الخالصة للحديد لدى مرضى التلاسيميا الكبرى بيتاً في حمص



الشكل 1. توزع مرضى جمهرة الدّراسة الاستعاديّة (205 مريضاً ومريضة) حسب نوع نظام خلب الحديد المستعمل.

بلغ وسطي تراكيز الفيريتين لمجموع مرضى جمهرة الدّراسة 3954.89 ± 1431.37 مكغ/ل، وكان وسطي تراكيز الفيريتين متطابقاً بين مجموعتي الإناث (3952.7 مكغ/ل) والذكور (3957.1 مكغ/ل). ولدى قيامنا بتصنيف المرضى بحسب درجة التّحميل المفرط بالحديد لديهم اعتماداً على مستويات الفيريتين المصلية، تبين أنّ قيم تراكيز الفيريتين لدى خمسة مرضى فقط (n=5، أي بنسبة مئويّة لم تتجاوز 2% فقط من المرضى) كانت أقل من 1500 مكغ/ل، في حين عانى ما يقارب الـ 98% منهم من تحميل مفرط بالحديد، تراوحت درجته بين الوخيم (n=98، 48%)، والمعتدل (n=71، 35%)، والخفيف (n=31، 15%)، كما هو مبين في الشكل 2.

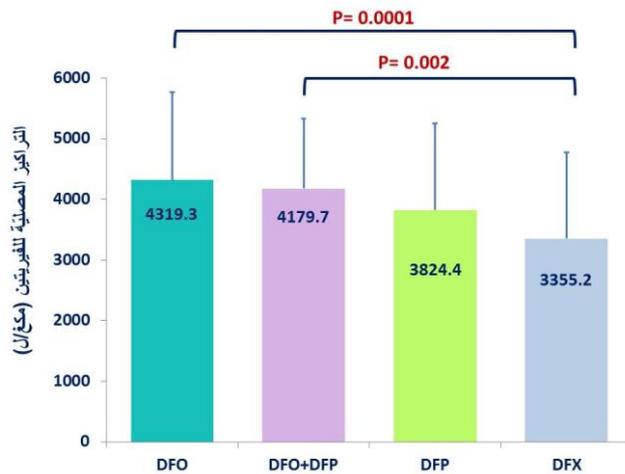


الشكل 2. توزع جمهرة الدّراسة الاستعاديّة في مرضى التلاسيميا الكبرى بيتا حسب درجة حمل الحديد مقدراً بتركيز الفيريتين المصلية (مكغ/ل).

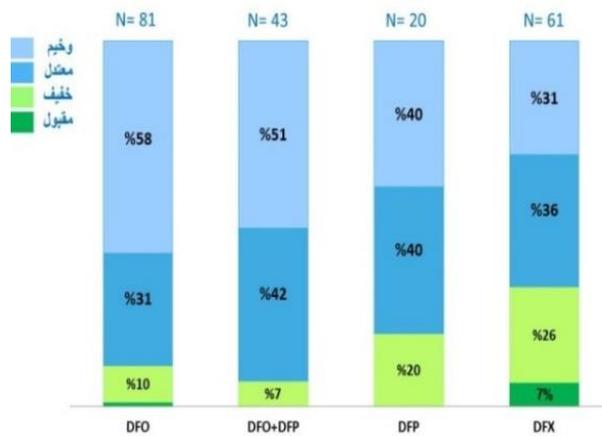
بمقارنة الوسطيات الحسابيّة لتركيز الفيريتين المصلية حسب أنظمة خلب الحديد المستعملة في مرضى الدّراسة، كانت وسطي تركيز الفيريتين \pm الانحراف المعياري لدى المرضى المعالجين بنظام DFX (1404.7 ± 3355.2 مكغ/ل) أقل وبفارقٍ يعتدّ به إحصائياً ($P= 0.0001$ و $P= 0.002$) عن تركيز الفيريتين لدى المرضى المعالجين بنظامي DFO منفرداً (4319.3 ± 1439.7 مكغ/ل) والتوليفي [DFP + DFO] والبالغة (4179.7 ± 1140.6)، في حين لم يكن هناك فارق يعتد به إحصائياً بينه وبين وسطي تركيز الفيريتين في نظام المعالجة المفردة بـ DFP (1391.1 ± 3824.4 مكغ/ل)، كما هو مبين في الشكل 3.

كما أبدى المرضى المعالجون بـ DFX أدنى نسبة من المرضى المصابين بتحميل مفرط وخيم (31%) بالمقارنة مع نسب 58%، و51% و40% لكلٍ من DFO و (DFO + DFP) وDFP، على الترتيب وهذا ما بيّنه بجلاء الشكل 4.

انتشار التّحميل المفرط بالحديد وتقييم نجاعة أنظمة المعالجة الخالصة للحديد لدى مرضى التلاسيميا الكبرى بيتاً في حمص



الشكل 3. مقارنة الوسطيات الحسابية لتراكيز الفيترتين المصلية حسب أنظمة خلب الحديد المستعملة في جمهرة الدّراسة الاستعادية (n=205) من مرضى التلاسيميا الكبرى بيتاً. الاختصارات: DFO (الديفيروكسامين)، DFP (الديفيررون)، DFX (الديفيراسيروكس).



الشكل 4. نسب تحميل مفرط بالحديد في مرضى جمهرة الدّراسة الاستعادية (205 مريضاً ومريضة) حسب الخالب المستعمل.

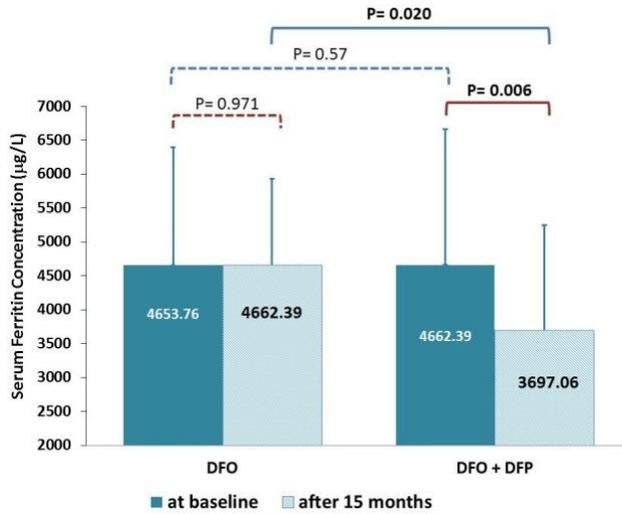
نتائج الدراسة الرصدية الاستباقية

لدى مقارنة نجاعة نظامي DFO و [DFP + DFO] في إنقاص الفيريتين المصلي بعد المتابعة لمدة 15 شهراً، تبين عدم وجود فرقٍ معتدٍ به إحصائياً في القيم البدئية لتراكيز الفيريتين المصلية بين مجموعتي الدراسة؛ حيث كان الوسطي الحسابي لتراكيز الفيريتين في مجموعة العلاج بالديفيروكسامين 1746.69 ± 4653.76 مكغ/ل (وسطي حسابي \pm SD) مقابل 1266.17 ± 4662.39 مكغ/ل لدى مرضى مجموعة العلاج التوليفي وكانت قيم مستوى الدلالة أكبر من 0.05 ($p=0.57$).

أنقصت المعالجة التوليفية [DFP+DFO] تراكيز الفيريتين بنسبة تقارب الـ 21% من القيمة البدئية وبفارقٍ يعتدّ به إحصائياً ($P= 0.006$)، بعكس المعالجة المفردة بالـ DFO التي لم تُجدِ في إنقاص هذه المستويات في مجموعة المرضى التي خضعت لتسريب DFO بمفرده (الشكل 5)، ولم تحسن درجة التحميل المفرط بالحديد (الشكل 6).

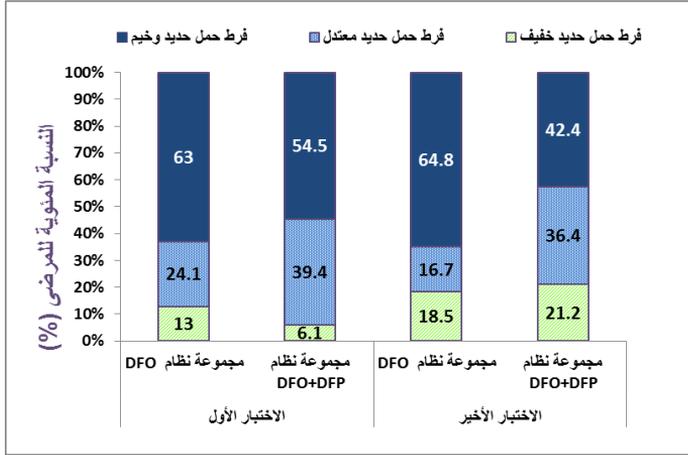
حيث جاءت تراكيز الفيريتين المصلية بعد التزام المرضى مدة 15 شهراً بالمعالجة الخالبة للحديد في المجموعة التي تتلقى نظاماً علاجياً توليفياً بخالبي الحديد ($DFP+DFO$) 1547.854 ± 3697.06 مكغ/ل) أخفض من تلك العائدة للمرضى المعالجين بمعالجة أحادية قوامها الـ DFO والبالغة وسطياً \pm الانحراف المعياري (2002.695 ± 4662.39 مكغ/ل) وبفارقٍ يعتدّ به إحصائياً ($p=0.02$) بين محصلتي النظامين العلاجيين، كما يوضّح الشكل 5.

انتشار التّحميل المفرط بالحديد وتقييم نجاعة أنظمة المعالجة الخالبة للحديد لدى مرضى التلاسيميا الكبرى بيتا في حمص



الشكل 5. مقارنة تراكيز الفيريتين المصلية (مكغ/ل) في مرضى عينة البحث الذين يتلقون نظام DFO أو المعالجة التوليفية [DFO+DFP] بعد فترة 15 شهراً من المتابعة

كما بيّنت النتائج أنّ نسبة المرضى الذين حققوا المحصلة العلاجية المرجوة بانخفاض مستويات الفيريتين أو استقرارها بعد 15 شهراً عند مستويات تقلّ عن 2500 مكغ/ل كانت متقاربة بين مجموعتي الدراسة فقد بلغت في مجموعة المعالجة التوليفية (21.2%) مقابل (18.5%) في مجموعة المعالجة بـ DFO. ويوضّح الشكل 6 توزّع مرضى مجموعتي الدراسة بحسب درجة التحميل المفرط بالحديد خلال الفترة الزمنية المدروسة:



الشكل 6. النسب المئوية لدرجة التحميل المفرط بالحديد في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة.

حيث تحسّنت درجة التحميل المفرط بالحديد لدى 10 (18.2%) من المرضى، وتردّت لدى 8 مرضى (14.5%)، في حين لم تشهد تبديلاً يذكر لدى 36 (65.5%) من مرضى المجموعة ذاتها، وكانت قيمة P أكبر بكثير من 0.05 ($p=0.686$). أمّا المرضى المعالجون علاجاً توليفياً فقد تحسّنت درجة التحميل المفرط بالحديد لدى 9 منهم (27.3%)، وتردّت لدى 3 مرضى (9.1%) بينما بقيت على حالها لدى غالبية المرضى 21 مريضاً (63.6%) ممّا يؤكّد تحسّن درجة التحميل المفرط بالحديد في مجموعة نظام DFO+DFP في عينة البحث خلال 15 شهراً وبفارق معتدّ به إحصائياً ($p=0.048$).

المناقشة Discussion

يعدّ هذا البحث دراسةً رصديةً ذات بعدين؛ استعادي واستباقي، لرصد واقع المعالجة الخالبة للحديد لدى مرضى التلاسيميا الكبرى بيتا في مركز محافظة حمص في سورية. جاءت نتائج الدراسة لتبيّن بجلاء انتشاراً كبيراً للتحميل المفرط بالحديد بكلّ درجاته لدى الغالبية الساحقة من مرضى المركز على الرّغم من تحمّل الدولة الأعباء الماليّة للأدوية الخالبة للحديد بأنماطها كافّة. ولكن، ورغم المؤشرات التي قدّمها نتائج الدراسة

الاستعدادية (أي الطور الأول للبحث)، والتي دلّت على أفضلية DFX على باقي أنظمة الخلب، ووجود تقارب شديد في قيم تراكيز الفيريتين بين مجموعتي المعالجة المفردة بمضخة DFO مقابل المعالجة الخالبة بتوليفة بين DFP+DFO، إلا أنّ عدداً من العوامل المحتملة قد يكون وراء هذه النتائج، ولعلّ أهمها وجود فوارق جوهريّة في الفئات العمرية بين مجموعات الدّراسة الأربع، وهو الأمر الذي من شأنه أن ينعكس تفاوتاً في عدد وحدات الدّم المنقولة للمرضى، وعدم انسجامٍ في تاريخ البدء باستعمال الأدوية الخالبة للحديد. ولذلك جاء القسم الثاني من الدّراسة في تصميمه ليأخذ بعين الاعتبار تجانس أعمار المرضى، وعدد وحدات الدّم التي تتلقاها المرضى قبل الدّراسة وأثناء فترة المتابعة، ومدة تناول خالبات الحديد.

تتوافق دراستنا من حيث عدد المرضى وفترة المتابعة والخصائص الديموغرافية للمرضى مع العديد من الدراسات المجراة في الشرق الأوسط (لبنان، تركيا)⁽¹¹⁻¹²⁾؛ وتدعم نتائجها ما توصلت إليه هذه الدراسات والدراسات العالمية الأخرى من نتائج تؤكّد تفوق المعالجة التوليفية الخالبة بكلّ من خالب الحديد الفموي DFP و DFO على المعالجة المفردة بال DFO في خفض مخازن الحديد المقاسة من خلال الاختبارات المتسلسلة للفيريتين المصلية، وتحسين درجة التحميل المفرط بالحديد لدى مرضى التلاسيميا الكبرى بيتا. لكن في الوقت عينه لم تتناقص مستويات الفيريتين المصلية لدى مرضى دراستنا المعالجين بديفيروكسامين وحيداً بل استقرت عند مستويات مرتفعة تفترض وجود فرط حمل حديد وخيم أو معتدل لدى الغالبية العظمى من هؤلاء المرضى وهذا ما يتناقض بشكل جليّ مع ما أجري من دراسات مماثلة أكّدت نتائجها إمكانية تقليل مخازن الحديد لدى المرضى الخاضعين لنقل الدم والمخّلّين بالديفيروكسامين إلى ما يقارب 5-10 أضعاف المستوى الطبيعي^(11,12).

من الممكن أن نعزو هذا الاختلاف إلى تصميم الدراسة بداية، حيث لم نتدخل في تعديل الجرعات الموصوفة من قبل الأطباء المختصين في المركز على عكس ما جرى في الدراسات الأخرى من شخصنة لمعالجة التحميل المفرط بالحديد لدى المرضى، ثم إلى مدى التزام المرضى بنظام المعالجة المرهق بمضخة ديفيروكسامين في غياب صيادلة سريريين وأخصائيين نفسيين يقدمون الدعم للمرضى وذويهم لتحقيق مطاوعة أفضل من خلال زيادة مدة وعدد أيام التسريب. يضاف إلى ذلك وجود نقص في عدد المضخات المتوفرة في المركز بحيث يشترك المرضى الأشقاء بالمضخة عينها نتيجة غلاء صمن المضخة وعدم وصول عدد كافٍ منها يتناسب مع عدد المرضى ضمن المركز.

الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and Recommendations

تعد هذه الدراسة بمثابة خطوة تمهيدية تقارب واقع المعالجة الخالبة للحديد لدى مرضى التلاسيميا في القطر وتوصفه بالارتكاز إلى نتائج مستقاة من أحد مراكز البرنامج الوطني للتلاسيميا، وتثير العديد من التساؤلات حول الفعالية الاقتصادية للمعالجة بالخالبات (وعلى وجه الخصوص المعالجة المفردة بالخالب ديفيروكسامين) والتي توفرها الدولة بشكلٍ مجاني للمرضى جميعهم المراجعين لمراكز البرنامج الوطني للتلاسيميا. وتوجب تحري أسباب عدم تحقيق المحصلات العلاجية المرجوة لدى غالبية المرضى المعالجين بهذا الخالب الذي ترافق إعطاؤه مع بقاء درجة وخيمة من التحميل المفرط بالحديد لدى نسبة عالية من المرضى والتي قد تؤهب بدورها المرضى وبشكلٍ حتمي للعديد من المضاعفات الخطيرة وتزيد الأعباء الاقتصادية لعلاجهم بسبب المضاعفات الخطيرة التي قد تنتهي بالموت. الأمر الذي يتطلب إجراء مزيد من الدراسات المماثلة والمعمقة في مراكز مختلفة من القطر. وبالإمكان تلخيص المقترحات المنبثقة عن هذه الدراسة في النقاط الأساسية التالية:

انتشار التّحميل المفرط بالحديد وتقييم نجاعة أنظمة المعالجة الخالبة للحديد لدى مرضى التلاسيميا الكبرى بيتا في حمص

- تأمين العدد الكافي من مضخات الديفيروكسامين بما يتناسب مع عدد مرضى المركز المعالجين بهذا الخالب.
- تأمين أخصائيين نفسيين يقدمون الدعم النفسي للمرضى وذويهم للالتزام بنظام المعالجة المرهق بالديفيروكسامين بهدف ضمان تحقيق الفائدة المرجوة من العلاج بحدها الأعظمي.
- تحويل المرضى المصابين بتحميل مفرط بالحديد معتدل إلى وخيم من غير المستجيبين للمعالجة الأحاديّة بمضخة الـ DFO إلى معالجة توليفيّة من DFO وDFP، أو معالجة مفردة بـ DFX.
- رفد طاقم الرّعاية الصحيّة في مراكز التلاسيميا بصيادلة سريريّين يشتركون مع الأطباء الأخصائيين في وضع خطّة العلاج الأمثل لكلّ مريض ومراقبة تطبيقها وتحسين الالتزام بها، بما يسهم في تحسين مطاوعة المرضى والتزامهم بأنظمة خلب الحديد وعلى الأخص مضخة DFO.
- إجراء دراسات استباقية أخرى تقيّم نجاعة أنظمة الخلب الأربعة المتوقّرة ضمن مراكز التلاسيميا في المحافظات الأخرى في القطر في تقليل المضاعفات القلبية والكبدية لدى مرضى التلاسيميا الكبرى بيتا.

المراجع References

1. Weatherall DJ , Clegg JB: Inherited haemoglobin disorders. an increasing global health problem . Bulletin of the World Health Organization, 79, 704-12, 2001.
2. RundD ,et al: Beta – thalassemia, New England Journal of Medicine, 353, 1135 – 46, 2005.
3. UK Thalassaemia Society (2008) Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK, The UK Thalassaemia Society, London.
4. Gardenghi S, et al: Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and upregulation of ferroportin, Blood,109 5027-5035, 2007.
5. Nemeth E, et al: Heparidin and iron-loading anemias, Haematologica, 91, 727-732, 2006.
6. Borgna-Pignatti C, et al: Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine, Haematologica (B), 89(10), 1187-93, 2004.
7. Telfer PT, et.al: Survival of medically treated thalassaemia patients in Cyprus, Trends and risk factors over the period 1980-2004, Haematologica, 91(9), 1187-93, 2006.
8. Zurlo MG, et al: Survival and causes of death in thalassaemia major, Lancet, 2(8653), 27-30, 2006.
9. De Sanctis V: Growth and puberty and its management in thalassaemia, Hormone Research, 58(1), 72-79, 2002.
10. Cunningham MJ, et al: Complications of beta-thalassemia major in North America, Blood, 1,104(1), 34-9, 2004.
11. Aydinok Y, et al: A randomized controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major, Haematologica , 92(12), 1599-606, 2007.
12. Mourad FH, et al: Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients, British Journal of Haematology, 121(1), 187–189, 2003.

13. Tanner MA , et al: A randomized, placebo - controlled double blind trial of the effect of continued therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance, *Circulation* 115, 1876 – 84, 2007.
14. Porcu M, et al: Effects of combined deferiprone and desferrioxamine iron chelating therapy in beta-thalassemia major end-stage heart failure: a case report, *Eur J Heart Fail*, 9(3), 320-2, 2007.
15. Tanner MA, et al: Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction, *J CardiovascMagn Reson*,10(1),12, 2008.
16. وزارة الصحة، مكتب الأمراض السارية والمزمنة. إحصائيات عام 2013

مقاربة و تدبير أذيات الطرق الصفراوية خارج كبدية طبية المنشأ

د. غيث البلال

أ.د.حمود نصر **

الملخص

-الهدف : تعتبر أذيات الطرق الصفراوية خارج كبدية طبية المنشأ من الاختلاطات الشائعة المشاهدة لدينا نظراً لشيوع التداخلات على الطرق الصفراوية خارج كبدية . وتهدف دراستنا الى :

1 - تحديد الاسباب التي أدت الى هذه الأذيات .

2 - تحديد نسبة الأذيات المكتشفة خلال الجراحة .

3 - الوصول للطرق الامثل في مقاربة هذه الأذيات .

4 - تحديد فعالية هذه الطرق و نتائجها و اختلاطاتها على المدى البعيد .

- الطرائق والمواد : شملت دراستنا 37 مريضاً تعرضوا لأذيات في الجهاز الصفراوي خارج كبدية طبية المنشأ , والذين تراوحت أعمارهم بين 15 _ 60 عاماً, وذلك في الفترة بين عامي 2015 _ 2017. حيث تم تشخيص 9 حالات أثناء الجراحة , و 28 حالة بعد الجراحة , وتم اجراء اصلاح بالجراحة التنظيرية لمريضين , و بالجراحة المفتوحة ل 35 مريض . تم تحليل البيانات بعد 3 و 6 و 12 و 24 شهراً بالنسبة لتراجع الاعراض و عودة النزح الصفراوي الطبيعي و غياب الاختلاطات وشفاء المرضى المشتركة.

- النتائج : (المريضين) الذين خضعوا لإصلاح الأذية بتنظير البطن دون وضع انبوب T لم يعانون من أية اختلاطات , وبالنسبة ل (المرضى الاربعة) الذين خضعوا لإصلاح الأذية بالفتح الجراحي مع إدخال انبوب T شوهد التضيق لاحقاً بعد 10 أشهر في 3 مرضى , وتم تدبيره بالمفاغرة الصفراوية الصائمية .

خضع (4 مرضى) للمفاغرة الصفراوية النهائية النهائية مع وضع انبوب T و حدث التضيق لاحقاً لدى مريضين , وتم تدبيره بالمفاغرة الصفراوية الصائمية .

أما المرضى الذين خضعوا للمفاغرة لعفجية الصائمية والبالغ (عددهم 3) قد انفكت المفاغرة لدى 2 منهم , واحتاج إلى إعادة إصلاح الأذية بالمفاغرة الصفراوية الصائمية .

خضع (مريض واحد) لمفاغرة صائمية صفراوية على شكل أوميغا, حصل لديه تضيق تم تدبيره بالتوسيع ،
وأخيراً معظم المرضى خضعوا في النهاية إلى المفاغرة الصفراوية الصائمية بشكل Roux-en-y (وهي
العملية النوعية حسب أحدث الدراسات والمراجع لتدبير هذه الأذيات) أي 30 مريض من مرضى الدراسة
شكلت 81% في دراستنا وبالنسبة إلى نتائج هذه العملية كانت ناجحة في نسبة 90-95% من المرضى الذين
خضعوا لها حيث احتاج مريض واحد فقط إلى إعادة العملية بسبب التضيق كما خضع مريض واحد إلى إعادة
العملية بسبب تشكل الحصيات .

-الاستنتاج : تبين الدراسة تفوق المفاغرة الصفراوية الصائمية Roux-en-y على بقية التدابير المطروحة في
دراستنا في :

- 1 - اصلاح السبيل الصفراوي .
 - 2 - تأمين النزح الصفراوي السوي .
 - 3 - تجنب الاختلاطات .
 - 4 - شفاء المرضى المشتركة بالمتابعة لمدة عامين بعد الجراحة .
- الكلمات المفتاحية:** المفاغرة الصفراوية الصفراوية , المفاغرة الصفراوية العفجية , المفاغرة الصفراوية الصائمية
بشكل أوميغا , المفاغرة الصفراوية الصائمية Roux-en-y .

* أعد هذا البحث في سياق رسالة الماجستير للدكتور غيث الـبلال بإشراف الأستاذ الدكتور حمود نصر.
**قسم الجراحة - كلية الطب البشري -جامعة دمشق

Approach And Management Of Iatrogenic Out Of Hepatic Bile Duct Injuries

Dr. Ghaith Albelal

Dr. Hamod Nasr**

Abstract

Objective: Iatrogenic out of hepatic bile duct injuries are common complications because of a large amount of operations in bile tract . Target of our study is to determinate causes of this injures and cases which occur within surgery , then we can select the best way to repair that injuries .

Materials and Methods: 37 patients who had iatrogenic injuries of bile duct , between the age of 15 and 60 in the period 2015–2017 were included in our prospective study, (9) of them were diagnosed per surgery , (28) after surgery , (2) patients had laparoscopic surgery repair , (35) patients had open surgery repair . Data were analyzed at 3,6, 12 and 24 months with reference improvement symptoms , natural biliary discharge , absence of complications and remission of comorbidities.

Results: (2) patients who had laparoscopic repair without T tube did not have any complications . (4) patients who had open surgery repair with T tube , (3) of them suffered from narrowing after 10 months and repaired by choledochojejunostomy . (4) patients had end–end biliary anastomosis with T tube and 2 of them suffered from narrowing repaired by choledochojejunostomy. (3) patients had choledochoduodenostomy and 2 of them had narrowing which repaired by choledochojejunostomy .one patient had Omega– choledochojejunostomy and needed expansion later . So most of patients (30) (81%) had Roux–en–y choledochojejunostomy with excellent results (90–95%) , just 2 of them needed reoperation because of narrowing and stones .

