الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة دمشق- كلية الطب البشري
قسم الجراحة

دور البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في تخفيض حدوث نواسير المفاغرات الكولونية المستقيمية.

أطروحة مقدمة إلى جامعة دمشق لنيل درجة الدكتوراه في (الجراحة العامة)

إعداد طالب الدكتوراه:

د. كنان محسن صبح

إشراف:

أ.د. عبد الغني الشلبي

أستاذ في قسم الجراحة
كلية الطب البشري ـ جامعة دمشق

برئاسة

أ.د صلاح الدين رمضان

رئيس قسم الجراحة
كلية الطب البشري ـ جامعة دمشق

2025 م

قرار لجنة الحكم وتوقيعات لجنة المناقشة Approval

نوقشت هذه الرسالة الموسومة بعنوان (دور البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في تخفيض حدوث نواسير المفاغرات الكولونية المستقيمية) في جلسة علنية يوم .....بتاريخ .....، وبعد الاضطلاع على النسخة المعدلة المقدمة من قبل طالب الدكتوراه كنان صبح تبين أنه تقيد بالملاحظات كلها، وأجريت التصويبات المطلوبة كلها، وأجيزت من قبل أعضاء لجنة التحكيم التالية أسماؤهم:

أ.د عبد الغني الشلبي

أ.د محمد الأحمد

أ.د حمزة الأشقر

أ.د تهاني العلي

أ.م.د محمد قربي

تصريح خطي

أنا الموقع أدناه أصرح بعلمي الكامل وقبولي:

1- أن كل ما ينتج عن البحث والأطروحة هو ملكية فكرية ومالية بالتشارك مع جامعة دمشق، وأنني ألتزم بأخذ موافقة الجامعة في حال رغبتي بنشر البحث أو الأطروحة أو جزء منها نصا أو مضمونا خارج إطار الجامعة (من دور نشر أو مكتبات أو مواقع الكترونية وغيرها من وسائل النشر).

2- أنه لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة اقتبس من عملي عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في جامعة دمشق أو أي جامعة أو معهد تعليمي داخل الجمهورية العربية السورية أو خارجها.

الاسم والتوقيع: كنان صبح

شهادة مشرف

نشهد بأن العمل الموصوف في هذه الرسالة أو الأطروحة نتيجة عمل قام به المرشح كنان صبح تحت إشراف الأستاذ الدكتور عبد الغني الشلبي في جامعة دمشق–كلية الطب البشري– قسم الجراحة– شعبة الجراحة العامة، وأية مراجع أخرى بحثت في هذه الرسالة موثقة في النص.

المشرف: أ.د. عبد الغني الشلبي

الإهداء:

- **(الحمد لله الذي منَّ عليّ بأن طبب ولدي جرحي) عبارة قالها والدي وهو يحارب سرطان المعدة، متفاخراً بطبيبه متناسياً آلامه. ولا يسعني وأنا أقف بين يدي دعائه إلا أن أقدم لروحه هذا العمل خجلاً متواضعاً.**
- **إليه إلى أمي وأخوتي القوة والسند والكتف الذي استند إليه...**
- **إلى عائلتي الصغيرة د. حنان الطبيبة والأم والنسمة العطرة في كل خطوة..**
- **إلى ماري الصغيرة دعابة الروح وبسمة الحياة ..**

إلى أستاذي أ.د عبد الغني الشلبي و أ. د حمزة الأشقر و أ. د بيان السيد، والأطباء المشرفين في شعبة الجراحة: د. علي أسطة، د. رامي إسماعيل، د. رأفت حروب الذين ما بخلوا يوماً في علم ولا دعم، وجميع الأساتذة والأطباء المشرفين في كلية الطب البشري جامعة دمشق والزملاء والداعمين في كل هذه السنوات التي عشتها في دمشق الياسمين..

إلى أساتذتي وزملائي في كلية الطب جامعة حمص التي بدأت مشواري فيها طالباً طموحاً، وأعود إلى كوادرها حاملاً أطروحتي آملاً بالحياة الكريمة لأهلها جميعاً...

- **إلى أرواح كل من مات وسوريا الأمل نصب عينيه...**
- **إلى سوريا التاريخ والحضارة.... أقدم هذا العمل المتواضع .. راجياً القبول.**

شكر وتقدير Acknowledgment:

الأستاذ الدكتور عبد الغني الشلبي

المشرف على هذا البحث، الأستاذ المتميز والمتواضع وصاحب الفضل، من أعطاني من وقته وعلمه كثيراً، ولم يبخل بأية معلومة أو ملاحظة، لكم مني كل الحب والتقدير، وخالص الشكر على إشرافكم ومتابعتكم لهذا الجهد المتواضع، مع تمنياتي لكم بدوام التوفيق والتألق كما عودتمونا دائماً.

الأستاذ الدكتور ياسر السمان

الذي تفضل بالإشراف على الإيفاد.

الأستاذ الدكتور محمد فراس رمضان

الصدر الرحب واليد البيضاء في مساعدة طلابه خلال توليه عمادة كلية الطب في جامعة حمص.

المحتويات

الملخص:.....خ

1 الجزء التمهيدي:.....ذ

1.1 المقدمة:.....ذ

1.2 مشكلة البحث:.....ظ

1.3 تساؤلات البحث:.....ظ

1.4 فرضيات البحث:.....أأ

1.5 مسلمات البحث:.....أأ

1.6 مسوغات البحث:.....أأ

1.7 هدف البحث:.....بب

1.8 أهمية البحث:.....بب

1.9 حدود البحث:.....جج

1.10 منهج البحث وأدواته:.....جج

1.10.1 معايير القبول:.....جج

1.10.2 معايير الاستبعاد:.....دد

1.11 المواد والطرائق:.....دد

1.12 الدراسات المرجعية:.....وو

1.13 مكونات البحث:.....وو

2 الفصل الأول: لمحة تشريحية وفيزيولوجية حول الكولونات والمستقيم والشرج.....2

2.1 تمهيد:.....2

2.1.1 لمحة جنينية:.....2

2.2 لمحة تشريحية:.....3

2.2.1 التشريح الوصفي:.....3

2.2.2 نسيجياً: 4
2.2.3 تشريحياً: 5
2.2.4 التروية الشريانية والنزح الوريدي واللمفاوي:.....9
2.2.5 التعصيب:.....12
2.2.6 لمحة فيزيولوجية:.....13
2.2.7 الامتصاص والإفراز: 15
2.2.8 النبيت الجرثومي:.....15
3 الفصل الثاني: لمحة عامة عن المفاغرات الكولونية المستقيمية: 17
3.1 مقدمة:.....17
3.2 التعريف:.....19
3.2.1 التسريب من المفاغرة anastomotic leakage (AL):.....19
3.2.2 مجموعة دراسة العدوى الجراحية في المملكة المتحدة SISG عام1991: . 20
3.2.3 تعريف مجموعة الدراسة الدولية لسرطان المستقيم ISREC 2010: 20
3.2.4 تعريف Helsdingin2020 :.....20
3.3 قياس شدة التسريب:.....20
3.3.1 ISREC CLASSIFICATION 2010 [41] 21
3.3.2 (Clavien-Dindo) :2004 (CD).....21
3.4 الأنظمة التنبؤية لتشخيص التسريب من المفاغرة:.....22
3.4.1 Dutch leakage (DULK) score، and the modified version:2015 22
3.4.2 prognostic colorectal leakage(PROCOLE) score2022: 23
3.4.3 Colon leakage (CLS) and the modified version(m-CLS)2019: 23

3.4.4 REctal Anastomotic Leak(REAL score)2019: 24
3.4.5 The Clinical Framework–Anastomotic Leakage Prediction Score (CF–ALPS) Score 2025: 24
3.5 الأعراض والعلامات السريرية للتسريب: 24
3.5.1 الأعراض والعلامات: 24
3.5.2 الفحص السريري الموضعي: 25
3.5.3 تطور الحالة:..... 25
3.6 الدراسة التشخيصية للتسريب..... 25
3.6.1 المشعرات الكيمياء الحيوية: 25
3.6.2 الدراسة الشعاعية: 25
3.6.3 الموجودات الشعاعية:..... 26
3.7 الأسباب المرضية والجراحية لإجراء المفاغرات الكولونية المستقيمية:..... 26
3.7.1 الآفات الورمية في الوصل السيني المستقيمي والمستقيم:..... 27
3.7.2 الأمراض الأخرى غير الورمية:..... 27
3.7.3 الأسباب الرضية طبية المنشأ أو الرضوض الخارجية:..... 27
3.8 الآلية المرضية لشفاء المفاغرة: 27
3.8.1 المرحلة الإلتهابية: 28
3.8.2 المرحلة التكاثرية:..... 28
3.8.3 مرحلة إعادة النمذجة:..... 28
3.9 المقاربات الجراحية وأنواع المفاغرات وتعديلاتها وتقنيات إجراؤها: 29
3.9.1 مقاربات مختلفة عبر البطن(المقاربات الأمامية):..... 29
3.9.2 المقاربات المختلفة عبر الشرج:..... 32

3.10 شكل المفاغرة: 34
3.10.1 المفاغرة النهائية – النهائية: 34
3.10.2 المفاغرة الجانبية – النهائية: 35
3.11 تكنيك المفاغرة: 36
3.11.1 المفاغرة بالخياطة اليدوية: 36
3.11.2 المفاغرة باستخدام الدباسة: 37
3.12 اختلاطات المفاغرة: 40
3.13 عوامل الخطر لحدوث التسريب من المفاغرة: 41
3.13.1 عوامل متعلقة بالمريض : 41
3.13.2 عوامل تتعلق بالعملية: 41
3.13.3 عوامل متعلقة بظروف المفاغرات: 41
3.14 علاقة النبيت الجرثومي مع حدوث التسريب من المفاغرة: 44
3.15 طرق اختبار المفاغرة 47
3.15.1 اختبار تسريب الهواء: 47
3.15.2 اختبار التسريب باستخدام المواد الملونة: 47
3.15.3 التنظير الداخلي خلال الجراحة: 47
3.15.4 الطرق السريرية القديمة: 47
3.15.5 استخدام ايكو دوبلر: 47
3.15.6 التحليل الطيفي الضوئي: 48
3.15.7 تصوير الأوعية بتسريب الفلوريسنت: 48
3.15.8 تقنية التصوير بإشباع الأكسجين: 48
3.16 طرق الوقاية من التسريب 49

3.16.1 ربط منخفض للشريان المساريقي السفلي: 49
3.16.2 استخدام المعدات المطورة: 49
3.16.3 التحويل البرازي الفغرة الحامية: 49
3.16.4 المنزح داخل البريتوان: 50
3.16.5 أنبوب تفريغ الضغط عبر الشرج: 51
3.16.6 تعزيز خط المفاغرة بالقطب الجراحية. 52
3.16.7 تعزيز المفاغرة بالثرب الرقعة الثربية: 52
3.16.8 موانع التسرب: 52
3.16.9 تحضير الأمعاء الميكانيكي المشترك مع الصادات الفموية قبل الجراحة. ... 54
3.17 الشفاء المعزز بعد الجراحة ERAS: 54
3.18 الإجراءات المتبعة في تدبير التسريب: 55
3.19 الإمراضيات والوفيات المتعلقة بالتسريب 57
4 الفصل الثالث: البلازما الغنية بالصفيحات الدموية: 59
4.1 مقدمة: 59
4.2 بيولوجيا الصفيحات: 61
4.2.1 الحبيبات الكثيفة: 62
4.2.2 الحبيبات ألفا α: 62
4.2.3 الجسيمات الحالة 62
4.2.4 الحويصلات الصفيحية خارج الخلوية extracellular platelet vesicle : 62
4.3 آلية تأثير البلازما الغنية بالصفيحات الدموية: 63
4.4 شفاء الأنسجة: 63
4.5 مكونات البلازما الغنية بالصفيحات والدور الأساسي للصفيحات: 64

4.5.1 عوامل النمو:..... 65
4.6 تحضير البلازما الغنية بالصفيحات الدموية:..... 67
4.6.1 مانع التخثر: 73
4.6.2 الطرد المركزي:..... 74
4.6.3 معدل استرداد الصفيحات: 78
4.6.4 التنشيط:..... 78
4.7 تأثير مكونات البلازما الغنية بالصفيحات الدموية: 80
4.7.1 تأثير تركيز الصفيحات :..... 80
4.7.2 تأثير الكريات الحمراء:..... 82
4.7.3 تأثير الكريات البيض:..... 82
4.8 أنواع البلازما الغنية بالصفيحات:..... 83
4.9 تصنف البلازما الغنية بالصفيحات:..... 84
4.9.1 تصنيف PAW2012 :..... 84
4.9.2 تصنيفDohan –Ethrenfest 2009:..... 85
4.9.3 تصنيف (PLRA)2015 :..... 86
4.9.4 تصنيفDEPA 2016:..... 86
4.9.5 تصنيفMARSPILL :..... 86
4.10 أنواع الكيتات التجارية المستخدمة لتحضير PRP:..... 86
4.11 تطبيقات البلازما الغنية بالصفيحات:..... 88
4.12 الخلايا الجذعية مقارنة مع البلازما الغنية بالصفيحات:..... 91
4.13 تصرف البلازما الغنية بالصفيحات الدموية بين المختبر والنسج الحية:..... 92
4.14 العوامل المؤثرة على فعالية PRP:..... 92

4.15 الأمان SAFITY: 94
4.16 التأثيرات الجانبية وموانع الاستعمال: 95
4.17 استنتاج: 96
5.....الفصل الرابع: دور البلازما الغنية بالصفيحات في شفاء المفاغرات المعوية في النماذج الحيوانية: 97
5.1 مقدمة: 97
5.2 كيف يتم قياس جودة المفاغرة: 97
5.2.1 ضغط المفاغرة الانفجاري: 97
5.2.2 مستوى هيدروكسي البرولين THL: 98
5.2.3 الفحص النسيجي: 98
5.3 تعزيز التئام المفاغرات باستخدام البلازما الغنية بالصفائح الدموية 98
5.4 التأثير المعتمد على الجرعة..... 100
5.5.....تأثير البلازما الغنية بالصفائح الدموية على توصيل القولون في الفئران في الظروف المختلفة: 101
5.5.1 العلاج الكيميائي داخل الصفاق: 101
5.5.2 نموذج الإنتان داخل البطن:..... 103
5.5.3 نموذج الجراحة الإسعافية:..... 103
5.6 الخيوط الجراحية المطلية بالبلازما الغنية بالصفائح الدموية:..... 104
5.7 فعالية البلازما الغنية بالصفائح الدموية في مفاغرة الأمعاء في النماذج الحيوانية المختلفة. 104
5.8 مقارنة مع الغراء الحيويBioglue ومع غراء الفبرين Fibrin glue:..... 105
5.9 دور PRP في الالتصاقات البطنية:..... 106
5.10 دور PRP في حدوث السرطان:..... 106

5.11 أشكال أخرى لتطبيقات ال PRP على المفاغرات في النماذج الحيوانية:.....108
5.12 التطبيق عند البشر 108
5.13 استنتاج:.....109
6 الفصل الأول: أهداف البحث وتصميمه وطرائق إجراءه.....112
6.1 خلفية البحث:.....112
6.1.1 هدف البحث:.....113
6.1.2 تساؤلات البحث:.....113
6.1.3 عينة الدراسة:.....113
6.1.4 معايير القبول:.....113
6.1.5 معايير الاستبعاد:.....114
6.2 المواد والطرائق:.....114
6.3 متغيرات الدراسة:.....115
6.4 طريقة الدراسة ومراحل العمل: 115
6.5 الاعتبارات الأخلاقية:.....122
6.6 حجم العينة:.....122
6.7 المفاهيم والاعتبارات:.....124
6.8 التحليل الإحصائي: 125
6.9 الاستمارات:.....126
6.9.1 استمارة المريض المشارك في الدراسة:.....126
6.9.2 نموذج الموافقة المستنيرة:.....128
6.9.3 الموافقة الأخلاقية.....130
7 الفصل الثاني: النتائج Results 131

7.1 تمهيد 131
7.2 النتائج: 131
7.2.1 الباب الأول: الدراسة الوصفية: 131
7.3 الباب الثاني دراسة حدوث التسريب من المفاغرة وعلاقات التأثير المتبادلة: 148
7.3.1 أولاً: معرفة تأثير العوامل على التسريب من المفاغرة: 148
7.3.2 ثانياً: عوامل الخطر المقترحة لحدوث التسريب: 152
7.3.3 ثالثاً العوامل التنبؤية لحدوث التسريب: 153
7.3.4 رابعاً: مقارنة حدوث التسريب من المفاغرة مع فئات الحماية الأربعة: 157
7.3.5 خامساً: مقارنة شدة التسريب بين فئات الحماية: 161
7.3.6 سادساً: علاقة حدوث التسريب من المفاغرة مع التضيق: 162
7.3.7 سابعاً: علاقة الحماية مع التضيق : 163
8 الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية 166
8.1 تمهيد 166
8.2 المقارنة مع النماذج الحيوانية: 166
8.3 ثانياً: مقارنة عوامل الخطر: 176
8.4 المقارنة مع الوسائل المقترحة للوقاية من التسريب: 177
8.4.1 تعزيز المفاغرة بالخياطة: 177
8.4.2 مقارنة حدوث التسريب بالمقارنة بين فئات مختلفة من الحماية: 178
8.5 من حيث شدة التسريب: 181
8.6 علاقة التسريب بالتضيق: 182
8.7 علاقة الحماية بالتضيق: 183
8.8 علاقة الحماية مع إعادة العملية بسبب الناسور: 184

9 الفصل الرابع المناقشة:.....186
10 الفصل الخامس: الخلاصة Conclusion.....195
10.1 تمهيد:.....195
10.2 الاستنتاجات: 195
10.3 الصعوبات والمعوقات: 196
10.4 المقترحات: 197
10.5 التوصيات:.....197
11 المراجع:.....198

فهرس الأشكال:

الشكل 1 التطور الجنيني للمستقيم والشرج (Shipman P, Walker A, Bichell D. 7. the Axial Skeleton. Hum Skelet. 2014;81–93.) 4

الشكل 2 طبقات جدار الكولون & (Greenfield's SURGERY Scientific Principles Practice 6ed / 2017) 5

الشكل 3 المستقيم والشرج (From F. H. Netter، Atlas of Human Anatomy، 7th ed. © 2018، Elsevier، P 375 9

الشكل 4 النزح اللمفاوي للكولون(Maingot's Abdominal Operations ed 13) 11

الشكل 5 التروية الشريانية الغزيرة للشرج والمستقيم..... 12

الشكل 6 النزح الوريدي للشرج والمستقيم..... 12

الشكل 7 أشكال الدباسات المستخدمة في جراحة المستقيم(من الموقع الالكتروني j&j) 39

الشكل8 مراحل تشكل الصفيحات من نقي العظام، ووظائفها العامة(Verma R. 2022) 60

الشكل 9 مراحل شفاء الجروح Kenneth S. Lee،(MD 2013) 64

الشكل 10 تحضير البلازما الغنية بالصفيحات الدموية على مرحلتين[208]..... 75

الشكل 11 مقارنة بين التثفيل على مرحلة او مرحلتين في تحضير الـPRP (من shahid et al 2017)[212]..... 76

الشكل 12 طرق التحضير: a:إضافة مانع تخثر وتثفيل العينة على مرحلتين واستخلاص طبقة الـ PRP، b: تثفيل العينة دون إضافة مانع التخثر وتشكل خثرةPRF (Shiva 2021) 77

الشكل 13 انواع البلازما الغنية بالصفيحات الدموية بحسب ما تظهر تحت المجهر الالكتروني DOHAN 2009..... 85

الشكل 14 توزع العينة حسب الجنس..... 134

الشكل 15 توزع العينة حسب زمرة الدم..... 135

الشكل 16 توزع العينة حسب السوابق والعادات..... 136

الشكل 17 توزع العينة حسب معدل كتلة الجسم..... 137

الشكل 18 توزع العينة حسب نقل الدم قبل وبعد الجراحة..... 137

الشكل 19 توزع العينة حسب الأعراض..... 138

الشكل 20**توزع العينة حسب التحاليل المخبرية المضطربة**.....139
الشكل21 المرضى حسب المحددات الورمية 140
الشكل22 توزع المرضى حسب مجموعات الحماية 141
الشكل 23 نتائج ما بعد الجراحة 143
الشكل 24 علاقة فئات الجماية مع التسريب من المفاغرة.....159
الشكل 25 علاقة التسريب مع حدوث التضيق 163

فهرس الصور:

صورة 1 المفاغرة الكولونية المستقيمية في الحوض بعد استئصال المستقيم بتقنية DST.(صورة من العملية).....119
صورة 2 مراحل تحضير PRP في غرفة العمليات: سحب 10 مل دم وريدي في أنبوب زجاجي (ACDA)قبل تسريب المحاليل الوريدية ثم تثقيل على سرعة 4000 دورة في الدقيقة لمدة 5 دقائق لتترسب الكريات الحمراء في الأسفل ونتخلص من البلازما الفقيرة بالصفيحات في الأعلى(الثلثين العلويين من البلازما)، ليتبقى PRP 1مل جاهزة للاستخدام. 120
صورة 3 مراحل حقن PRPفي خط المفاغرة الكولونية المستقيمية في الحوض.(A حقن الوجه الأمامي، B انتباج جدار المستقيم مكان الحقن ، C حقن الوجه الخلفي).....121
صورة 4 صورة توضح جودة العينة المستحضرة(صورة ميدانية من مخبر المشفى على إحدى العينات). 122

فهرس الجداول:

جدول 1 منتجات البلازما الغنية بالصفيحات..... 84
جدول 2 تصنيف Dohan –Ethrenfest..... 85

جدول 3 نتائج دراسة Yamaguchiوزملاؤه تظهر التأثير المعتمد على الجرعة لل PRP. 101
جدول 4 توزع العينة حسب الجنس.....133
جدول 5 توزع العينة حسب زمرة الدم.....134
جدول 6 توزع العينة حسب السوابق والعادات.....135
جدول 7 توزع العينة حسب كتلة الجسم ونقل الدم.....136
جدول 8 توزع العينة حسب الأعراض والعلامات.....137
جدول 9توزع العينة حسب التحاليل المخبرية.....138
جدول 10حسب المحددات الورمية.....140
جدول 11 توزع العينة على مجموعات الحماية.....140
جدول 12 توزع العينة حسب المراقبة في الايام الاولى:.....142
جدول 13توزع العينة حسب النتائج والاختلاطات.....143
جدول 14البيانات الديموغرافية الفئوية وعوامل الخطورة وتوزعها على مجموعات الدراسة 144
جدول 15 تجانس البيانات الديموغرافية الكمية والتحاليل المخبرية وتوزعها على مجموعات الدراسة
.....146
جدول 16 تكوين نموذج الانحدار اللوجستي/ التسريب من المفاغرة /.....148
جدول 17 تأثير قيم المتغيرات المستقلة بالتابع (التسريب من المفاغرة- الانحدار اللوجستي المتعدد
.....149
جدول 18القوة التفسيرية للنموذج المدروس حسب التابع (التسريب من المفاغرة).....151
جدول 19 اتجاه الفروق حسب اختبار Scheffl لمتغير العمر.....153
جدول 20 العوامل التنبؤية لحدوث التسريب، البيانات الوصفية كمياً ودراسة العلاقة وفق اختبار T.
.....153
جدول 21 العوامل التنبؤية لحدوث التسريب، البيانات الوصفية بحسب فئاتها ودراسة العلاقة وفق
اختبار كاي للتربيع.....154
جدول 22 علاقة حدوث التسريب من المفاغرة مع فئات الحماية الأربعة 157
جدول 23 اختبار Scheffl لمعرفة جهة الفروق 159
جدول 24 مقارن كل مجموعتين مع بعضهما وفق اختبار Scheffl:.....160
جدول 25 مقارنة شدة التسريب بين فئات الحماية:.....161
جدول 26 علاقة التسريب من المفاغرة مع حدوث تضيق المفاغرة:.....162

جدول 27 علاقة الحماية مع حدوث التضيق.....163
جدول 28 علاقة فئات الحماية مع التضيق بشكل مستقل عن التسريب. 164
جدول 29 الفروق بين المجموعات حسب التضيق كعامل مستقل عن التسريب: 165
جدول 30 اختبار تشيفيه لتعيين جهة الفروق بين المجموعات حسب التضيق كعامل مستقل عن التسريب:.....165
جدول 31المقارنة مع النماذج الحيوانية بالنسبة لظروف الدراسة:.....169
جدول 32 خلاصة الدراسات على النماذج الحيوانية:.....174
جدول 33 مقارنة مع دراسة KAWADA.....176
جدول 34 مقارنة مع التعزيز بالخياطة 178
جدول 35 مقارنة مع التعزيز بالخياطة دراسة Hashida.....178
جدول 36 مقارنة بعض الدراسات العالمية من حيث حدوث التسريب من المفاغرة: 180
جدول 37 مقارنة بعض الدراسات العالمية من حيث شدة التسريب من المفاغرة:.....181
جدول 38مقارنة بعض الدراسات العالمية من حيث علاقة التسريب مع تضيق المفاغرة: 183
جدول 39 مقارنة بعض الدراسات العالمية من حيث حدوث تضيق المفاغرة:.....183
جدول 40 مقارنة بعض الدراسات العالمية من حيث إعادة العملية بسبب الناسور:.....184

جدول المصطلحات:

Total Mesorectal Excision	استئصال مساريقا المستقيم التام
Anastomotic Leakage ·	التسريب من المفاغرة
Dehiscence	تفزر
Failure	فشل
Breakdown	تمزق
Defect	عيب
Separation	انفصال
Early Warning Scoring (EWS) Systems	أنظمة الإنذار المبكر
ASA	جمعية المخدرين الأمريكيين
BMI	مؤشر كتلة الجسم
Fluoroscopy	التنظير المفلور
MRI	الرنين المغناطيسي
Pet Scan	التصوير البوزيتروني
Single Stapling Technique	تقنية الدباسة المفردة
Super Single Stapling Technique	تقنية الدباسة المفردة الفائقة
Double Stapling Technique	تقنية الدباسة المزدوجة
Extended Low Anterior Resection	المقاربة الأمامية المنخفضة الممتدة
Trans-Anal Total Mesorectal Excision	استئصال التام لمساريقا المستقيم عبر الشرج
Trans-Anal Transaction and Single Stapled	القطع عبر الشرج وحيدة الدباسة
Straight Anastomosis	المفاغرة المستقيمة أو المباشرة
Colonic J Pouch	خزان كولوني بشكل حرف **J**
Transvers Colonplasty	تصنيع الكولون العرضي
Contour Stapler	دباسة منحنية
Cartridges	خراطيش
Lateral Invagination Technique	تقنية الغلف الجانبية
Compression Anastomosis	مفاغرات الضغط

Hydro-Pneumatic testing	الاختبار الهيدروليكي المائي الهوائي
Air Leak Test	اختبار تسريب الهواء
Fluorescence Perfusion Angiography	تصوير الأوعية بتسريب الفلوريسنت
Oxygen Saturation Imaging Technology	تقنية التصوير بإشباع الأكسجين
Three Row Circular Stapler	الدباسات ثلاثية الخطوط
Diverting Stoma	الفغر التحويلي
Preventing Stoma	الفغر الواقي
Ghost Ileostomy	الفغر الشبحي للفائفي
Prophylactic Intra-Abdominal Drainage	المنزح الوقائي داخل جوف البريتوان
Transanal Drainage Tube	أنبوب التفريغ عبر الشرج
Omental Wrapping	الرقعة الثربية
Sealants	اللواصق
Fibrin Glue	صمغة الفبرين
Enhanced Recovery After Surgery	الشفاء المعزز بعد الجراحة
Vacuum-Assisted Therapy Endoluminal	العلاج بالضغط السلبي داخل اللمعة
Delayed Pull Throw Coloanal Anastomosis	المفاغرة الكولونية الشرجية المتأخر
Platelets Rich Plasma	البلازما الغنية بالصفيحات الدموية
Megakaryocytic Cell	الخلايا النواء
Regeneration	التجديد
FDA	منظمة الغذاء والدواء الأمريكية
Dense Granules	الحبيبات الكثيفة
Tumorigenesis	تكون الأورام
Lysosomes	الجسيمات الحالة
Platelet Extracellular Vesicle، Exosomes	الحويصلات الصفيحية خارج الخلوية
Thrombosis	التجلط -الخثار

Hemostsasis	الإرقاء
Coagulation	التخثر
Inflammation	الإلتهاب
Proliferation	التكاثر
Remodeling	إعادة النمذجة
Degranulation	إزالة التحبب
Growth Factors	عوامل النمو
Platelet-Derived Growth Factors	عوامل النمو المشتقة من الصفيحات
Angiogenesis	تولد الأوعية الدموية
Vascularization	تقني الأوعية الدموية
Transforming Growth Factors:	عوامل النمو التحويلية
Vascular Endothelial Growth Factor	عامل النمو الوعائي البطاني
Epithelial Growth Factor	عامل النمو البشروي
Hepatocyte Growth Factor	عامل نمو الخلية الكبدية
Fibroblast Growth Factor	عامل نمو مصورات الليف
Insulin Like Growth Factor –1	عامل النمو الشبيه بالأنسولين
Anticoagulant Citrate Dextrose Solution.	محلول سيترات الدكستروز المضاد للتخثر
Centrifugation	الطرد المركزي(التثفيل)
Relative Centrifugal Field	الطرد المركزي النسبي(التفاضلي)
RPM	سرعة الدوران في الدقيقة
Soft Spin	الدوران الناعم
Hard Spine	الدوران الخشن
PPP	البلازما الفقيرة بالصفيحات
Soft Pellet	الحبيبات الرخوة
Buffy Coat	الغلالة الشهباء
Catabolic Cytokine	السيتوكينات التقويضية

السيتوكينات البنائية	**Anabolic Cytokine**
الفبرين الغني بالصفيحات الدموية المتقدم	**Advanced Platelet-Rich Fibrin**
عوامل نمو ذاتية	**Autologous Growth Factors**
جل صفيحات ذاتي	**Autologous Platelet Gel**
بلازما غنية بالصفيحات سريرية	**Clinical Platelet-Rich Plasma**
الفبرين الغني بالصفيحات الدموية القابل للحقن	**Injectable Platelet-Rich Fibrin -**
بلازما غنية بالصفيحات فقيرة بالكريات البيضاء	**Leukocyte Poor Platelet-Rich Plasma -**
بلازما غنية بالصفيحات وبالكريات البيضاء	**Leukocyte Rich Platelet-Rich Plasma**
مركز العامل المشتق من الصفائح الدموية	**Platelet-Derived Factor Concentrate**
البلازما الغنية بالصفيحات النقية	**Pure Platelet Rich Plasma**
اللاصق الفبريني الصفيحي	**Platelet Fibrin Sealant**
جيل الصفيات والكريات البيضاء	**Platelet-Leukocyte Gel**
الفبرين الغني بالصفيحات الدموية	**Platelet-Rich Fibrin**
مطرق الفبرين الغني بالصفيحات	**Platelet-Rich Fibrin Matrix**
الطب التجديدي	**Regenerative Medicine**
الخلايا الجذعية المشتقة من الدهون	**Adipose-Derived Stem Cells**
في المختبر	**In Vitro**
في الحياة	**In Vivo**
ذاتي	**Autologous**
خيفي	**Allogeneic**
غيري	**Heterologous**

جدول الاختصارات:

Total Mesorectal Excision	**TME**
Trans-Anal Total Mesorectal Excision	**TATME**
Trans-Anal Transaction and Single Stapled	**TTSS**

Low Anterior Resection	**LAR**
Colonic J Pouch	**CJP**
Transvers Colonplasty	**TCP**
Side-To-End Anastomosis	**SEA**
SINGLE STAPLING TECHNIQUE	**SST**
Double stapling technique	**DST**
Thoracic Abdominal Stapler	**TAs**
Gastric Intestinal anastomosis Stapler	**GIAs**
Diverting Stoma	**DS**
Circular end to end Anastomosis	**C-EEA**
Transanal Drainage Tube	**TDT**
Enhanced Recovery After Surgery	**ERAS**
Delayed Pull Throw Coloanal Anastomosis	**DCAA**
Platelets Rich Plasma	**PRP**
Platelet-Derived Growth Factors	**PDGFs**
Vascular Endothelial Growth Factor	**VEGF**
Transforming Growth Factors	**TGF**
Epithelial Growth Factor	**EGF**
Hepatocyte Growth Factor	**HGF**
Fibroblast Growth Factor	**FGF**
Insulin Like Growth Factor –1	**IGF-1**
Advanced Platelet-Rich Fibrin	**A-PRF**
Autologous Conditioned Plasma	**ACP**
Autologous Growth Factors	**AGF**
Autologous Platelet Gel	**APG**

Clinical Platelet-Rich Plasma	**C-PRP**
Injectable Platelet-Rich Fibrin -	**I-PRF**
Leukocyte Poor Platelet-Rich Plasma -	**LP-PRP**
Leukocyte Rich Platelet-Rich Plasma	**LR-PRP**
Platelet-derived Factor Concentrate	**PFC**
Pure Platelet Rich Plasma	**P-PRP**
Platelet Fibrin Sealant	**PFS**
Platelet-Leukocyte Gel	**PLG**
Platelet-Rich Fibrin	**PRF**
Platelet-Rich Fibrin Matrix	**PRFM**
Preparation Rich in Growth Factors	**PRGF**
ANASTOMOSIS LEALAGE	**AL**
Control	**C**
Diverting Stoma	**DS**
Reinforced Suturing	**RS**
Significant	**S**
Not Significant	**NS**

الملخص:

خلفية البحث: تعد المضاعفات الإنتانية التالية للتسريب بما فيها المفاغرة حدثاً مقلقاً للغاية، لأنها قد تؤدي إلى الوفاة. حاول الجراحون تطوير عدة طرق للوقاية وتدبير التسريب، تم مقارنة تلك الأساليب وخلصت التقارير إلى نتائج مختلفة. يهدف البحث لتقييم فعالية إجراء إضافي وهو حقن البلازما الغنية بالصفيحات الدموية عند حقنها في خط المفاغرة الكولونية المستقيمية في تقليل حدوث التسريب من المفاغرة.

المواد والطرائق: صممت التجربة المضبوطة مستقبلياً في المشفى الوطني الجامعي في دمشق بين عامي **2022-2024** وتمت التعشية بطريقة المغلفات المغلقة، تألفت العينة من **117** مريضاً بمتوسط عمر **59.8**عاماً، خضعوا للاستئصال الأمامي المنخفض لأورام المستقيم بالفتح، قسم المرضى إلى أربع مجموعات حيث تم حقن البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في خط المفاغرة في مجموعة التداخل [PRP]، وفي المجموعة الثانية تم إجراء فغر دقاقي وفي المجموعة الثالثة تم وضع أنبوب عبر الشرج **F**32، وفي المجموعة الضابطة لم يتم تطبيق أي تداخل إضافي بعد إنجاز المفاغرة، وتم مقارنة النتائج من حيث حدوث التسريب من المفاغرة كنقطة نهاية للتجربة، ثم تم مقارنة نقاط ثانوية وهي تضيق المفاغرة ومعدل إعادة العملية بسبب التسريب.

النتائج: بلغت نسبة التسريب بشكل عام 16.2% والتسريب السريري 9.4%، حدث التسريب من الدرجة C الذي تطلب تداخلاً جراحياً في 5.1% من الحالات. كانت معدلات التسريب في مجموعات الحماية (الفغر والأنبوب عبر الشرج) أعلى من مجموعة الشاهد (24.1% مقابل 16.6%) على الترتيب. حدث التسريب في مجموعة التداخل البلازما الغنية بالصفيحات بنسبة 0%، وكانت الفروق ذات دلالة إحصائية هامة. ارتبط نقص الألبومين والعمر مع حدوث التسريب وكانت العوامل التنبؤية لحدوث التسريب هي ارتفاع الكريات البيض ونسبة العدلات وقيم البروتين الارتكاسي C وبقاء المنزح الحوضي لأكثر من 7أيام وإيجابية التصوير بالأمواج فوق الصوتية في اليوم 7و14 من الجراحة. ولوحظ ازدياد حدوث التضيق بوجود التسريب دون علاقة هامة إحصائياً، مع فروق هامة بين المجموعات حيث كان التضيق أكثر ارتباطاً مع الفغر الدقاقي.

الاستنتاج: إن تطبيق البلازما الغنية بالصفيحات في المفاغرات الكولونية المستقيمية المنخفضة بعد استئصال ورم المستقيم يقلل من حدوث التسريب السريري وتحت السريري، وتعتبر وسيلة سهلة الاستخدام وآمنة دون آثار جانبية بالمقارنة مع غيرها من الوسائل، هذه الدراسة هي الأولى من نوعها على البشر، ويجب إعادة تصميم دراسات مشابهة على عينة أكبر من المرضى.

كلمات مفتاحية: PRP (البلازما الغنية بالصفيحات)، التسريب، المفاغرات الكولونية المستقيمية.

1 الجزء التمهيدي:

1.1 المقدمة:

يعرف التسريب من المفاغرة من الناحية التشريحية، بأنه تفرق اتصال في جدار الأمعاء في منطقة الخيط الجراحي، بحيث يتصل الجوف داخل اللمعة وخارج اللمعة مع بعضها البعض[1]، وتعرف وظيفيًا بأنه تركيز إنتاني ناشئ عن مفاغرة تتطلب تدبيراً جراحياً أو إشعاعياً أو طبياً[2] .

مازالت المفاغرات الكولونية تحمل معدل تسريب عال حوالي 5–6 %، ففي دراسة ضمان الجودة الألمانية على 26495 مريضًا لاستئصال القولون فوق الطية البريتوانية وثق معدل تسريب من المفاغرة 3٪ [3]. و تزداد المخاطر في المفاغرات أقل من 5 سم من فتحة الشرج إلى 5–8 أضعاف[4]. وتحمل معدل مراضة ووفيات مرتفع، وترتبط بمعدل تكلفة عال واستشفاء طويل الأمد. يحاول الجراحون بطرق مختلفة تقليل نسبة حدوث التسريب من المفاغرات حيث وجدت بعض الدراسات أن التحضير الميكانيكي للأمعاء وحده لا يجدي نفعاً، وأن التصريف داخل البطن لا يقلل من حدوث التسريب[5].

عند دراسة عوامل الخطورة لضعف المفاغرة وحدوث التسريب نجد طيفاً مختلفاً من العوامل ويختلف حسب الدراسات على موقع المفاغرة، وجدت الدراسات العديد من عوامل الخطر للتسريب من المفاغرة: جنس الذكور، والسمنة، السكري، فقر الدم، ونقص الألبومين واستخدام الستيروئيد قبل الجراحة والعقاقير غير الستيروئيدية المضادة للالتهابات NSAIDs، وزيادة زمن العمل الجراحي، والخبرة الجراحية ونقل الدم قبل الجراحة، أظهرت العديد من الدراسات أيضًا درجة ASA ومسافة الورم من حافة الشرج، هناك دليل قوي على أن العلاج الكيميائي الإشعاعي قبل الجراحة لسرطان المستقيم يزيد من خطر التسرب من المفاغرة.

إن تحضير الأمعاء قبل الجراحة لا يقلل من حدوث التسريب بعد الجراحة، ولم يثبت أن التحويل البرازي بالفغر stoma يقلل من معدل التسرب، غير أنه يخفف الآثار السريرية للتسريب[6].

إن الحفاظ على التروية الدموية للمفاغرة وبالتالي إمداد المفاغرة بالأكسجين بالقدر الكافي والتقليل من الشد على جوانب المفاغرة (مفاغرة بدون توتير) وعدم حدوث أورام دموية أو كدمات موضعية[7] من شأنه أن يقلل من حدوث التسريب. و على الرغم من مراعاة هذه القاعدة، من الصعب تجنب حدوث تسرب المفاغرة بنسبة 100٪. خاصة عندما يتعلق الأمر بتقنيات الخياطة، الغرز المتفرقة مقابل الغرز المستمرة، طبقة واحدة مقابل عدة طبقات من الغرز، مواد الخياطة المختلفة و الخياطة اليدوية مقابل استخدام الخرازات- الدباسات (Staplers) في إنجاز المفاغرة[8]. عوامل الخطر المتعلقة بالمريض يمكن أن تكون: التدخين أو استهلاك الكحول، وسوء التغذية أو الدنف، والأمراض المصاحبة، كبت المناعة وما إلى ذلك[9].

عادةً ما يؤدي نقص التروية والشد على المفاغرة إلى تسريب مبكر خلال أول يومين إلى خمسة أيام بعد العملية. التسريب المتأخر بين (6-12) يوم ما بعد الجراحة عادة ما ينتج عن عوامل جهازية أخرى[4]. على الرغم من أن التقنية الجراحية قد تطورت على مدى العقود العديدة الماضية مع ظهور أحدث الدباسات الجراحية staplers وتنظير البطن والروبوتات، إلا أنه لم نشهد انخفاضاً في حدوث التسريب من المفاغرات، مما يشير إلى أن السبب الأساسي للتسريب لا يزال غير معروف[10].

بشكل عام يمكن تلخيص وليس على سبيل الحصر عوامل الخطورة لتسريب المفاغرات بعد جراحة القولون والمستقيم وفقًا للأدبيات: اضطرابات الدورة الدموية، التدخين، الكحول، الشيخوخة، الأمراض المصاحبة (أمراض القلب ، اعتلال الكبد ، واضطرابات استقلاب الكولاجين ومرض السكري، وما إلى ذلك و4 + ASA3 ، جنس الذكور، مرحلة الورم، ارتفاع الحرارة الموجود، ورم في القولون

الأيسر ، التدخل الطارئ بسبب العلوص، المضاعفات أثناء العملية، إصابة مساريقا الكولون، وكذلك فقر الدم 9.4>) غ / دل)، ونقص بروتينات الدم، والحالة التغذوية – مؤشر كتلة الجسم أكثر من 30 كغ/م^2، بالإضافة إلى فقدان الوزن[8].