Conclusions: Our Study concludes that Roux–en–y choledochojejunostomy is the best way to repair injuries in bile duct , improvement symptoms , provide natural biliary discharge and reduce complications , in two– year follow– up after surgery.

Key words: end–end biliary anastomosis , choledochoduodenostomy , Omega–choledochojejunostomy , Roux–en–y choledochojejunostomy .

*This research was prepared in the context of the master's thesis of Dr.Ghaith Albelal under the supervision of Ass.Prof.Dr. Hamod Nasr

**Department Of surgery–Faculty Of Medicine– Damascus University

t المقدمة:

تعتبر أذيات الطرق الصفراوية خارج كبدية طيبة المنشأ من الاختلاطات الشائعة المشاهدة لدينا نظرا لشبوع التداخلات على الطرق الصفراوية خارج كبدية , حيث يجرى سنويا" أكثر من 1100 عملية استئصال مرارة في مشافي جامعة دمشق , و نظرا" لتعقيد العمليات اللازمة لاصلاح هذه الاذيات فالكثير من الحالات تحول من باقي المحافظات او المستشفيات الاخرى ليتم الاصلاح في المشافي الجامعية.

وبالتالي اختيار العمل الجراحي المناسب يمثل حجر الأساس للمعالجة الشافية لهذه الأذيات وتقليل نسبة الاختلاطات والوفيات بعد العمل الجراحي بالإضافة الى ذلك التكنيك المناسب يلعب دوراً كبير في تأمين نوعية حياة أفضل للمرضى بعد الاصلاح مما يدعو إلى دراسة تجربة مشافينا في اختيار العلاج الجراحي المناسب.

و الهدف من هذا البحث هو :

1 - دراسة الوسائل التدبيرية المتبعة في مقارنة الاذيات الناجمة عن التداخلات على الطرق الصفراوية خلال السنوات الأخيرة ,

2 - تحديد فعالية هذه الوسائل المختلفة ونتائجها واختلاطاتها على المدى الطويل .

3 -ومقارنة نتائج دراستنا مع النتائج العالمية .

4 - تحديد نسبة الحدوث خلال استئصال المرارة بالتنظير,,التدخلات الطبية المختلفة التي حدثت هذه الأذيات خلالها , و تبيان الأسباب التي حدثت هذه الأذيات خلالها, ونسبة الأذيات المكتشفة خلال الجراحة .

لقد تمت دراسة الأعراض والعلامات التي لفتت الانتباه إلى وجود الأذية خلال وبعد الجراحة , و تحديد الوسائل الاستقصائية المختلفة التي تم الاعتماد عليها لتشخيص الأذيات و توضيحها وتصنيفها

وسائل التدبير حسب أنواعها و دراسة الاختلاطات والنتائج .كما هدفت الدراسة لتحديد الأسباب التي تساهم في حدوث هذه الأذيات وبالتالي وضع مجموعة من التوصيات التي يمكن أن تساهم في منع حدوث هذه الأذيات في المستقبل .

كما حاولنا من خلال هذه الدراسة بيان أهمية التدبير الأولي والنوعي للأذيات الصفراوية وذلك من خلال محاولة تجاوز الأخطاء التي يقع فيها الجراحين من خارج مشافينا الجامعية طبعاً بالاعتماد على الحالات المحولة إلينا وتوضيح أهمية خبرة الجراح المختص بتدبير هذه الأذيات وضرورة توافر مراكز كبرى لتدبير هذه الأذيات.

المواد والطرائق:

أجريت الدراسة بالطريق الراجع من خلال دراسة ومراجعة تقارير العمليات الجراحية في مشافينا الجامعية ,وذلك خلال فترة الدراسة تم استعراض جميع التداخلات الجراحية التقليدية والتنظيرية على أعلى البطن (استئصال مرارة بالتنظير,التدخلات على المعدة والعفج والبنكرياس)بهدف البحث عن الأذيات المختلفة والمعالجة أثناء الجراحة,كما تم البحث عن العمليات التي تم إجراؤها خصيصاً لعلاج هذه الأذيات .

كما تم الحصول على معلومات من ملفات المرضى (الاسم, العمر , الجنس ,العنوان)والمعلومات الخاصة بحدوث الأذية (التداخل الذي أدى لحدوث الأذية ,السبب بحدوث الأذية,هل الأذيات حدثت لدينا أم محولة من المشافي الأخرى ,زمن تحويل الحالات المرضية ,) تشخيص الأذيات (طريقة اكتشاف الأذيات خلال الجراحة , بعد الجراحة ,الفحوص المخبرية والاستقصاءات الشعاعية التي استخدمت في دراسة الحالات المرضية)خصائص الأذيات (التوضع والتصنيف)تدبير الأذية (تنظير

باطني ,محافظة,تنظير البطن ,أو بالفتح الجراحي)والاختلاطات المشاهدة قبل وبعد الجراحة ,كما تم تحديد عدد التداخلات التي خضع لها المريض عدد القبولات وعدد أيام الإقامة في المشفى.

شخصت الأذيات عند 37 مريض بين عامي 2015_2017 منهم 9 حالات أثناء الجراحة و 28 حالة بعد الجراحة , منهم 35 تعرضوا لأذية صفراوية بسبب الجراحة بالإضافة لأذية بال ERCP وأذية أخرى خلال تدبير كيسات مائية تم تحويلها للمشفى بعد حدوث تضيق بالقناة الكبدية المشتركة.

من بين المرضى كان لدينا 32 أنثى و 5 ذكور و الذي يفسر شيوع عملية استئصال المرارة عند النساء مقارنة بالرجال.وهذا ما يظهره الجدول (1):

الجنس	أنثى	ذكر
العدد	32	5
النسبة	%86.4	%13.6

جدول (1)

أظهرت الدراسة أن متوسط أعمار المرضى هو 35 سنة ، أما توزيع المرضى حسب الأعمار النسبة المئوية لكل فئة عمرية فيظهرها الجدول 2 :

الفئة العمرية	العدد	النسبة
ما بين 15-25 سنة	2	%5.4
ما بين 25 - 30 سنة	6	%16.2
ما بين 30-35 سنة	13	%35.1
ما بين 35-40 سنة	14	%37.8
< من 40 سنة	2	%5.4

جدول (2)

من هذا الجدول نلاحظ أن غالبية المرضى هم بين 25 و 40 سنة ، مع ارجحية طفيفة للأعمار ما بين 40 و 35 سنة :

دراسة خصائص الأذيات :

قد كان سبب تحويل المرضى في معظم الحالات هو اختلاطات المعالجة السابقة التي خضع لها المريض وهذه الاختلاطات تشمل إما :

1. تضيق الطرق الصفراوية في مكان الإصلاح السابق (معظم الحالات).حالة بعد مفاغرة صفراوية صائمية.

وثلاث حالات تضيق بعد اصلاح أذية مع أنبوب , 2 بعد مفاغرة صفراوية صفراوية.

2. انفكاك المفاغرة بعد فترة من إجرائها أو نكس الحصيات ,حالتين يعد مفاغرة عفجية صفراوية ,نكس حصيات بعد مفاغرة صفراوية صائمية.

3. بقية الحالات تم تحويل المرضى بعد تشخيص أذية في الطرق الصفراوية وتأمين تدبير مبدئي (مثل تفجير البطن أو إدخال قالب بواسطة ERCP).

4. أذية محولة بعد إجراء ERCP.

5. تضيق قناة كبدية مشتركة بعد تدبير كيسات مائية غير جراحي.

أسباب الأذيات :

في البداية قمنا بتحديد الأجراء أو التداخل الذي أدى إلى حدوث الأذية في الطرق الصفراوية فتمين أن استئصال المرارة بالتنظير شكل نسبة 26 حالة من أصل 37 ,ومن بين هذه الحالات 4 حالات

بالتتظير حدثت لدينا ,بالإضافة إلى 8 حالات بالفتح الجراحي , 3 حالات لدينا .بالإضافة إلى حالة واحدة كانت عبارة أذية قناة جامعة بعد ERCP ,وسجلت حالة أذية بعد عمل جراحي على اعلى البطن (طلق ناري في الكبد حدثت أذية خلال استقصاء الإصابة),أما الحالة الأخيرة فقد كانت تضيق بمستوى القناة الكبدية المشتركة بعد علاج تصليبي للكيسات المائية عند أحد المرضى .

حاولنا من خلال تقارير العمل الجراحي معرفة الأسباب المباشرة لحدوث الأذيات فتبين أن استئصال المرارة بوجود التهاب حاد مع التصاقات موضعية كثيفة شكل السبب الأشيع لحدوث هذه الأذيات حيث شوهه بنسبة 8 مرضى (أذيات محولة وأذيات حدثت لدينا) وبالمرتبة الثانية شوهه تناذر ميرتزي والنزف الغزير في ساحة العمل الجراحي والتبدلات التشريحية في القناة المرارية حيث تبين لدى مريضين وبعد إجراء ال ERCP بعد الجراحة وجود قناة صفراوية يمنى ملحقة تم قطعها عرضاً.

في حالات الالتهاب الحاد للمرارة المترافق مع التصاقات أشار تقرير الجراحة بشكل صريح إلى صعوبة في إجراء العمل الجراحي وفي الحالات التي كانت فيها المرارة مستسقية وملتصقة على القناة الجامعة نكر بشكل صريح أيضاً وجود مثل هذه الالتصاقات والحاجة إلى تحرير الالتصاق بين البنيتين بحيث يصبح استئصال المرارة ممكناً, كان التبدل المشاهد في القناة المرارية في معظم هؤلاء المرضى هو تطاول القناة المرارية واتخاذها مساراً موازياً للقناة الجامعة مما أدى إلى عدم الانتباه إلى وجود القناة الجامعة المحاذية للقناة المرارية وتم اكتشاف وجود هذا التشوه في العملية الثانية التي تم فيها الإصلاح وفي حالات النزف الغزير في ساحة العمل الجراحي أدى تطبيق الملاقط المعدنية دون تحقيق ظروف رؤية مناسبة إلى انسداد جزئي أو كامل في الطرق الصفراوية .

النسبة المئوية	عدد الحالات	
70,2%	26	بعداستئصال المرارة بالمنظار
21,6%	8	بعد استئصال المرارة بالفتح الجراحي
2,7%	1	بعد اجراء تصوير الطرق الصفراوية بالطريق الراجع
2,7%	1	بعد علاج الكيسات المائية الكبدية
2,7%	1	عمل جراحي اخرعلى أعلى البطن

دراسة تشخيص الأذيات :

تم تصنيف المرضى إلى مجموعتين وهما:

1:الحالات التي تم تشخيصها خلال الجراحة وعددها 9 حالات.

2:الحالات التي تم تشخيصها بعد الجراحة وعددها 28 حالة.

النسبة المئوية	عدد الحالات	
24,3%	9	التشخيص خلال الجراحة
18,9%	7	التشخيص بعد الجراحة ب 48 ساعة
35,1%	13	التشخيص بعد عدة ايام
21,6%	8	التشخيص بعد عدة اسابيع

جدول (8)

كيفية التشخيص أثناء الجراحة :

تم وضع التشخيص خلال الجراحة عند 9 مرضى من أصل 37 مريض وعند محاولة معرفة السبب من خلال تقارير الجراحة الذي أدى إلى اكتشاف هذه الأذية تبين ما يلي :

1. حدوث تسريب صفراوي في ساحة العمل الجراحي دون انتقاب في المرارة (حالتين).
2. رؤية الأذية بشكل مباشر عند حدوثها أثناء تسليخ المرارة عن القناة الجامعة بسبب تناذر ميرتزي (حالتين).
3. عدم تأكد الجراح من التشريح مما دفع الجراح إلى إجراء تصوير طرق صفراوية أثناء الجراحة الذي أظهر وجود أذية (حالتين).
4. أما الحالات الثلاث الباقية فلم يذكر السبب الذي دعا إلى الشك بالأذية .

سبب غير محدد	التصاقات شديدة	التهاب مرارة حاد	تسريب صفراوي	
3	2	2	2	عدد الحالات
%33	%22	%22	%22	النسبة المئوية

جدول (9)

الحالات الست التي ذكرت هي من الحالات التي حدثت أثناء الجراحة في مشافينا الجامعية أما الحالات الثلاث الباقية فهي من الحالات المحولة إلينا .

التشخيص بعد الجراحة:

ذكرنا سابقاً أن 9 حالات من أصل 37 تم تشخيصها أثناء الجراحة أو الإجراء العلاجي أما الحالات الباقية فقد كانت الشكوى الأساسية التي دعت إلى الشك بوجود الأذية هي إما:

1. مريض شكّا من نز صفراوي عبر المفجر الذي ترك في مسكن الكبد بعد الجراحة مع أو بدون ألم.
2. المريض شكّا من يرقان انسدادى وعلاماته المميزة مع أو بدون ألم.
3. المريض عانى من الألم البطني فقط دون العلامات السابقة.

الألم البطني	اليرقان	النز الصفراوي	
6	9	13	عدد الحالات
%21	%32.1	%46.4	النسبة المئوية

جدول (10)

الاختبارات التشخيصية :

تم تشخيص الأذية بعد الجراحة أو التداخل العلاجي لدى 28 من أصل 37 مريض خضعوا للدراسة وقد تمت الاستعانة بمجموعة من الاختبارات التشخيصية لتأكيد التشخيص وتحديد خصائص الأذية, فقد خضع جميع المرضى لمجموعة واسعة من الفحوص المخبرية كان من بينها وظائف الكبد GPT ,GOT ,ALP, TB, DB

حيث كان هناك اضطراب في بعض هذه الاختبارات أو جميعها في بعض المرضى بالإضافة إلى ذلك كان التصوير بالأمواف فوق الصوتية أول الاختبارات الشعاعية التي خضع لديها جميع هؤلاء المرضى حيث أظهر وجود توسع طرق صفراوية داخل وخارج الكبد أو سائل حر في البطن أو كليهما.

أردنا فقط التركيز على ارتفاع الALP الذي وجد مرتفعاً عند الغالبية العظمى بالإضافة إلى انخفاض ألبومين إلى أقل من 3 غ/دل في 6 مرضى خلال هذه الدراسة مما يشير إلى سوء التغذية الذي حدث لديهم خلال فترة التدبير المديدة.

دراسة تشريح الإصابات:

خضع جميع مرضى الدراسة ال28 إلى إجراء ERCP حيث ساعد هذا الاختبار على وضع تشخيص وتحديد النمط التشريحي للأذية وتوضعها عند هؤلاء المرضى كما ساعد للتخطيط لإجراء العمل الجراحي ومن موجودات الERCP لدى هؤلاء المرضى كان انقطاع جزئي أو كامل أو انسداد جزئي أو كامل في الطرق الصفراوية أو انقطاع جزئي للطرق الصفراوية خارج الكبد مع تسريب المادة الظليلة إلى داخل جوف البطن (معظم الحالات).

التوزيع حسب تشريح الأذية

التوزيع حسب تشريح الأذية	انقطاع جزئي او شتر	انقطاع كامل	ربط مع قطع	تضييق	التسريب مكان كليبيسات المرارة
عدد الحالات	16	3	2	1	6
النسبة المئوية	%57.2	%10.7	%7.2	%3.6	%21.3

جدول (11)

أما الاختبار الأخر الذي نود التأكيد عليه هو تصوير الطرق الصفراوية MRCP حيث تم إجراؤه لدى 6 مرضى قبل الإصلاح و 7 مرضى خلال فترة المتابعة فالهدف من إجرائه قبل فترة الإصلاح هو تأمين المزيد من المعلومات حول طبيعة الأذية أما الهدف من إجرائه خلال فترة المتابعة هو استقصاء الاختلاطات مثل التضيقات والحصيات وتم إجراؤه عند بعض المرضى بسبب فشل ال ERCP حيث لم يتمكن المنظر من الدخول في الحليمة واضطر الجراح لطلب هذا الاختبار بهدف تحديد الامتداد التشريحي للأذية كما تم إجراؤه عند بعض المرضى الذين كان لديهم اختبار ال ERCP مشكوك بنتيجته حيث كان هؤلاء المرضى يعانون من ناسور صفراوي مع قيم بيلروبين طبيعية رغم ذلك فإن ال ERCP أظهر انسداد كامل للقناة الجامعة ولذا إجراء ال MRCP تبين أن القناة الجامعة سالكة ومنمخصة وأن هناك أذية جزئية جانبية في القناة الكبدية المشتركة تؤدي إلى تسريب الصفراء داخل جوف البطن.

PTC: تم إجراء هذا الاختبار عند 6 مرضى وكانت له الفائدة الكبرى في رسم الطرق الصفراوية القريبة خصوصا عند مرضى التضيقات .

توضع الأذية وأنماطها :

من أصل 37 مريض شخص الأذية عند 9 مرضى أثناء الجراحة و26 مريض بعد الجراحة ومريضين بعد تداخلات علاجية تم تحديد توضع الأذية عند هؤلاء المرضى من خلال الدراسة التشخيصية وتم التأكد من النتائج التي تم التوصل إليها خلال العمل الجراحي ومن خلال جمع الحالات توصلنا إلى مايلي:(الأذية إما انقطاع تام أو جزئي أو تضيق)

النسبة المئوية	عدد الحالات	
54%	20	القناة الكبدية المشتركة
35.1%	13	القناة الجامعة
5.4%	2	القناة الكبدية اليمنى
5.4%	2	قناة كبدية إضافية

جدول(12)

جدول توزيع الأذيات حسب مكان توضع الإصابة

تم تصنيف الأذيات حسب تصنيف نيهوس (Nehaus) وهو أكثر التصنيف الحديثة تفصيلاً.

E	D		C		B		A		
1	7		18		4		7		عدد الحالات
2.7 %	%18.9		%48.6		%10.8		%18.9		النسبة المئوية
E1	D2	D1	C2	C1	B2	B1	A2	A1	الفئات الفرعية
1	1	6	6	12	2	2	1	6	عدد الحالات
2.7 %	2.7 %	16.2 %	16.2 %	32.4 %	5.4 %	5.4 %	2.7 %	16.2 %	النسبة المئوية

جدول (13)

العمليات الجراحية المستخدمة في الإصلاح :

خضع 37 مريض في هذه الدراسة إلى 80 عملية جراحية منها العمليات التي تمت بهدف التقجير والعمليات التي لم يتمكن فيها الجراح من إصلاح الأذية وفي النهاية فإن 46 من هذه العمليات قد تم

فيها إصلاح الأذيات موزعة على الشكل التالي:

مفاغرة صائمية صفراوية على شكل roux_en_y	مفاغرة صائمية صفراوية على شكل اوميغا	مفاغرة صفراوية عفجية	مفاغرة نهائية مع وضع انبوب T	خياطة مباشرة مع وضع انبوب T	إصلاح تتظيري	
32	1	3	4	4	2	عدد العمليات

جدول(14)

دراسة الاختلاطات :

تم دراسة ومتابعة الحالات خلال فترة المتابعة بين 6 أشهر و3 سنوات (خلال فترة الدراسة) وتم دراسة جميع الاختلاطات التي حدثت لدى المرضى سواء الاختلاطات التي شوهدت قبل المعالجة أو بعدها وقد أمكن معالجة الأذيات دون اختلاطات لدى 14 مريض 37.8% ولكن الغالبية العظمى (23مريض) هي بقية النسبة 62.2% قد عانوا من اختلاطات بعد الجراحة.

- من الجدول نجد أن أشيع الاختلاطات كانت التهاب الطرق الصفراوية المتكرر بنسبة 29% وتم تدبير جميع الحالات بالقبول بالمشفى والتغطية بالصادات واسعة الطيف .
- من الجدول نجد 34 اختلاط موزعة على 23 مريض علما ان بعض المرضى حدث لديهم اكثر من اختلاط.
- حدث قصور أعضاء متعدد لدى مريضة واحدة بعد دخولها بعدة اختلاطات (ذات رئة استنشاقية والتهاب بنكرياس حاد) مما أدى إلى وفاتها.
- حدث خراج الكبد لدى مريضة واحدة تم تدبيرها بالصادات واسعة الطيف
- شوهد انفكاك المفاغرة في حالتين بنسبة 5.4% وكانت المفاغرة جامعة عفجية ربما يضع ذلك اشارة استفهام على تلك العملية أما تضيق المفاغرة فقد شوهد في 5 حالات بنسبة 13% خلال فترة المتابعة ومن الجدير بالذكر أن جميع هذه الحالات عولجت بالتوسيع المتكرر بواسطة ال ERCP مع إجراء التنظير وتبديل القالب عدة مرات ثم المفاغرة الصفراوية.

دراسة النتائج والمناقشة:

من خلال الدراسة نجد أن المرضى الذين خضعوا لإصلاح الأذية بتظهير البطن دون وضع انبوب T لم يعانون من أية اختلاطات وبالنسبة للمرضى الأربعة الذين خضعوا لإصلاح الأذية بالفتح الجراحي مع إدخال انبوب T شوهد التضيق لاحقاً بعد 10 أشهر في 3 مرضى (الأذيات المحولة) وتم تدبيره بالمفاغرة الصفراوية الصائمية. قد يكون سبب التضيق قلة الخبرة في استخدام الانبوب T.

خضع 4 مرضى للمفاغرة الصفراوية النهائية النهائية مع وضع انبوب T حدث التضيق لاحقاً لدى مريضين (الأذيات المحولة) وتم تدبيره بالمفاغرة الصفراوية الصائمية .

أما المرضى الذين خضعوا للمفاغرة العفجية الصائمية والبالغ عددهم 3 قد انفكت المفاغرة لدى 2 منهم (الأذيات المحولة) واحتاج إلى إعادة إصلاح الأذية بالمفاغرة الصفراوية الصائمية .

خضع مريض واحد لمفاغرة صائمية صفراوية على شكل أوميغا, حصل لديه تضيق تم تدبيره بالتوسيع ،

وأخيراً معظم المرضى خضعوا في النهاية إلى المفاغرة الصفراوية الصائمية (وهي العملية النوعية حسب أحدث الدراسات والمراجع لتدبير هذه الأذيات) أي 30 مريض من مرضى الدراسة شكلت 81% في دراستنا وبالنسبة إلى نتائج هذه العملية كانت ناجحة في نسبة 90-95% من المرضى الذين خضعوا لها حيث احتاج مريض واحد فقط إلى إعادة العملية بسبب التضيق كما خضع مريض واحد إلى إعادة العملية بسبب تشكل الحصيات على قطب .

الاجراء المتبع	إصلاح تنظيري	خياطة مباشرة مع وضع انبوب T	مفاغرة نهائية نهائية مع وضع انبوب T	مفاغرة صفراوية عفجية	مفاغرة صائمية صفراوية على	مفاغرة صائمية صفراوية
----------------	--------------	-----------------------------	-------------------------------------	----------------------	---------------------------	-----------------------

عدد	2	4	4	3	1	على شكل roux_en_y
المتابعة	نجاح تام	تضييق 3 حالات	تضييق حالتين	إنفكاك حالتين	تضييق	تضييق حالة وحصيات حالة أخرى
التدبير النهائي		مفاغرة roux_en_y	مفاغرة roux_en_y	مفاغرة roux_en_y	توسيع	إعادة المفاغرة

جدول(16)

أما بالنسبة لتوزيع العمليات النهائية لمرضى الدراسة ال (37)الذين أجريت لهم العمليات فهي على

الشكل التالي:

الإجراء المتبع	إصلاح تنظيري	خياطة مباشرة مع أنبوب T	مفاغرة نهائية مع أنبوب T	مفاغرة صفراوية صائمية عفجية	مفاغرة صائمية صفراوية أوميغا	مفاغرة صائمية صفراوية roux_en_y
العدد	2	1	2	1	1	30
النسبة المئوية	%1.6	%0.81	%1.6	%0.81	%0.81	%81.1

جدول (17)

من الجدير بالذكر نذكر أن أول عمل جراحي خضع له مريض لإصلاح الأذنية كان ناجحاً في حل المشكلة في الغالبية العظمى من الحالات حيث كانت هذه العملية ناجحة في معظم المرضى أما بقية المرضى فقد احتاج البعض منهم إلى عدة عمليات سواء لتدبير الاختلالات أو محاولة إصلاح فاشلة ففي إحدى المريضات في دراستنا والتي خضعت لست تداخلات جراحية كان الهدف من التداخل الأول إجراء تقجير واسع للبطن والتجمعات الصفراوية أما التداخل الثاني والذي كان بهدف الإصلاح وجدت المساريقا متوذمة بشدة ولم يتمكن الجراح من إجراء Ruox-en-y بسبب وذمة في المساريقا وفي التداخل الثالث وجد التهاب بنكرياس وذمي شديد وبعد استكشاف القناة الجامعة وجدت بقطر 4 ملم تم إدخال قنطرة فولي في القناة الجامعة عبر جدار البطن وخلال المتابعة بعد هذه العملية تم حقن الفولي 1ملم سيروم ملحي لمدة أسبوع بهدف توسيع قطر القناة الجامعة وبالفعل في التداخل الجراحي التالي وجدت القناة الجامعة بقطر 1 سم تقريباً وتم إجراء Roux-en-y مع زرع طرف العروة تحت الجلد .