لا بد من التفكير على المستوى الجزيئي في العوامل التي تضعف من شفاء المفاغرة والعوامل التي تسرع من تحسين هذا الشفاء، إن استخدام عوامل النمو المختلفة من الناحية النظرية سيكون لها دوراً في فهم آلية الشفاء وسرعة الحصول على قوة مناسبة للمفاغرة.

إن التئام الجروح هو عملية ديناميكية فيزيولوجية لاستعادة البنية والوظائف الطبيعية للأنسجة التالفة. البلازما الغنية بالصفائح الدموية هي منتج ذاتي للدم الكامل يحتوي على عدد كبير من الصفائح الدموية في حجم صغير من البلازما مع مجموعة كاملة من عوامل التخثر، والتي تكون بتركيزات فيزيولوجية، يحتوي PRP على عوامل تخثر الدم، وعوامل بلازمية تساعد على الإلتصاق وتساعد في عملية التئام الجروح وتكوين العظام من خلال عوامل النمو التي تعزز معدل ونوعية التئام الجروح بآليات مختلفة[11].

زاد الاهتمام بالـ PRP في الأمراض الجلدية، لا سيما في مجالات استعادة الشعر، وتجديد حيوية الجلد، وندبات حب الشباب وعلاج الندبات وتحفيز الطعوم وعلاج الثعلبة، تحمل PRP آمالاً كثيرة في طب الأمراض الجلدية مع استمرار التوسع في التطبيقات العلاجية[12، 13].

أظهرت نتائج التجارب المعشاة ذات الشاهد أن استخدام العلاج البلازما الغنية بالصفائح الدموية (PRP) هو علاج آمن ويحتمل أن يحسن من أعراض التهاب المفاصل على المدى القصير (حتى 12 شهرًا). قد يكون المرضى الأصغر سنًا الذين يعانون من مرض أقل حدة أكثر استجابة[14].

يمكن الاعتماد على التصوير الشعاعي كالأمواج فوق الصوتية والطبقي المحوري في التنبؤ الباكر بحدوث التسريب، وكذلك الأمر بالنسبة لمستوى البروتين الارتكاسي CRP-C أكثر من 150 مغ /ل ، حيث يعتبر العلامة المختبرية الأكثر حساسية في الأيام من 3 إلى 5 بعد الجراحة[15].

1.2 مشكلة البحث:

تعتبر نواسير المفاغرات الكولونية المستقيمية من المخاطر الجسيمة التي يخشاها الجراح في جراحة الكولون والمستقيم، لما تسببه من زيادة معدل المراضة والوفيات.

رغم المحاولات العديدة لتقليل نسبة الحدوث مازالت تعتبر هامة، يخفف الفغر من الآثار الكارثية للتسريب لكنه لا يقلل حدوثه، كما يشكل عبئاً نفسياً ومادياً على كل من الجراح والمريض وتحتاج عناية فائقة علاوة على الاختلاطات المرتبطة بهذا الإجراء.

ومع دراسة عوامل الخطورة وفهم آليات الشفاء والترميم، فإن تحفيز هذه العملية بإضافة عوامل نمو مركزة موضعيا في منطقة المفاغرة يشكل أفقاً واعداً في الوقاية من حدوث التسريب من المفاغرات.

تشكل البلازما غنية الصفيحات وسطاً غنياً بعوامل النمو، وتستخلص بشكل آمن وسهل من المريض نفسه بتكلفة منخفضة، ويمكن تطبيقها بشكل سهل وسريع أثناء العمل الجراحي.

1.3 تساؤلات البحث:

- هل تشكل البلازما غنية الصفيحات خياراً علاجياً مناسباً عند حقنها في نسيج المفاغرة وما حولها؟
- هل يعتبر هذا الإجراء أمناً ولا يحمل مخاطر واختلاطات أو آثاراً جانبية لتطبيقه؟ أم أنه يزيد نسبة التسريب؟

1.4 فرضيات البحث:

قد تشكل البلازما الغنية بالصفيحات الدموية- بما تمتلكه من خصائص بيولوجية- خياراً جيداً لحل المشكلة البحثية قيد الدراسة عند حقنها في المفاغرة وما حولها لتسريع شفاء المفاغرة والوقاية من حدوث التسريب والنواسير المعوية.

1.5 مسلمات البحث:

إن أمراض الكولون والمستقيم الجراحية الورمية وغير الورمية التي تتطلب استئصالاً جراحياً مع إجراء مفاغرة القسم القريب من الكولون إلى القسم البعيد من المستقيم، تشكل هاجساً لدى الجراح لتحسين ظروف هذه المفاغرة وتقليل امكانية حدوث الاختلاطات وتدبيرها بأقل ضرر ممكن. اعتمد الجراحون على بعض طرق الحماية للمفاغرة كإخراج فغر دقاق مؤقت أو أنبوب مستقيمي وطرق أخرى لزيادة الثقة وتقليل خطر التسريب. إن تطبيق مادة حاملة لعوامل النمو المسؤولة عن الترميم والشفاء وتركيزها بشكل سريع ومباشر في ساحة العمل الجراحي وخاصة المكان المعني بالخطر وهو المفاغرة ويشكل ثورة طبية وأملاً صاعداً في تقليل التقنيات الغازية والتي تتطلب مزيداً من العناية الطبية والجراحية.

1.6 مسوغات البحث:

- **المسوغ الاجتماعي:**

تقليل المراضة والوفيات الناتجة عن العمل الجراحي وتقليل إعادة الجراحة لإصلاح الخراجات أو لاخراج أو إغلاق الفغر، وما تحمله من عبء نفسي واجتماعي جسيم على المريض وذويه وعلى الجراح على حد سواء.

- **المسوغ المادي:**

تقليل كلفة الاستشفاء المديد والعلاجات المرتبطة بالاختلاطات الإنتانية. أو الدواعم والعناية المشددة وتكلفة عمل جراحي لاحق لإغلاق الستوما في حال إخراجها.

- **المسوغ العلمي والأكاديمي:**

تحديث وتطوير الطرق العلاجية الجراحية والتفكير في المنحى الجزيئي والخلوي لحل الاختلاطات الجراحية، كون تطبيق البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في المفاغرات الكولونية والكولونية المستقيمية لا زالت فكرة حديثة قيد الدراسة في المختبرات على الحيوان.

1.7 هدف البحث:

تهدف الدراسة الى: تقييم دور البلازما الغنية بالصفيحات الدموية حقناً في المفاغرات الكولونية المستقيمية وما حول المفاغرة دون آثار جانبية أو مخاطر بهدف لتقليل نسبة التسريب من المفاغرة.

1.8 أهمية البحث:

يعتبر العمل الجراحي دون اختلاطات وبأقل فترة استشفاء وأقل كلفة ممكنة هاجساً أساسياً للجراح، وما يحمله من تقليل معدل المراضة والوفيات والعودة للنشاط الفيزيولوجي باكراً علاوة على عدم التأخير في بدء العلاج المتمم في مرضى الأورام الخاضعين لاستئصال الكولون أو المستقيم.

إن التفكير على المستوى الجزيئي لتطوير التقنيات الجراحية تعتبر مقاربة حديثة وغير تقليدية، وتقوم على أساس استخدام العلاج الخلوي والتقنية الجراحية لحل المشاكل الجراحية باستخدام مواد ذاتية أمنة ورخيصة تحسن من النتائج الجراحية وتقلل من الطرق الراضة وتفتح أفقا جديدا في البحوث والنتائج الجراحية.

1.9 حدود البحث:

- تجرى الدراسة في المشفى الوطني الجامعي في دمشق على مجموعة من المرضى الخاضعين لجراحة الكولون والمستقيم مع إجراء مفاغرة بدئية بغض النظر عن سبب الجراحة وطريقة المفاغرة.
- لا يتوفر في المشفى الأدوات اللازمة لتحضير البلازما غنية الصفيحات، حيث لا يتوفر أنابيب زجاجية بسعة 10 مل بمحتوى ACDA كمضاد تخثر وهي المفضلة في التحضير بحسب الأدبيات، ويمكن تأمين المواد من أنابيب ومثفلة بكلفة قليلة نسبياً.

1.10منهج البحث وأدواته:

دراسة تجريبية مضبوطة معشاة، على مجموعتين من المرضى البالغين الخاضعين لجراحة الكولون والمستقيم مع إجراء مفاغرة كولونية مستقيمية، سيتم حقن البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في المفاغرة وما حولها كتقنية جديدة في أحد المجموعات، ويراقب المرضى بإجراء تحليل (CBC،ESR، CRP)، وإجراء إيكوغرافي للبطن وطبقي محوري مع حقن وشرب مادة ظليلة على الأشعة أو رحضة ظليلة لتقصي التسريب من المفاغرة وذلك في اليوم السابع أو عند حدوث أعراض منذرة بحدوث التسريب كارتفاع النبض أو الترفع الحروري أو الوهط الدوراني، وتكرر الاستقصاءات عند الضرورة.

1.10.1معايير القبول:

1. مرضى سرطان المستقيم.
2. مرضى المفاغرة الكولونية المستقيمية المنخفضة.
3. المرضى المستعدون للدخول في الدراسة بعد شرح تفصيلي للإجراء.

1.10.2معايير الاستبعاد:

بالاعتماد على الأدبيات وضعت معايير الاستبعاد التالية[16]:

1. نقل الدم خلال أسبوع قبل الجراحة.
2. فقر الدم الخضاب أقل من 10غ/دل(غير المصحح عند الجراحة).
3. التدخين خلال 48 ساعة.
4. مرضى نقص الصفيحات أقل من 150000 صفيحة /ميكروليتر(غير المصحح قبل الجراحة).
5. عدم إيقاف مضادات التصاق الصفيحات كالأسبرين والكلوبيدوغريل ومضادات الهجرةلمدة سبع أيام، NSAIDSخلال 48 ساعة، والكورتيكوستيروئدات الجهازية خلال أسبوعين.
6. مرضى المدنفين ونقص الألبومين الشديد أقل من1.5غ/دل .
7. الإنتان الفعال.
8. سوابق الأمراض النزفية.
9. المرضى الرافضون الدخول في الدراسة.
10. المرضى الذين لم نتمكن من متابعتهم والتواصل معهم لظروف مختلفة.

1.11المواد والطرائق:

1. جمع البيانات باستخدام استمارة خاصة لكل مريض.
2. أخذ موافقة المريض على الدخول في الدراسة بعد شرح مفصل عن طبيعة العمل الجراحي وطريقة تطبيق الإجراء والفائدة المرجوة من ذلك.

3- الحفاظ على السرية التامة للملفات الطبية للمرضى.

4- التأكد من معايير الدخول في الدراسة.

5- العشوائية في اختيار مرضى الدراسة باستخدام طريقة المغلفات المغلقة المرقمة (حقن البلازما غنية الصفيحات في وحول المفاغرة الكولونية) ودخول المريض في مجموعة الدراسة، أو عدم تطبيق الإجراء ليكون في مجموعة الضبط أو أحد المجموعات الأخرى. حيث تفيد هذه الطريقة في التعشية والتعمية وإلغاء التخصص.

6- التقنية الجراحية: تجرى مفاغرة كولونية مستقيمية بتقنية DST(تشرح بالتفصيل في الجزء النظري).

7- ثم يتم حقن 1-2 مل البلازما غنية الصفيحات التي تم تحضيرها أثناء الجراحة بسحب 10 مل دم وريدي بعد تخدير المريض وقبل تسريب السوائل الوريدية وتثفيلها بسرعة 4000 دورة /دقيقة لمدة 5 دقائق ثم الاستغناء عن البلازما الفقيرة بالصفيحات في الأعلى والاحتفاظ بالثلث السفلي من البلازما للاستخدام عبر محقنة 1مل ذات إبرة رفيعة 27 G وحقن المادة في حواف المفاغرة القاصية و الدانية على محيط المفاغرة.

8- المتابعة أثناء وبعد الجراحة:

تسجيل الآثار الجانبية و التحسسية في حال حدوثها نتيجة تطبيق البلازما الغنية بالصفيحات الدموية، ومراقبة المريض لمدة لا تقل عن 14 يوم ورصد أي علامة سريرية للتسريب ومراقبة مخبرية لـ (CBC،CRP ، ESR) وإجراء تصوير بالأمواج فوق أو طبقي محوري للبطن والحوض مع حقن وشرب مادة ظليلة أو رحضة ظليلة ومراقبة المريض في العيادة الجراحية بعد التخرج وتسجيل البيانات في استمارة المريض وقياس المتغيرات السريرية والمخبرية والشعاعية وتسجيلها خلال فترة الإقامة في المشفى وبعد تخرج المريض.

9- مقارنة النتائج مع الدراسات العالمية ذات الصلة.

10- وضع توصيات على ضوء الاستنتاجات التي توصلت لها الدراسة.

1.12الدراسات المرجعية:

- أثبتت الدراسات الأولية الدور الفعال للبلازما غنية الصفيحات في شفاء وترميم الجروح دون اختلاطات انتانية أو تفاعلات تحسسية حيث كانت النتائج إيجابية في استعادة الشعر وحب الشباب والبهاق وعلاج الحروق والندبات وفي تحسين نجاح الطعوم وفي التهاب المفاصل والجراحة الفكية وغيرها[12, 14, 17-20].
- يمكن تفسير حدوث التسريب من المفاغرة بضعف سرعة الشفاء بسبب انخفاض تركيز عوامل النمو في المنطقة المجاورة للمفاغرة وتأثر التروية بسبب الرض الجراحي.
- استخدام البلازما غنية الصفيحات يزيد من تركيز عوامل النمو المطلوبة لتسريع الشفاء.

الدراسات على حيوانات التجربة كلها كانت إيجابية وواعدة في تسريع شفاء المفاغرات[21].

- هذه الدراسة الأولى من نوعها في دراسة تأثير حقن البلازما غنية الصفيحات في وحول المفاغرات الكولونية المستقيمية على الوقاية من حدوث التسريب من المفاغرات الكولونية عند البشر.

1.13مكونات البحث:

يتكون البحث من ثلاثة أجزاء والمراجع:

<u>الجزء الأول:</u>

ويتضمن الدراسة النظرية ويتناول الإطار النظري لموضوع دراستنا والتعريف الأساسي ليتكون لدى القارئ إلماماً تاماً بعناصر البحث. يتكون هذا الجزء من تمهيد وأربع فصول:

- **الفصل الأول:** لمحة تشريحية وفيزيولوجية حول الكولونات والمستقيم والشرج.
- **الفصل الثاني:** لمحة عامة عن المفاغرات الكولونية المستقيمية.
- **الفصل الثالث:** البلازما الغنية بالصفيحات.

- **الفصل الرابع:** دور البلازما الغنية بالصفيحات في شفاء المفاغرات المعوية في النماذج الحيوانية.

الجزء الثاني:

وهو الإطار العملي للدراسة والخطط المتبعة خلالها للوصول إلى النتائج النهائية **ويتكون من أربعة فصول:**

- **الفصل الأول: أهداف البحث، التصميم، المواد والطرائق:** يتضمن خلفية البحث والتساؤلات البحثية والهدف من البحث ومواد البحث وطرائقه (تصميم الدراسة-عينة الدراسة-معايير الإدخال والاستبعاد-المواد والطرائق)، الاعتبارات الأخلاقية، حجم العينة، استمارة البحث العلمي المستخدمة، الموافقة المستنيرة، التحليل الإحصائي المستخدم.
- **الفصل الثاني: النتائج:** ويحوي عرض النتائج الإحصائية التي تم التوصل إليها في دراستنا.
- **الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية:** ويحوي مقارنة نتائجنا مع نتائج الدراسات العالمية.
- **الفصل الرابع: المناقشة:** ويحوي مراجعة لنتائج البحث ومناقشة النتائج مع مثيلاتها العالمية.

الجزء الثالث: الخلاصة CONCLUSION:

وتحوي الاستنتاجات والصعوبات اللي واجهت الدراسة بالإضافة إلى خلاصة هذا البحث والمقترحات المستقبلية لدراسات لاحقة.

المراجع:

الجزء الأول: القسم النظري

(أدبيات البحث)

2 الفصل الأول: لمحة تشريحية وفيزيولوجية حول الكولونات والمستقيم والشرج

2.1 تمهيد:

2.1.1 لمحة جنينية:

يبدأ تشكل الأنبوب الهضمي من الأسبوع الثالث والرابع من الحمل مشتقاً من الأديم الباطن، وينقسم إلى ثلاثة أجزاء: المعي الأمامي، والمعي المتوسط والمعي الخلفي.

يشتق الكولون جنينياً من المعي المتوسط الذي يغذيه الشريان المساريقي العلوي، والمعي الخلفي الذي يغذيه الشريان المساريقي السفلي[22]. يشكل المعي المتوسط الأمعاء الدقيقة بعد مجل فاتر إلى نهاية الدقاق والكولون من الأعور وحتى ثلثي الكولون المعترض، بينما يشكل المعي الخلفي الكولون بدءاً من الثلث البعيد للكولون المعترض وحتى الجزء العلوي من القناة الشرجية. تتشكل القناة الشرجية من الأديم الظاهر ويشكل الخط المسنن الحد الفاصل بين الأنسجة المشتقة من الأديم الباطن والأديم الظاهر في القناة الشرجية[23].

يشتق كل من المستقيم والشرج من المعي الخلفي، حيث يدخل الجزء النهائي من المعي الخلفي إلى المذرق في جزئه الخلفي ليتطور فيما بعد إلى القناة المستقيمية–الشرجية، بينما يدخل السقاء إلى الجزء الأمامي منه مشكلا فيما بعد الجيب البولي التناسلي البدئي. يعتبر المذرق جيباً مبطناً بطبقة من الأديم الباطن وفي جزئه البطني يحوي أديماً ظاهراً، وهذه المنطقة بين الأديمين تتطور إلى الغشاء المذرقي ثم تتطور طبقة من الأديم المتوسط تفصل ما بين السقاء و المعي الخلفي تسمى

الحاجز البولي التناسلي. مع تطور الجنين وتنمي الانحناءات الجنينية تتقارب ذروة الحاجز البولي التناسلي مع الغشاء المذرقي.

يتمزق الغشاء السقائي في نهاية الأسبوع السابع لتنفتح معه فوهة الشرج مع فتحة أخرى للجيب البولي التناسلي، وما بين هاتين الفتحتين يتطور الجسم العجاني من أجزاء من الحاجز البولي التناسلي. يتطور الثلثان العلويان من القناة الشرجية من الأديم الباطن للمعي الخلفي، في حين يتطور الثلث السفلي من الأديم الظاهر ما حول الشرج البدئي.

بسبب اختلاف المنشأ الجنيني للقناة الشرجية تختلف ترويتها، إذ يعتمد الثلثان العلويان على تروية قادمة من الشريان المستقيمي العلوي كاستمرارية للشريان المساريقي السفلي (الشريان الرئيسي للمعي الخلفي)، أما الثلث السفلي يعتمد على الشرايين المستقيمية السفلية كفروع من الشرايين الحيائية الباطنة.

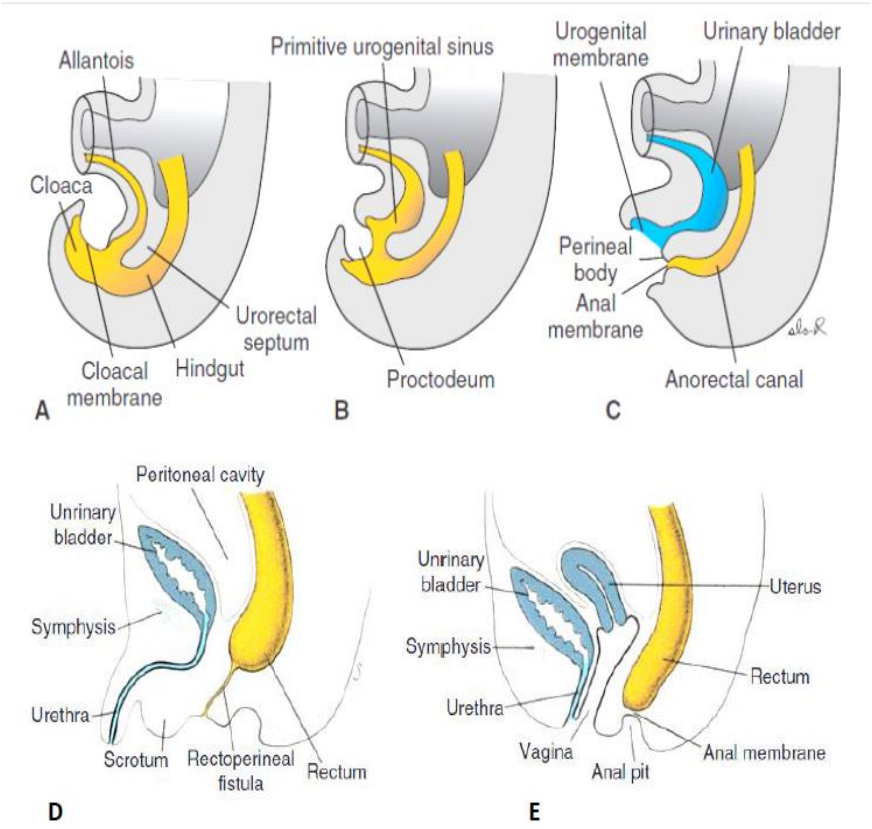
يتطور الخط المسنن في منطقة الوصل بين الأديمين الظاهر والباطن مباشرة إلى الأسفل من الأعمدة المستقيمية، وفي هذه النقطة تتحول البطانة من عمودية إلى حرشفية مطبقة**(16)**.

2.2 لمحة تشريحية:

2.2.1 التشريح الوصفي:

يبدأ الكولون بالأعور، حيث تدخل نهاية الدقاق الأعور مشكلا الدسام الدقاقي الأعوري. يتميز الكولون بالشرائط الكولونية taeniae coliوالقبيبات haustra، والزوائد الثربية appendices epiploicae.

يوجد ثلاث تينات كولونية والتي تعتبر تكثف للطبقة العضلية الطولانية للكولون، وتبدأ من قاعدة الزائدة الدودية وتسير على طول الكولون حتى تتقارب وتتحد في الوصل السيني المستقيمي.



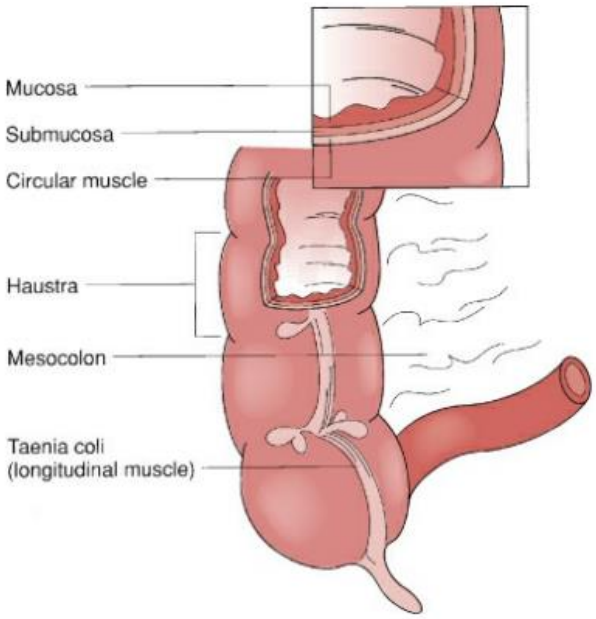
الشكل 1 التطور الجنيني للمستقيم والشرح (Shipman P, Walker A, Bichell D. 7. the Axial Skeleton. Hum Skelet. 2014;81–93).

يبلغ طول الكولون حوالي 150سم تقريباً، وتعتبر طول الشرائط الكولونية أقصر من الكولون بمقدار السدس مما يؤدي لنشوء القبيبات، و تعتبر الزوائد الثربية زوائداً شحمية ترى على مصلية الكولون[24].

2.2.2 نسيجياً:

يتشكل الكولون من خمس طبقات: الطبقة المخاطية، الطبقة تحت المخاطية، الطبقة العضلية الدائرية، الطبقة العضلية الطولية والطبقة المصلية. **مجهرياً**: تتشكل الطبقة المخاطية من ظهارة عمودية تتميز بالخبايا وخلايا جوبلت goplet دون وجود زغابات، الطبقة تحت المخاطية هي الطبقة

الأقوى في جدار الكولون، وتحوي ضفيرة مايسنر العصبية. توجد ضفيرة أورباخ في السطح الخارجي للطبقة العضلية الدائرية وتشكل الشرائط الكولونية الطبقة العضلية الخارجية الطولانية للكولون، لا تغطي الطبقة المصلية الطبقات السفلية من المستقيم.



الشكل 2 طبقات جدار الكولون / (Greenfield's SURGERY Scientific Principles & Practice 6ed 2017)

2.2.3 تشريحياً:

تقسم الأمعاء الغليظة إلى الأعور، الزائدة الدودية، الكولون الصاعد، الكولون المعترض، الكولون النازل، الكولون السيني، المستقيم والقناة الشرجية.

الكولونات: يدخل الدقاق النهائي إلى الأعور من جانبه الخلفي الأنسي، يتم الحفاظ على تزوي المدخل من خلال الطيات الدقاقية الأعورية العلوية والسفلية. يمتد الأعور بين 6-8سم تحت الدسام الدقاقي الأعوري ويعتبر الجزء الأعرض من الكولون حوالي 8.5سم والأرق جداراً. تعتبر الزائدة

الدودية بنية أنبوبية عوراء تنشأ من الجانب الأنسي الخلفي من الأعور تحت الوصل الدقاقي الأعوري بحوالي 2سم، تتراوح بين 2-20 سم بالطول بقطر تقريبي 5ملم، ويمتد الكولون الصاعد من الأعور إلى الثنية الكبدية بطول 15 سم تقريباً ويتغطى من الأمام فقط بالبريتوان.

يمتد الكولون المعترض من الزاوية الكبدية إلى الزاوية الطحالية ويعتبر الجزء الأطول من الكولون حوالي 30-60سم، ويقع بالكامل داخل البريتوان. يرتكز الثرب على الوجه الأمامي العلوي من الكولون المعترض. توجد الثنية الكولونية الطحالية عالياً في الربع العلوي الأيسر مغطية الكلية اليسرى وترتبط بأربطة مع الحجاب بمستوى الأضلاع 10-11 عبر الرباط الكولوني الحجابي ومع الطحال بالرباط الكولوني الطحالي. يمتد الكولون الأيسر من الثنية الطحالية وحتى اتصاله بالكولون السيني بطول 25سم تقريبا. يمتد الكولون السيني من حافة الحوض إلى طنف العجز بطول 15-50سم، وهو عضو داخل البريتوان بالكامل ومتحرك بالكامل ومساريقا واسعة ومتحركة مما قد يعرضه للإنفتال، تتقارب الشرائط الكولونية لتشكل طبقة متكاملة في المستقيم.

المستقيم: يتمادى المستقيم بين الوصل السيني المستقيمي والشرج بطول يتراوح بين 15-20سم، يعتبر الخط المسنن الحد النهائي من وجهة نظر تشريحية بينما يعرف الجراحون الحد النهائي للمستقيم بمستوى العضلة الرافعة للشرج (2سم أعلى من الخط المسنن). يفتقر المستقيم للقبيبات والزوائد الثربية والشرائط الكولونية، وله ثلاث انحناءات تتوافق مع ثلاث طيات داخل اللمعة تسمى دسامات هوستن valves of Houston، تتجلى هذه الدسامات بوضوح خلال التنظير الداخلي للمستقيم بينما تغيب عند تحرير المستقيم.

يقسم المستقيم إلى ثلاث أقسام، يغطي البريتوان الثلث العلوي من الأمام والوحشي ويمتد حوالي10–15 سم أعلى الخط المسنن، بينما يغطي البريتوان الثلث المتوسط من الأمام فقط ويمتد بين 5–10 سم من الخط المسنن، يمتد الثلث السفلي خارج البريتوان بالكامل ويتمادى أعلى الخط المسنن 1–5 سم، ويحاط المستقيم بالشحم حول المستقيم الذي يحوي فروعاً انتهائية للشريان المساريقي السفلي وعقداً لمفية. يوجد جيب بريتواني خلف المستقيم يدعى الجيب المستقيمي الحشوي عند الذكور والجيب المستقيمي المهبلي عند الإناث، وتأتي أهميته كونه الجزء الأكثر انخفاضاً من البريتوان والذي قد يمتلأ بالسوائل والقيح، ويقابله الثلث المتوسط من المستقيم.

تتضمن المجاورات التشريحية الهامة للمستقيم عند الذكور كلاً من البروستات والحويصلات المنوية والأسهر والحالب والمثانة، بينما يتجاور عند النساء مع المهبل وعنق الرحم خارج البريتوان ومع المهبل والرحم والملحقات داخل البريتوان. بالخلف يجاور المستقيم العجز والضفائر العصبية والأوعية العجزية.

تعد الارتباطات اللفافية خارج البريتوان للمستقيم على درجة عالية من الأهمية لتحقيق التسليخ المناسب خاصة عند استئصال المساريقا التام (TME) total mesorectal excisionحيث يتغطى المستقيم بطبقة رقيقة من اللفافة بالخاصة، ويتمادى أمام المستقيم انعكاسان بريتوانيان حتى الجسم العجاني تدعى لفافة دونوفيلير لتفصل المستقيم عن مجاوراته الأمامية.

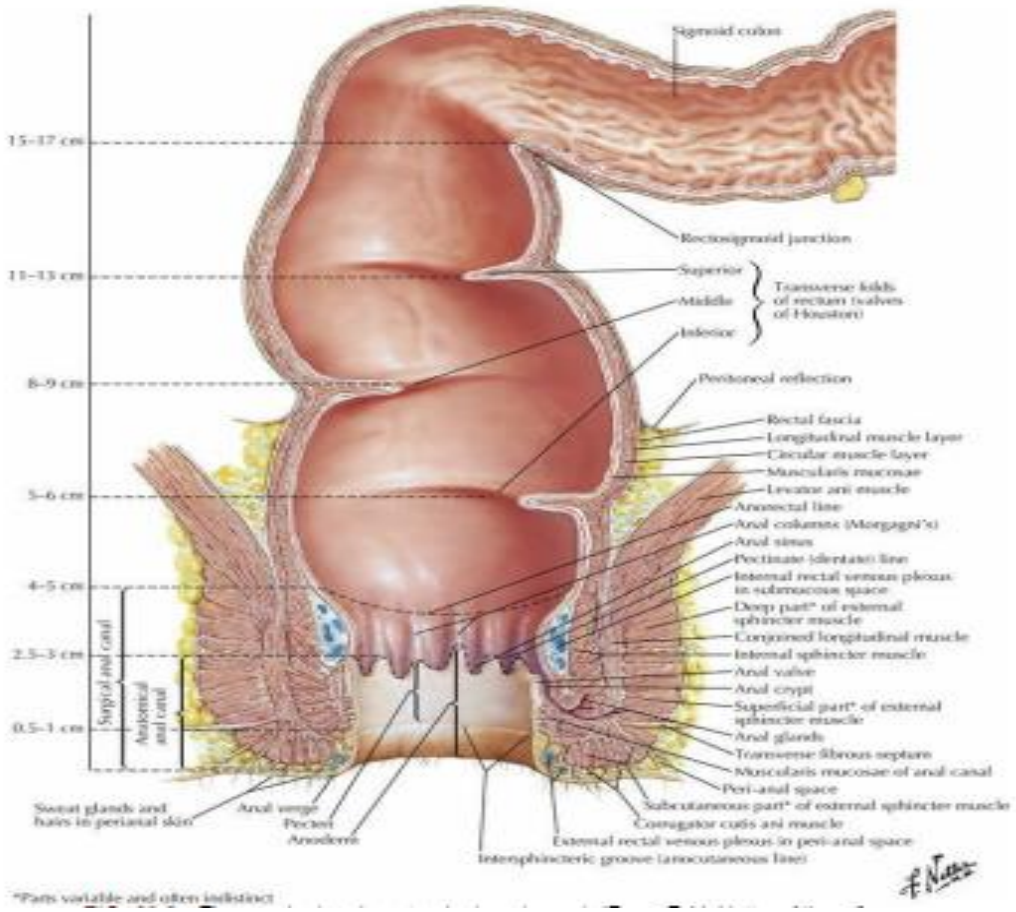
من الخلف تقتصر اللفافة المستقيمية على طبقة رقيقة من اللفافة أمام العجز لفافة فالداير تغطي العجز والعصعص، وهنا توجد شبكة وريدية غزيرة أمام العجز تنزح إلى الثقبة العجزية.

تصل الأربطة الجانبية المستقيم بجدران الحوض وحشياً وهي عبارة عن تسمك مثلثي الشكل من اللفافة الحوضية قاعدتها إلى جدار الحوض وقمتها إلى المستقيم في مستوى البروستات أو منتصف المهبل، ولا يمكن الوصول إليها إلا بعد إتمام التحرير الأمامي والخلفي[25–27].

القناة الشرجية: يتراوح طول القناة الشرجية حوالي 4سم ويمكن تعريفها تشريحياً وجراحياً. تمتد القناة التشريحية من حافة الشرج إلى الخط المسنن الذي يمثل منطقة الوصل المستقيمي الشرجي وفيه تنتقل الظهارة من عمودية إلى حرشفية مطبقة ويعتبر نقطة انتقالية من التعصيب الحشوي إلى التعصيب الجسمي.

في منتصف القناة الشرجية هناك 6–12 طية مخاطية عمودية (الأعمدة الباسورية) والتي تحوي فروعاً انتهائية من الشريان والوريد المستقيمي العلوي وبدرجات مختلفة فروعاً من الأوعية المستقيمية المتوسطة والسفلية .الضفيرة الوريدية المستقيمية الداخلية (الباسورية) هي توسعات وريدية تحت مخاطية في القسم العلوي من القناة الشرجية وغالباً تتبارز في جهة اليسرى الوحشية واليمنى الخلفية واليمنى الأمامية من جدار القناة الشرجية تقريباً في (3،7and 9 o’clock) في وضعية استخراج

الحصاة ،مشكلة ثلاث وسائد شرجية تساعد على إغلاق القناة الشرجية والمساهمة في استمساك الغازات والسوائل، وهي مهمة جداً في الآلية المرضية لتشكل البواسير[28].



الشكل 3 المستقيم والشرج (From F. H. Netter، Atlas of Human Anatomy، 7th ed. © 2018، Elsevier، P 375)

2.2.4 التروية الشريانية والنزح الوريدي واللمفاوي:

2.2.4.1التروية الشريانية:

- فروع من الشريان المساريقي العلوي: الشريان الدقاقي الأعوري، الشريان الكولوني الأيمن، الشريان الكولوني الأوسط.
- فروع من الشريان المساريقي السفلي: الشريان الكولوني الأيسر، الفروع السينية، الشريان الباسوري العلوي.

- فروع من الشريان الحرقفي الباطن: الشريان الباسوري الأوسط
- فروع من الشريان الحيائي الباطن: الشريان الباسوري السفلي.

يحدث تفاغر بين الشرايين المغذية بما يسمى الشريان الهامشي لدورتموند وقد يتواجد تفاغر آخر أقرب إلى جذر المساريقا قوس ريولاند، مما يعزز التروية الشريانية لأقسام الكولون في حال قطع أو ربط أحد تلك الشرايين.

2.2.4.2النزح الوريدي:

يساير الشرايين فيما عدا الوريد المساريقي السفلي الذي يصب في الوريد الطحالي ويشكل مع الوريد المساريقي العلوي وريد الباب[27، 29].

2.2.4.3النزح اللمفاوي:

2.2.4.3.1النزح اللمفاوي للكولون:

يتبع التروية الوعائية عبر أربع مجموعات عقدية:

1- العقد الثربية :epiploic nodes والتي تتواجد في العقد الثربية وتحت البريتوان مباشرة.

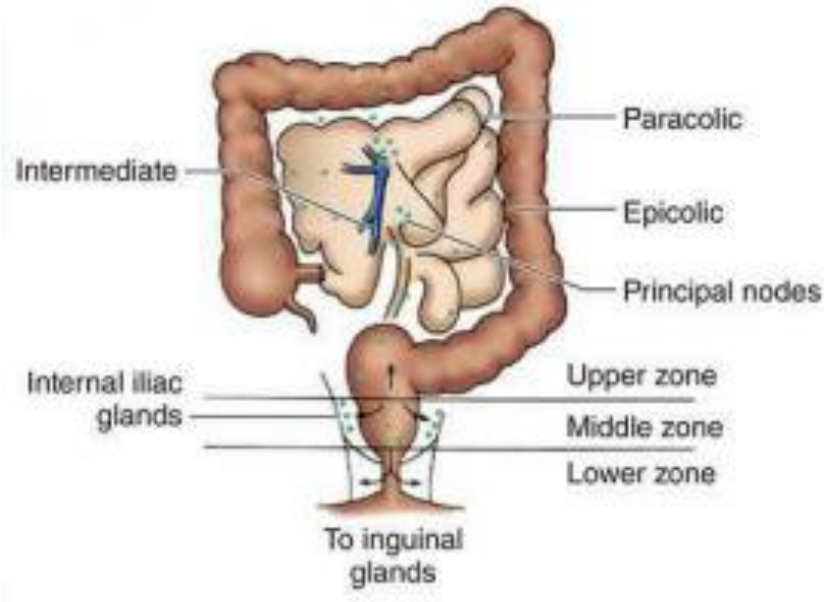
2- العقد جانب الكولونparacolic nodes : والتي توجد بجانب الشريان الهامشي والأقواس الوعائية.

3- العقد المتوسطة:intermediate nodes بجانب الأوعية الكولونية الرئيسية.

4- العقد الرئيسية main or principal nodes: بجانب جذر الأوعية المساريقية العلوية والسفلية والتي تنزح إلى الصهريج الكيلوسي [27، 30].

2.2.4.3.2النزح اللمفي للمستقيم:

ينزح الثلث العلوي والأوسط من المستقيم بشكل مشابه لنزح السين والوصل السيني المستقيمي. بينما ينزح الثلث السفلي للمستقيم إما عبر الأوعية المستقيمية العلوية إلى الأوعية المساريقية السفلية أو عبر العقد المستقيمية المتوسطة إلى الجهاز اللمفي الحرقفي الباطن.

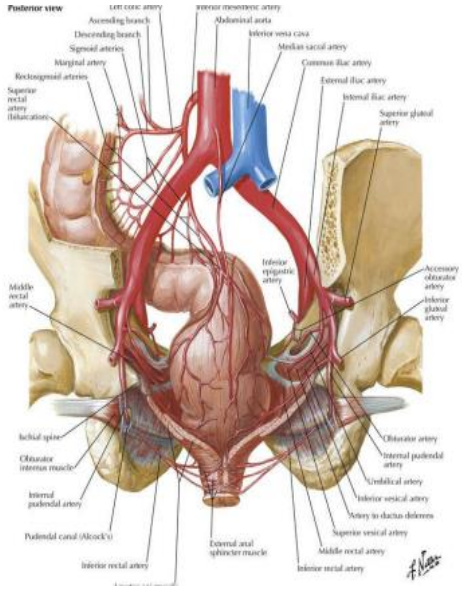


2.2.4.3.3النزح اللمفي للقناة الشرجية:

الشكل 4 النزح اللمفاوي للكولون(Maingot's Abdominal Operations ed 13)

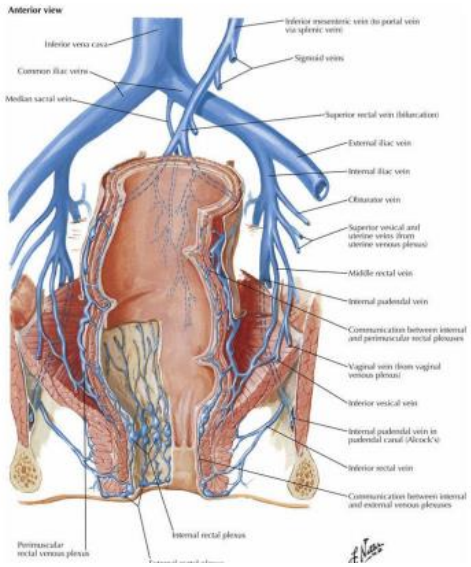
ينزح الجزء القريب من الخط المسنن إلى الجهاز اللمفي المساريقي السفلي والحرقفي الباطن، بينما الجزء القاصي من الخط المسنن فينزح إلى العقد الإربية السطحية عبر الأوعية المستقيمية السفلية[23]. وهناك ضفيرة داخل الجدار يقع فصل النزح على بعد سم من

الحتار حيث ينزح اللمف فوقه إلى العقد المساريقية بينما ينزح تحته إلى العقد الاربية والحرقفية الباطنة[31].



الشكل 5 التروية الشريانية الغزيرة للشرج والمستقيم

7th ، Atlas of Human Anatomy، Netter. From F. H( ) Plate 380، Elsevier ،ed. © 2018



الشكل 6 النزح الوريدي للشرج والمستقيم

7th ، Atlas of Human Anatomy، Netter. From F. H( ) Plate 381، Elsevier ،ed. © 2018

2.2.5 التعصيب:

- يقسم إلى جهازين عصبيين خارجي وداخلي (معوي) [26، 28، 30].

2.2.5.1الجهاز العصبي الخارجي أو الجهاز العصبي الذاتي:

- ويشمل التعصيب الودي مثبط للحركة والتعصيب غير ودية المحفزة للحركة التمعجية، يتبع توزعها التطور الجنيني للكولون:

1) المعي الأوسط: تتشابك الفروع الودية من T 12-6في الضفيرة المساريقية العلوية، بينما يرد التعصيب نظير الودي من العصب المبهم.

2) المعي الخلفي: يرد التعصيب الودي من L1-3 والتي تتشابك في ضفيرتين أمام الأبهر، تتشكل الضفيرة المساريقية السفلية من فروع ودية نقية من الفروع الصدرية والقطنية وتتابع بالضفيرة الخثلية العلوية عند طنف العجز ثم تنقسم إلى فرعي العصب الخثلي، ترد الفروع نظيرة الودية من الجذور العجزية s2-4 لتتصل مع العصب الخثلي على جانبي وأسفل الحوض أمام وجانبي المستقيم مشكلة الضفيرة الخثلية السفلية والتي تعطي فروعاً إلى كل من البروستات والمستقيم والمثانة والقضيب والمعصرة الشرجية الداخلية حيث تسبب الإشارات الواردة من الألياف الودية تقلص المصرة، ويتم الإحساس بالامتلاء المستقيمي عبر الألياف نظير الودية.