مناقشة النتائج والاختلالات :

حين يقارب المريض الذي يعاني من أذنيات طبية المنشأ في الطرق الصفراوية بالشكل الصحيح من تطبيق التداخلات التشخيصية والعلاجية في الوقت المناسب فإن تحقيق الشفاء النهائي هو أمر ممكن بالنسبة لمعظم المرضى ، ويمكن توقع نتائج جيدة في حوالي 70 - 95 % من المرضى الذين لديهم أذنيات في الطرق الصفراوية . وتصل نسبة النجاح إلى أكثر من 95% حين يتم التدبير في المراكز الاختصاصية . ومن الجدير بالذكر إن جميع المرضى الذين دخلوا في هذه الدراسة قد خضعوا للمعالجة النهائية في مستشفى الأسد الجامعي والمواساة الجامعي باستثناء مريضة واحدة توفيت لاحقاً

في مركز آخر . وبذلك فإن نسبة نجاح المعالجة النهائية قد وصلت إلى 97% . وهي مقارنة للدراسات العالمية .

مقارنة دراستنا مع دراسة مركز جن هوبكنز:

مركز جون هوبكنز	دراستنا	
200	37	عددالمرضى
%75	%86	نسبة إناث/ذكور
44سنة	39سنة	العمر الوسطي
10 سنوات	3 سنوات	فترة الدراسة
كل الحالات	35 حالة	الأذيات الكبرى بعد استئصال
%94 188	%81 30	الاذيات من خارج المشفى
%31	%24 او 6 من 15=40%	الاذيات اثناء الجراحة
3 أسابيع %58	4 أسابيع %43	الفترة الوسطية لتحويل المرضى
تسريب صفراوي %42	تسريب صفراوي %46	اشيع الاعراض التي راجع بها
القناة الكبدية المشتركة	القناة الكبدية المشتركة	أشيع الأذيات
25	16 نسبة %43 من مرضى	المرضى المجرى لهم تداخلات
%98 ROU EN Y	ROU EN Y81%	العمل الجراحي النوعي
%29	%29	التهاب الطرق الصفراوية بعد
انتان الجرح	التهاب الطرق الصفراوية	أشيع الإختلاطات
%4.5 مرضى 9	مريضين %5.4	التسريب بعد الجراحة
%2.3	مريض واحد %2.7	إجراء PTC للتدبير
%3	مريضة واحدة %2.7	الخراج داخل البطن
9.5 يوم	12 يوم	الفترة الوسطية للإقامة
3 مرضى	2مرضى	الوفاة بسبب الخراج غير

جدول(18):

التوصيات:

- التفكير الدائم بشذوذات الطرق الصفراوية عند القيام باستئصال المرارة حيث أن التشريح الطبيعي يشكل فقط نسبة 33% و إتباع التوصيات الجراحية بالتسليخ من المرارة الى القناة المرارية وبالعكس
- ينبغي البدء في جميع العمليات بقطع الاتصالات البريتوانية الجانبية للمرارة بهدف عزل مثلث كالوت بشكل جيد
- . يجب عدم قطع القناة المرارية على الاطلاق قبل مشاهدة الوصل بين المرارة والقناة بشكل واضح .
- يجب عدم الاقتراب من مصب القناة المرارية على القناة الكبدية المشتركة واعتبار هذه المنطقة نقطة محرمة .
- يجب تجنب تطبيق الملاقط المعدنية بشكل أعمى على الأوعية النازفة.
- يجب السيطرة على النزف بحذر من خلال تنظيف الساحة مع الغسيل عند اللزوم ثم امسك الوعاء النازف بالخاصة وارقاؤه.
- يجب تجنب الأخطاء المحتملة أثناء استئصال المرارة
- ضبط الكاميرا والمحافظة على نظافتها دائما بهدف ضبط الألوان ورؤية أي تسريب صفراوي.
- اذا كان الجراح ما يزال متدربا فيجب أن يخضع للإشراف من قبل جراح أكثر خبرة وخاصة عند قطع القناة المرارية بهدف التأكد من صحة التشريح .
- يجب دائما محاولة معالجة الأذية فور حدوثها بشرط توفر الخبرة الكافية لدى الجراح .
- لا مانع من اصلاح الاذية بالجراحة التنظيرية طالما توفرت الخبرة الكافية .

- في حال عدم توفر الخبرة الكافية يجب التحويل إلى الجراحة المفتوحة. في حال عدم توفر الخبرة الكافية للإصلاح النهائي على الجراح انهاء العملية والتحويل إلى مركز متخصص بإصلاح الأذيات الصفراوية .
- اذا تم الاصلاح وحدث اختلاط على الجراح أن يقوم بالتحويل إلى المراكز المختصة .
- يجب الأخذ بعين الإعتبار لأي شكوى للمريض بعد استئصال المرارة.
- في حال الشك السريري بالأذية يخضع المريض للإيكو البطني مع التركيز على المسكن المراري ودراسة الطرق الصفراوية داخل وخارج الكبد مع الفحوص المخبرية واختبارات وظائف الكبد وأهمها الفوسفاتاز القلوية .
- في حال وجود علامات موجهة يتم اجراء ERCP
- يجب اجراء MRCP حين يكون هناك شك بنتيجة ال ERCP وفي جميع مرضى الاختلاطات بعد الجراحة .يجب تحضير المريض بشكل جيد قبل التخطيط لأي عمل جراحي جديد.
- يجب عدم اللجوء دائما لإصلاح الأذيات بالخياطة البسيطة أو المفاغرة النهائية النهائية إلا في شروط خاصة .
- يجب اعتبار المفاغرة بشكل ROU-EN Y. مع زرع عروة تحت الجلد العملية المعيارية في تدبير الأذيات الصفراوية .
- يجب اجراء هذه المفاغرة بخيوط قابلة للامتصاص للوقاية من نكس الحصيات .
- يجب أن تكون المفاغرة الصفراوية ذات قطر واسع للوقاية من التضيق مستقبلا .
- يجب السعي لتطوير العمليات الجراحية من هذا النوع في مراكزنا بحيث نتمكن من إجراء العمليات الأكثر تعقيدا مثل تسليخ القناة الكبدية اليمنى أو اليسرى ضمن البرانشيم الكبدي.

- يجب البدء بالتدريب على الإجراءات المتقدمة بالجراحة التنظيرية مثل وضع أنبوب T أو إجراء المفاغرات بالجراحة التنظيرية .
- يجب التنويه إلى أن تواضع جراحة الطرق الصفراوية بشكل عام في بلادنا و إلى غياب المراكز المتخصصة فيها .
- إن السبب الرئيسي في أذية القناة الجامعة هو قلة الخبرة في الجراحة التنظيرية بشكل عام مما يستدعي تعميق اختصاص الجراحة التنظيرية و الاستفادة من الخبرات الغربية .

المراجع :

1. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the united states. *Gastroenterology*. 2010;117(3):632–639
2. Kozak LJ, DeFrances CJ, Hall MJ. National hospital discharge survey: 2004 annual Summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat* 2006;(162):1–209 .
3. Sicklick JK, Camp MS, Lillemoe KD, et al. Surgical management of bile duct injuries sustained during laparoscopic cholecystectomy: perioperative results in 200 patients. *Ann Surg*. 2005;241(5):786–795.
4. Savader SJ, Lillemoe KD, Prescott CA, et al. Laparoscopic cholecystectomy related bile duct injuries: a health and financial disaster. *Ann Surg*. 1997;225 (3):268–273 .
5. Ahrendt SA, Pitt HA. Surgical therapy of iatrogenic lesions of biliary tract. *World J Surg*. 2001;25(10):1360–1365.
6. Schmidt SC, Langrehr JM, Hintze RE, Neuhaus P. Long-term results and risk

factors influencing outcome of major bile duct injuries following cholecystectomy

[retraction in *Br J Surg.* 2006;93(12):1562]. *Br J Surg.* 2005;92(1): 76–82.

7. Tantia O, Jain M, Khanna S, Sen B. Iatrogenic biliary injury: 13,305 cholecystectomies experienced by a single surgical team over more than 13 years. *Surg Endosc.* 2008;22(4):1077–1086.

8. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury

during laparoscopic cholecystectomy [see comment]. *J Am Coll Surg.* 1995; 180(1):101–125.

9. Rauws EA, Gouma DJ. Endoscopic and surgical management of bile duct injury

after laparoscopic cholecystectomy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;

18(5):829–846.

10. Thomson BN, Parks RW, Madhavan KK, Wigmore SJ, Garden OJ. Early specialist repair of biliary injury. *Br J Surg.* 2006;93(2):216–220

11. de Reuver PR, Grossmann I, Busch OR, Obertop H, van Gulik TM, Gouma DJ. Referral pattern and timing of repair are risk factors for complications after

Reconstructiv surgery for bile duct injury. *Ann Surg.* 2007;245(5):763–770.

12. Carroll BJ, Birth M, Phillips EH. Common bile duct injuries during laparoscopic

cholecystectomy that result in litigation. *Surg Endosc.* 1998;12(4):310–314.

13. Olsen D. Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc.*

1997;11(2):133–138.

14. Goykhman Y, Kory I, Small R, et al. Long-term outcome and risk factors of failure after bile duct injury repair. *J Gastrointest Surg.*

2008;12(8):1412–1417

15. Walsh RM, Henderson JM, Vogt DP, Brown N. Long-term outcome of biliary reconstructio for bile duct injuries from laparoscopic cholecystectomies. *Surgery*2007;142(4):450–457.

تحفيز الإنطاف بواسطة HCG لدى ذكور الكارب العادي *Cyprinus carpio* خارج موسم التكاثر

أ.د. نادر اسكندر حموي ط.ب. طوني فرح

قسم الصحة العامة والطب الوقائي، كلية الطب البيطري، جامعة حماة، سوريا.

E-mail: nader836@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-8145-7739>

ملخص:

يختبر هذا البحث الحقن الهرموني باستخدام موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (HCG) في ذكور الكارب العادي وبالتالي تقييم هذه العملية في تحفيز الإنطاف خارج موسم التكاثر. تم حقن ذكور أسماك الكارب العادي بالتركيز التالية من الـ HCG (250، 500، 750، 1000 وحدة دولية/كغ). بلغ متوسط أعلى وزن للمنسلين الذكريين ومؤشر النضج الجنسي (GSI) 182.66 غ و 8.61 على التوالي عند التركيز 1000 وحدة دولية/كغ، وبلغ متوسط أعلى حجم للسائل المنوي 1.77 مل عند التركيز 1000 وحدة دولية/كغ. وكان متوسط النسبة المئوية للأعراس الذكرية المتحركة 0.95% خلال مدة 115 ثانية، وبلغ متوسط أعلى عدد إجمالي للأعراس الذكرية وإجمالي عدد الأعراس الذكرية الحية E+10 6.685/قذفة و E+10 6.753/قذفة، على التوالي عند التركيز 1000 وحدة دولية/كغ. لقد أظهرت نتائج استخدام الـ HCG كفاءة في إحداث الإنطاف وزيادة كمية السائل المنوي في الكارب العادي.

كلمات مفتاحية: *Cyprinus carpio*، HCG، الإنطاف.

Stimulation of Spermiation by HCG in Common Carp Males (*Cyprinus carpio*) Outside the Breeding Season

NADER HAMWI TONY FARAH

Department of Public health and preventive medicine, Faculty of Veterinary medicine, Hama University, Hama, Syria

E-mail: nader836@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-8145-7739>

Abstract:

This research tests hormonal injections using human chorionic gonadotropin (HCG) in Common Carp males, thus assessing this process in the stimulation of spermiation outside the breeding season. Common Carp males were injected with the following concentrations of HCG (250, 500, 750 and 1000 IU/kg). The mean of the highest testes weight and gonado-somatic index (GSI) was 182.66 g and 8.61, respectively at 1000 IU of HCG/kg. The mean of the highest semen volume was 1.77 ml at 1000 IU of HCG/kg. The mean percentage of motile spermatozoa (M) was 0.95% within duration 115s. The mean of the highest total sperm count and total viable sperms count was $6.753E+10$ /ejaculate and $6.685E+10$ /ejaculate, respectively at 1000 IU of HCG/kg. The results of using HCG showed efficiency in inducing spermiation and increasing the amount of semen in Common Carp.

Key words: *Cyprinus carpio*, HCG, spermiation.

Introduction:

This study is part of a more comprehensive study dealing with the effect of the human chorionic gonadotropin (HCG) on fecundity of male common carp within and outside the breeding season. The process of artificial insemination is a complementary process to the natural maturation of fish, as hormonal injection stimulates the process of completing the development of sperm inside the testicles and increasing their number and thus obtaining sexual products. The fish farming industry has been more focused on the quality of eggs or larvae than on sperm, although the quality of gametes may affect fertilisation success and larval survival. In some species, poor sperm quality can be a limiting factor in their culture, however, even when success in fertilization is high, differences in sperm quality between males when mixed sperm from multiple males is used may severely reduce the apparent population size and may affect the future genetic integrity of the stock [22]. The sperm of most teleost fish differ from that of mammals in the following aspects: (1) the trajectories of fish spermatozoa are generally more complex than in mammals; (2) active movements of spermatozoa last for a short time (in the majority of species, less than 2 min); (3) spermatozoa do not have acrosomes and penetrate into the egg through micropyle [15]. Spermatogenesis in the annual cycle of some species is essentially different, e.g. spermatozoa in the male gonads of Carp are present throughout the year [16], while in trout spermatozoa are present only in the reproductive period which occurs in autumn or in winter [4]. Gamete quality can differ depending on the method of induced sexual maturation. To reach a high fertilization rate, an assessment of gamete quality is required before insemination in vitro. In the process of insemination in large eggs, such as those of salmonids, the duration of motility is such that spermatozoon are not able to swim around even half of the circumference of the egg [15]. Thus, even minor decreases in the motility of spermatozoa could have a profound effect on their ability to fertilize an egg. Over recent years, HCG has been increasingly employed in spawning induction trials of many fish species. That it acts directly at the level of the gonad [25]. The use of the human chorionic gonadotropin (HCG) is a simple and convenient method for the bio-stimulatory of fish, for easy preparation and storage does not need to inject anti-dopamine as a companion [1], and mimics the gonadotropin

hormone (GtH) that is synthesized and released by the pituitary gland of fish. Human chorionic gonadotropin (HCG) works much faster by directly inducing the gonads to induce the synthesis and release of sexual steroidal hormones [9; 10; 12].

This research aims to assessment Stimulation of Spermiation using human chorionic gonadotropin (HCG) in Common Carp males (*Cyprinus carpio*) outside the breeding season, thus assessing this process in the inducing spermiation and increasing the amount of semen.

Materials and methods:

The research was conducted at the Faculty of Veterinary Medicine at the University of Hama and the Production and Research Center in the Al-Sin area of the General Authority of Fisheries and Aquaculture from 01.09.2021 to 30.09.2021.

1. Thirty individuals of Common Carp males were selected from the production unit of the General Fisheries and Aquaculture Authority's Al-Sin area, with healthy, disease-free, sexually mature outside the natural breeding season of this species, and placed in a pond (7 m length, 3 m width, 1.5 m depth) after exposure to a saline solution (3%) to ensure that they were protected from any pathogen.
2. Determine the temperature of water (22 – 26 °C), Dissolved Oxygen (DO₂= 8.6 mg/l), pH (7.5).
3. The fish were divided into five groups, including the control group, each group was branded a particular colour for identification, and the following symbols were given (C; G₁; G₂; G₃; G₄) so that each group included six fish, and their total weights were taken (kg).
4. The concentrations required from the human chorionic gonadotropin (HCG) with brand-name (HuCoG) were attended by the production of a company (Bharat Serums and Vaccines Limited, India) containing the packaging (5000 IU) to stimulate males to spermiation, as follows: The first group (G₁) was given a concentration of 250 IU/kg, the second (G₂): 500 IU/kg, the third (G₃): 750 IU/kg, and the fourth (G₄): 1000 IU/kg. The control group (C) was left without hormonal treatment.

Note: The same values of HCG concentrations that were used during the breeding season of Common Carp were used in this study [9].

5. Fish injected at only one dose, in the dorsal muscle below the dorsal fin and above the lateral line. After being anaesthetized by a bath of clove oil at 80 ppm/litre of water [11].

6. After injection and recovery, the fish were returned to the pond prepared for the experiment and the temperature was as fixed as possible (22-26°C). It was placed under observation after 10 hours of injection at an hourly rate to monitor the response of the fish to hormonal treatment.

7. Gentle pressure was applied through the abdomen to remove urine, water, gut exudates and mucus to avoid contamination. Semen was collected in glass vials by abdominal pressure:

a. The testes were weighed after dissection of the fish and semen was extracted from them by the method of squeezing by hand for the testes.

b. Gonado-Somatic Index was calculated by the following formula:[8]

$$\text{GSI} = (\text{Gonad weight} / \text{total weights}) \times 100$$

c. The semen volume extracted from the testes (ml) was determined.

8. Semen motility analysis: An activating solution of (0.3%) NaCl was used for estimating motility. For the evaluation of motility, about 1 µl of semen was placed on a test tube and 2,000 µl of activation solution was added and thoroughly mixed with the tip of a pipette (Author), about 10 µl of semen diluted placed on a clean microscope slide that preferably is prewarmed to 22 °C and motility was recorded using a camera (Samsung Galaxy A70 – Issue 11.0.16.0) mounted on a phase contrast microscope (Olympus Optical CO., LTD, JAPAN). Each motility determination was performed in triplicate for each semen sample. The duration of sperm motility (M) was measured immediately after initiation of sperm activation within 3 to 4s until 100% spermatozoa were immotile (IM) and expressed as sperm movement duration. The percentages of motile spermatozoa were defined as the percentage of progressively motile spermatozoa within each activated sample. Progressively motile spermatozoa were defined as actively swimming in a forward motion. Only forward moving sperm was judged motile and sperm cells that vibrated in place were not

considered to be motile. Observations were made within two hours of semen collection [24].

9. Sperm concentration: Using haemocytometer chambers with improved Neubauer ruling; The first dilution was mixed thoroughly by vortexing for 15 seconds at high speed. To avoid sedimentation of the spermatozoa, immediately was removed a volume of the fixed suspension sufficient to fill the entire area under the coverslip over one counting chamber (typically approximately 10 μ l). The second dilution was mixed, as above, and immediately was removed a second aliquot. The second chamber of the haemocytometer was loaded the following the steps above. The haemocytometer was stored horizontally for at least 10–15 minutes (to allow complete sedimentation of spermatozoa in the 100 μ m deep chamber) at room temperature in a humid chamber to prevent drying out. Sperm number were assessed in both chambers of the haemocytometer. The haemocytometer was examined with phase contrast-optics at 200X magnification (or 400X if microscope optics allow). The sum and difference of the two numbers were calculated [24]:

$$\text{Sperm count (mil/ml)} = [(\text{number of sperm} * 2000) / 0.1] * 1000$$

Where the dilution factor = 2000 and volume of one square = 0.1 (Note, the count was done with only one of the four leukocytes squares due to the very high density of the sperm).

$$\text{Total sperm count (mil/ejaculate)} = \text{Volume of semen (ml)} \times \text{sperm count (mil/ml)}$$

10. Vitality: The semen sample was mixed well. a 50- μ l aliquot of semen was taken, mixed with an equal volume of eosin–nigrosin suspension, and waited for 30 seconds. A smear on a glass slide was made and allowed it to dry in air and examined immediately after drying at $\times 1000$ magnification and oil immersion (at least 200 spermatozoa were evaluated, to achieve an acceptably low sampling error).

The percentage of vital spermatozoa (Vitality, %) was calculated, rounded off to the nearest whole number [24]. Then it was calculated:

$$\text{Viable sperms count (mil/ml)} = \text{Sperm count (mil/ml)} \times \text{Vitality (\%)}$$

$$\text{Total viable sperms count (ml/ejaculate)} = \text{Total sperm count (ml/ejaculate)} \times \text{Vitality (\%)}$$

11. Statistical analysis was carried out with the assistance of Excel and SPSS (2021): (One-Way ANOVA; Tukey multi comparisons method, $P \leq 0.05$).

Results and Discussion:

The mean of total weights of Common Carp males prepared to hormonal injection were (2120.83 – 2148.16 g), and the highest gonad weights (testes) were recorded of the Common Carp males hormonally stimulated by HCG at G₄ (192 g) (Table 1).

Table 1: Total weight and gonad weight of Common Carp males treated by HCG.

Group	Total weight (g)			Gonad weight (g)		
	Min	Max	Mean±S.D.	Min	Max	Mean±S.D.
Control (C)	2011	2150	2075.83±51.66	62	75	69.33±4.68 ^a
G ₁	2050	2150	2124.66±41.60	75	110	94.33±14.09 ^b
G ₂	2100	2155	2132.83±22.14	140	151	146.83±4.62 ^c
G ₃	2100	2200	2148.16±32.07	155	170	162.17±5.04 ^d
G ₄	2075	2200	2120.83±46.31	177	192	182.67±5.28 ^e

a, b, c, d, e – The mean difference is significant at the 0.05 level.

The mean of gonad weights (testis) after hormonal stimulation ranged from 69.33 to 182.67 g (Table 1), with a clear significant difference in favour of group G₄ compared to groups G₁, G₂, G₃ and C, with gonad weight mean of 182.67 g (One-Way ANOVA; Tukey multi comparisons method, $P \leq 0.05$) (Table 1).

The gonado-somatic index (GSI) of hormonally stimulated males ranged from a mean rate of 4.45 ±0.71 to 8.61 ±0.20 (Figure 1), with a clear significant difference in favour of G₄ over the rest groups and control, with the gonado-somatic index (GSI) of 8.61 (Tukey, $P \leq 0.05$) (Figure 1).

The semen volume of hormonally stimulated males ranged from a mean rate of 0.58 ± 0.12 to 1.77 ± 0.1 ml (Figure 2), with a clear significant difference in favour of G_4 over the rest of groups and control, with the semen volume of 1.77 ml (Tukey, $P \leq 0.05$) (Figure 2), and no significant difference was observed between G_2 and G_3 , where the semen volume reached 1.43 ± 0.14 and 1.58 ± 0.12 ml, respectively (Tukey $P > 0.05$) (Figure 2), also no significant difference was observed between C and G_1 , where the semen volume reached 0.42 and 0.58 ml, respectively (Tukey $P > 0.05$) (Figure 2).

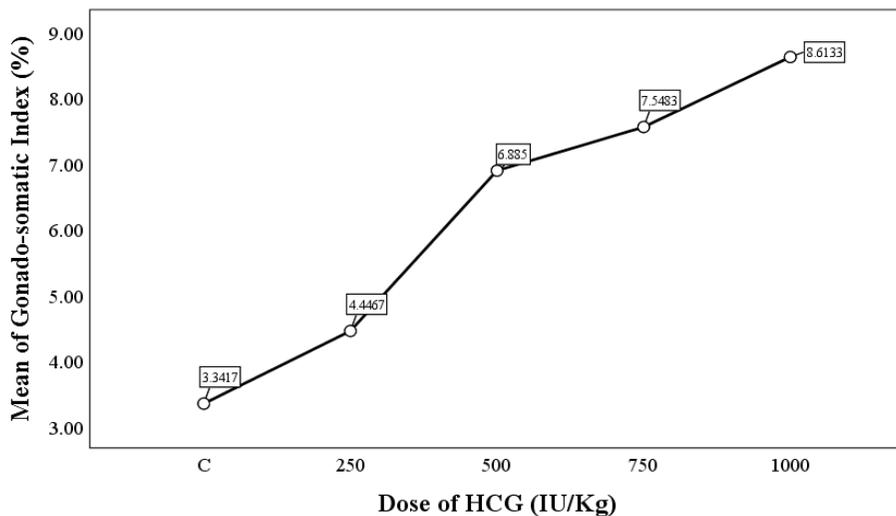


Figure 1. Gonado-somatic index (GSI) of Common Carp Males after induction by HCG.

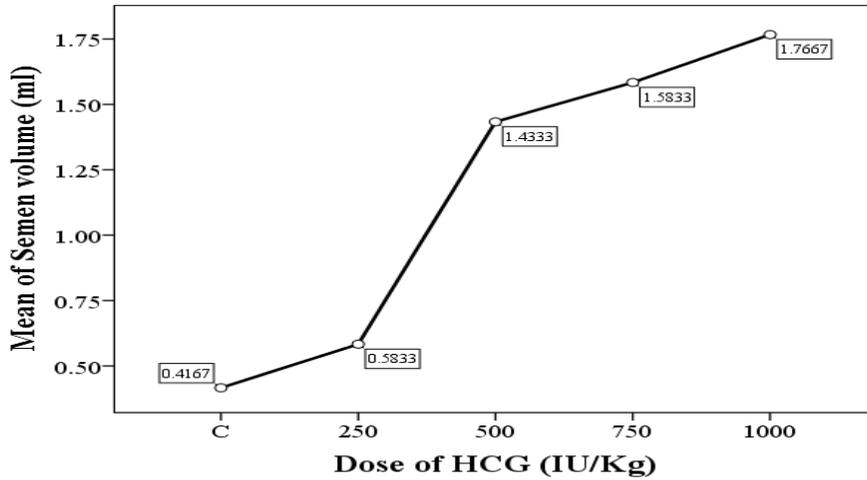


Figure 2. Semen volume of Common Carp Males after induction by HCG.

The sperm of Common Carp male appeared with a round head and a long tail at a magnification of 400X (Figure 3).