2.2.5.2الجهاز العصبي الداخلي أو المعوي enteric nervous system:

ويتألف من ضفيرتين:

1) أورباخ Auerbach's plexusفي الطبقة العضلية مسؤولة عن الحركة المتناسقة للأمعاء.

2) مايسنر Meissner's plexus تحت المخاطية والتي تنظم الإفراز والامتصاص والتروية الدموية.

2.2.6 لمحة فيزيولوجية:

الوظيفة الأساسية للكولون هي الامتصاص، الإفراز، الحركة، والهضم داخل اللمعة. يعمل المستقيم على تجميع البراز الذي تم إنتاجه في الكولون ويساعد على توقيت التبرز في الوقت الملائم. يستطيع المستقيم عادة خزن 200–250 مل من الفضلات، وقابل للتوسع محيطيا لاحتوائها ويتمتع بفعالية تقلصية عضلية ضئيلة، وتؤمن المعصرة الشرجية الباطنة 80% من ضغط الراحة الشرجية، وبالتالي مقاومة مرور كل من الغاز والمخاط عبر القناة الشرجية.

تتجمع معظم كمية الغازات الكولونية من ابتلاع الهواء مع الوجبات والمتشكل بسبب الفلورا المعوية، كمية قليلة من الغاز تمتص عبر الجدار المعوي، بينما الكمية الأكبر تخرج عبر الشرج وتقدر ب 400–1200مل في اليوم، حيث يشكل النتروجين المكون الأكبر للغازات الكولونية. قد يزيد انتاج الغاز في حالات سوء الامتصاص وفي حالات فرط نمو البكتريا المعوية وعند المرضى الذين يعانون من آلام البطن التشنجية[26، 31].

يتطور منعكس مستقيمي–شرجي sampling reflux(منعكس الإعتيان) بتوسع المستقيم وتحريض ارتخاء المعصرة الباطنة، يتطور هذا المنعكس عبر جدار القناة الشرجية. ويمكن سبر هذا المنعكس في المنطقة الانتقالية وجلد القناة الشرجية الغنية بالتعصيب الحسي لتحديد فعالية الإستمساك الشرجي. يتطور هذا المنعكس بشكل متكرر خلال اليوم لتحقيق الإستمساك كما يعد المرحلة الأولية من الإطراح.

تؤمن الحركة التقبضية الطوعية –المتولدة بفعالية المعصرة الشرجية الظاهرة والعانية العصعصية وعضلات قاع الحوض– السيطرة التامة على محتويات المستقيم، حيث تبقى عضلات قاع الحوض فعالة بشكل مستمر حتى أثناء النوم لتأمين الإستمساك، والذي يعد سلوكاً مكتسباً يتطور لدى الأطفال بعمر 1–2سنة لتحقيق السيطرة. يمكن تعريف السلس (لا استمساك) بأنه فقدان القدرة على السيطرة على مرور محتويات المستقيم من غاز وسوائل وفضلات صلبة في أوقات غير مقبولة اجتماعيا أو حال عدم وجود مكان مخصص للإفراغ. تردد السلس متباين وله درجات مختلفة وقد يتضمن أحد أو كل المحتويات من الفضلات (غاز وسوائل...)(20).

2.2.7 الامتصاص والإفراز:

يعتبر الكولون عضواً امتصاصياً بشكل أساسي وأعظم ما يكون في الأجزاء القريبة من الكولون حيث يمتص 90%من الماء والشوارد، كما يمتص بعض العناصر الغذائية كالغلوكوز والأحماض الأمينية والدسمة والفيتامينات مثل فيتامين ك، حيث يصل إلى الكولون حوالي 1–2لتر من السوائل، وحوالي 250 ميكرو مكافئ من الصوديوم، ويتم امتصاص الماء بشكل سلبي والصوديوم بشكل فعال.

يتشكل البراز الطبيعي من 70%ماء و30%مواد صلبة نصفها بكتريا والنصف الآخر من بقايا الطعام والظهارة المتوسفة، يتخمر النشاء الذي يصل للكولون بفعل الجراثيم ليشكل أحماضاً دسمة قصيرة السلسة، ذات الأهميةً البالغة للجسم ولتغذية خلايا الكولون.

يتم امتصاص الجزء المتبقي من الأحماض الصفراوية التي تصل للكولون بشكل سلبي باعتبار الكولون جزء من الدورة الدموية المعوي الكبدية، والكمية الباقية تستقلبها البكتريا إلى يوروبيلين الذي يطرح مع البول وستيروكوبيلين التي تعطي البراز لونه البني. يفرز الكولون عدداً من الشوارد والمعادن كالهدروجين والبيكربونات والكلوريد والبوتاسيوم ويعمل مع باقي الأعضاء في تنظيم كمياتها في الجسم. كما يتم إفراز المخاط من الخلايا الكاسية عبر تنبيه من الأعصاب الحوضية[31].

2.2.8 النبيت الجرثومي:

يبدأ النبيت الجرثومي بالتشكل بعد الولادة مباشرة خلال التعرض لجراثيم المهبل، وخلال الأشهر الأولى (3–6 أشهر) يصبح أقرب إلى ما هو عند البالغ، وتشكل الجراثيم اللاهوائية معظمها، وتعتبر العصوانيات الأكثر انتشاراً وخاصة العصوانية الهشة. تشكل الاشريكية الكولونية الجراثيم الهوائية الأكثر انتشاراً.

يمكن تلخيص أهمية النبيت الجرثومي المعوي[31] في:

1- هضم وامتصاص الجزيئات المعقدة.

2- حماية الكولون من غزو الجراثيم غير المتعايشة.

3- تطوير الجهاز المناعي المخاطي.

4- تشكيل الأحماض الدسمة قصيرة السلسلة (حمض الأسيتيك وحمض الزبدة والبروبيونيك) وهي الغذاء الأساسي للغشاء المخاطي للكولون من تخمير الكربوهيدرات.

5- إنتاج فيتامينات مثلK،.B12 .

6- يعتمد الدوران المعوي الكبدي على إنزيمات النبيت المعوية في امتصاص وتفكيك الأحماض الصفراوية.

3 الفصل الثاني: لمحة عامة عن المفاغرات الكولونية المستقيمية:

3.1 مقدمة:

المفاغرة هي اتصال يتم بين جوفين، حيث يتم إجراء المفاغرات المعوية عند بتر جزء من الأمعاء لإعادة استمرارية الأنبوب الهضمي. إن مستوى المفاغرة يحدد عدداً من الميزات التي ترتبط بمعدلات مختلفة من المراضة والوفيات أحياناً.

تحمل المفاغرات الكولونية المستقيمية تحدياً خاصاً باعتبار الموقع التشريحي والصعوبات التقنية في الحوض والحمل الجرثومي وطبيعة الفضلات التي تمر عبرها، وبالتالي تحمل معدلات أعلى من الاختلاطات. تمت دراسة هذه الاختلاطات وتصنيفها عبر الزمن، كما تم تحديد عوامل الخطورة المرتبطة بها وتطوير العديد من التقنيات لتفادي حدوثها، مما يساعد في الحد من زيادة المراضة والوفيات والتكاليف الطبية المصاحبة.

يبدأ تحلل الكولاجين بين اليوم الثالث والخامس من العمل الجراحي بفعل البلاعم، وتصل المفاغرة إلى أضعف قوتها في اليوم السابع، وبالتالي يحدث التسريب غالباً في الأسبوع الأول، وخاصة بين اليوم الرابع والخامس. قد يحدث التسريب المبكر بسبب فشل تقني في إنجاز المفاغرة، بينما قد يتأخر تشخيص التسريب المتأخر حتى أسابيع[32].

وتتراوح خطورة حدوث التسريب بين3-27%[33] ويعود هذه المجال الواسع لاختلاف بيئات وشروط وظروف الدراسات عبر الزمن. تشير التقارير الحديثة لانخفاض بسيط في حدوث التسريب مع تطوير التقنيات الجراحية وتقدم النظريات العلمية، لكن أغلب التقارير تشير لنسبة تتراوح بين 2-

20%[34، 35] وعند الحديث عن سرطان المستقيم تصبح نسبة التسريب 3–19% ومعدل الوفيات 1.7–16.4% [36].

وتذكر الأدبيات أن نسبة التسريب من المفاغرات الكولونية– الكولونية 0–2% و الدقاقية الكولونية 0.02–4% وتزداد نسبة التسريب بحال تمت المفاغرة على المستقيم أو الشرج لتشكل حوالي (75% من مجموع التسريب) مع معدل الوفيات 2–16% والمراضة 20–35%[37].

وفي دراسة حديثة عام 2024 بلغت نسبة التسريب من الكولون الأيمن 1–8% والكولون الأيسر 8%، والمستقيم 20% مع نسبة عالية من المراضة أكثر من 16% في مفاغرات المستقيم (45).

رغم التقنيات الجراحية الحديثة للتقليل من التسريب والتحسينات المتبعة قبل الجراحة، إلا أن مضاعفات المفاغرات لا تزال مستمرة، مما يؤدي إلى ارتفاع المراضة والوفيات المرتبطة بها. لهذا السبب، لجأ الجراحون إلى بعض الأساليب الوقائية مثل الخيوط عالية الجودة، والمفاغرات الخالية من الشد، وإجراءات التحويل البرازي، الذي قد يحمل خطورة إضافية، حيث يؤدي إخراج الستوما وإغلاقها إلى مجموعة من المضاعفات مع ارتفاع نسبة الوفيات[38].

عند حدوث التسريب، يمكن البدء بتحسين الحالة العامة للمريض وقد نلجأ إلى استئصال المفاغرة أو إعادتها أو إخراج فغرة مؤقتة أو دائمة.

يعتبر التسريب عامل خطر مستقلِ للنكس الموضعي والوفاة بسبب السرطان، رغم أن هذا الموضوع لا يزال محل جد جدل[39]. لذلك، فإن الوقاية تلعب دورًا مهمًا في تقليل المراضة والوفيات والحد من النكس في حالات السرطان. وقد فكر الجراحون في عدة عوامل تؤدي إلى التسريب بغية

تفاديها أو عكسها، مع وجود بعض العوامل التي لا يمكن تغييرها، مثل العمر المتقدم، والمرض الأساسي، والأمراض المشاركة، والمرضى الحرجين.

إن التفكير على المستوى الجزيئي يساعد الأطباء الجراحين في وضع استراتيجيات شاملة لمواجهة المشاكل التي تواجههم في رعاية المرضى. على سبيل المثال، يمكن أن تعطي السيتوكينات الالتهابية قيمة تنبؤية للتسريب مثل ارتفاع TNFα و IL-6 كمؤشر مبكر على التسريب كما يمكن التفكير بها من زاوية وقائية وعلاجية عند الاستفادة من فعالية السيتوكينات المضادة للالتهاب مثل IL-10و IL-4 الموجود في البلازما الغنية بالصفيحات الدموية[40].

3.2 التعريف:

- بشكل عام لا يوجد تعريف موحد للتسريب من المفاغرة، حيث لم يتفق الباحثون على تعريف جامع بسبب الاختلاف في توصيف التسريب ومدة حدوثه واختلاف مستوى المفاغرة، حيث قد يكون التسريب مع عيب صغير دون تسريب الهواء والسوائل أو مع عيب كبير مع أو دون تشكيل خراج، فلغمون أو التهاب بريتوان[41].

3.2.1 التسريب من المفاغرة anastomotic leakage (AL):

وهو المصطلح الأشيع لوصف فشل المفاغرة ويمكن اصطلاح تعابير أخرى مثل: تفزر، فشل، تمزق، عيب، انفصال، وبالمجمل هو انفصال بين مكان اتصال الأعضاء المجوفة مع أو بدون تسرب نشط لمحتويات اللمعة، ويحتمل طيف واسع من الشدة السريرية من تسريب صغير محصور بدون أعراض سريرية إلى تلوث صفاقي كبير وإنتان دم وفشل أعضاء وحيد أو متعدد.

3.2.2 مجموعة دراسة العدوى الجراحية في المملكة المتحدة SISG عام1991:

بأنه تسرب المحتويات اللمعة من وصلة جراحية بين اثنين من الأحشاء المجوفة. وقد تظهر المحتويات إما من خلال الجرح أو المنزح الجراحي، أو تجمع بالقرب من المفاغرة، وتتظاهر بالحمى والخراج وتسمم الدم واضطراب التمثيل الغذائي و/ أو فشل الأعضاء المتعددة. يمكن اكتشاف تسرب محتويات اللمعة من موقع مفاغرة إلى منطقة محلية مجاورة عن طريق التصوير، ويسمى التسريب عند غياب الأعراض والعلامات السريرية بالتسريب تحت السريري[42، 43] .

3.2.3 تعريف مجموعة الدراسة الدولية لسرطان المستقيم ISREC 2010:

وهو عيب في الجدار المعوي في موقع المفاغرة إن كانت خط الدباسة أو الخياطة للخزان المستقيمي الجديد مسبباً اتصالاً بين اللمعة الداخلية والأحياز خارج اللمعة[44].

3.2.4 تعريف Helsdingin2020 :

خلل في سلامة جدار الأمعاء عند منطقة التوصيل أو وجود خراج بالقرب منه، مما يشير إلى وجود اتصال بين التجاويف الداخلية والخارجية[45]

3.3 قياس شدة التسريب:

استخدمت العديد من الأدوات لتقييم حدة التسريب ونماذج التشخيص: من تسريب صغير، تحت سريري، تسريب محتوى، إنتان صاعق إلى فشل أعضاء متعدد.

بعض الدراسات ميزت بين نوعين من التسريب السريري وتحت السريري أو التسريب الكبير و الصغير وصاغوا تعريفاً للتسريب بمعايير سريرية وشعاعية[44، 46].

3.3.1 ISREC CLASSIFICATION 2010 [41]

يقسم التسريب لـ ثلاث درجات (A،B و C)تبعا للتدبير السريري، حيث يتوافق تسريب من النوع Aمع تسرب شعاعي غير مرتبط بأعراض سريرية ولا يتطلب أي إجراء تدخلي، النوع B هو تسريب يتطلب تدخلاً نشطًا دون الحاجة إلى إعادة العملية (المضادات الحيوية أو الإجراءات الإشعاعية أو التنظيرية) والنوع C هي تسريب شديد تتطلب إعادة العملية.

3.3.2 Clavien-Dindo (CD)2004:

وهو تصنيف معياري يستخدم لتقييم المضاعفات الجراحية بناءً على التدخلات العلاجية المطلوبة لمعالجتها. يهدف هذا النظام إلى تقديم تقييم موضوعي وقابل للتكرار للمضاعفات، مما يساعد في تحسين جودة الرعاية الطبية. يتكون النظام من 5 **درجات رئيسية[47]**:

- **الدرجة** :I انحراف بسيط عن المسار الطبيعي بعد الجراحة، لا يتطلب علاجًا دوائيًا أو تدخلًا جراحيًا.
- **الدرجة** :II يتطلب علاجًا دوائيًا مثل المضادات الحيوية أو نقل الدم.
- **الدرجة** :III يتطلب تدخلًا جراحيًا أو تنظيريًا أو إشعاعيًّا(a دون أو b مع) التخدير العام.
- **الدرجة** :IV مضاعفات تهدد الحياة وتتطلب العناية المركزة مع فشل أعضاء (a وحيد أو و b متعدد).
- **الدرجة** :V وفاة المريض.

يُستخدم هذا التصنيف على نطاق واسع في الأبحاث الطبية والتقارير السريرية لتقييم نتائج العمليات الجراحية وتحسين معايير السلامة وهو غير نوعي للتسريب من المفاغرات لكنه يقيم الحالة السريرية والاختلاطات بعد الجراحة.

قد يعبر عن التسريب بأن يكون صغيراً أو كبيراً، سريرياً أو شعاعياً، سريرياً أو تحت سريري، موضع أو معمم، مبكر بين اليوم الأول واليوم الرابع عشر، أو متأخر بعد ثلاثون يوماً من الجراحة أو بعد التخرج.[48]

3.4 الأنظمة التنبؤية لتشخيص التسريب من المفاغرة:

أنظمة التقييم المبكر هي أدوات تكميلية تهدف إلى تقييم المخاطر قبل الجراحة وأثنائها، حيث أن القدرة على تحديد المرضى المعرضين لمخاطر عالية قبل الجراحة تُسهّل اتخاذ القرارات في الوقت المناسب، بما في ذلك استخدام استراتيجيات وقائية مثل إنشاء فغرة أو مراقبة دقيقة بعد الجراح. يُبرز هذا الدور التكميلي قدرة المقاييس على تحسين النتائج الجراحية وتقليل عبء التسرب التفاغري من خلال التدخل المبكر، صنف الجراحون العديد من المقاييس للتنبؤ المبكر في حدوث التسريب من خلال تحديد عوامل الخطورة المرتبطة بحدوث التسريب، ومنها:

3.4.1 Dutch leakage (DULK) score، and the modified version 2015:

هو أداة تقييم معيارية بعد الجراحة تُستخدم لتشخيص تسريب المفاغرة. يتميز هذا النظام بقدرته العالية على الكشف المبكر عن التسريب، لكنه معقد نسبيًا بسبب المتغيرات الكثيرة التي يعتمد عليها. لذلك تم تعديله وتقليل المتغيرات بالاعتماد على التحليل اللوجستي متعدد المتغيرات، ويتألف من أعراض وعلامات بعد الجراحة والتحاليل المخبرية البروتين الارتكاسي C والكرياتينين والتغذية الوريدية. الدرجة أكبر من 3 كانت معيارًا جيدًا للتشخيص المبكر لـ AL بحساسية 91.7٪ ونوعية 55.7٪ وقد خفض استخدامه الوفيات من 39% إلى 24%[49].

3.4.2 prognostic colorectal leakage(PROCOLE) score2022:

وهي أداة تنبؤية خاصة بجراحات سرطان القولون والمستقيم، ويشمل:

a) خصائص المريض (العمر، الجنس، الدرجة حسب جمعية المخدرين الأمريكيين(ASA)).
b) الأمراض المصاحبة (السكري، أمراض القلب والأوعية الدموية).
c) العوامل الجراحية (مدة العملية، الجراحة الطارئة).
d) خصائص الورم (مرحلة العقد اللمفاوية، العلاج قبل الجراحة).

وأظهرت الدراسات أنه يتمتع بدقة عالية في التنبؤ، حيث حقق مساحة تحت المنحنى (AUC) بقيمة 0.82، مما يجعله أداة فعالة لاتخاذ القرارات الجراحية[50].

3.4.3 Colon leakage (CLS) and the modified version(m-CLS)2019:

تم تطوير نظام تقييم تسريب القولون كأداة سريرية لتوقع حدوث تسريب المفاغرة لدى المرضى الذين يخضعون لجراحة القولون المستقيمي. يعتمد على مجموعة من المتغيرات السريرية مثل عمر المريض، الحالة الغذائية قبل الجراحة، وجود أمراض مصاحبة، التقنية الجراحية المستخدمة، وتتراوح النقاط بين 0–43 وله قيمة تنبؤية فعالة في اختيار الإجراء الأنسب للوقاية من التسريب، لاحقًا، تم تقديم **الإصدار المعدل** الذي عزز الدقة في التنبؤ من خلال تحسين اختيار المتغيرات. أثبتت الدراسات أن الإصدار المعدل يوفر قدرة تنبؤية أعلى مقارنة بالإصدار الأصلي[33, 51].

3.4.4 REctal Anastomotic Leak(REAL score)2019:

تعطى نقطة لكل من الجنس الذكر ومعدل كتلة الجسم وبعد الورم عن الشرج ومضاعفات خلال الجراحة وعدم إخراج ستوما، فإذا كان المجموع 4–5 نقاط ينصح بشدة بإخراج فغر تحويلي. هذا النموذج بحساسية تصل إلى 79.1 %في تحديد المرضى المعرضين لخطر التسريب، مما يجعله أداة مفيدة في اتخاذ القرارات الجراحية[52].

3.4.5 The Clinical Framework–Anastomotic Leakage Prediction Score (CF–ALPS) Score 2025:

يعطى نقطة لكل من الذكر ومعدل كتلة الجسم اكبر من 30 والعلاج المساعد الجديد و ASA>3k وبعد الورم عن الشرج اقل من 5سم ونزف اكثر من 500مل ومدة جراحة أطول من 4 ساعات وارتفاع ال CRP في اليوم الثالث بعد الجراحة وعلامتان على إيجابية التصوير بالفلوريسنت .أظهرت الدراسات فعالية هذا النظام في تحديد المرضى الأكثر عرضة لخطر التسريب وتوجيه الرعاية المناسبة لهم بعد الجراحة[53].

3.5 الأعراض والعلامات السريرية للتسريب:

تتراوح من لا أعراض إلى أعراض قليلة إلى إمراضية ووفيات عالية بسب إنتان الصفاق والخراجات الحوضية والبطنية.