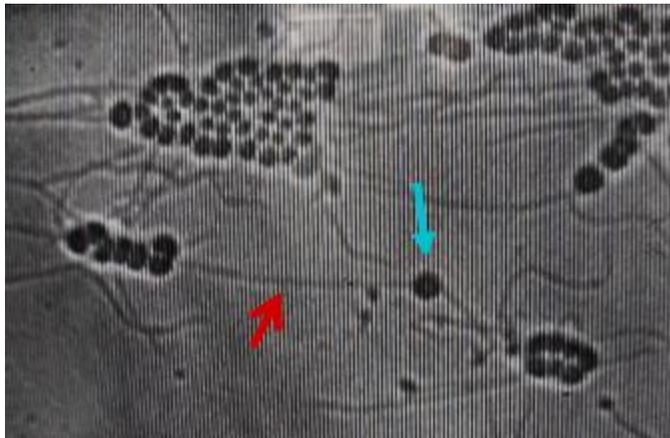


Figure 3. Morphology of Common Carp's sperm. (Head (blue arrow); Tail (red arrow)).

The mean percentage of motile spermatozoa (M) of the fresh semen ranged from 94 to 95% within duration 115 seconds and the mean percentage of immotile spermatozoa (IM) was 6%. The live spermatozoa had whiteheads, and dead spermatozoa had heads that were stained red or pink (Figure 4).



Figure 4. Semen sample: live spermatozoa had whiteheads and dead spermatozoa had red or pinkheads.

The mean of sperm count was $1.856E+10 \pm 6.73142E+9$ to $3.80E+10 \pm 2.38742E+10$ /ml (Figure 5), with a clear significant difference in favour of G_4 over the rest of groups and C, with the sperm count of $3.80E+10$ /ml (Tukey, $P \leq 0.05$) (Figure 5).

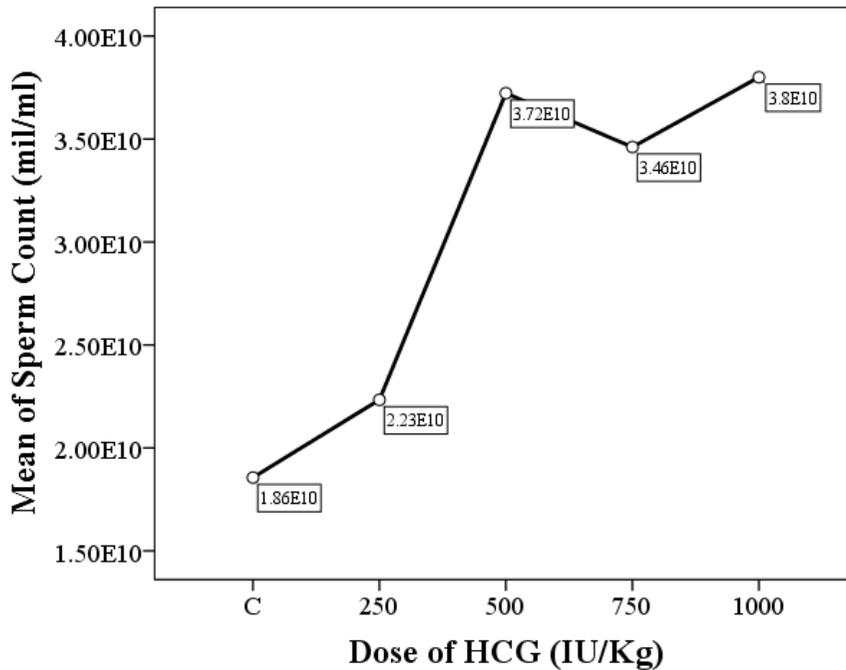


Figure 5. Sperm count of Common Carp Males after induction by HCG.

The mean of total sperm count was $7.7400\text{E}+9 \pm 2.81774\text{E}9$ to $6.753\text{E}+10 \pm 4.35879\text{E}10$ /ejaculate (Figure 6), with a clear significant difference in favour of G_2 , G_3 and G_4 over G_1 and C (Tukey, $P \leq 0.05$), with the sperm count of $5.336\text{E}+10 \pm 1.68914\text{E}10$, $5.572\text{E}+10 \pm 3.44746\text{E}10$ and $6.753\text{E}+10$ /ejaculate, respectively, (Figure 6). And no significant difference was observed between C and G_1 (Tukey $P > 0.05$), where the total sperm count reached $7.7400\text{E}+9$ and $1.308\text{E}+10 \pm 3.98197\text{E}9$ /ejaculate, respectively (Figure 6).

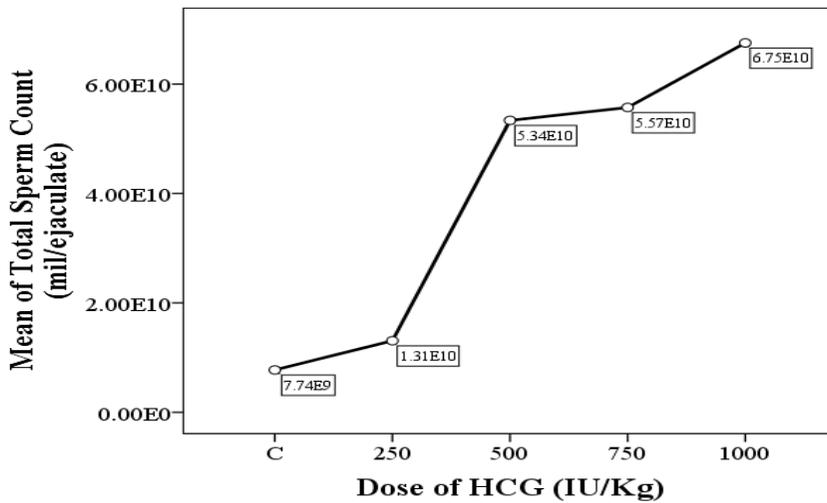


Figure 6. Total sperm count of Common Carp Males after induction by HCG.

The viable sperms count ranged from a mean rate of $1.837\text{E}+10 \pm 6.66411\text{E}9$ to $3.762\text{E}+10 \pm 2.36354\text{E}10$ /ml (Figure 7), with a clear significant difference in favour of G_4 over the rest of groups and C (Tukey, $P \leq 0.05$), with the sperm count of $3.762\text{E}+10$ /ml (Figure 7).

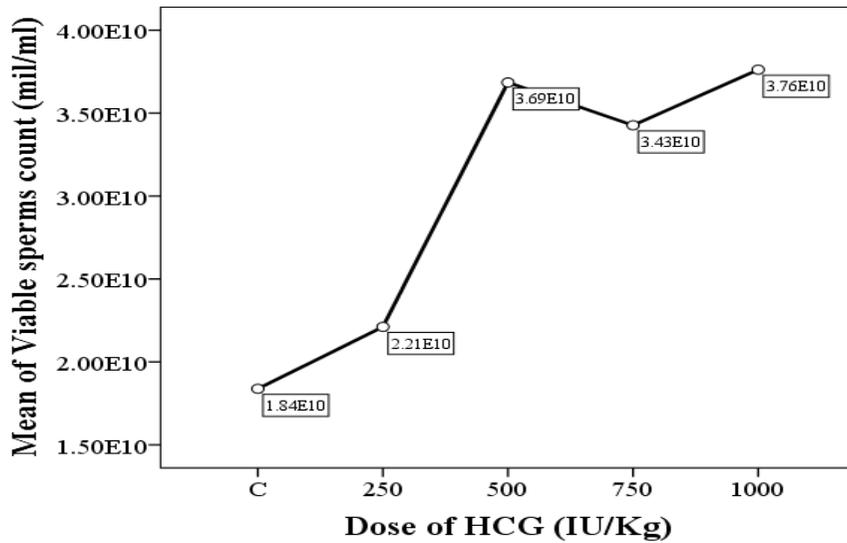


Figure 7. Viable sperms count of Common Carp Males after induction by HCG.

The mean of total viable sperms count ranged from $7.6626E+9 \pm 2.78957E9$ to $6.685E+10 \pm 4.31521E10$ /ejaculate (Figure 8), with a clear significant difference in favour of G_2 , G_3 and G_4 over G_1 and C (Tukey, $P \leq 0.05$), with the sperm count of $5.283E+10 \pm 1.67224E10$, $5.516E+10 \pm 3.41300E10$ and $6.685E+10$ /ejaculate, respectively, (Figure 8). And no significant difference was observed between C and G_1 (Tukey $P > 0.05$), where the total sperm count reached $7.6626E+9$ and $1.295E+10 \pm 3.94215E9$ /ejaculate, respectively (Figure 8).

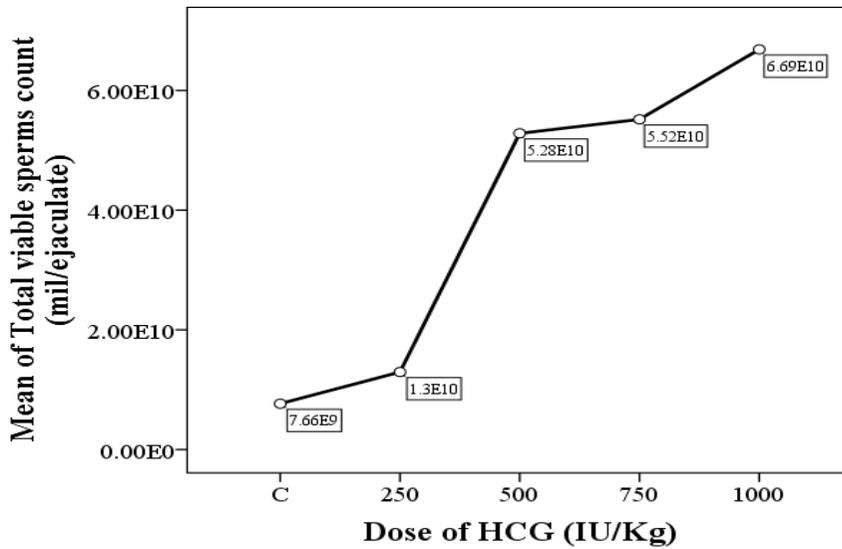


Figure 8. Total viable sperms count of Common Carp Males after induction by HCG.

Sperm quality is a very important factor conditioning the correct process of natural or artificial spawning. Historically, research on the sperm quality of freshwater fishes, whether examined across breeding season or with exogeneous hormonal stimulation, has focused on such endpoints as the volume of milt produced, the physicochemical properties of the semen and fertilizing capabilities [6].

In teleost fish, sperm motility is a one of biomarkers for assessment of sperm quality [18]. Since carp do not accumulate stores of spermatozoa within the genital tract, but rather respond by mobilizing a portion of mature sperm following appropriate environmental and social cues, maintaining a high degree and duration of motility is vital to ensuring successful fertilization [6].

In the current study, it was found that the human chorionic gonadotropin (HCG) succeeded in stimulation spermiation and increasing the amount of semen in Common Carp (*Cyprinus carpio*) outside the breeding season. The 1000 IU of HCG/kg injection recorded the best results compared to the rest of the concentrations, whether in sperm count, total sperm count, viable sperm count, or total viable sperm count.

The completely impaired spermiation observed in Common Carp males not treated with HCG outside the breeding season confirms the importance of administering the hormonal injection. Also, the efficacy of the 1000 IU/kg dose in increasing semen volume, total sperm count and vitality more than the remaining doses (250, 500 and 750 IU/kg) reinforces the importance of increasing the concentration outside the breeding season. The reason for this is due to the sharp drop in its natural hormones that stimulate spermatogenesis during the breeding season, and thus the success of 1000 IU/kg concentration in accelerating reaching the threshold required for faster and better stimulation than the remaining concentrations. And with attention not to exaggerate in raising the focus from the possible threshold of stimulation so as not to occur the negative action that leads to the reduction of spermiation. While the concentration 500 IU of HCG/kg gave the best results during the breeding season, [9] and the dose of 1500 IU of HCG/kg [23].

Seifi and others [23] found the semen volume was 1.5 ml, the sperm motility duration was 47.20 seconds, and the percentage of motile sperm was 60% comparison to our results 1.77 ml, 115 seconds and 95%. While Hulak and others [14] found the motility duration of common carp was very short like other freshwater fish at ambient temperature. Also Hassan and others [13] found the duration of the forward movement of sperm at different osmolality of activating solutions showed great variations from 58 to 141 seconds which is similar to other carps.

In most fresh-water species, sperm usually moves for less than 2 min and in many cases is only highly active for less than 30s [20, 21, 5, 15]. Sperm motility is the functional parameter that might be influenced directly and most significantly by sperm morphology and structure of sperm [3; 17]. There are several factors that affect sperm motility such as pH, temperature, ions (K^+ , Na^+ , Ca^{++}) and osmolality [7, 19, 2] which lead to activation of axonemal movement.

Conclusions:

1. The human chorionic gonadotropin (HCG) succeeded in inducing spermiation and increasing the amount of semen in Common Carp (*Cyprinus carpio*).
2. The mean of the highest testes weight and gonado-somatic index (GSI) was 182.66 g and 8.61, respectively at 1000 IU of HCG/kg.

3. The mean of the highest semen volume was 1.77 ml at 1000 IU of HCG/kg.
4. The mean percentage of motile spermatozoa (M) was 0.95% within duration 115 seconds.
5. The mean of the highest total sperm count and total viable sperms count was $6.753E+10$ /ejaculate and $6.685E+10$ /ejaculate, respectively at 1000 IU of HCG/kg.

References:

1. Adamek, J 1995 Rozrodi podchow wyegn surna a fry kanskiego (*Clarias garipinus*). **Przevl. Ryb.**, 1: 36-42.
2. Alavi SMH, Cosson, J 2006 Sperm motility in fishes. (II) Effects of ions and osmolality: a review. **Cell Biol Int.**, 30(1):1-14.
3. Baccetti, B., Burrini, A. G. and Callaini, G 1984 Fish germinal cells. I. Comparative spermatology of seven cyprinid species. **Gamete Res.**, 10:373–396.
4. Billard, R 1986 Spermatogenesis and spermatology of some teleost fish species. **Reprod Natr Dev.**, 26: 877-920.
5. Billard, R., Cosson, J. and Crim, L. W 1995a **Sperm physiology and quality**. In: Bromage, N, Roberts R (eds) Broodstock Management and Egg and Larval Quality. Blackwell, Oxford, pp 25– 52.
6. Christ, S. A., Toth, G. P., McCarthy, H. W., Torsella, J. A., & Smith, M. K. 1996. Monthly variation in sperm motility in common carp assessed using computer-assisted sperm analysis (CASA). *Journal of Fish Biology*, 48(6), 1210-1222.
7. Cosson, J., Billard, R. and Cibert, C 1999 **Ionic factors regulating the motility of fish sperm**. In: Gagnon C (ed) *he male gamete: From basic to clinical applications*. Cache Rive Press, Vienna, IL, pp 161–186.
8. De Vlaming, V. L., Grossman, G. and Chapman, F 1982 On the use of gonadosomatic index. **Comparative Biochemistry and Physiology**, 73: 31-39.
9. Hamwi, N., T. Farah 2022. Assessment Fecundity of Common Carp Males (*Cyprinus carpio*) Induced by HCG During the Breeding Season. *Journal of Al-Baath University*, vol. 44 (In print).
10. Hamwi, N., Al-Tajer, H. and Ali, A 2021 Evaluation of Ovulation and Fecundity of Common Carp Females (*Cyprinus carpio*) Treated with Human Chorionic Gonadotropin (HCG) during The Breeding Season. **Journal of Al-Baath University**, vol. 43, No. 24, 41-54.

11. Hamwi, N., Ali Basha, N., Al-Tajer, H. and Farah, T 2021 The efficacy of Clove oil as an alternative anesthetic on Common Carp (*Cyprinus carpio* L.). **Journal of Hama University**, Vol. 4 (In print).
12. Hamwi, N. and Alsaman, A 2017 **Fish breeding and diseases**. University of Hama, Syria, 532 p.
13. Hassan, M. M., Nahiduzzaman, M., Al Mamun, S. N., Taher, M. A. and Hossain, M. A. R 2013 Fertilization by refrigerator stored sperm of the Indian major carp, *Labeo calbasu* (H amilton, 1822). **Aquaculture Research**, 45(1), 150-158.
14. Hulak, M., Rodina, M., Alavi, S. M. H. and Linhart, O 2008 Evaluation of semen and urine of pike (*Esox lucius* L.): ionic compositions and osmolality of the seminal plasma and sperm volume, density and motility. **Cybium**, 32 (2), 189-190.
15. Kime, D. E., Van Look, K. J. W. and McAllister, B. G 2001 Computer assisted sperm analysis (CASA) as a tool for monitoring sperm quality in fish. **Comp Biochem Physiol.**, 130:425– 433.
16. Koldras, M., Bieniarz, K. and Kime, D. E. 1990 Sperm production and steroidogenesis in testes of the common carp, *Cyprinus carpio* L., at different stages of maturation. **Journal of Fish Biology**, 37: 635–645.
17. Lahnsteiner, F. and Patzner, R. A 2008 **Sperm morphology and ultrastructure in fish**. In: Alavi SMH, Cosson J, Coward K, Rafiee G (eds) *Fish Spermatology*. Alpha Science Ltd, Oxford, UK, pp 1–62.
18. Lahnsteiner, F., Berger, B., Patzner, R. and Weismann, T. 1998. Determination of semen quality of the rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*, by sperm motility, seminal plasma parameters and spermatozoa metabolism. *Aquaculture*, 163: 163-181. doi:10.1016/S0044-8486(98)00243-9.
19. Morisawa, M., Oda, S. and Yoshida, M 1999 **Transmembrane signal transduction for the regulation of sperm motility in fishes and ascidians**. In: Gagnon C (ed) *The male gamete: From*

- basic to clinical applications. Cache Rive Press, Vien-na, IL, pp 149–160.
20. Morisawa, M. and Suzuki, K 1980 Osmolality and potassium ion: their roles in initiation of sperm motility in teleosts. **Science**, 210:1145–1147.
 21. Perchec, G., Cosson, J. and Andre´, F 1993 Spermatozoa motility of trout (*Oncorhynchus mykiss*) and carp (*Cyprinus carpio*). **J. Appl. Ichthyol.**, 9:129–149.
 22. Rurangwa, E., Kime, D. E., Ollevier, F. and Nash, J. P 2004 The measurement of sperm motility and factors affecting sperm quality in cultured fish. **Aquaculture**, 234(1-4), 1-28.
 23. Seifi, T., Imanpoor, M. R. and Golpour, A 2011 The effect of different hormonal treatments on semen quality parameters in cultured and wild carp. **Turkish Journal of Fisheries and Aquatic Sciences**, 11(4), 595-602.
 24. **WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition.** Geneva: World Health Organization; 2021. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
 25. Zohar, Y. and Mylonas, C.C 2001 Endocrine manipulation of spawning induction in cultured fish from hormone to gene. **Aquaculture**, 197: 99-139. doi:10.1016/S0044-8486(01)00584-1.

تقييم الدقة البعدية للزرعات الوجهية المصنوعة من مادة polyetheretherketone بتقنية الطباعة ثلاثية الابعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين

د.حكمة يعقوب* د.علي خليل** احمد فايز احمد***

ملخص

الهدف : تهدف هذه الدراسة الى تقييم دقة طباعة الزرعات الوجهية المصنوعة من مادة polyetheretherketone بتقنية الطباعة ثلاثية الابعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين

مواد و طرائق البحث : تألفت عينة البحث من 10 مرضى يعانون من تشوهات على مستوى الوجه و ذلك بين عامي 2020 و 2021 في قسم جراحة الفم والوجه والفكين في مشفى تشرين الجامعي - اللاذقية - سوريا .خضع جميع المرضى للتصوير المقطعي المحوسب باستخدام جهاز بشرط توفر عدد كبير من المقاطع (اكثر من 200 مقطع في كل محور) و سماكة المقطع اقل من 1 ملم بدقة 64 bit , ثم تم اجراء تصميم للزرعة الوجهية المطلوبة بالتنسيق بين المصمم و الفريق الجراحي بعد ذلك تم طباعة الزرعة الوجهية النهائية من مادة peek ثم قياس دقة أبعاد الزرعة المطبوعة من خلال المقارنة بين التصميم الافتراضي للزرعة و المسح الضوئي للزرعة المطبوعة , ثم إجراء الاعمال الجراحية للمرضى للمرضى تحت التخدير العام وفق المدخل الجراحي المناسب و تثبيت الزرعات بواسطة براغي التيتانيوم مع تغطيتهم باللزوم الدوائي المناسب .

النتائج : كشف التقييم الكمي لدقة الأبعاد عن متوسط فرق $\pm SD$ بمقدار 0.58 ± 0.02 مم ، متوسط الفرق (Q1 إلى Q3) يبلغ -0.15 (-0.14 إلى 0.13) مم ، وقيمة RMS قدرها 0.35 مم. توضح هذه النتائج أن دقة الأبعاد الكلية للزرعة الوجهية النموذجية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد كانت ضمن النطاق المقبول سريريًا لاستخدامه في عمليات إعادة البناء القحفي الوجهي.

كلمات مفتاحية : الطباعة ثلاثية الابعاد _ التشوهات الوجهية _ الزرعات المصنعة خصيصا للمرضى _ بولي ايتير ايتير كيتون _ دقة الطباعة

*أستاذ _ قسم جراحة الفم و الفكين _ كلية طب الاسنان _ جامعة تشرين .

** أستاذ مساعد _ قسم جراحة الفم و الفكين _ كلية طب الاسنان _ جامعة تشرين .

*** طالب دراسات عليا (دكتوراه) _ قسم جراحة الفم و الفكين _ كلية طب الاسنان _ جامعة تشرين .

Evaluation of the dimensional accuracy of 3D printed PEEK facial implants in repairing maxillofacial deformities.

Dr. Hikmat Yaqoub* Dr. Ali Khalil**

Ahmed Fayez Ahmed ***

summary

Objective: This study aims to evaluate the accuracy of PEEK facial implants in repairing maxillofacial deformities.

Research materials and methods: The research sample consisted of 10 patients suffering from facial deformities between 2020 and 2021 in the Department of Oral and Maxillofacial Surgery at Tishreen University Hospital - Lattakia - Syria. All patients underwent computed tomography using a device provided that a number of A large number of sections (more than 200 sections in each axis) and the thickness of the section is less than 1 mm with an accuracy of 64 bits, then a design for the required facial implant was carried out in coordination between the designer and the surgical team. The printed implant by comparing the default design of the implant and scanning the printed implant, then performing surgeries for patients under general anesthesia according to the appropriate surgical approach and fixing the implants by titanium screws while covering them with the appropriate medication.

Results: Quantitative evaluation of dimensional accuracy revealed an average \pm SD difference of 0.02 ± 0.58 mm, a mean difference (Q1 to Q3) of -0.15 (-0.14 to 0.13) mm, and an RMS value of 0.35 mm. These results demonstrate that the overall dimensional accuracy of a typical 3D-printed FDM facial implant was within the clinically acceptable range for use in maxillofacial reconstructions.

Key words: 3D printing _ facial deformities _ patient specific implants _ polyether ether ether ketone _ printing accuracy

* Professor _ Department of Oral and Maxillofacial Surgery _ Faculty of Dentistry _ Tishreen University.

** Assistant Professor _ Department of Oral and Maxillofacial Surgery _ Faculty of Dentistry _ Tishreen University.

*** Postgraduate Student (PhD) _ Department of Oral and Maxillofacial Surgery _ Faculty of Dentistry _ Tishreen University.

مقدمة :

تمثل العيوب المكتسبة في الجمجمة و الوجه و الفكين تحديًا ترميميًا للجراحين و تنشأ هذه العيوب اما بسبب السرطانات أو الرضوح أوالتشوهات الولادية أو الاصابات الانتانية المعنّدة. ظهرت تقنيات الترميم بالطعوم العظمية الذاتية منذ 1600 و اصبحت الطعوم العظمية الذاتية بمثابة "المعيار الذهبي" في إعادة بناء عيوب الجمجمة و ذلك بسبب ميزاتهما من تكاليف منخفضة وخصائص الحد الأدنى من الرفض .ولكن كميته المحدودة و التشوهات التي ممكن ان تصيب الموقع المانح للطعم و صعوبة تشكيل الطعم بالشكل المناسب دفع للبحث عن تقنيات و مواد تعويضية جديدة .

تم تقديم الطباعة ثلاثية الأبعاد (3D Printing) ، والمعروفة أيضًا باسم النمذجة الأولية السريعة (Rapid Prototyping) ، لأول مرة في الثمانينيات. خلال العقود الثلاثة الماضية ، تم إجراء تغييرات وتطويرات هائلة من قبل العلماء الذين قاموا بتعديل هذه التكنولوجيا والمواد المستخدمة فيها . في مجال الجراحة القحفية الوجهية ، تم استخدام نماذج جراحية ثلاثية الأبعاد كقوالب لقطع الطعوم العظمية ، وتصميم التعويضات الوجهية ، والتشكيل المسبق للصفائح المعدنية قبيل العمليات الجراحية ، و طباعة موجّهات جراحية لقطع العظام ، و طباعة الجبائر الاطباقية الخاصة بعمليات الجراحة التقويمية .

ثبت أن استخدام النماذج والموجهات الجراحية ثلاثية الأبعاد يقلل من وقت العملية ويقلل من المضاعفات المرتبطة بها ، حيث ان الهدف النهائي لأي إجراء جراحي هو تحسين الشكل والوظيفة للمريض وتقليل نسبة الامراضية خلال و مابعد الجراحة. أُعلنت العديد من التطورات التكنولوجية المثيرة والجديدة في مجال جراحة الفم والوجه والفكين على مدار السنوات الماضية ، وتعد الطباعة ثلاثية الأبعاد أكثرها حداثة.