3.5.1 الأعراض والعلامات:

الحمى، الألم البطني، العلامات الإلتهابية بين اليوم الخامس والسابع بعد الجراحة، النز القيحي أو البرازي من المفجر أو الجرح، علامات التهاب بريتوان، تشكل ناسور (جلدي أو مهبلي أو معوي، خروج القيح من لمستقيم.

3.5.2 الفحص السريري الموضعي:

علامات انسداد معوي، تمدد البطن، تفزر جرح، دفاع بطني، تفزر المفاغرة بالجس الإصبعي.

3.5.3 تطور الحالة:

تتدهور بعض الحالات السريرية بالتدريج إلى: تسرع تنفس، شح الصادر البولي، تغير الحالة الذهنية (هياج أو خمول)، حالة انتانية، اختلاطات قلبية (تسرع النبض، الرجفان الأذيني)، فشل الأعضاء الوحيد أو المتعدد.

3.6 الدراسة التشخيصية للتسريب

3.6.1 المشعرات الكيمياء الحيوية:

تفيد في الكشف عن التسريب:

1. تدهور وظائف الكلية البولة والكرياتينين.
2. إرتفاع تعداد الكريات البيض والعدلات.
3. إرتفاع البروتين الارتكاسي C (حساسية80% ونوعية 84%)[54]، ويعتبر استخدام البروتين المتفاعل C وزيادة عدد الكريات البيضاء، مناسباً في تقصي التسريب[55].
4. إرتفاع البروكالسيتونين (حساسية 100% ونوعية 83%).

3.6.2 الدراسة الشعاعية:

1- يفيد الطبقي المحوري في استكشاف وجود تجمعات للسوائل في المنطقة حول المفاغرة أو حول الكولون أو في البريتوان.

2- عند صعوبة الكشف يمكن الاستعانة بالطبقي المحوري مع التباين (الوريدي أو الفموي أو عبر الرحضة الشرجية).

3– التنظير الداخلي تنظير السين والمستقيم أو تنظير المستقيم.

4– استخدام الصورة البسيطة مع أو بدون التباين.

5– الرحضة الظليلة.

6– التنظير المفلور.

7– الرنين المغناطيسي.

8– التصوير البوزيتروني.

3.6.3 الموجودات الشعاعية:

إن تجمع السوائل أو الخراجات جانب المفاغرة من أكثر الموجودات التي تدل على حدوث التسريب، ونزح المادة الظليلة خارج اللمعة ووجود الهواء أو السوائل حول المفاغرة أو في جوف البريتوان، وقد عرف الهواء الحر في التصوير المقطعي المحوسب على أنه تسريب من المفاغرة يعتمد على عدد الأيام بعد الجراحة وما إذا كانت العملية قد أجريت بالفتح أو بالمنظار. لا يزال الخراج غير القريب من المفاغرة موضوعًا للنقاش؛ كما وصفت الدراسات السابقة أيضًا عدم وضوح علاقة خراجات الحوض مع التسريب من المفاغرة الكولونية المستقيمية.

يمكن عبر الوسائل الشعاعية تشخيص تفزر المفاغرة وتمزق خط الدباسة وعيوب المفاغرة وتشكل النواسير بما فيها المستقيمية الجلدية أو المهبلية.

3.7 الأسباب المرضية والجراحية لإجراء المفاغرات الكولونية المستقيمية:

يتم استئصال السين والمستقيم أو جزء منه وتنفيذ المفاغرات الكولونية المستقيمية لأسباب وإمراضيات متعددة:

3.7.1 الآفات الورمية في الوصل السيني المستقيمي والمستقيم:

وتقسم إلى الأورام البدئية أو الثانوية من ارتشاح مجاورات المستقيم مثل أورام الرحم وعنق الرحم أو أورام المثانة. يتم استئصال الورم مع هوامش أمان فوق وتحت الورم حتى 5سم، في الأورام المستقيمية المنخفضة يمكن القبول بهوامش أمان حتى 2سم وفي بعض الدراسات حتى 1سم. مما يزيد تقنياً من صعوبة إجراء المفاغرة في الحوض الضيق.

3.7.2 الأمراض الأخرى غير الورمية:

مثل داء الرتوج، التهاب الكولون الإقفاري، انفتال الأمعاء، إنثقاب الأمعاء، النزف غير المسيطر عليه بسبب البوليبات أو التشوهات الوعائية، المتلازمات البوليبية، وأمراض الأمعاء الإلتهابية، و الاختلاطات الناتجة عن تشعيع الحوض مثل التضيق والنواسير.

3.7.3 الأسباب الرضية طبية المنشأ أو الرضوض الخارجية:

بغض النظر عن سبب الاستئصال فإن عناية الجراح تتركز باستعادة اتصال الأنبوب الهضمي مع أقل معدل من المراضة، مما أدى إلى تطوير العديد من النماذج والمقاربات الجراحية الغازية وصغرية البضع Minimal Invasive لإتمام هذا الهدف، وسننوه في هذا الفصل إلى هذه المقاربات وعلاقتها مع حدوث التسريب من المفاغرة.

3.8 الآلية المرضية لشفاء المفاغرة:

وهي مجموعة من العمليات المعقدة التي تقسم إجماليا إلى ثلاثة أطوار لكل منها مراحل متعددة متعاقبة تتتالى بعد استيفاء بعض الشروط المحلية[56]:

3.8.1 المرحلة الإلتهابية:

تبدأ خلال الأسبوع الأول وتمتد من 0-4 يوم، وتتكون من الإرقاء وتجمع الصفيحات بعلقة وإفراز عوامل النمو التي تجذب وتفعل الخلايا الإلتهابية عن طريق إطلاق السيروتونين والهيستامين، وهي عوامل نشطة بيولوجيًا تزيد من نفاذية الشعيرات الدموية مما يسمح بوصول خلايا التهابية أكبر كالبلاعم ليتم إزالة الحطام الخلوي وإطلاق وسائط التهابية متعددة مثل البروستاغلاندين. ثم تتولى البلاعم بعد اليوم الرابع عمل الصفيحات بالتنظيف وتعديل التليف وتكوين الأوعية وتنتج TNFα الذي يعزز إنتاج أنزيم الكولاجيناز[57] الذي يحلل الكولاجين غير المنظم، وبالتالي تقل قوة المفاغرة بعد اليوم الرابع بسبب انحلال الفبرين وترسب الكولاجين[58]، تبدأ عملية الإلتهاب مع العدلات خلال ساعتين ثم البلاعم 72 ساعة وأخيرا اللمفاويات.

3.8.2 المرحلة التكاثرية:

تبدأ غالبا في الأسبوع الثاني من الأذية وتمتد من 3-14 يوم، وتقوم البلعميات بتطهير الجرح بشكل أكبر متبوعا بتشكيل النسيج الحبيبي والأوعية الدموية الجديدة وبناء المطرق خارج الخلوي المتعلق بالتحبب والتقلص والتظهرن.

3.8.3 مرحلة إعادة النمذجة:

حيث تبدأ بعد شهرين إلى ثلاث أشهر من الأذية وتمتد الى 180 يوم، ويتم فيها بناء الكولاجين ونسيج الندبة، حيث يتم استبدال البروتيوغليكان والفيبرونكتين بالكولاجين النوع الأول والذي يعتبر قالباً بقوة شد متزايدة ويتم تكوين الأوعية الدموية وتكاثر الخلايا وترسب المطرق خارج الخلوي.

عند تطبيق العلاج الكيماوي، يحدث نخر كبير و وذمة نسيجية بما يعنى إعاقة الشفاء الطبيعي، حيث تتداخل مع التمثيل الغذائي للخلايا وتمنع الإنقسام الخلوي وتقلل تراكم الكريات البيض وبالتالي

تقلل السيتوكينات الموضعية وتؤخر الشفاء مما يزيد من نسبة فشل المفاغرة و تمنع إنتاجTGFB1، GF1 المهمة لتكوين الكولاجين[59].

3.9 المقاربات الجراحية وأنواع المفاغرات وتعديلاتها وتقنيات إجراؤها:

ظهر مفهوم استئصال مساريقيا المستقيم التام total mesorectal excision (TME) في أواخر الثمانينات في تطور مهم لجراحة الكولون والمستقيم. اعتمد هذا المفهوم على كون العقد اللمفاوية تتوزع عشوائياً ضمن مساريقا المستقيم وأنها غير مجسوسة ولا واضحة عيانياً. وأن الأورام المستقيمية القاصية تميل للانتشار بشدة في النسيج جوار المستقيم. وقد أحدث اتباع هذا النمط من الاستئصال تحسناً في النكس الموضعي للورم من 12% إلى 6%، كما سبب تحسناً في البقيا لـ 5سنوات من 53% إلى 87% في أورام الثلثين العلويين من المستقيم[59].

يمكن إجراء استئصال المستقيم عبر:

3.9.1 مقاربات مختلفة عبر البطن(المقاربات الأمامية):

وهي المقاربات التي تعتمد على المدخل البطني فقط لاستئصال المستقيم دون شق آخر عجاني أو جانب العجز. ويمكن إجراؤها عبر الجراحة المفتوحة، التنظيرية أو بمساعدة الروبوت.

ففي الطريقة المفتوحة، يجرى شق بطني ناصف بوضعية الاضطجاع الظهري prone jack-knife (Lioyd Davis) ثم يوضع المريض في وضعية تراندلنبرغ Trendelenburg والجهة اليمنى تتجه للأسفل. ويتم سحب الأمعاء الدقيقة من التوضع الحوضي وللأيمن، ويستخدم تسليخ من الوحشي للأنسي بهدف تحرير الكولون السيني، ويجرى عبر اتباع خط تولدت Toldt. يتم تحديد الأوعية القندية اليسرى والحالب الأيسر لتجنب أذيتها. يجرى بضع البريتوان المغطي للشريان الحرقفي

الأصلي الأيسر ويمدد البضع البريتواني باتجاه الحوض وصولا إلى الحيز الغير موعى، ويجب أن يتوقف التسليخ القاصي في هذه المرحلة. يتم بضع اتصالات الكولون الأيسر الوحشية الدانية وصولا إلى الزاوية الطحالية وتحرر أيضا هذه الزاوية. وتتبع بكشف الشريان المساريقي السفلي مع إجراء سيطرة وقطع الشريان تحت منشأ الشريان الكولوني الأيسر. يمكن أن يجرى التسليخ أيضا من الأنسي للوحشي بدءً ببضع البريتوان عند قاعدة مساريقا الكولون السيني مباشرة إلى الأعلى من الطنف العجزي، ويمدد البضع للأيمن باتجاه الحيز الحوضي الخلفي الوحشي، مع ربط الشريان المساريقي السفلي عند منشأه، ثم يستمر بتسليخ الارتباطات الوحشية للكولون الأيسر باتجاه علوي وصولاً إلى الزاوية الكولونية اليسرى(الطحالية).

وتقسم حسب مستوى المفاغرة إلى:

3.9.1.1 المقاربة الأمامية العالية ***High Anterior resection:***

لاستئصال الآفات في المستقيم العلوي أو الوصل السيني المستقيمي ونهاية السين دون تحرير كامل المستقيم.

3.9.1.2المقاربة الأمامية المخفضة ***Low Anterior resection:***

كانت على مدى العقود السابقة إجراءً مفضلاً فقط لاستئصال أورام المستقيم العالية التوضع، وحاليا تستخدم أيضاً في تدبير الأورام المستقيمية منخفضة التوضع، خاصة بعد استخدام العلاج المتمم ماقبل الجراحة ما قد يضيف بعض التعقيد على الإجراء خاصة فيما يتعلق بحماية العناصر الحوضية المجاورة. حيث يجرى تسليخ المستقيم الحوضي أمامياً باتجاه البريتوان المغطي لرتج دوغلاس لدى الإناث ولفافة دونوفيلير لدى الذكور، يتابع التسليخ مع الانتباه للمجاورات (الأوعية الناقلة للنطاف لدى الذكور والمهبل لدى النساء). يجرى التسليخ خلفاً ما بين لفافة فالدير ولفافة

المستقيم مع تطبيق مبادئ استئصال المساريقا التام TME. وفي حال كون الورم شديد الانخفاض يجب أن يستمر التسليخ خلفاً وصولاً إلى العضلة رافعة الشرج. مع الحذر من أذية الأعصاب الحوضية وعلى وجه خاص العصب الخثلي العلوي حيث تمر إلى الأمام من الطنف العجزي، والأعصاب التي تمر على جدار الحوض وحشيا لتصل إلى العصب الخثلي السفلي وتشكل الضفيرة الخثلية المسؤولة عن تعصيب البروستات والأعضاء التناسلية والمثانة، فأذية هذه الأعصاب يسبب اضطراباً جنسياً وبولياً.

بعد إجراء استئصال مساريقا المستقيم التام وتحرير المستقيم ومساريقاه تحت مستوى الورم بحواف استئصال بعيدة 2سم أو أكبر حسب الإمكانية أو حواف أكبر من 0.5سم بعد العلاج المتمم قبل التداخل تعتبر مقبولة من الناحية الورمية أيضاً، وتجرى مفاغرة كولونية–مستقيمية على الجزء المتبقي من المستقيم باستخدام الخياطة اليدوية أو غالباً بتقنية الدباسة المزدوجة (Double (DST stapling technique والتي سيتم التطرق إليها لاحقاً في هذا الفصل.

3.9.1.3المقاربة الأمامية المنخفضة الممتدة:

لاستئصال آفات نهاية المستقيم القريبة من الوصل المستقيمي الشرجي، حيث يتم تحرير المستقيم حتى مستوى العضلة الرافعة للشرج، على طول المهبل لدى النساء وأقصى من البروستات والحويصلات لدى الذكور، ثم يتم إجراء مفاغرة كولونية شرجية، نهائية– نهائية يدوية أو عبر الدباسات.

تزايد في الآونة الأخيرة إتباع المقاربة التنظيرية في جراحة المستقيم بسبب تحسن النتائج بعد الجراحة على المدى القصير مع عدم وجود آثار ضارة على النتائج الورمية مقارنة مع الجراحة المفتوحة [60]. وتترافق مع رؤية أفضل لساحة الجراحة وفقدان دم أقل ورض أقل واستجابة التهابية أقل. لكنه

لم يرتبط مع معدلات أقل من حيث التسريب من المفاغرة مع معدلات مماثلة للجراحة المفتوحة[61]. وجدت بعض الدراسات أن المقاربة التنظيرية أقل اختلاطات من المفتوحة وقد تكون أقل احتمالية لإجراء تحويل برازي مؤقت، دون وجود فرق بين التنظيرية والروبوت[62] بينما وجدت دراسة دانمركية أن الجراحة التنظيرية مرتبطة بمعدل تسريب أعلى. فيما يتعلق بجراحة الكولون الأيمن، لا فرق بين الروبوت والتنظير في معدل التسريب[63].

لا فرق في معدل التسرب بين الجراحتين المفتوحة والتنظيرية في جراحة السين الانتخابية والإسعافية لإلتهاب الرتوج. أثبتت التجارب أن معدلات التسريب بين هذه المقاربات كانت متماثلة إلى حد ما، كما في تجربة ROLARR trial حيث لم يثبت الفرق بين المقاربتين حول التسريب لجراحة المستقيم.

لصعوبة المناورة في وضع المقاربة التنظيرية نحتاج أحياناً لاستخدام أكثر من دباسة خطية لقطع المستقيم وقد أشارت العديد من الدراسات علاقة هذا الأمر بزيادة معدل التسريب حيث أشارت الدراسات أنه يرتبط مع عدد الدباسات أكثر من ثلاثة[64]، بينما في أخرى لم تكن ذات أهمية إحصائية[65].

3.9.2 المقاربات المختلفة عبر الشرج:

3.9.2.1 استئصال التام لمساريقا المستقيم عبر الشرج 2021 [66]:

ولا ينصح بإجراء Trans-anal Total Mesorectal Excision(TaTME) إلا ضمن مراكز عالية التخصص مع خبرة عالية بـ TME ولدى مرضى منتخبين، ففي الإجراء الهجين نحتاج إلى فريقين جراحيين الأول يعمل عبر الشرج والآخر عبر البطن يعملان بشكل متزامن، أو تجرى بفريق طبي وحيد حيث تجرى الجراحة على التوالي، حيث يتم في المرحلة البطنية ربط الأوعية المساريقية

وتحرير الزاوية الطحالية للكولون وإنهاء المراحل العلوية من TME والتي لا يمكن الوصول إليها عبر الشرج.

وتم التحقق من فعاليتها وسلامتها في استئصال الأورام المستقيمية المنخفضة خاصة في المرضى الذكور والحوض الضيق وأمراض السمنة، ووجد أن معدلات التسريب أقل، لكنها لا زالت بحاجة للتقييم[67]. يتم إعادة اتصال الأنبوب الهضمي إما بالخياطة اليدوية كولونية شرجية أو استئصال المستقيم عبر الشرج مع المفاغرة وحيدة الدباسة (TTSS) Trans-Anal Transaction And Single Stapledوالتي وجدت أنها أقل من حيث معدلات تسريب من التقنية ثنائية الدباسة المعروفة[68، 69]. وقارنت الدراسات TaTME مع الجراحة التنظيرية ولم تجد فرقاً إحصائياً هاماً بين المقاربتين رغم وجود معدل تسريب 2% مقارنة مع 10% في فئة التنظير[70].

3.9.2.2 TaTME VS TTSS:

وفقاً لسبينيللي كان لـ TTSS لها ميزات أكبر [71] ، الأولى أن القطبة الصارة الأولى تنفذ فور فصل المستقيم ومساريقاه عن أرضية الحوض مما يسهل إعداد الجيب ويقلل أذيات الأعضاء المجاورة، وعند استئصال المستقيم فإنه يحرر بالكامل، وتساعد الأدوات البطنية في سحبه عبر اللمعة، جذمور المستقيم تحت القطع قد حرر بالكامل عن أرضية الحوض قبل القطع. مما يسهل إجراء القطبة الصارة الثانية دون مناورات إضافية.

وقد بينت عدة دراسات مراجعة منهجية عدم وجود فرق هام ما بين الاستئصال TME بالتنظير أو الجراحة المفتوحة خلال المتابعة القريبة والبعيدة، ولكن أظهر البعض الآخر نتائج أفضل للجراحة التنظيرية بالمقارنة مع المفتوحة خاصة في الأورام من المرحلة III. لم يتم حتى الآن تحديد الأسباب الدقيقة لزيادة معدلات البقيا باستخدام التنظير، وقد اقترح أثر الاستجابة المناعية الالتهابية الذاتية

كسبب مهم، إذ تنخفض المشعرات الالتهابية الجهازية مثل عامل النخر الورمي TNF-α والانترلوكينات IL1-6.

3.10شكل المفاغرة:

تعتبر عملية الاستئصال الأمامي المنخفض مع TME معيارية لعلاج أورام وسط المستقيم، لكن نسبة معتبرة من المرضى تعاني من اختلاطات أهمها التسريب وسوء الوظيفة الكولونية.

3.10.1المفاغرة النهائية - النهائية:

أكثر المفاغرات شيوعاً، وتسمى المفاغرة المستقيمة أو المباشرة. وعادة ما يتم إجراء التوصيل بالمفاغرة نهائية – نهائية دون المساس بالوظيفة بشكل كبير، لكنها ترتبط مع معدل تبرز أعلى (متلازمة الاستئصال المنخفض)[72]. وبالتالي تم البحث عن تعديلات لتحسين نوعية الحياة لتشكيل خزان مستقيمي جديد:

3.10.1.1 تصنيع الخزان:

بأشكال مختلفة مثل الجيب بشكل حرف S اوW والأكثر استخداماً بشكل حرفJ (CJP) حيث يتم إجراءه بثني الكولون على نفسه وإجراء خزان بطول 6سم ثم إعادة مفاغرته من قمة الثنية إلى القطعة البعيدة من المستقيم. تترافق مع وجود مشكلة أن الحوض الضيق قد لا يستوعب حجم هذا الخزان، وأشارت الدراسات أن الفروق الوظيفية تزداد وضوحاً لصالح CJP في حال كانت المفاغرة أقل من 8 سم وخاصة في حال أقل أو يساوي 4.

3.10.1.2 تصنيع الكولون العرضية (TCP):

لاستعادة حجم المستقيم عبر إجراء شق طولي بطول 8سم فوق نهاية القطع ب4سم وإغلاق هذا الشق بشكل مستعرض، لكن الكثير من التقارير أشارت إلى إرتفاع معدل التسريب والاختلاطات مع معدلات مماثلة من حيث وظيفة الكولون[72].

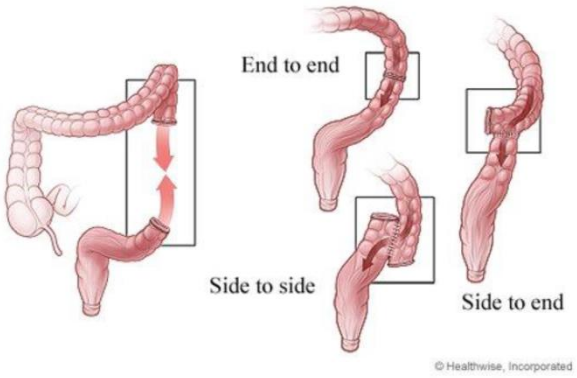
3.10.2المفاغرة الجانبية - النهائية:

يعتقد أنها تحسن وظيفة التبرز بعد الجراحة مع الأخذ بعين الاعتبار ترك الطرف الأعور قصيراً نسبيا (2–3سم) خوفاً من تراكم البراز. في محاولة لتجنب تقاطع خطوط الدباسة، أظهرت دراسات تحليل التلوي أن المفاغرة الجانبية النهائية side-to-end(SEA) تقلل التسريب بمقارنة مع المفاغرة النهائية – النهائية [73].

و كانت النتائج الوظيفية للمفاغرة الجانبية SEA أفضل وأقل معدل تسريب وأقل إمراضية و وفيات خلال 30يوم من CJP، لكن في دراسات أخرى كانت النتائج متماثلة[74].

و في دراسة K´ av´ asi وزملاؤه لم يكن هنالك فرق بين تصنيع جيب بشكل حرف J وبين المفاغرة النهائية– النهائية من حيث التسريب أو من الناحية الوظيفية أو الوفيات خلال 12 شهر مع معدلات أفضل من حيث العلوص، وكانت هذه النتيجة مشابهة عند المقارنة مع المفاغرات الجانبية [68، 69]. في دراسات أخرى وجدت أن معدل التسريب في EEA أقل من SEA وأعلى معدل شفاء عفوي للتسريب في حال حدوثه. كما أظهرت الدراسات بين الأشكال المختلفة للمفاغرات الكولونية المستقيمية من الناحية الوظيفية والمضاعفات، ووجدت أن المقاربات لتصنيع الجيب المستقيمي وتقنية المفاغرة جانب إلى نهاية SEA أفضل وظيفياً، وفي دراسات أخرى كانت النتائج متقاربة.

لم يثبت التفوق طويل الأمد للتقنيات التي تعتمد على تصنيع خزان على التوصيل المباشر المستقيم straight عدا عن أنها صعبة الإجراء في الحوض الضيق كما في الذكور البدينين[75].



أنواع المفاغرات (WWW.healthwise.org)

3.11تكنيك المفاغرة:

يمكن إعادة اتصال الأنبوب الهضمي عبر الخياطة اليدوية أو عبر أجهزة الدباسة. وتختلف طريقة وتكنيك إتمام المفاغرة حسب مستوى المفاغرة وخبرة الجراح وتفضيلاته وحسب وجود حماية أو لا.

3.11.1المفاغرة بالخياطة اليدوية:

3.11.1.1 عبر البطن :

وقد يتم إنجاز المفاغرة عندما تكون عالية وسهلة الإجراء عبر البطن، وذلك عبر غرز متقطعة أو متواصلة بطبقة واحدة أو طبقتين من الغرز. وقد يتم استخدم خيوط قابلة أو غير قابلة للامتصاص. وقد تكون بشكل المفاغرة النهائية– النهائية أو النهائية –الجانبية عبر البطن. ولم يثبت أي فروق من حيث حدوث التسريب بين أساليب المفاغرة اليدوية المختلفة.

3.11.1.2 عبر الشرج:

تتم في مقاربة عبر العجان حيث يتم التسليخ بين المعصرات، أو عندما لا يمكن إجراء القطبة الصارة وتقريب الحواف حيث يتم اخذ قطب فايكريل 0.2 كامل السماكة من العضلة المعصرة الباطنة مع كامل سماكة فوهة الكولون في أربعة أرباع ثم يتم إكمال المفاغرة بقطب بينية أخرى، وهي أقل قوة من المفاغرة عبر الدباسة.

3.11.2المفاغرة باستخدام الدباسة:

3.11.2.1 تقنية الدباسة المفردة (SST):

مقاربة عبر الشرج: TATME تحقق رؤية جيدة ومناورة أفضل في الحوض الضيق ومرضى البدانة وتحقق مزايا ورمية أفضل وحماية للأعصاب الذاتية وخاصة في الجراحة الروبوتية لسهولة الوصول والرؤية في الحوض الضيق. مفاغرة SST كما أوردها Penna وزملاؤه 2016[76] لإغلاق جذمور المستقيم عبر قطبة صارة عبر الشرج ثم إطلاق الدباسة الدائري لإنجاز المفاغرة أي يتم إجراء قطبتين صارتين الأولى على جذمور المستقيم من جهة، وعلى النهاية القريبة للكولون من جهة أخرى، قبل إطلاق الدباسة الدائري، وتحقق هذه التقنية عدم تقاطع خطوط الدباسة وعدم تشكل أذني الكلب المرتبطتين بحدوث التسريب.

3.11.2.2 تقنية الدباسة المفردة الفائقة:

يمكن إجراء المفاغرة في الأورام أقل من 2سم عن الوصل الشرجي المستقيمي، ومازالت نتيجة الدراسة المضبوطة المعشاة لمقارنتها مع المفاغرة اليدوية قيد الانتظار (trial ID: UMIN000047818)

3.11.2.3 تقنية الدباسة المزدوجة:

أول من وصفها كوهين[77] 1983 حيث تمكن من إجراء مفاغرة سريعة وآمنة وموثوقة، و ساعدت هذه التقنية على الحفاظ على الشرج لدى المرضى في سرطان الكولون. فبعد تحرير المستقيم عن العجز والأربطة الجانبية، يتم تحرير الكولون القريب وتحديد الطول المناسب لإنجاز مفاغرة خالية من الشد، وفي حال الحاجة للمزيد من الطول نجري تحرير للزاوية الطحالية للكولون، إن ربط الوريد المساريقي السفلي العالي يضيف طولا إضافيا ويساعد أكثر على تحرير الكولون.

يتم تنظيف الشحم عن جدار المستقيم ثم يتم تطبيق ستابلر خطي لقطع المستقيم من نوع TA أو دباسة منحنية أو GIA بحال الجراحة التنظيرية. ثم باستخدام الدباسة الحلقية C-EEA يتم إنجاز المفاغرة في عمق الحوض بشكل مفاغرة نهائية –نهائية أو جانبية –نهائية مع ترك جذمور أعور بطول بين 1–5سم، مع الحذر من اشتمال العضلة الرافعة للشرج أو جدار المهبل مع عضة الدباسة، بعد إنجاز المفاغرة يتم التأكد من اكتمال الحلقتين والتأكد من حدوث تسريب عبر اختبارات التسريب. وفي حال لم تكن الحلقتين كاملتين يجب تعزيز خط المفاغرة بالغرز أو إعادة المفاغرة أو إخراج اليوستومي حماية [75]، في هذه الطريقة هنالك دباستين: خطية عند مقطع المستقيم القاصي في الجذمور المستقيمي ثم الدباسة الدائرية التي تتقاطع مع الدباسة الخطية في نقطة أو نقطتين، في المقاربة التنظيرية قد يتم استخدام عدة خراطيش خطية لإتمام عملية قطع المستقيم.

الشكل 7 أشكال الدباسات المستخدمة في جراحة المستقيم(من الموقع الالكتروني j&j)

لا فروق إحصائية في حدوث التسريب تحت السريري أو السريري بين مجموعتي الخياطة اليدوية و الدباسة[78]. ولا حتى بالظروف الإسعافية[79]. كما وجد Park وزملاؤه عام 2013 أن قياس الدباسة ليس له أهمية في حدوث التسريب وذكر في تقرير أن اختيار قياس صغير من C-EEA يقلل من حدوث التسريب دون أن يؤدي لتضيق المفاغرة[80] لكن الضغط المستمر قبل الإطلاق ترافق مع زيادة معدل حدوث التسريب وذلك في دراسة واحد فقط [81].

وجدت دراسة أن استخدام الدباسة مرتبط بزيادة تسريب المفاغرات الكولونية اليمنى[82]، وأن التسريب في مفاغرات المستقيم السفلية أكثر تواتراً، لكن دون أن تحدد أي من طرق المفاغرة الأكثر اتهاماً (جانبية – نهائية، جانبية – جانبية، نهائية – جانبية، نهائية – نهائية).

لكن ثبت في بعض الدراسات أن عدد الخراطيش cartridges المستخدم في إنجاز المفاغرة المستقيمية عامل خطر مهم فقد تزايد حدوث التسريب من 3.5 %إلى 6.7 % عند المقارنة بين

إطلاق دباسة خطية واحدة أو مزدوجة، حيث أن استخدام 3 أو أكثر متهم بزيادة التسريب ويعتبر عامل خطر مستقل[64، 83]. في حال تم استخدام خرطوشتين غالباً ما يتشكل أذن الكلب DOG EAR على جانبي جذمور المستقيم والتي تعتبر عامل خطر لحدوث التسريب، لذلك تم استخدام الخرطوشة المعززة بالبولي غليكوليك أو التقنية الجانبية[83] ووجد أن الاستخدام وحيد الدباسة في TaTME آمن وأقل نسبة تسريب لكنه ما زال بحاجة للمزيد من الدراسة. وجدت TaTME للتغلب على صعوبات الجراحة التنظيرية حيث أنها أسهل تداولاً manipulation أمام العجز وتقلل عدد الخراطيش، حدث التسريب في 2% مقارنة مع 10% بالجراحة التنظيرية دون أن يكون الفرق هاماً إحصائياً.

3.11.2.4 مفاغرات الضغط:*Compression anastomosis*

تتم المفاغرة عبر حلقات في جانبي المفاغرة وتطرح هذه الحلقات في البراز عند إتمام الشفاء وتنخر النسج. وأهمها حلقات النيكل والتيتانيوم (NiTi surgical solution،colonring) أفادت التقارير عن نسبة تسريب 3.22% عند استخدام جهاز (52)، لكن دراسة أخرى وجدت أن الإختلاطات الإنتانية حوالي 8.2 مما قد يعكس النسبة الحقيقية للتسريب في هذه الطريقة (53). وجد تحليل تلوي انه لا فرق بين الطرق الثلاثة في معدل التسريب (54).

3.12اختلاطات المفاغرة:

التسريب والتضيق، الإنتان، النزف، العلوص، الإلتصاق، الناسور المستقيمي المهبلي والنواسير المستقيمية الحالبية، ويزيد معدل حدوث المضاعفات مع وجود العلاج الشعاعي أو الشد أو نقص الأكسجة.

3.13 عوامل الخطر لحدوث التسريب من المفاغرة:

لم تحظى عوامل الخطر المقترحة في الدراسات المختلفة بالإجماع، وقسمت إلى عوامل الخطر القابلة للتعديل وغير القابلة للتعديل. وصنفت إلى:

3.13.1 عوامل متعلقة بالمريض :

الجنس الذكر، العمر المتقدم، السمنة(BMI≤ 35)، الأمراض المرافقة كأمراض الكلية والسكري و إرتفاع التوتر الشرياني والتصلب العصيدي و ASA>2وأمراض الأمعاء الإلتهابية، الحالة التغذوية قبل الجراحة، نقص ألبومين بعد الجراحة، العلاج المساعد الجديد، حجم الورم والمرحلة، والإسهال بعد الجراحة التدخين وتناول الكحول وفقر الدم وانخفاض ضغط الدم والأدوية المضادة للإلتهاب الستيروئيدية والغير ستيروئيدية[65].

3.13.2 عوامل تتعلق بالعملية:

مستوى المفاغرة، عدد خراطيش الدباسة الخطي، التحويل البرازي، TaTME، الدباسة الدائري، المدة التي استغرقتها العملية، نوع المقاربة الجراحية و التحويل إلى الجراحة المفتوحة، ربط الشريان الكولوني الأيسر قد يؤدي ربط الشريان الكولوني الأيسر لنقص تروية القطعة القريبة بسبب افتقار هؤلاء المرضى لوجود الشريان الهامشي 5%[84]، المنزح الحوضي، تفريغ الضغط عبر الشرج، النبيت الجرثومي للأمعاء، خبرة الجراح، استخدام الأدوية و الصادات الفموية قبل الجراحة ونقل الدم وتلوث ساحة الجراحة والجراحة الإسعافية[85].

3.13.3 عوامل متعلقة بظروف المفاغرات:

إن الحوادث غير المتوقعة خلال الجراحة تزيد احتمالية التسريب، فالنزف مثلاً قد يسبب اضطراباً هيموديناميكياً ويؤثر على تروية المفاغرة، نقص تروية الكولون الداني، إنثقاب الورم، فشل إطلاق

الدباسة، التحويل للجراحة المفتوحة أو إجراءات إضافية للإرقاء أو مفاغرات إضافية لسبب ما كالانثقاب أو الإرتشاح[81].

يحدث التسريب في الجنس الذكري أكثر من النساء ب 13 مرة[65]، بسبب المجاورات التشريحية في الحوض الضيق والصعوبات التقنية المرتبطة[86]. ارتبط سوء التغذية و نقص الألبومين المصلي قبل وبعد الجراحة مع حدوث التسريب حيث تؤثر على إنتاج الكولاجين وتكاثر مصورات الليف خاصة مع قيم ألبومين أقل من 3.2 غ/دل[87، 88]، كما يؤدي النيكوتين إلى نقصان الأكسجة بتأثير تضيق الأوعية وارتباطه بالخضاب[89].

ارتبطت بعض التركيبات الدوائية بحدوث التسريب مثل كابتات المناعة والأدوية البيولوجية مثل الإنفلكسيماب الذي يفضل إيقافه قبل الجراحة بـ 12 أسبوعاً[65]، و تتداخل الستيروئيدات القشرية مع شلال الإلتهاب بآلية معقدة وقد ارتبط استخدامها طويل الأمد بحدوث الإختلاطات وتأخر شفاء الجروح[90]. يتداخل المورفين مع الأكسجة الخلوية ويزيد إنتاج الكولاجيناز كما يزيد معدل العلوص وارتفاع الضغط داخل المفاغرة وبالتالي قد يؤثر في حدوث التسريب.

يعتبر بعد المفاغرة عن الشرج ≥ 6سم(5سم –7سم) وموقع الورم في الجزء الأوسط والسفلي من المستقيم حجر الأساس في تقييم حدوث التسريب، ففي المفاغرات الكولونية داخل البريتوان نسبة حدوث التسريب أقل من المفاغرات المستقيمية [65، 91] و يزداد خطر التسريب 3.4 ضعف بحال المفاغرة أقل من 7سم من الشرج وترتفع ل10أضعاف بحال أقل من 5 سم[86] وكذلك مع زيادة مرحلة الورم T3،4 فحجم الورم أكبر من (3–5سم) يرتبط غالباً مع تدني الحالة الفيزيائية للمريض مع صعوبة المناورات لتحرير المستقيم[81]، يرتبط استئصال مساريقا المستقيم التام مع معدلات

أعلى من التسريب مقارنة مع الأورام التي لا تتطلب تجريفاً واسعاً حول المستقيم[64] ، وتعتبر المقاربة عبر الشرج TATME أفضل من المقاربة البطنية من حيث حدوث لتسريب [92].

إن استخدام الدباسة والصعوبات التقنية المرافقة، وجودة الأداة، وعدد خطوط التدبيس المتقاطعة يؤثر على جودة المفاغرة، حيث تشير الدراسات إلى إرتفاع التسريب عند استخدام أكثر من ثلاث دباسات، حيث ترتفع نسبة التسريب من 6% إلى 16%[81]، كما تؤثر طريقة الاستخدام أيضا على سلامة المفاغرة، حيث تشير بعض الدراسات إلى أن الضغط المستمر على الدباسة يحسن المفاغرة بتقليل الوذمة وسماكتها، بينما المدة الأطول تزيد نسبة التسريب، دون أن تتأثر بقياس الدباسة الدائرية المستخدم [81].

يزيد العلاج الشعاعي والكيميائي المساعد الجديد التسريب في مجموعة المرضى دون حماية بالفغر الدقاقي[86]، بينما أشار آخرون إلى أنها ترفع حدوث التسريب بشكل عام[93] خاصة إذا أجريت الجراحة خلال 17 يوم من العلاج الشعاعي[94] مع اختلاف الوذمة النسيجية بين الأنسجة المشعة والطبيعية [95]، وتغير النبيت الجرثومي [96]، وتشكل جيوب مزمنة أمام العجز أدت إلى عدم التئام التسريب لمدة عام واحد على الأقل[97]. مما يدل على أن العلاج الشعاعي قبل الجراحة يعد عامل خطر مهم للتسريب. مع العلم أن اختلاف طرق تطبيقه والفاصل الزمني قبل الجراحة قد يؤدي لاختلاف النتائج.

يرتبط التسريب مع الجراحة الإسعافية والظروف المرافقة كالتلوث والاضطراب الهيموديناميكي وإعطاء الأدوية النشطة وعائياً، حيث يتأثر شفاء المفاغرة في حال التلوث والإنتان بسبب إرتفاع TNFα –IL1β التي تسبب إنتاج الجذور الحرة التي تخرب الخلايا[98]. ويسهل الإسهال بعد

الجراحة سواء كان لأسباب دوائية أو مرتبطاً بالمرض الأصلي أو متأثراً بتحضير الأمعاء، عبور البراز السائل من المفاغرة وتشكيل خراج حوضي[99].

قد يترافق النزف خلال العملية مع تغيرات هيموديناميكية تؤثر على دعم المفاغرة بالأكسجين والمواد المغذية، حيث ارتبط النزف أكثر من 100 مل في بعض الدراسات بحدوث التسريب وقد يؤثر نقل الدم خلال العلمية على شفاء المفاغرة عبر حدوث تفاعلات تحسسية ومناعية[86].

غالباً ما يرتبط التحويل من الجراحة التنظيرية إلى المفتوحة مع زيادة مدة العملية والصعوبات الجراحية والنزف وغالباً ما يكون الورم المتقدم والسن والبدانة والالتصاقات أهم الأسباب المؤدية للتحويل للفتح [81، 100].

وجدت دراسة أمريكية أجريت في ولاية ميشغن على 9192 مريض أن معدل التسريب من المفاغرة الكولونية المستقيمية كان2.7%، وقسم المرضى إلى قسمين الأول تسريب صغير 34% تم تدبيره بالصادات لوحدها في 17% وعبر التفجير عبر الجلد في 16%، والثاني تسريب كبير 66% تم تدبيره بإعادة الجراحة وتم إعادة إجراء المفاغرة في 19% وإجراء فغرة تحويلي أو فغرة نهائية في 34%. وبعد التحليل متعدد المتغيرات وجدت أن عوامل الخطر المستقلة المتعلقة بحدوث التسريب هي الجنس الذكر والبدانة(BMI > 30) والتثبيط المناعي قبل الجراحة، ومدة العملية الجراحية، الجراحة الإسعافية، التدخين، وتركيز الصفيحات المنخفض[101].

3.14 علاقة النبيت الجرثومي مع حدوث التسريب من المفاغرة:

لوحظ أن براز المرضى الذين حدث لديهم التسريب يختلف عن مجموعة لا تسريب. حيث تشير بعض الأبحاث لارتباط أنماط معينة من الجراثيم بالتسريب مثل Lachnospiraceae،

Bacteroidaceae، Bifidobacterium، Fusobacterium، و Faecalibacterium، وأن جراثيم أخرى قد يكون لها تأثيراً واقياً مثل Prevotella، Streptococcus، Eubacterium، Enterobacteriaceae، Klebsiella، Actinobacteria،و Phocaeicola والتي قللت التسريب من 8.8 % إلى 1.2% حيث أنها تنتج سيتوكينات مضادة للإلتهاب [102، 103]واعتبرت بعض الدراسات أن التسريب يعد اختلاطاً لعدوى موضعية بالجراثيم المنتجة للكولاجيناز والحالة للمخاط واستهداف هذه الجراثيم يقلل من التسريب[104].

ولوحظ نسبة أقل من نوعي الكولاجين I و III في خزعة المفاغرات ضعيفة الالتئام، وتحلل الكولاجين النمط الرابع بفعل تنشيط MMP9 (وهو أنزيم من عائلة الميتالوبروتيناز يحلل المصفوفة خارج الخلوية ECM)، وأدى إعطاء الصادات الحيوية و مثبطات الMMP9 عبر الرحضة الشرجية إلى تقليل الناسور إلى 0% مقارنة بإعطاء الصادات العضلية سيفوتاكسيم الذي لم يقلل من التسريب[105]

تميل الجراثيم ذات القدرة على الالتصاق والقريبة من الجدار المعوي للارتباط بالأنسجة المصابة وخاصة المصفوفة خارج الخلوية المكشوفة، وتشكل هذه البيئة بما تحتويه من الكولاجين والفيبرونكتين واللامينين جاذباً للجراثيم المحللة للكولاجين، ومن الملاحظ تضخم عدد بعض هذه الجراثيم إلى 500 ضعفاً في مكان الأذية (المفاغرة) وتشكل حول نفسها طبقة حامية ضد الآليات المناعية[106].