أهمية البحث و أهدافه :

في الممارسة الطبية الحديثة توجد مقولة "مقاس واحد لا يناسب الجميع" ، ويجب أن تكون عمليات الترميم مصممة وفقًا لاحتياجات المريض الفردية .

تتبع اهمية البحث من ميزات الزرعات المصنعة خصيصا للمريض *patient specific* *implant* (psi) كونه يتم تصميمها قبل الجراحة وفقًا للشكل والحجم الدقيق للعييب، مما

تقييم الدقة البعدية للزرعات الوجهية المصنوعة من مادة polyetheretherketone بتقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين

يسمح بتقصير وقت العمل الجراحي وانخفاض عدد التعديلات أثناء العمل الجراحي، وبالتالي ضمان الاستقرار بعد الجراحة والنتائج التجميلية الجيدة وكذلك تجنب الأمراض في الموقع المانح للطعم الذاتي او عدم كفاية الطعم الذاتي كما إن تشكيل الحدود المحيطية لعظام الوجه جراحيًا بالطعوم الذاتية و/أو الطعوم المغيرة صعب ويستغرق وقتًا طويلاً. يصعب إعادة تشكيل المستويات والمنحنيات التشريحية المختلفة باستخدام مواد تصنيعية مغيرة، خاصةً عندما تكون الحافة الحاجية والجدران مُتضمنة في الخل، خصوصاً في بلد مثل سوريا كثر فيه الاصابات الوجهية المعقدة نتيجة الاصابات الحربية اضافة لانتشار حالات الفطر الأسود التي تؤدي لتخرب مناطق واسعة في المنطقة الفكية الوجهية ، بالتالي يجب التأكيد على دراسة دقة الطباعة ثلاثية الأبعاد لتقسي وجود اي عيب في التصنيع قبل التطبيق السريري .

تهدف هذه الدراسة الى : تقييم دقة طباعة الزرعات الوجهية المصنوعة من مادة polyetheretherketone بتقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين من خلال دراسة الانحرافات بين التصميم الرقمي النهائي للزرعة الوجهية و المسح الضوئي للزرعة الوجهية بعد طباعتها .

المراجعة النظرية :

الطباعة ثلاثية الأبعاد هي عملية تصنيعية يتم فيها تصنيع الأشياء بطريقة طبقات أثناء الصهر أو ترسيب مواد مختلفة مثل البلاستيك أو المعدن أو السيراميك أو المساحيق أو السوائل أو حتى الخلايا الحية لبناء هيكل ثلاثي الأبعاد [Canstein C, 2008] حيث يتم إنشاء نماذج مادية من المخططات الرقمية بمساعدة الكمبيوتر في نظام طبقة تلو طبقة تُعرف هذه العملية أيضًا باسم RP أو تقنية الشكل الحر الصلب (SFF) أو

التصنيع الإضافي (AM) [Hoy MB,2013] [Rengier F,2010]

[Chae MP,2015] [Mertz L.,2013].

تعد تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد ليست جديدة وهي موجودة منذ 40 عامًا [Ibrahim AM,2015] [Chan HH, 2015]. تم تقديم هذه التقنية واختراعها لأول مرة بواسطة Charles Hull في عام 1986 ، وفي البداية تم استخدامها في صناعة السيارات والهندسة لتصنيع هياكل البولي يوريثين لمختلف النماذج والقطع والأدوات [Mendez

[BM,2015]. في الأصل ، استخدم Hull عبارة "الطباعة الحجرية المجسمة" في براءة الاختراع الأمريكية رقم 4,575,330 ، والتي يطلق عليها "جهاز لإنتاج أشياء ثلاثية الأبعاد بواسطة الطباعة الحجرية المجسمة" المنشورة عام 1986. تضمنت تقنية الطباعة الحجرية المجسمة (SL) دمج طبقات فرعية فوق بعضها البعض ، عن طريق معالجة البوليمرات الضوئية مع الليزر فوق البنفسجي [Cunningham LL,2005] [AlAli A] [AB,2015] منذ عام 1986 ، بدأت هذه العملية في التسارع وتم وانتشرت على مستوى العالم وأثرت على مجالات مختلفة ، مثل الطب. يشجع السوق النامي للطابعات ثلاثية الأبعاد المكتبية على إجراء تجارب واسعة النطاق في جميع المجالات. بشكل عام ، إن الاستطباعات الطبية لهذه الطابعات المكتبية هو التخطيط العلاجي ، وتصنيع الأطراف الاصطناعية ، والتدريب الطبي ، واستخدامات أخرى. نظرًا لاستخدامه في صناعة الاسلحة ، وصناعة الأغذية ، و الادوات و الموجهات الجراحية ، فقد حظي Rapid RP Prototyping باهتمام كبير في مجال الجراحة في السنوات العشر الماضية [Dawood A,2015] [Chae MP, 2015]. إن الاستخدام الرائد لـ SL في جراحة الفم والوجه والفكين كان من قبل Brix و Lambrecht في عام 1985. لاحقًا ، تم استخدام هذه التقنية من قبلهم للتخطيط للعلاج في الجراحة القحفية الوجهية [Brix F, 1985]. في عام 1990 ، تم استخدام تقنية SL بواسطة Mankovich ومن معه. لعلاج المرضى الذين يعانون من تشوهات قحفية وجهية [Sinn DP,2006] [Mankovich NJ,,1990]. حيث استخدموه لمحاكاة التشريح العظمي للقحف باستخدام التصوير المقطعي المحوسب (CT) [Suomalainen A, 2015]. لقد اكتسبت الطباعة ثلاثية الأبعاد مؤخرًا سمعة جيدة في مجالات الطب والجراحة [Frühwald J,2008] ، من خلال المساعدة في عمليات إعادة بناء القحف والوجه المعقدة . اليوم ، يمكن أن تستفيد جراحة الوجه والفكين من التصنيع الإضافي في جوانب مختلفة وحالات سريرية مختلفة [Mehra P, 2011]. يمكن أن تساعد هذه التقنية في ثني الصفائح الجراحية قبل العمل الجراحي ، وتصنيع قوالب للطعوم العظمية ، وصناعة الزرعات السنية ، وأدلة قطع العظم ، و صناعة الزرعات الوجهية والجبائر الإطباقية الخاصة بالجراحات التقييمية [Chopra K,2012]. يمكن لـ RP تقصير مدة الجراحة

وتبسيط اتخاذ القرارات قبل العملية وأثناءها. لقد عززت هذه التقنيات فعالية ودقة العمليات الجراحية.

عملية التصنيع وأنواع النماذج :

هناك تقنيات مختلفة تم تقديمها للطباعة ثلاثية الأبعاد. تضم تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد المعروفة النفت المازج (BJ) ، الإذابة بشعاع الإلكترون (EBM) ، نمذجة الترسيب المنصهر (FDM) ، العمليات غير المباشرة ، الإذابة بالليزر (LM) ، التليبد بالليزر (LS) ، نفت المواد (MJ) ، النفت الضوئي (PJ) ، و SL. الطباعة الحجرية المجسمة Stereolithography (SL):

بدأت تقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد الأولية SL في أواخر الثمانينيات [Dawood A.,2015]. تستخدم تقنية SL الأصلية شعاع ليزر لبلمرة الراتنج في أنماط ثنائية الأبعاد . ، تنتج تقنية SL مجسمات ثلاثية الأبعاد عن طريق معالجة طبقات من بوليمر ضوئي سائل أو من راتنجات الايبوكسي باستخدام ليزر UV منخفض الطاقة لكونها طريقة تصنيع المواد المضافة الرائدة. تقوم تقنية SL بإسقاط ليزر UV إلى مقطع عرضي لطبقة واحدة من الراتنج على بوليمر ضوئي مما يؤدي إلى تكوين الطبقة. يتكرر هذا حتى تصنيع جميع مناطق المنتج [. تستخدم هذه التقنية مرآة لتوجيه الليزر إلى السطح بطريقة الطبقة تلو الأخرى. علاوة على ذلك ، يقوم الجهاز ثلاثي الأبعاد بإسقاطه على راتنجات السطح. يتم هذا الإجراء من القاعدة إلى السطح [Billiet T,2012 .

من الضروري استخراج المواد الزائدة يدويًا من النتيجة النهائية [Hannen E.,2006]. في الوقت الحاضر ، تُعرف SL بأنها المعيار الذهبي في التصنيع ثلاثي الأبعاد بدقة إنتاج تصل إلى 0.025 مم. يعتبر SL موثوقًا به في إعادة بناء الأطر الداخلية وهو أكثر كفاءة في تصنيع الأجسام الكبيرة [Ono I,1994]

يجب أن تكون المواد المستخدمة في هذا النظام هشة وخفيفة إلى حد ما [Choi J-، 2002]. يشيع استخدام الأكريليك والإيبوكسي لهذه الطريقة [Chia HN,2015]. ومع ذلك ، لا يزال SL يتطلب التعامل اليدوي بعد التصنيع ، وتستغرق العملية أكثر من يوم لتكتمل. تعد تكلفة تقنية SL أكثر تكلفة من التقنيات الأخرى بسبب المواد المستخدمة

، وتعتبر الطباعة أكثر تكلفة بسبب التكلفة العالية للمواد الخام وصيانة الجهاز [Herlin C, 2011]. يتم استخدام SL إلى حد كبير لإنتاج موجهات لحفر الزرعات السنوية. تعتبر القدرة على بناء هياكل معقدة ومفصلة ، واستخراج الراتنج الزائدة دون صعوبة ، والدقة العالية للغاية (~ 1.2 ميكرومتر) من المزايا الرئيسية لتقنية SL.

نمذجة الترسيب المنصهر (FDM) Fused deposition modeling :

يستخدم FDM مبدأً مشابهًا لـ SL من حيث أنه يبني النماذج على أساس الطبقة تلو الأخرى. عندما يكون هناك نقاش حول الفعالية مقابل التكلفة ، يعتبر FDM من بين أكثر طرق الطباعة ثلاثية الأبعاد للمستهلكين استخدامًا [Krishnan S, 2012]. في FDM ، يتم بثق خيوط ذائبة من مادة لدائن حرارية من فوهة تتحرك في المستوى x-y وتتصلب عند الترسيب على لوحة التصميم [Flügge TV, 2013]. يتم خفض لوحة التصميم بمقدار 0.1 مم بعد ظهور كل طبقة مرة أخرى. تتكرر العملية حتى يتم إنتاج المنتج النهائي. إن المواد الخام الأكثر استخدامًا في طابعات FDM هي مادة الأكريلونيتريل - بوتادين - ستايرين (ABS) وحمض بوليلاكتيك (PLA) المعروفة بكونها مكونات أساسية لهياكل السقالات المستخدمة في "الطباعة الحيوية".

إن المساوئ والعيوب الملحوظة في FDM هي الإعاقة في تشكيل هياكل معقدة وفي معظم الهياكل التشريحية ذات الأشكال المعقدة. لتصنيع منتج نظيف ، تعتبر الهياكل الداخلية المجوفة أو الفتحات ذات النهايات العمياء مزعجة بشكل خاص. جميع طابعات FDM المنزلية تقريبًا محدودة حاليًا في التصنيع أحادي اللون والمواد الأحادية. ومع ذلك ، يمكن التغلب على هذا من خلال تقنية الطرد المزدوج المطورة حديثًا. في هذه التقنية ، يمكن بثق خيطين من ألوان أو مواد مختلفة من رأس طباعة عادي.

دقة الطباعة ثلاثية الأبعاد Accuracy of 3D printing :

بشكل عام، أعلى دقة يمكن تحقيقها من خلال طرق الطباعة ثلاثية الأبعاد في جميع المحاور الثلاثة هي حوالي 0.05 - 0.1 مم، وهي أعلى من دقة الصور التي تم إنشاؤها بواسطة معظم طرائق التصوير السريرية. بالنسبة للطابعات ثلاثية الأبعاد، يتم اعتبار دقة المحور z (سماكة الطبقة) منفصلة عن دقة مستوى x - y وهو الشكل الأكثر شيوعًا لمصطلح "الدقة" الموجود في الأدبيات.

تقييم الدقة البعدية للزرعات الوجهية المصنوعة من مادة polyetheretherketone بتقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين

على غرار سماكة المقطع في أنظمة التصوير الطبي، يمكن اختيار سماكة الطبقة لمعظم الطابعات، وعلى غرار بروتوكولات التصوير الطبي حيث تؤثر سماكة المقطع بشكل مباشر على وقت التصوير الشعاعي، يؤثر اختيار سماكة الطبقة بشكل مباشر على وقت الطباعة. إذا تم اختيار طبقات أرق، فستحتاج رؤوس الطباعة إلى تتبع طبقات أكثر نسبيًا، وستتطلب الطباعة وقتًا أطول نسبيًا [George et al 2017].

ان سماكة طبقة الطباعة حاليًا أقل من معظم صور التصوير الطبقي المحوري الطبية. تطبع طابعات بثق المواد بسماكة نموذجية 0.1-0.4 مم؛ طابعات البلمرة الضوئية في الحوض ذات سماكة 0.02-0.2 مم؛ يمكن لنفث المواد طباعة طبقات يصل سمكها إلى 16 ميكرومتر؛ وعادة ما تكون سماكة طبقة نفث الرابط السائل بين 0.05 و 0.1 مم. ان سماكة الطبقة لها حد أعلى، وقد يعتمد هذا الحد الأعلى على المادة المستخدمة للطباعة.

على سبيل المثال، لا يستطيع الليزر اختراق الريزين الملون بنفس القدر الذي يمكن أن يخترق به الريزين الشفاف، وفي كلتا الحالتين يكون عمق الاختراق محدودًا. على الرغم من ضبط طاقة الليزر تلقائيًا بواسطة طباعة SLA بناءً على الريزين المستخدم، إلا أن هناك حدودًا قد تسمح، على سبيل المثال، بسماكة طبقة قصوى يبلغ 0.2 مم للريزین الشفاف وأقصى سماكة 0.1 مم للريزین الملون. توجد آثار مماثلة في التقنيات الأخرى، على سبيل المثال، الارتشاح للمسحوق بواسطة الرابط السائل المنفوخ في نظام نفث الرابط السائل.

يتم تحديد مستوى دقة معظم الطابعات ثلاثية الأبعاد في محاور x - y بناءً على مواصفات المعدات. في طابعات SLA و SLS، يتم تحديد دقة x-y من خلال حجم نقطة شعاع الليزر (القطر)، والذي يتراوح من 0.1 إلى 0.2 مم تقريبًا لمعظم الأنظمة التجارية. بالنسبة لطابعات DLP، يتم تحديدها من خلال دقة جهاز العرض والعدسات وحجم منصة البناء.

أحد المقاييس المستخدمة لنقل دقة طابعات DLP هو عدد النقاط في البوصة (dpi). كلما زادت دقة نقطة في البوصة، كانت دقة مستوى x - y للطباعة أفضل. تحتوي الطباعة ذات 800 نقطة في البوصة على 800 نقطة يتم التحكم فيها بشكل فردي من

مصدر الطباعة . تُستخدم DPI أيضًا بشكل شائع لقياس دقة طباعة بثق الرابط السائل ونفث المواد، والتي تقع عادةً في نطاق 600-1200 نقطة في البوصة. الأهم من ذلك، على الرغم من الدقة العالية للطابعات المذكورة أعلاه، لا يمكن عادةً طباعة النماذج بنجاح بحجم أقل من 0.3 مم [George et al 2017] . يعتمد الحد الأدنى لأصغر حجم يمكن طباعته بنجاح على تقنية الطباعة وغالبًا ما يعتمد جزئيًا فقط على دقة الطباعة داخل المستوي. على سبيل المثال، يبلغ الحد الأدنى لاصغر حجم طباعة 1.5 ضعف حجم بقعة شعاع الليزر (دقة $x - y$) لطابعات SLA. بالنسبة لطابعات نفث المواد وطابعات نفث الرابط السائل، تتميز القطرات المنفوتة بأبعاد مميزة وخصائص انتشار تؤثر على الحد الأدنى لحجم الطباعة بما يتجاوز قيمة dpi المحددة للطباعة.

الدقة (resolution) هي أصغر مقياس يمكن للطباعة ثلاثية الأبعاد إنتاجه وهو عامل واحد فقط يؤثر على الدقة (accuracy) ، يمكن أن تكون النماذج دقيقة بقيمة أقل دقة للطباعة في كل من المحاور الثلاثة (عادةً سماكة طبقة المحور z)؛ لا يمكن أن يكون النموذج المطبوع بطباعة تعمل بسماكة طبقة 0.4 مم دقيقًا لأقل من 0.4 مم مقارنة بالطراز الطبي المطلوب.

تشير الدقة accuracy إلى درجة التوافق بين أبعاد المجسم المطبوع مقارنةً بتلك الأبعاد المطلوبة، أي أبعاد المجسم الرقمي كما هو مخزن في ملف STL [Liacouras 2017] يجب أن تكون النماذج ثلاثية الأبعاد دقيقة ودقيقة للغاية في محاكاة تشريح الرأس والرقبة لتكون مفيدة في جراحة الوجه والفكين. يمكن للنماذج المعيبة وغير الدقيقة أن تعرض التشخيص والتخطيط للعلاج للخطر [Lethaus B,2012]. تتوفر بيانات محدودة حول تقييم دقة النماذج المطبوعة ثلاثية الأبعاد. يمكن أن تسبب النماذج غير الدقيقة أخطاء كبيرة في التخطيط للعلاج والمحاكاة [Salmi Met al,2013]. تعتمد دقة الطباعة ثلاثية الأبعاد بشكل عام على دقة التصوير المقطعي المحوسب. يعد الـ CT هو تقنية التصوير الشعاعي المفضلة لأغراض الطباعة ثلاثية الأبعاد. أثناء الحصول على صور التصوير المقطعي المحوسب ، يجب أن تكون سماكة كل شريحة أرفع ما يمكن (1-2 مم) [Choi JW et al,2015]. كما انه لم يتم تقديم معيار ذهبي لقياس دقة النماذج الطبية

ثلاثية الأبعاد [Salmi Met al,2013]. تشير الدراسات إلى أن التقنيات المختلفة لها مستويات دقة مختلفة في إعادة بناء هياكل الوجه والفكين باستخدام الطباعة ثلاثية الأبعاد. كما ذكرنا سابقًا ، أشارت التجارب إلى أن SL ينشئ نماذج ثلاثية الأبعاد بدقة كبيرة. يتراوح متوسط الانحراف لنماذج SL من 0.20 إلى 0.85 ملم. تتراوح نسبة الخطأ في هذه النماذج بين 0.6 و 6%. بحث بيتر شيه هسين وتشانغ وآخرون في دقة SL بنمذجة الشذوذات الوجهية. تم إجراء ذلك بمقارنة المسافات بين المعالم الرئيسية على الجماجم والنماذج ثلاثية الأبعاد. كان متوسط الفرق الإجمالي بين النسخ المتماثلة وعينات الجثث بين 0.8 و 2.5 ملم في جميع المواقع. وذكروا أن دقة SL تتأثر بالمتغيرات في مراحل مختلفة من التصنيع مثل جمع البيانات ونقلها وتصنيع المنتج والصيانة [Chang PS-H et al,2003]. تعتبر الدقة أمرًا بالغ الأهمية في الجراحة الترميمية للحصول على نتائج أفضل من الناحية الجمالية والوظيفية. في دراسة قام بها Shaqaidef ومن معه بتقييم دقة الرقاقات المطبوعة ثلاثية الأبعاد لـ 10 من مرضى تقويم الأسنان ، كان متوسط الخطأ المطلق للرقاقات 0.94 (0.09) مم ، وقد أظهروا أن الخطأ في النماذج المطبوعة ثلاثية الأبعاد يصل إلى 1.73 مم وهو أمر كبير وسيؤدي إلى تشويه حركات الهيكل العظمي [Shqaidef A et al,2014]. قيم Salmi ومن معه دقة تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد المختلفة عن طريق قياس الكرات الملحقة بكل نموذج ثلاثي الأبعاد. وخلص إلى أن تقنية PolyJet كانت الأدق بينهم [Salmi M et al,2013].

التطبيقات السريرية للطباعة ثلاثية الأبعاد :

تعد الطباعة ثلاثية الأبعاد متاحة منذ أكثر من ثلاثة عقود. وعلى الرغم من ذلك ، فقد استفاد الطب من تطبيقها مؤخرًا ، يمكن أن تكون النماذج المطبوعة ثلاثية الأبعاد مفيدة في جوانب مختلفة من جراحة الوجه والفكين مثل القوالب والجياث والزرعات المصممة خصيصًا وغيرها [Chopra K,2012]. يمكن أن تقلل هذه النماذج من مدة الجراحة وأن تعزز النتائج. يمكن أن تصبح تقنية RP مفيدة جدًا لكل من الطبيب والمرضى في التخطيط للعلاج لكل مريض على حدة. توسعت الاستخدامات الطبية للطابعات ثلاثية الأبعاد بعد التطورات الأخيرة في هذه الأنظمة. في جراحة الفم والوجه والفكين ، تم

استخدام طرق الطباعة ثلاثية الأبعاد لأغراض مختلفة بما في ذلك تصنيع العظم وعلاج التشوهات القحفية الوجهية [Poukens J,2003].

و يتم تطبيق الطباعة ثلاثية الأبعاد في جراحة الفم والوجه والفكين في جراحة الرضوض [Tabakovic S,2015] و الجراحة التقيمية [Metzger MC,2008] , كما تستخدم في التعويضات الوجهية [Fantini M, ، 2013] , و إعادة بناء المفصل الصدغي الفكي (TMJ) [Suomalainen A,2015] و إعادة التصنيع الوجهي المعقد, إضافة للتعليم الجراحي و التدريب الطبي و تسهيل شرح الحالة الطبية للمريض [Lim KHA, ، 2015] و من اهم المواد المستخدمة في الطباعة ثلاثية الأبعاد هو البولي إيثر إيثر كيتون (PEEK) .

البولي إيثر إيثر كيتون (PEEK) :

مادة صناعية بوليمرية بلون مائل للأبيض يتم استخدامها كمادة حيوية في الجراحة العظمية منذ سنوات عديدة[Fan JP, 2004] [Green S, 2015]. تعد مادة شبه بلورية لها نقطة انصهار حول 335 درجة مئوية. يمكن تعديل PEEK إما عن طريق إضافة المونومرات الوظيفية (ما قبل البلمرة) أو تعديلات ما بعد البلمرة بواسطة تفاعلات كيميائية مثل السلفنة والأميئة والنترة[Ferguson SJ, 2006].

وتبقى الخاصية المفيدة الرئيسية لهذه المادة أن معامل يونغ السفلي (المرن) (3-4 جيجا باسكال) قريب مما هو عليه في العظام البشرية [Bradley JSH, 1980]. يمكن تعديل PEEK بسهولة عن طريق دمج مواد أخرى، على سبيل المثال يمكن أن يؤدي دمج ألياف الكربون إلى زيادة معامل المرونة حتى 18 جيجا باسكال . يتميز التيتانيوم وسبائكه بمعامل مرونة أعلى بكثير من العظام وينتج عنه حدوث ظاهرة الحماية من الإجهاد والفتل. يمكن أيضاً مقارنة معامل PEEK المقوى بالكربون بمعامل العظم القشري وعاج الأسنان[Kizuki T, 2015] [Lin TW, 1997] لذلك يمكن أن يُظهر البوليمر حماية من الإجهاد أقل عند مقارنته بالتيتانيوم الذي يستخدم كمادة زراعة. إضافة الى أن خصائص الشد لـ PEEK مماثلة أيضاً لخصائص العظا [Scolozzi 2007] [P, مما يجعلها مادة ترميمية مناسبة بالنظر إلى خصائصها الميكانيكية.

على عكس التيتانيوم، فإن استخدام PEEK في التطعيم العظمي لايزال محدودة للغاية [Abu Bakar MS, 2003]. وبالتالي، تم إجراء أعداد مُعتبرة من الأبحاث لتحسين

النشاط الحيوي لغرسات PEEK

[Wu X, 2012]. هناك عدد من الطرق التي تم اقتراحها لتحسين النشاط الحيوي لـ PEEK بما في ذلك طلاء PEEK باستخدام طعم عظمي صناعي من هيدروكسيل الأباتيت [Wang DH, 2003] [Scolozzi P, 2007]، مما يؤدي الى زيادة خشونة السطح وتحسين الخواص الكيميائية [Morrison CMR,1995] وزيادة دمج الجسيمات النشطة بيولوجياً [Hunter A,1995].

_ زروعات PEEK لإعادة بناء الوجه والقحف :

يتطلب التعقيد التشريحي لمناطق الوجه والفكين والقحف ترميم الجبهة والجدران الحاجبية بتناسق مثالي ونتائج وظيفية وشكلية وجمالية جيدة. وبالتالي، فإن المواد الحيوية مثل شبكة التيتانيوم أو ميثيل ميناكريلات، المستخدمة إلى حد كبير لتصحيح عيوب القحف، غير مناسبة لإعادة بناء الجدار الحاجبي [Wang L, 2014]. تعتبر كذلك الطعوم العظمية في الضلع أو القمة الحرقفية صعبة التشكيل ومن الصعب تحديد محيطها أثناء إعادة بناء العيوب الأمامية الحاجبية الصدغية، ويمكن أيضاً أن يحدث ارتشاف العظم. في السنوات القليلة الماضية، دخلت مادة PEEK كمادة لإعادة بناء القحف والمركب الفكي الوجهي [Hanasono MM, 2009] [Wang DH, 2003].

تم الإبلاغ عن إحدى الحالات السريرية الأولى لتطبيق مادة PEEK في إعادة بناء القحف بواسطة الباحثين Scolozzi وآخرون في عام 2007 حيث وصف الباحثون حالة إعادة بناء حاجبي - أمامي - صدغي معقدة باستخدام زرعة PEEK المصممة بالحاسوب خاصة بالمريض (PSI) [Scolozzi P, 2007]. بعد ذلك بعامين أشار الباحثون Kim وآخرون عام (2009) الى سلسلة من أربعة مرضى تمت إعادة بناء عيوبهم باستخدام زروعات PEEK المصممة خصيصاً لهم. تابع الباحثون حالة المرضى خلال فترة بعد العمل الجراحي من 16 إلى 20 شهراً. لم يعاني أي من المرضى من مضاعفات متعلقة بالزرع مثل الانتان أو النز أو سوء التوضع وكان لديهم نتائج جمالية ووظيفية ممتازة بعد الجراحة.

قام الباحثون Goodson وآخرون [Goodsonb ML, 2012] بوصف حالة سريرية معقدة للغاية تم فيها بنجاح استخدام زرعة PEEK مكونة من قطعتين لإعادة بناء كسر في الحافة الحاجبية وقاع الحجاج ومركب وجني متسطح. في عام 2014 قام الباحثون Jalbert وآخرون [Jalbert F, 2014] بتطبيق بروتوكول بسيط وموثوق لإجراء إعادة بناء أولية مثالية باستخدام زرعة PEEK المصنوعة خصيصاً للمريض أثناء إجراء استئصال للأفات الكبيرة في المنطقة الأمامية الحاجبية. وتوصلوا إلى أنه يمكن إجراء استئصال كبير وواسع في المنطقة الحاجبية الأمامية مع نتائج جمالية ووظيفية ممتازة مع تقليل وقت العملية وتجنب انتشار المرض في موقع المتبرع.

قام الباحثون Lethaus وآخرون بمعالجة اثني عشر مريضاً على التوالي. في سبع حالات تم إدخال زرعات التيتانيوم حسب الطلب والتي تم تصنيعها بوساطة مخرطة، وفي أربع حالات تم إدخال زرعات PEEK وفي حالة واحدة تم إدخال زرعة تيتانيوم مذابة بأشعة الليزر الإلكترونية. وقد أظهرت هذه الدراسة السريرية أن الخصائص الميكانيكية لـ PEEK مناسبة لإعادة بناء عيوب القحف. وتوفر خصائص المرونة وامتصاص الطاقة لـ PEEK، والتي تكون شبيهة بالعظام أكثر من التيتانيوم، حماية أفضل لعملية رأب القحف للمرضى مقارنة بالتيتانيوم [Lethaus B, 2012].

في عام 2015 قام الباحثون O'Reilly وآخرون [O'Reilly EB, 2015] بإجراء دراسة بأثر رجعي لمدة 6 سنوات لعمليات رأب القحف لدى تسعة عشر مريضاً تلقوا 22 عملية رأب القحف باستخدام PEEK المعتمدة على التصوير الطبقي المحوري. كانت الإصابة القحفية ناتجة عن رض (إصابة) في 19/10 مريضاً، نتيجة ورم في 19/6، بسبب وعائي في 19/2، ونتيجة سكتة دماغية في مريض واحد. احتاجت صفيحة PEEK تعديلاً في أربع حالات. خضع ثلاثة مرضى لإعادة الجراحة بعد إعادة البناء باستخدام زرعة PEEK. استنتج الباحثون أن استخدام زرعة PEEK المصنعة باستخدام تقنية CAD/CAM لإعادة بناء القحف له العديد من المزايا: سهولة التركيب مع دقة تشريحية ممتازة ونتائج جمالية، توفير الوقت المحتمل أثناء العملية، كما يمكن تعديل الزرعة بسهولة في غرفة العمليات .

طرائق البحث و مواده :

خضع 10 مرضى يعانون من تشوهات على مستوى الوجه لعمليات ترميم بواسطة زرعات وجهية مصنوعة من مادة ال peek وفق نظام الطباعة ثلاثية الابعاد بين عامي 2020 و 2021 في قسم جراحة الفم والوجه والفكين في مشفى تشرين الجامعي - اللاذقية - سوريا .

معايير القبول :

مرضى الرضوض في المنطقة الفكية الوجهية الذين يعانون من عيوب نقص مادي بالنسج الصلبة .

مرضى الأورام الذين تعرضوا لاجراء جراحي سابق في منطقة منطقة الحجاج و الفك العلوي و الذقن و نتج عنه نقص مادي في العظم .

مرضى الفطرا الأسود الذ نتج عن اصابته تشوهات كبيرة في عظام الوجه . حالات تراجع الذقن الشديدة.

مرضى التشوهات الولادية.

مرضى متلازمة نقص نمو نصف الوجه

معايير الاستبعاد :

مرضى الأورام في طور الشفاء .

مرضى يعانون من وجود انتان في المنطقة المستقبلة للزرعة الوجهية .

المراحل العملية :

1_الحصول على الصور الشعاعية المحوسبة

قبل الجراحة والتخطيط الجراحي الافتراضي:

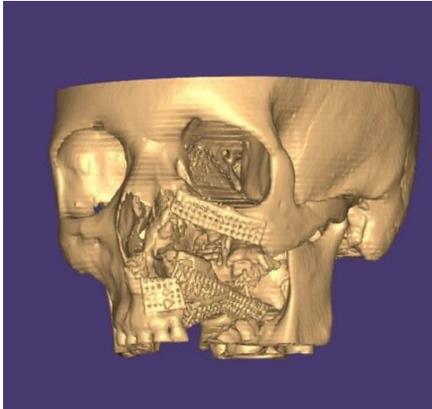
خضع جميع المرضى للتصوير المقطعي

المحوسب بالمحاور الثلاث باستخدام جهاز

Toshiba Slice CT Scanner – Imaging

بشرط توفر عدد كبير من المقاطع (اكثر من

200 مقطع في كل محور) و سماكة المقطع اقل

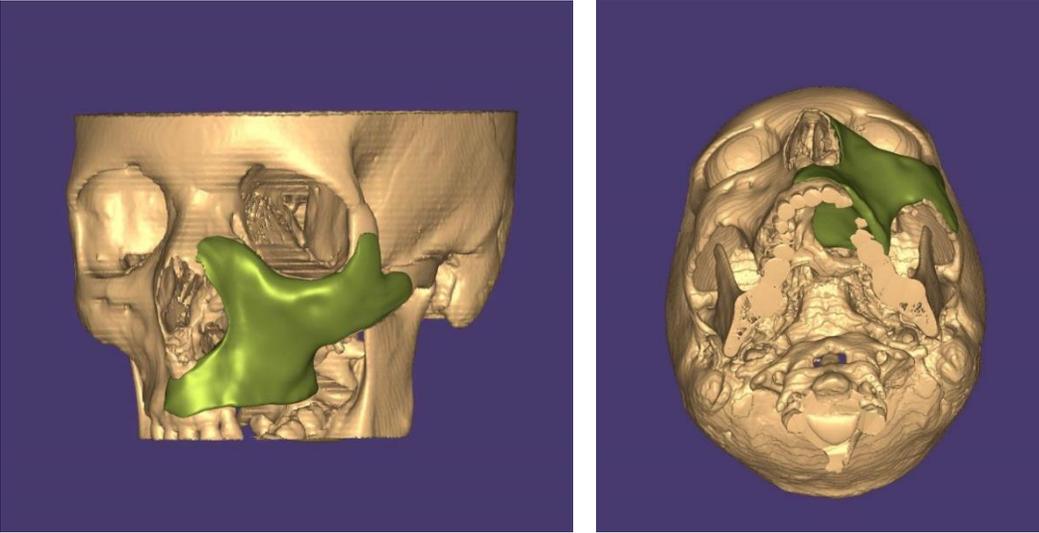


الشكل (1)

من 1 ملم بدقة 64 bit. بالنسبة لنمذجة البيانات التشريحية ، تم إنشاء النماذج التمثيلية للبيانات التشريحية للمريض بناءً على الصور الشعاعية للمريض التي تم الحصول عليها بتنسيق التصوير الرقمي (DICOM) من بيانات المسح المقطعي المحوسب بالمحاور الثلاث . في تنسيق DICOM بسماكة مقطع تتراوح بين 0.3 و 0.6 ملم اعتمادًا على المنطقة التشريحية. تم استخدام برنامج برمجيات النمذجة الطبية (EXoCad®) لتجميع بيانات DICOM بالمستويات المحورية ، والسهمية ، والإكليلية ثم إنشاء نموذج افتراضي ثلاثي الأبعاد الشكل (1) للمنطقة التشريحية بصيغة SLT.

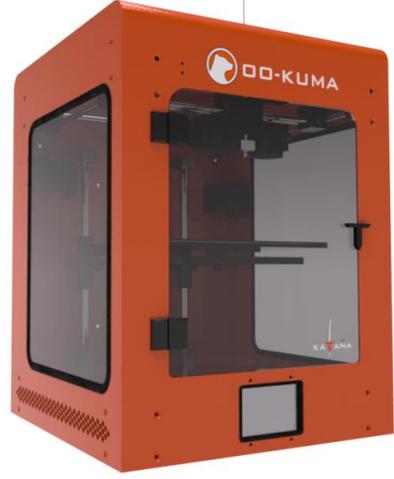
التقى الفريق الجراحي و المهندس الطبي المسؤول عن التصميم لمناقشة شكل التصميم وأي تعديلات مطلوبة مع تحديد مناطق توضع براغي التيتانيوم الخاصة بتهيئة الزرعة الوجهية ، ومن ثم إرسال التصميم النهائي إلى الفريق الجراحي للموافقة عليه الشكل (2).

تم تصدير النموذج الافتراضي النهائي للزرعة الوجهية كملف STL وإرساله إلى الطابعة ثلاثية الأبعاد .



الشكل (2) التصميم النهائي للزرعة الوجهية

تقييم الدقة البعدية للزرات الوجيهة المصنوعة من مادة polyetheretherketone بتقنية الطاعة ثلاثية الابعاد فم اصلاح تشوهات الوجه و الفكين



الشكل 4 : خيوط peek الطبية

الشكل 3: الطابعة المستخدمة في الدراسة

_ الطابعة المستخدمة في دراستنا (الشكل 3) هي PEEK 3D PrinterOo-kuma Katna HT

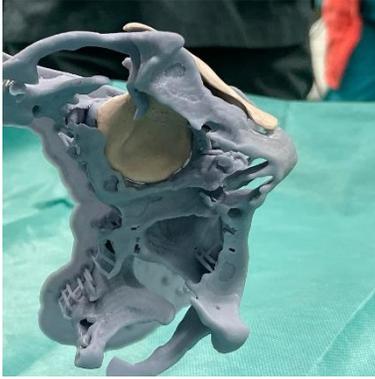
2_عملية الطابعة:

تم تصنيع الزرعة الوجيهة النهائية من مادة peek (vestakep filament) باستخدام طابعة ثلاثية ابعاد من نوع PEEK 3D PrinterOo-kuma Katna HT , حيث تُنتج ألياف البولي ايثير ايثر كيتون لعملية الطابعة ألياف طبيعية 1,75mm من الدرجة الطبية (الشركة المصنعة Evonik Germany) (الشكل 4) . هذا الخيط عبارة عن بوليمير نصف بلوري بكثافة 1,30 g/cm³ و قوّة شد 97mpa . مع مقاومة كيميائية ممتازة , يتميز بالقوّة و الصلابة و المتانة , بالإضافة إلى أنه متوافق جداً مع أشعة غاما و مستقر للغاية ضد الانحلال المائي و قابل للتعقيم .

تبدأ عملية الطابعة بنموذج ثلاثي الأبعاد مصمم بمساعدة الحاسوب (CAD) للزرعة و يتم تصديره كملف SLT من برنامج السوفت وير للتصميم CAD حيث يُسَرَّح ملف ال SLT بواسطة برنامج التحليل الحاسوبي إلى طبقات أفقية بارتفاع الطبقات المحدد في آلة الطابعة ثلاثية الأبعاد .

تتبع الفوهة نموذج خطوط المسح في خطة x, y و تشكّل طبقة , لاحقاً : يتم الانتهاء من توضع الطبقة ثم ينخفض سرير العمل في اتجاه Z و يتم بثق الطبقة الجديدة .
تدرج البنى الداعمة أو الهياكل مع الهندسة التشريحية المعقدة و العنصر ثلاثي الأبعاد متضمناً البنى الداعمة حيث تتم طباعته الطبقة تلو الأخرى بحيث تندمج الطبقات معاً .
يتم وضع مثبت خاص يطبق على شكل رذاذ إلى سرير الطباعة البارد لتأمين الالتصاق قبل الطباعة .

تكون الغرفة بأكملها مغلقة بحيث تكون درجة حرارة سرير الطباعة الموصى بها حوالي 100 درجة مئوية و درجة حرارة الطباعة يمكن أن تصل إلى 400 درجة مئوية .
الشكل (5) يُظهر الزرعة الوجهية المطبوعة من مادة peek مع مثال مطبوع من الريزين للهيكل العظمي الداعم للمريض



الشكل (5) الزرعة الوجهية المطبوعة

3_ تقييم دقة الأبعاد والانحرافات للزرعة الوجهية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد:



تم تصوير الزرعة الوجهية المطبوعة باستخدام نظام مسح ضوئي (MEDIT T710) الشكل (6) وتم تحويل البيانات ثلاثية الأبعاد التي تم إنشاؤها إلى صيغة ملف STL. لتقييم الانحرافات البعدية وتقييم الدقة الكلية للزرعة الوجهية المطبوعة، ثم تم إجراء تحليل مقارنة

ثلاثي الأبعاد للأجزاء (matic medical 13.0). الشكل (6)

وتم استخدام خوارزمية أقرب نقطة تفاعلية لحساب المسافة النقطية المغلقة بين شبكتي السطح ثلاثي الأبعاد (المخطط والفعلي). تم استخدام خريطة مسافة السطح المرمزة بالألوان لفحص التطابق النوعي والكمي أو عدم التطابق بين الزرعة الوجهية المخطط لها والمطبوعة .

تم استخدام قيمة جذر متوسط التربيع (RMS) لتقدير إجمالي الانحرافات ثلاثية الأبعاد.

4_التعقيم و التغليف :

بعد انتهاء عملية الطباعة يتم تعقيم الزرعة الوجهية بواسطة الاوتوكلاف ثم تغليف الزرعة .

5_العمل الجراحي :

تم إجراء الاعمال الجراحية للمرضى تحت التخدير العام في مستشفى تشرين الجامعي وفق المدخل الجراحي المناسب اعتمادًا على حجم العيب وموقعه، تم فحص الزرعة الوجهية للتأكد من ملاءمتها قبل التثبيت وأجريت التعديلات المطلوبة أثناء العملية , وتم تثبيت الزرعة الوجهية باستخدام ابراغي التيتانيوم ذات القياس 1.5 إلى 2.0 mm الشكل (7), تلقى جميع المرضى جرعة أثناء العملية من 1.2 gAugmentin غرام في الوريد و 0.5g Flagyl. وتلقى المرضى بعد الجراحة جرعتين من الأوغمنتين، وبعدها تم وصف الأوغمنتين 1 غ يومياً و فلاجيل 0.5 g عن طريق الفم لمدة اسبوع .



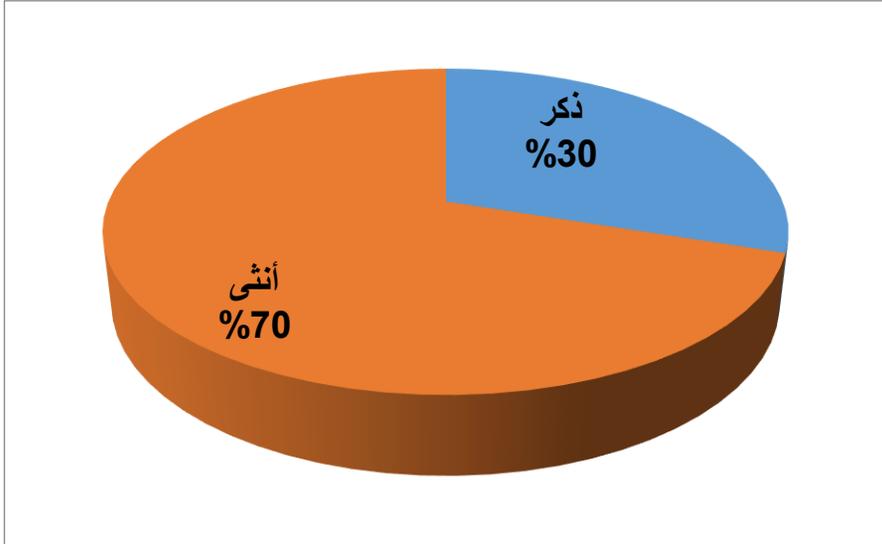
الشکل (7) يُظهر المدخل الجراحي و تثبيت الزرعة الوجهية

النتائج و المناقشة :

وصف عينة البحث :

1.توزع عينة البحث حسب الجنس:

يبين الشكل الآتي توزع عينة البحث حسب الجنس:



الشکل (1) توزع عينة البحث حسب الجنس

تقييم الدقة البعدية للزرعات الوجهية المصنوعة من مادة polyetheretherketone بتقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين

حيث لوحظ أن غالبية العينة من الاناث بنسبة 70% مقابل 30% من الاناث ونوضح ذلك بالجدول الآتي:

الجدول (1) توزيع عينة البحث حسب الجنس

النسبة %	التكرار	الجنس
30%	3	ذكر
70%	7	أنثى

ويبين الجدول الآتي الإحصاءات الوصفية لأعمار المرضى:

الجدول (2) الاحصاءات الوصفية لعينة البحث

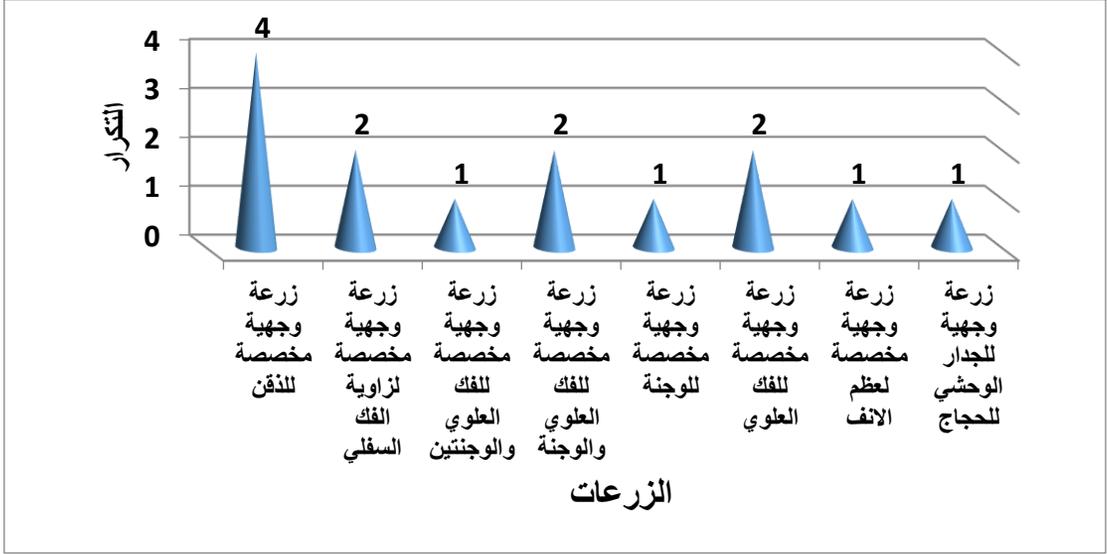
المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
29	4.69	22	37

تم تطبيق 14 زرعة ويبين الجدول الآتي حسب الزرعة الوجهية المستخدمة:

الجدول (3) توزيع عينة البحث حسب الزرعة الوجهية المستخدمة

النسبة %	التكرار	الزرعة
28.57%	4	زرعة وجهية مخصصة للذقن
14.29%	2	زرعة وجهية مخصصة لزاوية الفك السفلي
7.14%	1	زرعة وجهية مخصصة للفك العلوي والوجنتين
14.29%	2	زرعة وجهية مخصصة للفك العلوي والوجنة
7.14%	1	زرعة وجهية مخصصة للوجنة
14.29%	2	زرعة وجهية مخصصة للفك العلوي
7.14%	1	زرعة وجهية مخصصة لعظم الانف
7.14%	1	زرعة وجهية للجدار الوحشي للحجاج

حيث نلاحظ أن غالبية الزرعات كانت زرعة وجهية للذقن بنسبة 28.57% و 14.29% منها زرعة وجهية لزاوية الفك السفلي أو للفك العلوي والوجنة أو للفك العلوي و 7.14% لكل من الزرعات الأخرى ونوضح ذلك بالشكل:



الشكل (2) توزيع عينة البحث حسب الزرعة الوجهية المستخدمة

كشف التقييم الكمي لدقة الأبعاد عن متوسط فرق $\pm SD$ بمقدار 0.58 ± 0.02 مم ، متوسط الفرق (Q1 إلى Q3) يبلغ -0.15 إلى 0.14 (إلى 0.13) مم ، وقيمة RMS قدرها 0.35 مم. توضح هذه النتائج أن دقة الأبعاد الكلية للزرعة الوجهية النموذجية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد كانت ضمن النطاق المقبول سريريًا لاستخدامه في عمليات إعادة البناء القحفي الوجهي. تم استخدام البرنامج الإحصائي SPSS V.25 ولوحظ من خلال القياسات وبالمقارنة مع القياسات الحقيقية عدم وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية $p\text{-value} > 0.05$ كما هو موضح بالجدول الآتي.

الجدول (4) المقارنة بين القياسات الحقيقية والنموذجية

النتيجة	p-value	t.test	فرق المتوسطات	Q3	Q1
غير دال إحصائياً	n.s0.666	0.437	0.015	0.59 ± 0.13	0.58 ± 0.02

ملحق القياسات:

تقييم الدقة البعدية للزرعات الوجهية المصنوعة من مادة polyetheretherketone بتقنية الطباعة ثلاثية الابعاد في اصلاح تشوهات الوجه و الفكين

Q3	Q1
0.69	0.59
0.45	0.58
0.44	0.58
0.66	0.59
0.7	0.6
0.44	0.54
0.66	0.56
0.72	0.59
0.7	0.61
0.4	0.55
0.44	0.58
0.7	0.61
0.62	0.56
0.7	0.57

المناقشة :

لقد أحدث الطب المخصص للمريض ثورة في ممارسة الطب الحديث. مع التقدم في تقنيات التصميم و النمذجة الطبية و الطباعة ثلاثية الابعاد أصبح استخدام الزرعات الوجهية القحفية المخصصة للمريض تُظهر نتائج تجميلية و وظيفية ممتازة [Zhang et al,2019]. أدت هذه التحسينات التكنولوجية إلى زيادة هائلة في استخدام الطعوم التجميلية الغيرية الخاصة بالمريض في عمليات تصنيع القحف و جراحات الوجه الترميمية . تم استخدام طعوم PEEK في جراحة ترميم القحف كبديل موثوق به عن المواد التجميلية الأخرى [O'eilly et al,2015] [Thien et al,2015]. أظهرت الدراسات السابقة إمكانية طباعة PEEK بواسطة FDM [Honigmann et al,2018] [Thien Han, X et al,2019] ؛ ومع ذلك ، فإن الدراسات على طعوم PEEK

القحفية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد محدودة. لذلك ، للتحقق من نتيجة الجودة والملاءمة السريرية لتقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد عبر FFF في تصنيعها في نقاط الرعاية POC ، أجريت الدراسة الحالية. قمنا في دراستنا بتقييم خصائص الدقة البعدية الخاصة بـ PEEK PSIs المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد باستخدام طباعة PEEK ثلاثية الأبعاد .

كشف التقييم الكمي لدقة الأبعاد عن متوسط فرق $\pm SD$ بمقدار 0.58 ± 0.02 مم ، متوسط الفرق (Q1 إلى Q3) يبلغ -0.15 إلى 0.14 (إلى 0.13) مم ، وقيمة RMS قدرها 0.35 مم. توضح هذه النتائج أن دقة الأبعاد الكلية للزرعة الوجهية النموذجية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد كانت ضمن النطاق المقبول سريريًا لاستخدامه في عمليات إعادة البناء القحفي الوجهي ، مع انحرافات إجمالية ثلاثية الأبعاد أقل من 2 مم [Chamo et al,2020]. كشف التعمق في التحليل للتوزيع المكاني للاختلافات أن نمط الانحراف يعتمد على حجم وشكل العيب القحفي، والذي انعكس على الزرعة المطبوعة و يمكن تفسير الانحرافات الأكبر ضمن الحالات التي تتضمن عيب تشريحي أكبر في القحف مع امتداد أكبر للانحناء.

تشير النتائج إلى أن الخصائص البعدية للزرعات الوجهية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد هي نتيجة شاملة للعديد من العوامل، بما في ذلك معايير الطباعة الحرارية وغير الحرارية للطباعة ثلاثية الأبعاد، وبلورة الأجزاء ، وكيفية الترابط بين الطبقات المطبوعة. أظهرت الزرعات المطبوعة مناطق ألوان مختلفة و يمكن تفسير هذه التغييرات اللونية بسبب المستويات المتفاوتة من التبلور، أي أن المناطق ذات اللون البني الغامق لها بنية غير متبلورة لـ PEEK، في حين أن المناطق الفاتحة لديها درجة أعلى من التبلور. أظهرت الدراسات أن الخواص الميكانيكية لـ PEEK تتأثر بمستوى تبلور المادة. يمكن أن تؤدي زيادة التبلور إلى تحسين معامل المرونة وقوة الشد لجزء الزرعة المطبوعة [Yang et al,2017]. وجد فايزي ويانغ [Vaezi et al,2015] أن التحكم بالحرارة أثناء عملية الطباعة ثلاثية الأبعاد باستخدام FFF والتوزيع الأمثل للحرارة حول الجزء المطبوع هي معايير أساسية للتأثير على مستوى التبلور في عينة PEEK المطبوعة ثلاثية الأبعاد. جين وآخرون. [Jin et al,2014] أظهر أيضًا أن التبلور في

أجزاء PEEK يتأثر بظروف المعالجة الحرارية، مثل معدل تبريد المواد أو الممال الحراري. يمكن تحسين المناطق غير المتبلورة في الأجزاء المطبوعة في عملية الطباعة بتقنية FDM إذا تم تبريد المواد المترسبة ببطء أو طباعتها عند درجة حرارة أعلى للسماح بتكوين بنية بلورية للطعم [Conrad et al,2013].

أفادت العديد من الدراسات أن إجراءات المعالجة اللاحقة مثل التلدين [Yang et al,2017] [Das, A et al,2020] يمكن أن تقضي على المناطق غير المتبلورة الناتجة عن التبلور غير المنتظم في أجزاء PEEK. و لكن الطعوم القحفية المدلنة بها انكماش غير مفهوم ، وبالتالي اعتبرت غير صالحة للتطبيق السريري. لذلك على الرغم من أن التلدين يساعد في القضاء على المناطق غير المتبلورة ويزيد من القوة الميكانيكية للعينه [Basgul et al,2020] ، إلا أنه يؤدي أيضًا إلى انحرافات أبعاد ملحوظة ، خاصة في الطعوم القحفية المعقدة ذات الشكل التشريحي. ومع ذلك، لفهم ما إذا كانت الاختلافات مع إجراء المعالجة اللاحقة بالتلدين تتأثر بأبعاد وخطوط البدائل الاصطناعية القحفية ، يلزم إجراء مزيد من الدراسات.

ومع ذلك ، فإن المشاكل المتعلقة بإعادة بلورة المناطق غير المتبلورة والمتطلبات الإضافية لإجراءات المعالجة اللاحقة ذات درجة الحرارة العالية يمكن أن تؤثر على استخدام طعوم PEEK القحفية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد.

نظرًا لطريقة التصنيع طبقة تلو الأخرى، يتم تراكم كل طبقة جديدة فوق الطبقة السابقة قبل تصلب المادة من الذوبان ، مما يؤدي إلى انكماش الحجم في الطبقة السابقة. يساهم انكماش الحجم في ضعف الترابط بين الطبقات، وبالتالي فإن الأعدار الهيكلية غالبًا ما تقتصر على السطح الفاصل بين الطبقات [Wu, W et al,2015]. تساهم كل هذه التأثيرات دائمًا إلى متطلبات التحكم الحراري المثالي أثناء عملية طباعة PEEK، جنبًا إلى جنب مع مراعاة مبادئ التصميم للتصنيع التراكمي.

حتى الآن، تم تصنيع طعوم PEEK PSIs من قبل شركات MedTech الخارجية. تستغرق طريقة الإنتاج هذه أحيانًا عدة أسابيع وتتطلب اجتماعات عديدة بين الأطباء والمهندسين الطبيين. علاوة على ذلك ، فإن المصارييف المتعلقة بتصنيع طعوم PEEK القحفية المخصصة مرتفعة وتعتمد على حجم العيب وشكله [Lethaus et al,2011].

ومع ذلك، فإن استخدام تقنية الطباعة ثلاثية الأبعاد في المستشفيات سيكون مفيداً للغاية. وهذا يمكن أن يقلل بشكل كبير من مدة الإنتاج وأوقات العلاج ، وبالتالي زيادة رضا المرضى والنتائج الجراحية. نظراً لأن التصنيع التراكمي للزرعات الوجهية PSIs يتجه تدريجياً نحو التصنيع الداخلي أو في نقاط الرعاية POC، يحتاج الأطباء إلى فهم العوامل المختلفة التي يمكن أن تؤثر على جودة الطعوم المصنعة. وفقاً للإرشادات المنشورة في "المنتجات الطبية المصنعة بشكل تراكمي - منظور إدارة الغذاء والدواء" ، مثل أي مزود خدمة خارجي ، يجب أن توفر مجموعات الطباعة ثلاثية الأبعاد في المستشفيات نفس الفعالية وجودة التصنيع للأجهزة الطبية [Christensen et al,2017]. إلى جانب ذلك ، اقترحت منظمات مثل الجمعية الأمريكية للاختبارات والمواد (ASTM) الدولية ، والمنظمة الدولية للتوحيد القياسي (ISO) ، وجمعية تطوير الأجهزة الطبية (AAMI) إجماعاً تقنياً قياسياً لأجهزة PEEK الطبية [Graham et al,2019]. علاوة على ذلك، يجب تنفيذ التدابير التشغيلية الموحدة مثل بروتوكولات إدارة الجودة في بيئة المستشفى لتقييم ما إذا كان الجزء المطبوع ثلاثي الأبعاد المقصود يتوافق مع التطبيق السريري

تقدم معالجة AM لبوليمر البلاستيك الحراري PEEK لتصنيع الطعوم القحفية الكبيرة الحجم والمعقدة تحديات كبيرة بسبب القيود المرتبطة بالمعاملات الحرارية الكبيرة وتراكم الضغط المتبقي وعدم قدرة الطباعة ثلاثية الأبعاد على توفير درجات الحرارة المحيطة المطلوبة باستمرار. أن النسخة التجريبية من برنامج محدث من الشركة المصنعة للطباعة FFF PEEK ثلاثية الأبعاد، والتي تعد بزيادة تدريجية طبقة تلو الأخرى في درجة حرارة تدفق الهواء، مانزال في مرحلة التطوير. لذلك، ستحتاج هذه النتائج إلى إعادة النظر فيها للوصول إلى الأداء المحسن لعملية طباعة FDM بتقنية PEEK للطعوم الطبية لتصنيعها في نقاط الرعاية POC. هناك جانب آخر يحتاج إلى الاهتمام وهو السلوك متباين الأوضاع لطعوم PEEK القحفية المطبوعة بتقنية FFF ثلاثية الأبعاد. نظراً لطريقة التصنيع طبقة تلو الأخرى، يجب اختبار الأداء متباين الأوضاع المحدد في التجارب المستقبلية التي تتناول الخصائص الميكانيكية الحيوية للطعوم القحفية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد.

كما اظهرت دراسة N.sharma و اخرون أن التقييم الكمي لدقة الأبعاد عن متوسط فرق $\pm SD$ بمقدار 0.60 ± 0.03 مم ، متوسط الفرق (Q1 إلى Q3) يبلغ -0.02 (- 0.30 إلى 0.22) مم ، وقيمة RMS قدرها 0.60 مم. توضح هذه النتائج أن دقة الأبعاد الكلية لطعم PEEK PSI النموذجية المطبوعة بتقنية FDM ثلاثية الأبعاد كانت ضمن النطاق المقبول سريريًا لاستخدامه في عمليات إعادة البناء القحفي الوجهي [Sharma et al,2020].

الاستنتاجات و التوصيات :

باستخدام تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد ، من الممكن تصنيع زرعة محددة وفردية مسبقًا تسمح بإعادة بناء دقيقة.

المادة المثالية لعيوب الوجه والفكين غير موجودة حتى الآن ، لكن أظهر PEEK نتائج جيدة من الناحية الجمالية والوظيفية ، بمعدل دقة يعتبر ممتاز للتطبيق السريري. بالتالي عندما لا يكون العظم ذاتي المنشأ متوفر ، أو في حالات محددة بها عيوب كبيرة أو معقدة في منطقة الوجه والفكين ، فإن الطباعة ثلاثية الأبعاد باستخدام مادة ال PEEK هي واحدة من أفضل الخيارات لإعادة بناء هذه الأنواع من العيوب, خصوصا في بلدنا سوريا و كثرة الاصابات و التشوهات الناجمة عن الاصابات الحربية .

نوصي باجراء أبحاث تشمل مادة البولي ايترا ايترا كيتون مع مواد الطباعة الأخرى المتقبلة حيويًا لاجراء مقارنات بينها من ناحية معدل دقة الطباعة و الوقت اللازم للطباعة و مقارنة الكلفة المادية و معدل رضى الجراح و المريض , اضافة لإنشاء مراكز طبية خاصة بالطباعة ضمن كل مشفى يتم فيه الطباعة ثلاثية الأبعاد لكل اقسام و تخصصات المشفى سواء لغايات تعليمية أو تشخيصية أو علاجية .

المراجع : References

- Canstein C, Cachot P, Faust A, Stalder A, Bock J, Frydrychowicz A, et al. 3D MR flow analysis in realistic rapid-prototyping model systems of the thoracic aorta: comparison with in vivo data and computational fluid dynamics in identical vessel geometries. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008;59(3):535–46.
- Hoy MB. 3D printing: making things at the library. *Medical Reference Services Quarterly*. 2013;32(1):93–9.
- Rengier F, Mehndiratta A, von Tengg-Kobligk H, Zechmann CM, Unterhinninghofen R, Kauczor H-U, et al. 3D printing based on imaging data: review of medical applications. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*. 2010;5(4):335–41.
- Chae MP, Rozen WM, McMenamin PG, Findlay MW, Spychal RT, Hunter-Smith DJ. Emerging applications of bedside 3D printing in plastic surgery. *Frontiers in Surgery*. 2015;2:514 A
- Textbook of Advanced Oral and Maxillofacial Surgery Volume 3
- Mertz L. New world of 3-d printing offers “completely new ways of thinking”: q&a with author, engineer, and 3-d printing expert hod lipson. *IEEE Pulse*. 2013;4(6):12–4.
- Ibrahim AM, Jose RR, Rabie AN, Gerstle TL, Lee BT, Lin SJ. Three-dimensional printing in developing countries. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*. 2015;3(7).
- Chan HH, Siewerdsen JH, Vescan A, Daly MJ, Prisman E, Irish JC. 3D rapid prototyping for otolaryngology—head and neck surgery: applications in image-guidance, surgical simulation and patient-specific modeling. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136370.
- Mendez BM, Chiodo MV, Patel PA. Customized “In-Office” three-dimensional printing for virtual surgical planning in craniofacial surgery. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2015;26(5):1584–6.
- Cunningham LL, Madsen MJ, Peterson G. Stereolithographic modeling technology applied to tumor resection. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2005;63(6):873–8.
- AlAli AB, Griffin MF, Butler PE. Three-dimensional printing surgical applications. *Eplasty*. 2015;15.

- Dawood A, Marti BM, Sauret-Jackson V, Darwood A. 3D printing in dentistry. British Dental Journal. 2015;219(11):521–9.
- Brix F, Hebbinghaus D, Meyer W. Verfahren und Vorrichtung für den Modellbau im Rahmen der orthopädischen und traumatologischen Operationsplanung. Röntgenpraxis. 1985;38:290–2.
- Suomalainen A, Stoor P, Mesimäki K, Kontio RK. Rapid prototyping modelling in oral and maxillofacial surgery: a two year retrospective study. Journal of Clinical and Experimental Dentistry. 2015;7(5):e605.
- Frühwald J, Schicho KA, Figl M, Benesch T, Watzinger F, Kainberger F. Accuracy of craniofacial measurements: computed tomography and three-dimensional computed tomography compared with stereolithographic models. Journal of Craniofacial Surgery. 2008;19(1):22–6.
- Mehra P, Miner J, D’Innocenzo R, Nadershah M. Use of 3-d stereolithographic models in oral and maxillofacial surgery. Journal of Maxillofacial and Oral Surgery. 2011;10(1):6–13.
- Eppley BL, Sadove AM. Computer-generated patient models for reconstruction of cranial and facial deformities. Journal of Craniofacial Surgery. 1998;9(6):548–56.
- Chopra K, Gastman BR, Manson PN. Stereolithographic modeling in reconstructive surgery of the craniofacial skeleton after tumor resection. Plastic and Reconstructive Surgery. 2012;129(4):743e–5e.
- Choi JW, Kim N. Clinical application of three-dimensional printing technology in craniofacial plastic surgery. Archives of Plastic Surgery. 2015;42(3):267–77.
- Fisher JP, Dean D, Mikos AG. Photocrosslinking characteristics and mechanical properties of diethyl fumarate/poly (propylene fumarate) biomaterials. Biomaterials. 2002;23(22):4333–43.
- Billiet T, Vandenhoute M, Schelfhout J, Van Vlierberghe S, Dubrue P. A review of trends and limitations in hydrogel-rapid

prototyping for tissue engineering. *Biomaterials*.2012;33(26):6020–41.

- Hannen E. Recreating the original contour in tumor deformed mandibles for plate

adapting. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006;35(2):183–5.

- Ono I, Gunji H, Suda K, Kaneko F. Method for preparing an exact-size model using helical volume scan computed tomography. *Plastic and Reconstructive Surgery*.1994;93(7):1363.

- Choi J-Y, Choi J-H, Kim N-K, Kim Y, Lee J-K, Kim M-K, et al. Analysis of errors in medical rapid prototyping models. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2002;31(1):23–32.

- Chia HN, Wu BM. Recent advances in 3D printing of biomaterials. *Journal of Biological Engineering*. 2015;9(1):4.

- Herlin C, Koppe M, Béziat J-L, Gleizal A. Rapid prototyping in craniofacial surgery:using a positioning guide after zygomatic osteotomy—a case report. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2011;39(5):376–9.

- Krishnan S, Dawood A, Richards R, Henckel J, Hart A. A review of rapid prototyped surgical guides for patient-specific total knee replacement. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*. 2012;94(11):1457–61.

- Flügge TV, Nelson K, Schmelzeisen R, Metzger MC. Three-dimensional plotting and printing of an implant drilling guide: simplifying guided implant surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2013;71(8):1340–6.

- Almquist TA, Smalley DR. Thermal stereolithography. *Google Patents*; 1996.

- Lethaus B, Poort L, Böckmann R, Smeets R, Tolba R, Kessler P. Additive manufacturing for microvascular reconstruction of the mandible in 20 patients. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2012;40(1):43–6.

- Poukens J, Haex J, Riediger D. The use of rapid prototyping in the preoperative

- planning of distraction osteogenesis of the cranio-maxillofacial skeleton. Computer Aided Surgery. 2003;8(3):146–54.
- Lim KHA, Loo ZY, Goldie SJ, Adams JW, McMenemy PG. Use of 3D printed models in medical education: a randomized control trial comparing 3D prints versus cadaveric materials for learning external cardiac anatomy. Anatomical Sciences Education. 2015.
 - Ferguson SJ, Visser JM, Polikeit A. The long-term mechanical integrity of non-reinforced PEEK-OPTIMA polymer for demanding spinal applications: experimental and finite-element analysis. Eur Spine J. 2006;15:149–56.
 - Bradley JSH, Hastings GW, Johnson-Nurse C. Carbon fibre reinforced epoxy as a high strength, low modulus material for internal fixation plates. Biomaterials. 1980;1:38–40.
 - Scolozzi P, Martinez A, Jaques B. Complex orbito-fronto-temporal reconstruction using computer-designed PEEK implant. J Craniofac Surg. 2007;18:224–8.
 - Wu X, Liu X, Wei J, Ma J, Deng F, Wei S. Nano-TiO₂/PEEK bioactive composite as a bone substitute material: in vitro and in vivo studies. Int J Nanomed. 2012;7:1215–25.
 - Goodson ML, Farr D, Keith D, Banks RJ. Use of two-piece polyetheretherketone (PEEK) implants in orbitozygomatic reconstruction. Br J Oral Maxillofac Surg. 2012;50:268–9.
 - Lethaus B, Safi Y, ter Laak-Poort M, Kloss-Brandstatter A, Banki F, Robbenmenke C, et al. Cranioplasty with customized titanium and PEEK implants in a mechanical stress model. J Neurotrauma. 2012;29:1077–83. J Mater Sci: Mater Med (2016) 27:118 Page 9 of 11 118
 - O'Reilly EB, Barnett S, Madden C, Welch B, Mickey B, Rozen S. Computed-tomography modeled polyether ether ketone (PEEK) implants in revision cranioplasty. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2015;68:329–38.
- _ Zhang, J.; Tian, W.; Chen, J.; Yu, J.; Zhang, J.; Chen, J. The application of polyetheretherketone (PEEK) implants in cranioplasty. Brain Res. Bull. **2019**, 153, 143–149. [CrossRef]

_ O'eilly, E.B.; Barnett, S.; Madden, C.; Welch, B.; Mickey, B.; Rozen, S. Computed-tomography modeled polyether ether ketone (PEEK) implants in revision cranioplasty. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* **2015**, 68,329–338. [CrossRef]

_ Thien, A.; King, N.K.; Ang, B.T.; Wang, E.; Ng, I. Comparison of polyetheretherketone and titanium cranioplasty after decompressive craniectomy. *World Neurosurg.* **2015**, 83, 176–180. [CrossRef]

_ Han, X.; Sharma, N.; Xu, Z.; Scheideler, L.; Geis-Gerstorfer, J.; Rupp, F.; Thieringer, F.M.; Spintzyk, S. An In Vitro Study of Osteoblast Response on Fused-Filament Fabrication 3D Printed PEEK for Dental and Cranio-Maxillofacial Implants. *J. Clin. Med.* **2019**, 8, 771. [CrossRef] [PubMed]

_ Chamo, D.; Msallem, B.; Sharma, N.; Aghlmandi, S.; Kunz, C.; Thieringer, F.M. Accuracy Assessment of Molded, Patient-Specific Polymethylmethacrylate Craniofacial Implants Compared to Their 3D Printed Originals. *J. Clin. Med.* **2020**, 9, 832. [CrossRef] [PubMed]

_ Yang, C.; Tian, X.; Li, D.; Cao, Y.; Zhao, F.; Shi, C. Influence of thermal processing conditions in 3D printing on the crystallinity and mechanical properties of PEEK material. *J. Mater. Process. Technol.* **2017**, 248, 1–7. [CrossRef]

_ Vaezi, M.; Yang, S. Extrusion-based additive manufacturing of PEEK for biomedical applications. *Virtual Phys. Prototyp.* **2015**, 10, 123–135. [CrossRef]

_ Das, A.; Chatham, C.A.; Fallon, J.J.; Zawaski, C.E.; Gilmer, E.L.; Williams, C.B.; Bortner, M.J. Current understanding and challenges in high temperature additive manufacturing of engineering thermoplastic polymers. *Addit. Manuf.* **2020**, 34, 101218. [CrossRef]

_ Basgul, C.; Yu, T.; MacDonald, D.W.; Siskey, R.; Marcolongo, M.; Kurtz, S.M. Does annealing improve the interlayer adhesion and structural integrity of FFF 3D printed PEEK lumbar spinal

cages? J. Mech. Behav. Biomed. Mater. **2020**, 102, 103455. [CrossRef]

_ Wu, W.; Geng, P.; Li, G.; Zhao, D.; Zhang, H.; Zhao, J. Influence of Layer Thickness and Raster Angle on the Mechanical Properties of 3D-Printed PEEK and a Comparative Mechanical Study between PEEK and ABS. Materials **2015**, 8, 5834–5846. [CrossRef]

_ Lethaus, B.; Poort ter Laak, M.; Laeven, P.; Beerens, M.; Koper, D.; Poukens, J.; Kessler, P. A treatment algorithm for patients with large skull bone defects and first results. J. Craniomaxillofac. Surg. **2011**, 39, 435–440. [CrossRef] [PubMed]

_ Christensen, A.; Rybicki, F.J. Maintaining safety and efficacy for 3D printing in medicine. 3D Print. Med. **2017**, 3, 1. [CrossRef] [PubMed]

J. Clin. Med. **2020**, 9, 2818 17 of 17

_ Graham, J.; Peck, J. FDA Regulation of PEEK Implants PEEK Biomaterials Handbook, 2nd ed.; William Andrew Publishing, Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands, 2019; pp. 431–445.

_ Sharma, N.; Cao, S.; Msallem, B.; Kunz, C.; Brantner, P.; Honigmann, P.; Thieringer, F.M. Effects of Steam Sterilization on 3D Printed Biocompatible Resin Materials for Surgical Guides—An Accuracy Assessment Study. J. Clin. Med. **2020**, 9, 1506.

_ Liacouras, G. E, Rybicki FJ, Mitsouras D. Measuring and establishing the accuracy & reproducibility of 3D-printed medical models. Radiographics. 2017a; doi:10.1148/rg.2017160165. George E, Liacouras P, Lee TC, Mitsouras D. 3D-printed patient-specific models for CT- and MRI-guide procedure planning. Am J Neuroradiol. 2017b;doi:10.3174/ajnr.A5189.

_ Lethaus B, Poort L, Böckmann R, Smeets R, Tolba R, Kessler P. Additive manufacturing for microvascular reconstruction of the mandible in 20 patients. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2012;40(1):43–6.

_ Salmi M, Paloheimo K-S, Tuomi J, Wolff J, Mäkitie A. Accuracy of medical models made by additive manufacturing (rapid manufacturing). Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 2013;41(7):603–9.

_ Chang PS-H, Parker TH, Patrick CW, Miller MJ. The accuracy of stereolithography in planning craniofacial bone replacement. Journal of Craniofacial Surgery. 2003;14(2):164–70.

_ Shqaidef A, Ayoub AF, Khambay BS. How accurate are rapid prototyped (RP) final orthognathic surgical wafers? A pilot study. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2014;52(7):609–14.

Stimulation of Ovulation and Fecundity by HCG in Common Carp Females (*Cyprinus carpio*) Outside the Breeding Season.

NADER HAMWI¹ HAMAM AL-TAJER¹ ABDUL LATIF ALI^{2*}

⁽¹⁾ Department of Public health and preventive medicine, Faculty of Veterinary medicine, Hama University, Hama, Syria

⁽²⁾ General Authority of Fisheries and Aquaculture, Lattakia, Syria.

E-mail: nader836@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-8145-7739>

Abstract:

This research tests hormonal injections using human chorionic gonadotropin (HCG) in Common Carp females, thus assessing this process in the stimulation of ovulation and fecundity outside the breeding season. Common Carp females were injected with the following concentrations of HCG (250, 500, 750 and 1000 IU/kg). The ovulation rate was 100% for all females stimulated by HCG. The lowest latency time for ovulation was 40 hours at a concentration of 750 IU/kg, While the ovulation never occurred in the control sample. The maximum ovary weight, the largest absolute fecundity, and largest oocyte diameter at concentration 750 IU/kg were 699.2 g, 577868 oocytes, and 1.47 mm, respectively. The results of using HCG showed efficiency in inducing the ovulation and increasing fecundity in stimulated Common Carp females compared to those of non-hormonal stimulated.

Key Words: *Cyprinus carpio*, HCG, Ovulation, Fecundity.

تحفيز الإباضة والخصوبة بواسطة HCG لدى إناث

الكارب العام *Cyprinus carpio* خارج موسم

التكاثر

أ. د. نادر اسكندر حموي¹ ط. ب. حمام التاجر¹ د. عبد اللطيف علي²

(1) قسم الصحة العامة والطب الوقائي، كلية الطب البيطري، جامعة حماة، سوريا.

(2) المدير العام للهيئة العامة للثروة السمكية والأحياء المائية، اللاذقية، سوريا.

E-mail: nader836@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-8145-7739>

ملخص:

يختبر هذا البحث الحقن الهرموني باستخدام موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (HCG) في إناث الكارب العام وبالتالي تقييم هذه العملية في تحفيز الإباضة والخصوبة خارج موسم التكاثر. تم حقن إناث أسماك الكارب العام بالتركيز التالية من الـ HCG (250 و 500 و 750 و 1000 وحدة دولية/كغ). وقد بلغ معدل الإباضة 100% لدى جميع الإناث المحفزة بموجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (HCG). وسجلت أقل فترة تأخير لحدوث الإباضة 40 ساعة عند التركيز 750 وحدة دولية/كغ، في حين لم تحدث الإباضة مطلقاً عند العينة الشاهد. وبلغ أقصى وزن للمبيض، وأكبر خصوبة مطلقة، وأكبر قطر للبويضة عند التركيز 750 وحدة دولية/كغ (2.699 غ و 577868 بويضة و 1.47 مم تباعاً على التوالي). لقد أظهرت نتائج استخدام الـ HCG كفاءة في إحداث الإباضة وزيادة الخصوبة لدى إناث الكارب العام المحفزة مقارنة بتلك غير المحفزة هرمونياً.

كلمات مفتاحية: *Cyprinus carpio*، HCG، الإباضة، الخصوبة.

Introduction:

This study is part of a more comprehensive study dealing with the effect of the human chorionic gonadotropin (HCG) on ovulation and fecundity of female common carp within and outside the breeding season. The culture of the Common Carp (*Cyprinus carpio*) has seen an increase in production and has gained importance in Syria's water farming sector. This is because it contains many advantages (high growth rate, low production cost, cultured under several systems, extreme resistance to diseases and stress) [8].

The process of artificial fertilization is a complementary process to the natural maturity of fish, as hormonal injection stimulates the completion of the development of oocytes inside the ovary and helps to stimulate the ovulation and hence access sexual products. The control of final oocyte maturation and ovulation in females has become a very important practical issue in aquaculture for many reasons, including improving fertility, synchronized ovulation time in a most spawning populations, and increased the rate of fertilization and hatching rate [5; 6]. The use of the human chorionic gonadotropin (HCG) is a simple and convenient method for the bio-stimulatory of fish, for easy preparation and storage does not need to inject anti-dopamine as a companion [1], and mimics the gonadotropin hormone (GtH) that is synthesized and released by the pituitary gland of fish [8].

This research tests hormonal injections using human chorionic gonadotropin (HCG) in Common Carp females, thus assessing this process in the stimulation of ovulation and fecundity outside the breeding season.

Materials and methods:

The research was conducted at the Faculty of Veterinary Medicine at the University of Hama and the Production and Research Center in the Al-Sin area of the General Authority of Fisheries and Aquaculture from 01.09.2021 to 15.09.2021.

1. Thirty individuals of Common Carp females were selected from the production unit of the General Fisheries and Aquaculture Authority's Al-Sin area, with healthy, disease-free, sexually mature outside the natural breeding season of this species, and placed in a

**Stimulation of Ovulation and Fecundity by HCG in Common Carp Females
(*Cyprinus carpio*) Outside the Breeding Season**

pond (7 m length, 3 m width, 1.5 m depth) after exposure to a saline solution (3%) to ensure that they were protected from any pathogen.

2. Determine the temperature of water (22-26 °C), Dissolved Oxygen (O₂= 8.6 mg/l), pH (7.5).

3. The fish were divided into five groups, including the control group, each group was branded a particular colour for identification, and the following symbols were given (C; G₁; G₂; G₃; G₄) so that each group included six fish. And took their total weights (kg).

4. The concentrations required from the human chorionic gonadotropin (HCG) with brand-name (HuCoG) were attended by the production of a company (Bharat Serums and Vaccines Limited, India) containing the packaging (5000 IU) to stimulate females to ovulation, as follows: The first group (G₁) was given a concentration of 250 IU/kg, the second (G₂): 500 IU/kg, the third (G₃): 750 IU/kg, and the fourth (G₄): 1000 IU/kg. The control group (C) was left without hormonal treatment.

Note: The same values of HCG concentrations that were used during the breeding season of Common Carp were used in this study [10].

5. Fish injected at only one dose, in the dorsal muscle below the dorsal fin and above the lateral line. After being anaesthetized by a bath of clove oil at 80 ppm/litre of water [9].

6. After injection and recovery, the fish were returned to the pond prepared for the experiment and the temperature was as fixed as possible (22-26°C). It was placed under observation after 10 hours of injection at an hourly rate to monitor the response of the fish to hormonal treatment.

7. When watching the large bulge in the abdominal area of the females, we have resorted to the light pressure on the abdomen with clutching to obtain the oocytes and confirm their formation, with the latency time for ovulation being finely determined (the period from injection until the onset of ovulation is estimated to be hourly), and the ovulation rate [Ovulation rate = (number of females with ovulation/number of females with hormonal treatment) * 100] [12], the ovary weighed after dissection of the fish, absolute fecundity was recorded (number of oocytes in 1 g / ovary weight), the oocyte diameter (mm) was recorded [took 1 g of stripping oocytes and count

them under the microscope lens and measured one micron in diameter at (40X) and subsequently converted to millimetres].

8. Tissue samples of 1 mm were taken from three regions (anterior, middle and posterior) of female ovaries to accurately distinguish the development of oocytes and determine the true degree of maturity they reached as a result of the previous hormonal injection, where they were fixed in formalin (10%), performed the required tissue passages and drafted according to a protocol in force in the pathological anatomy laboratory (Lab private).

9. Statistical analysis was carried out with the assistance of Excel and SPSS (2021): (One-Way ANOVA; Tukey multi comparisons method, $P < 0.05$).

Results and Discussion:

The latency time to ovulation was set at 40 hours after injection in G3 and ovulation was followed at the remaining concentrations from 46 and 53 to 58 hours at G4, G2 and G1, respectively. The ovulation was not achieved in the control group (C) (**Table 1**).

Table 1. Latency time for ovulation of Common Carp.

Group	Latency time (hours)
Control (C)	0
G ₁	58
G ₂	53
G ₃	40
G ₄	46

At all concentrations, the female's ovulation rate was 100%. The average of ovary weights after hormonal stimulation ranged from 150 to 699.2 g (**Table 2**), with a clear significant difference in favour of group G₃ compared to the rest groups and C, with ovary weight average of 699.2 g (One-Way ANOVA; Tukey multi comparisons method, $P < 0.05$) (**Figure 1**).

The absolute fecundity of hormonally stimulated females ranged from an average rate of 66983 to 577868 oocytes (**Table 2**), with a

Table 2 . Results of Common Carp females treated by HCG.

		Control	Group			
		C	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
No. Fish		6	6	6	6	6
Total Weight (kg)	min	2.88	2.75	2.70	2.77	3.5
	max	3.30	3.30	3.20	3.40	4.3
	mean	3.40±0.15	3.30±0.19	3±0.18	2.96±0.27	2.97±0.19
Ovary Weight (g)	min	145	227	244	669	518
	max	156	242	260	710	530
	mean	150 ±4.60	230.5 ±5.96	251.3 ±5.57	699 ±15.12	524 ±5.25
Absolute Fecundity (Oocyte)	min	66079	103588	200337	565749	419786
	max	67500	110300	205321	587654	428659
	mean	66983 ±494.10	107530 ±2819.05	201722 ±1845.51	577868 ±7113.57	424706 ±2940.63
Oocyte Diameter (mm)	min	0.75	1.25	1.26	1.46	1.32
	max	0.77	1.27	1.28	1.48	1.35
	mean	0.77±0.01	1.26±0.01	1.27±0.01	1.47±0.01	1.33±0.01

clear significant difference in favour of G3 over the rest of groups and control, with the absolute fecundity of 577868 oocytes (Tukey, $P < 0.05$) (Figure 2).

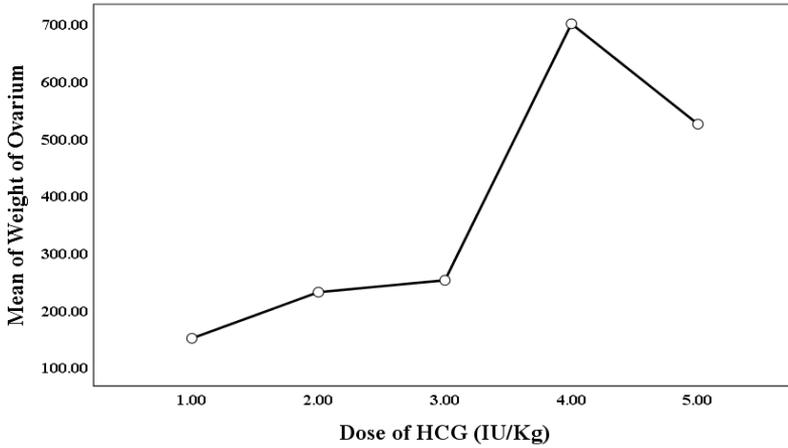


Figure 1. Ovary weight of Common Carp after induction by HCG.

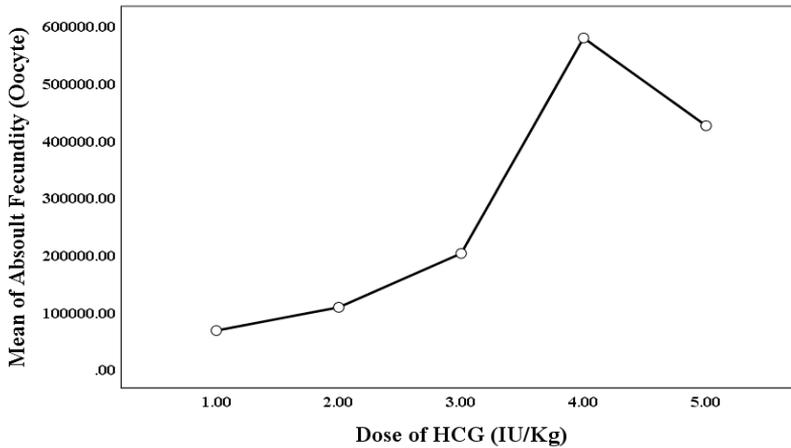


Figure 2. Absolute fecundity of Common Carp after induction by HCG.

Stimulation of Ovulation and Fecundity by HCG in Common Carp Females (*Cyprinus carpio*) Outside the Breeding Season

The average of oocyte diameters recovered after the ovulation was 0.77 to 1.47 mm (Table 2), with a clear significant difference in favour of G₃ compared to the rest groups and C, with oocyte diameter average of 1.47 mm, respectively (One-Way ANOVA; Tukey multi comparisons method, $P < 0.05$) (Figure 3), While no significant difference between G₁ and G₂ (Tukey, $P > 0.05$).

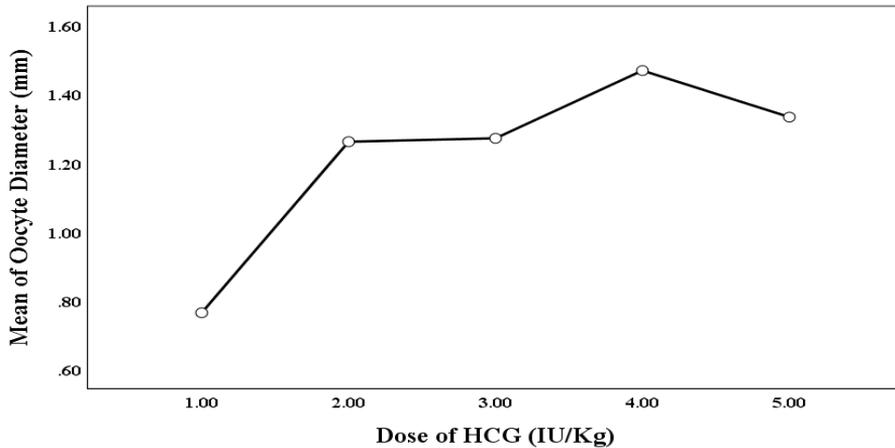
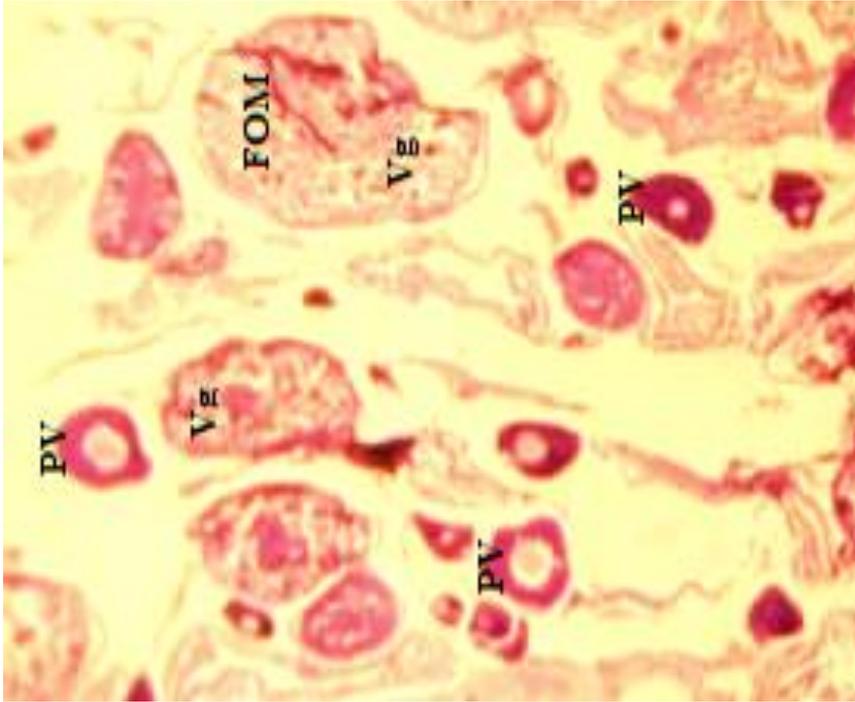


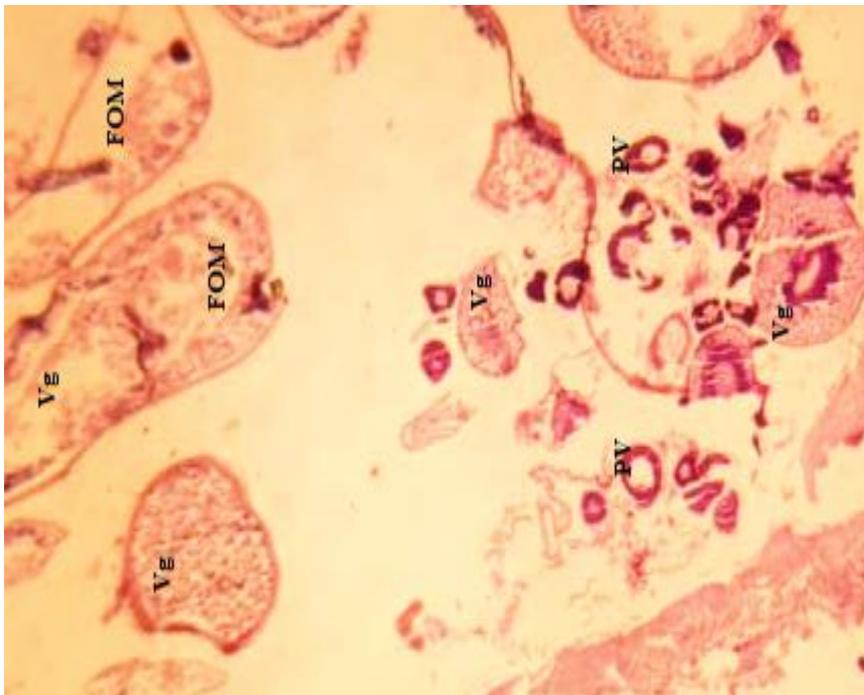
Figure 3. Oocyte diameter of Common Carp after induction by HCG.

Histological sections of female ovaries stimulated by human chorionic gonadotropin (HCG) showed a clear differentiation of mature oocytes formed in the vitellogenic growth stage, and very few oocytes in the previtellogenic growth stage [13] (Figure 4).

In the current study, it was found that the human chorionic gonadotropin (HCG) succeeded in accelerating ovulation in Common Carp (*Cyprinus carpio*), the lowest latency time for ovulation was recorded at the average value 40 hours after injection of 750 IU of HCG/kg compared to all other concentrations. The results in the current study did not correspond to those obtained by Assal and Salihe [3] when using the dose of 1000 IU of HCG/kg, which showed a latency time for ovulation of 15 hours compared to our result of 32 hours, while Faraj *et al.* [7] recorded 16 hours at the

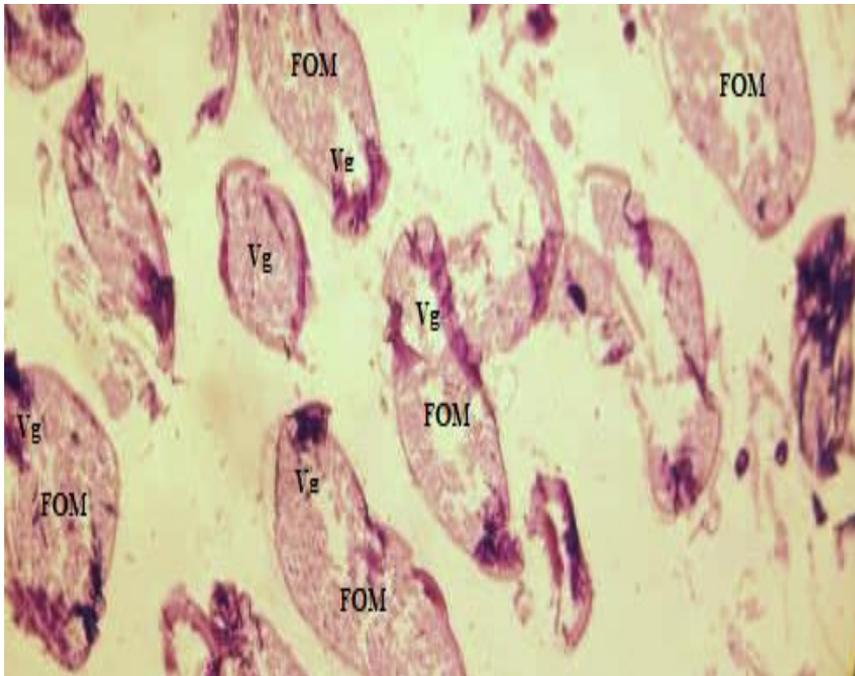


G₁

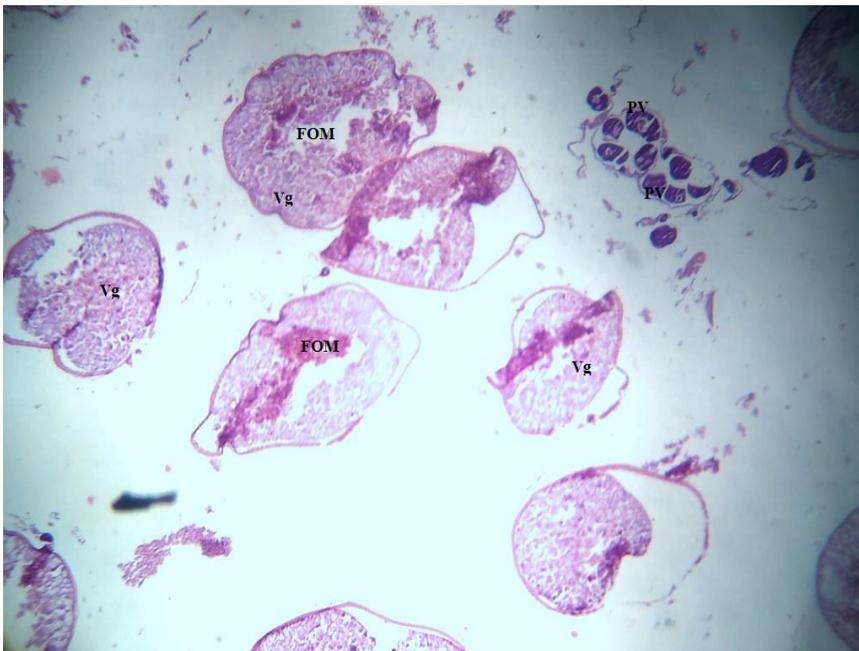


G₂

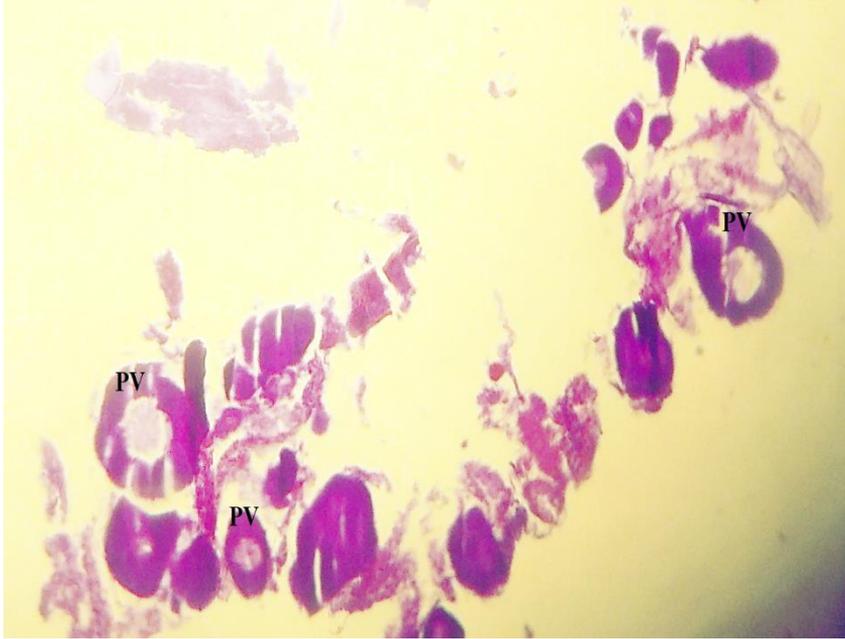
Stimulation of Ovulation and Fecundity by HCG in Common Carp Females
(*Cyprinus carpio*) Outside the Breeding Season



G3



G4



C

Figure 4. Ovarian tissue sections of the Common Carp induction by HCG show the oocytes in Provitelogenic (PV) growth stage and Vitelogenic (Vg) growth stage of their evolution, especially the Final Oocyte Maturation (FOM). Group: G₁, G₂, G₃, G₄, C. (H&E – 40X)

dose of 1500 IU/kg, and Akar *et al.* [2] recorded 18 hours on the dose of 2000 IU/kg (in two equal doses of 1000 IU/kg).

Our results also showed a very good response to ovulation at a rate of 100% in all females (hormonal treatment) treated hormonally of previous concentrations of HCG, as opposed to what Yeasmin *et al.* [14] found with no effect of 400, 500 and 600 IU of HCG/kg in inducing ovulation.

The higher latency time for ovulation may be due to insufficiency of gonadotropin in plasma, which is necessary for final maturity and ovulation [4; 11] the differences in the latency time may have been due to the type of commercial hormones circulating, the hormone injection doses used, the water temperature, injection time, and fish maturity.

**Stimulation of Ovulation and Fecundity by HCG in Common Carp Females
(*Cyprinus carpio*) Outside the Breeding Season**

Conclusions:

1. The lowest latency time for ovulation was recorded at an average value 40 hours after injection of 750 IU of HCG/kg.
2. The maximum ovary weight was 699.2 g at 750 IU of HCG/kg.
3. The maximum absolute fecundity was 577868 oocytes at 750 IU of HCG/kg.
4. The maximum oocyte diameter was 1.47 mm at 750 IU of HCG/kg.

References:

1. Adamek, J 1995 Rozrodi podchow wyegn surna a fry kanskiego (*Clarias garipinus*). **Przegl. Ryb.**, 1: 36-42.
2. Akar, A.M.; M.E. Farag and Ali, M. A 2010 Comparative study showing the effect of injection with different doses of sex steroid hormones on reproductive performance of common carp (*Cyprinus carpio* L.) and grass carp (*Ctenopharyngodon idella*). **J. of the Arabian Aquaculture Society**, 5 (1): 89-100.
3. Assal, Z.F. and Salihe, K.I 2015 Use of some ovulation stimulants in artificial propagation of common carp (*Cyprinus carpio* L.). Research from the thesis of the first researcher. **Journal of the Euphrates for Agricultural Sciences**, 7(1): 96-104.
4. Billard, R.; Bieniarz, K.; Peter, R.E.; Sokolowska, M.; Weil, C. and Crim, L.W 1984 Effects of LHRH and LHRH-a on plasma GtH levels and maturation/ovulation in the common carp (*Cyprinus carpio*), kept under various environmental conditions. **Aquaculture**, 41: 245-254.
5. Elakkanai, P.; Francis, T.; Ahilan, B.; Jawahar, P.; Padmavathy, P.; Jayakumar, N. and Subburaj, A 2015 Role of GnRH, HCG and Kisspeptin on reproduction of fishes. **Indian Journal of Science and Technology**, 8(17): 1-10
6. El-Hawarry, W.N.; AbdEl-Rahman, S.H. and Shourbela, R.M 2016 Breeding response and larval quality of African catfish (*Clarias gariepinus*, Burchell 1822) using different hormones/hormonal analogues with dopamine antagonist. **Egyptian Journal of Aquatic Research**, 42: 231-239.
7. Farag, M. E., Zeinhom, M. M. and Ibrahim, I. H 2017 Stimulation spawning of common carp, grass carp and silver carp by carp pituitary extract, human chorionic gonadotrophin, receptal and ovaprim hormones for commercial purposes. **1st International Conference (Central Laboratory For Aquaculture Research In Cooperation With Worldfish), Cairo, Egypt, 20-22 November**, Vol. 2, 325-346.

**Stimulation of Ovulation and Fecundity by HCG in Common Carp Females
(*Cyprinus carpio*) Outside the Breeding Season**

8. Hamwi, N. and Alsaman, A 2017 - **Fish breeding and diseases.** University of Hama, Syria, 532 p.
9. Hamwi N., N. Ali Basha, Al-Tajer, H. and Farah, T 2021 The efficacy of Clove oil as an alternative anesthetic on Common Carp (*Cyprinus carpio* L.). **Journal of Hama University**, Vol. 4 (16), 72-83.
10. Hamwi N., Al-Tajer, H. and Ali, A 2021 Evaluation of Ovulation and Fecundity of Common Carp Females (*Cyprinus carpio*) Treated with Human Chorionic Gonadotropin (HCG) during The Breeding Season. **Journal of Al-Baath University**, vol. 43 (24), 137-150.
11. Sahoo, S.K.; Giri, S.S. and Sahu, A.K 2005 Effect on breeding performance and egg quality of *Clarias batrachus* (Linn.) at various doses of ovotide during spawning induction. **Asian Fisheries Science**, 18: 77-83.
12. Szabo, T.; Modgyasszay, C. S. and Horvath, L 2002 Ovulation induction in nase (*Chondrostoma nasus*). Using pituitary extract or GnRH analogue combined with domperidone. **Aquaculture**, 203:389-395.
13. Wyanski, D. M. and Brown-Peterson, N. J. (Eds) 2010 - **Proceedings of the 4th Workshop on Gondal Histology of Fishes.** El Puerto de santa Maria, Spain. 278 pp. <http://hdl.handle.net/10261/24937>.
14. Yeasmin, S. M., Rahman, M. A., Haq, M., Hossain, M. M. M., and Rahman M. H 2013 Effects of hormone on ovulation, fecundity, fertilization and hatching of common Carp (*Cyprinus carpio*). **Int. j. anim. fish. sci. (Online)**, 01-07. website: www.gscience.net.