ومن الآليات المقترحة في تأثير الجراثيم على تسريب المفاغرات:

اختلال التوازن في النبيت الجرثومي، مع زيادة نسب أجناس ضارة وانخفاض نسب الكائنات المفيدة، قد يؤدي إلى ارتفاع إفراز الكولاجيناز، إضافة للضرر الحاصل في الحاجز المخاطي المعوي، مما يؤدي إلى نقل البكتيريا إلى موقع المفاغرة ويخلق رد فعل التهابي موضعي يتوسطه جزيئات مؤيدة للالتهاب مثل عامل نخر الورم (TNF-α) والإنترلوكين–6 (IL-6)، مما قد يؤخر شفاء الجروح، ويعرقل تكوين الأوعية الدموية، ويزيد من نخر الأنسجة. وتكوين الطبقة الحيوية (Biofilm) في بعض الأجناس مثل Enterococcus وStaphylococcus حيث تشكل حاجزًا فيزيائياً يعيق ترسب الكولاجين وإعادة التظهرن، وتعزز من مقاومة البكتيريا للإزالة المناعية والمضادات الحيوية. إضافة لتعديل جهاز المناعة موضعياً من خلال تنشيط البلاعم والعدلات، التي تفرز إنزيمات بروتينية وجذوراً حرة تؤذي عملية الشفاء. يقل تكوين الأحماض الدهنية القصيرة السلسلة(الزبدات) ذات القدرات المضادة للالتهاب والمقوية للحاجز الظهاري وعرقلة امتصاص المغذيات ولها قدرات مقاومة للزوائف، مما يؤدي إلى تأخر في تخليق الكولاجين[102, 107-109].

ولتقليل أثر النبيت الجرثومي في حدوت التسريب من المفاغرة، أقترح اتباع النظام الغذائي الغني بالألياف لأنه يعدل النبيت الجرثومي [110]، إضافة إلى تحضير الأمعاء الميكانيكي مقترناً مع استخدام المضادات الحيوية الفموية قبل العملية لثبوت فائدتهما في تقليل التسريب من المفاغرة[107].

3.15طرق اختبار المفاغرة

3.15.1 اختبار تسريب الهواء:

قلل اختبار تسريب الهواء أو الاختبار الهيدروليكي المائي الهوائي (اختبار البنشرة)عبر نفخ الهواء في المستقيم الجديد بعد غمره بالماء من حدوث الناسور، وجد أن الاختبار إيجابي في 7.9% وكان أكثر في مجموعة الدباسة الدائرية مقارنة مع غيرها، وتطور التسريب السريري في 4.8% بينهم وقد حدث التسريب في 12% ممن تم تدعيم المفاغرة لديهم بالقطب اليدوية و0% ممن تم إعادة المفاغرة أو إجراء التحويل[75].

3.15.2اختبار التسريب باستخدام المواد الملونة:

مثل زرقة المثلين والبتادين.

3.15.3التنظير الداخلي خلال الجراحة:

لتحري تفرق الاتصال والنزف من المفاغرة، وتتطلب خبرة من الممارس. لم تجد الدراسات فرقاً هاماً بين استخدام الروتيني والانتقائي لكن الفروق كانت قابلة للمقارنة من حيث حدوث التسريب[111].

3.15.4الطرق السريرية القديمة:

تقييم التروية الدموية في طرفي المفاغرة عبر النزف وجس نبض الأوعية المروية للأطراف وتغير لون الأمعاء، التي ما زالت تحمل أهمية بالغة في التقييم السريع للتروية واتخاذ القرار[67].

3.15.5استخدام ايكو دوبلر:

تعتمد على مبدأ انعكاس الموجات الصوتية عالية التردد عن خلايا الدم المتحركة، يُعد استخدام الأمواج فوق الصوتية/ دوبلر بسيطًا وآمنًا لتقييم الأوعية الدموية في حواف الأمعاء. ويعد طريقة عملية وسريعة وقد ساهمت في انخفاض معدل التسريب[112].

3.15.6التحليل الطيفي الضوئي:

يعتبر التحليل الطيفي من الأساليب العلمية الهامة التي تعتمد على دراسة الضوء وتفاعله مع المادة. يتمثل جوهر التحليل الطيفي في قياس الأشعة المنبعثة أو الممتصة من قبل المادة، مما يسمح بتحديد كل من التركيب الكيميائي والخصائص الأخرى المختلفة[113].

3.15.7تصوير الأوعية بتسريب الفلوريسنت:

يتم بحقن الفلوريسين بالوريد وتحفيزه بطول موجة محدد عادة الأشعة تحت الحمراء ليسمح للجراح بتقييم عيوب التروية حول المفاغرة، ووجد الجعفري[114] أنه يقلل التسريب من 18 إلى 6% في جراحة الروبوت، وأنه غير خطة الجراحة في مستوى قطع الكولون في5.8 % بسبب عدم كفاية التروية. وفي 17% من حالات استئصال المستقيم التنظيري المحافظ على المعصرة[115]وقلل التسريب من 30% إلى 0% عند مقارنة مجموعتي التروية السيئة والجيدة بعد ICG [116]. ومن 13.9% إلى 9% في مراجعة منهجية حديثة[117].وخاصة حدوث التسريب السريري من النوع B، C[118].

يتم الإجراء بحقن 5مغ/كغ من ICG كما أوردت أغلب الدراسات، ثم الإنتظار 30–90ثانية لأخذ وميض الفلوريسنت، وأظهرت الدراسات المنهجية أن هذا الإجراء قلل التسريب في جراحة أورام الكولون والمستقيم (68).

3.15.8تقنية التصوير بإشباع الأكسجين:

تعد تقنية واعدة تغلبت على محدودية التصوير بال ICG حيث تعتمد على الفرق في امتصاص الهيموغلوبين المؤكسج والمخفض عندما يضاء بطول موجة معين[119].

3.16طرق الوقاية من التسريب

3.16.1ربط منخفض للشريان المساريقي السفلي:

حيث يؤدي الإبقاء على الشريان الكولوني الأيسر_ خاصة في غياب التفاغرات الوعائية_ إلى تحسين تروية القطعة القريبة من الكولون وتقليل حدوث إقفار المفاغرة[111].

3.16.2استخدام المعدات المطورة:

حصل في الآونة الأخيرة تطور كبير في تصنيع الدباسات مع تحسن الجودة والأداء، حيث يعتبر اختيار القياس المناسب للخرزات بحسب السماكة النسيجية عاملاً هاماً، واستخدام الدباسات ثلاثية الخطوط أكثر أمناً وأقل معدل تفزر للمفاغرة من الدباسات القديمة ذات الخطوط الأحادية أو الثنائية[120].

3.16.3التحويل البرازي الفغرة الحامية:

إن الفائدة من التحويل البرازي بالفغر Diverting Stoma (DS) كفغر واقي من حدوث التسريب محط تساؤل وجدل، حيث تباينت نتائج التحليلات التلوية والمراجعات المنهجية حول تأثير الفغر على حدوث التسريب، فوجد البعض أن الفغرة تقي من حدوث التسريب، وبعضها الأخر لم يثبت ذلك، فالبوقت الذي يقلل وجوده من الآثار السريرية الخطيرة لحدوث التسريب مثل التهاب البريتوان البرازي وإنتان الدم واضطرابات الوظيفية المرتبطة بالتسريب فإنه ليس من الثابت فائدته في تقليل التسريب بحد ذاته[86، 99]. بينما أثبتت دراسات أخرى فائدة الفغر في تقليل خطر التسريب وأنه قلل الخطر بنسبة 66.6% [121، 122]، وخاصة في المجموعات عالية الخطر كالبدانة والأمراض المصاحبة والورم المنخفض والجراحة المفتوحة وسوابق العلاج المساعد ووقت العملية الطويل، لكنه لم يقدم فائدة كبيرة في مجموعات الخطر المنخفض[93]. لذلك تم اقتراح أن يتم إجراء الفغر لدى كل

المرضى مع سوابق تشعيع قبل الجراحة[75] وفي المفاغرات الأقل من 6سم بعداً عن الشرج[123] بسبب ارتباطهما الوثيق بزيادة التسريب من المفاغرات الكولونية المستقيمية.

اقترح الفغر الشبحي للفائفي وهو إخراج العروة الدقاقية من دون فتحها، حيث يمكن إنضاجها عند الحاجة، ذكرت بعض التقارير أنه لا يقلل التسريب إنما يقلل الاختلاطات المتقدمة الناتجة عنه، بينما خلصت أخرى إلى أن الفغر اللفائفي الشبح مزايا مقارنةً بفغر اللفائفي التقليدي من حيث انخفاض خطر تسرب اللفائفي، وقصر مدة الإقامة في المستشفى، وانخفاض معدل إعادة الدخول[124].

يرتبط الفغر التحويلي مع حدوث تضيق المفاغرة بعد عمليات الاستئصال الأمامي المنخفض خاصة مع بقائه لفترة طويلة وخاصة في حال حدوث التسريب مع وجود الفغر الدقاقي [125، 126].

يرفع إجراء الفغر من معدل المراضة بسبب التجفاف ومضاعفات الفغر واحتمالية عدم امكانية إغلاق الفغر لاحقاً وتقدر المراضة والوفيات المرتبطة مع الفغر الدقاقي بـ 46%و 0.5% على التوالي ومعدلات إعادة القبول 15% وترتبط إغلاق الفغر الدقاقي بتسريب من مفاغرة الدقاق بنسبة 4.8% وإنتان الجرح 12.8%[39، 122].

3.16.4المنزح داخل البريتوان:

يقلل المنزح الوقائي داخل جوف البريتوان من خطر التهاب البريتوان المعمم في حال حدوث التسريب ويشكل وسيلة مراقبة جيدة لسوائل النزح من ساحة العمل الجراحي، ولم يقلل من معدلات الإنتان الحوضي ومعدلات إعادة الجراحة أو مدة الإقامة في المستشفى أو معدلات إغلاق الفغر أو الوفيات[127].

لم تختلف نسبة الإنتان الحوضي بين المرضى الذين تم تفجير البريتوان أو لا، ولم تؤثر إزالة المنزح المبكر قبل اليوم الخامس أو المتأخر بعده على خطر الإنتان الحوضي[128]، لكن أشير إلى أن النزح يقلل من الورم الدموي أو المصلي وبالتالي يقلل البيئة الحاضنة للبكتريا وما ينعكس عنه من تأثير على المفاغرة [31، 129]، يسيطر النزح على التسريب قليل الكمية وبالتالي يقلل الأثر السريري للتسريب إن وجد[130].

3.16.5أنبوب تفريغ الضغط عبر الشرج:

وجد أن أنبوب التفريغ عبر الشرجTDT TRANSANAL DRAINAGE TUBE يعاكس الأثر غير المرغوب للإسهال بعد الجراحة ويقلل الخطر من 6 الى3.3 % [131]، ووجدت بعض الدراسات أنه قلل من حدوث التسريب في المرضى الذين أجري لديهم فغر لفائفي وفي المرضى الذين لم يجرى لديهم فغر، بنفس النسب تقريباً، لذلك يعد الأنبوب عبر الشرج طريقة للوقاية من التسريب[99] لكنها تحتاج المزيد من الدراسة في تجارب مضبوطة معشاة كبيرة الحجم[132].

لم تجد مراجعة منهجية 2022 أي فروق هامة في تقليل حدوث التسريب، لكن زاد خطر النزف من المفاغرة و قلل معدل إعادة التداخل الجراحي[133].

وفي دراسة أخرى، لوحظ أن TDT يقلل المراضة الناتجة عن التسريب ومعدلات إعادة العملية في المرضى منخفضي الخطر للتسريب، لكنه عديم الفائدة في المرضى ذوي الخطر العالي للتسريب[134]. وأنه لا فرق في حدوث التسريب بين تطبيق ال TDT أو عدم تطبيقه [135].

قارنت بعض الدراسات فوائد TDT مع DS وأثبت التحليل التلوي أن حدوث التسريب والمضاعفات الإنتانية و المضاعفات المتعلقة بالجراحة ومعدلات إعادة العملية خلال 30 يوم لم يختلف بين

المجموعتين، لكن كان معدل المضاعفات بشكل عام أقل في مجموعة الأنابيب دون وجود فروق إحصائية هامة، لكن قد يعاني المرضى من الم شرجي خلال فترة الشفاء[136].

3.16.6تعزيز خط المفاغرة بالقطب الجراحية.

وجدت فائدة معتبرة لتقوية المفاغرة الكولونية المستقيمية بالقطب الجراحية عبر البطن في سرطان المستقيم[137]، حيث قلل التسريب من 11.9%إلى 4.4% في المرضى الذين تم تعزيز خط المفاغرة لديهم بالقطب[138]، بينما لم تقلل من التسريب في دراسات أخرى[139]. وأثبتت المقاربة عبر الشرج فعاليتها في تقليل حدوث التسريب من المفاغرات الكولونية المستقيمية المنخفضة[140].

3.16.7تعزيز المفاغرة بالثرب الرقعة الثربية:

استخدم العديد من الجراحون الثرب كرقعة مغلفة للمفاغرة أو كعامل لملئ الحوض لتقليل تأثير الشفط مع الحركات البطنية أو تراكم الأورام المصلية أو الدموية التي تؤثر سلباً على شفاء المفاغرة وقد تشكل بؤرة للنمو الجرثومي، بينما لم تجد الكثير من الدراسات دوراً هاماً للثرب في الوقاية من حدوث التسريب[141].

3.16.8موانع التسرب:

استخدم الجراحون العديد من المواد الطبيعية و الكيميائية لسد العيوب وملء الفراغ المحتمل، ومنها موانع التسريب بأشكالها المختلفة التي كان لها آثار جيدة في منع التسريب لكن الفروق لم تكن ذات دلالة إحصائية في العديد من التجارب السريرية، وكان لبعضها آثاراً جانبية خطيرة أدت لمنع استخدامها عند البشر[142، 143].

3.16.8.1 Evicel (Ethicon Inc، Johnson & Johnson، Sommervile، NJ)

وهو فبرين بشري يستطب كعامل إرقاء وهو المرحلة الأخيرة من تخثر الدم حيث يقوم الثرومبين المفعل بتحويل الفبرينوجين إلى فبرين، ويتم استقلاب موانع التسرب الفبرينية بالبلعمة وتحلل الفبرين كما هو الحال بالنسبة إلى الفبرين الذاتيautologous.

3.16.8.2 Omnex (Ethicon، USA)

هو مانع تسرب صنعي من مادة السيانوكريلات ، مكون من مزيج من المونوميرات التي تكون مجتمعة كفيلم قوي ومرن ملتصق بالأنسجة.

.

3.16.8.3 BioGlue (CryoLife Inc، Kennesaw، GA)

وهو لاصق جراحي ناتج من خلط الألبومين البقري مع غلوتارالدهيد، وقد وجدت له فائدة دون أن تكون هامة إحصائيا في بعض الدراسات[144] وفي بعضها الآخر وجد أنه يضعف من شفاء المفاغرة[145].

3.16.8.4 Colle chirurgicale Cardial (Cardial-Bard، St. Etienne، France)

وهو مانع تسرب معتمد على الألبومين مكون من لاصق جيلاتيني مع الفورمالدهيد والغلوتارالدهيد ويطبق بحقنه على الأنسجة الهدف.

ولم يجد Slieker 2013 وزملاؤه في دراسة على الفئران أي فائدة لهذه العوامل في تقليل تسريب المفاغرات الكولونية والمستقيمية[142]. كما لم يكن لصمغة الفبرين علاقة بالتسريب في المقاربة التنظيرية بدون اليوستومي[146]. وقد طور جيري 2022 مادة الهيالورونيك أسيد بدمجها مع مادة مضادة للجراثيم حول المفاغرة عند الخنازير وكانت النتائج مبشرة[147].

3.16.9تحضير الأمعاء الميكانيكي المشترك مع الصادات الفموية قبل الجراحة.

يقلل التحضير الميكانيكي والكيميائي المشترك التسريب، حيث لم يقلل أحد الإجراءين التسريب دون مزامنته مع الآخر، ووجد أن مزاوجة الإجراءين مع بعضهما تقلل من حدوث الناسور من 5.7% إلى 2.8%[148، 149].ووجد أن الصادات الفموية مع الوريدية أفضل من الطريق الوريدي لوحده دون وجود فرق إحصائي هام[150].

تستخدم محاليل البولي إيثيلين غليكول قليلة الاختلاطات والتي تتطلب شرب كمية كبيرة من الماء، أو سيترات المغنيزيوم التي عادة ما تكون أفضل تحملاً لكن قد تسبب خلل في السوائل والشوارد. وكلاهما متشابهان في جودة تحضير الأمعاء، إن استخدام المحاليل لوحدها لم يقلل التسريب في جراحة الكولون والمستقيم بحسب العديد من الدراسات المعشاة والتحاليل التلوية، لكنه يقلل الحمل الجرثومي ومن شأنه أن يقلل العدوى بعد الجراحة ويحسن فرصة وصول وفعالية المضادات الفموية على مخاطية الكولون[151] بينما أشارت تجربة حديثة أن التحضير الميكانيكي لا يمنع عدوى موقع الجراحة ويجب تجنبه[152].

3.17الشفاء المعزز بعد الجراحة ERAS:

تعتمد برامج الشفاء المعززة لتقليل خطر التسريب على إصلاح العوامل القابلة للتعديل والتي أدت لتقليل الإقامة وتقليل الإصابة بالمرض بعد الجراحة[153]. وهي برامج رعاية متعدد الوسائط خلال فترة ما حول الجراحة، مُصمَّمة لتحسين نتائج المرضى وتقليل مدة إقامتهم في المستشفى. ويشمل تدخلات ما قبل الدخول، وما قبل الجراحة، وأثنائها، وما بعدها، بهدف تقليل الإجهاد الفيزيولوجي المرتبط بالجراحة. تشمل المكونات الرئيسية الاستشارة قبل الجراحة، والتغذية المُحسَّنة، وبروتوكولات التخدير المُوحَّدة، والتحريك المُبكر وقد ثَبُتَ أن تطبيقها يُخفِّض بشكل ملحوظ متوسط مدة الإقامة

في المستشفى، ومعدلات المضاعفات، ومعدلات الوفيات، مُقارنةً بالرعاية التقليدية. علاوة على ذلك، ارتبط الالتزام ببروتوكولات ERAS بنسبة التزام ≥ 70% بانخفاض خطر الوفاة المرتبطة بالسرطان خلال خمس سنوات بنسبة 42% (وأصبح اعتماد برامج ERAS في جراحة القولون والمستقيم ممارسةً معيارية، حيث تُحسّن الأبحاث الجارية والتعاون الدولي هذا النهج باستمرار و أفادت دراسة برتغالية بانخفاض معدل المراضة لمدة 30 يومًا (37.3% مقابل 26.5%)، وقصر مدة الإقامة في المستشفى (7 أيام مقابل 5 أيام)، وانخفاض معدلات إعادة الدخول (12.9% مقابل 6%) بعد تطبيق بروتوكولERAS [154-156].

3.18الإجراءات المتبعة في تدبير التسريب:

عند حدوث التسريب، لا بد من الإسراع باتخاذ التدابير الإنقاذية قبل تدهور الحالة العامة للمريض، من الدعم الغذائي بأنبوب تغذية، أو تغذية وريدية محيطية، والإنعاش بالسوائل الوريدية والصادات، ومراقبة وظائف الكبد والكلية وضبط توازن السوائل والشوارد.

يجب تقييم التسريب ونتاجه اليومي والتفكير بالتدابير المناسبة للتقليل من إختلاطاته الممكنة، ويجب اختيار استراتيجية العلاج بناء على حالة المريض كالاستجابة الجهازية والموضعية للتسريب والموقع التشريحي وطبيعته إن كان حراً أو محتوى، أو ممكن السيطرة عليه أو لا وحسب أبعاد الخراج، والتفكير بقضايا هامة يمكن تلخيصها بثلاث بنود هي التصريف الجيد وتقنية الإغلاق وتوقيت الإجراء.

يمكن اتباع الإجراءات الأكثر تحفظا بحال سمحت الحالة العامة للمريض وكان العيب في المفاغرة صغيراً أو بوجود التهاب صفاق موضع أو خراج صغير في الحوض حيث يمكن وضع المنزح

الحوضي وتفجير الخراج عبر الجلد أو تقليل الضغط داخل اللمعة أو إجراء التحويل البرازي في حال لم يكن قد أجري بعد، ويمكن الاستفادة من التنظير الداخلي بزرع دعامة أو وضع مشابك على مكان العيب. إذا لم يشفى يمكن التفكير بالخراج المزمن أمام العجز والجيوب الظهارية ونضج الناسور أو نكس الورم موضعياً وهنا قد نحتاج إلى إعادة فتح البطن لإلغاء المفاغرة أو إصلاحها أو استئصالها و إعادة إجراؤها وتحويل البراز عبر فغر دقاقي أو كولوني[157]. ويستطب إعادة التداخل بحال وجود دليل على عيوب كبيرة في المفاغرة، وتسرب الهواء والسوائل والمفرزات المعوية ومواد التباين وحدوث فلغمون أو خراج حول الكولون أو خراج حوضي أو أمام أو خلف البريتوان أو حدوث إلتهاب بريتوان قيحي أو برازي، وتأخر الشفاء وتشكل النواسير الجلدية أو الحشوية. وقد تجرى هذه التداخلات على مراحل بحسب الحالة الصحية للمريض ودرجة الإنتان وسلامة النسج، وغالباً ما تحتاج النواسير المعقدة لتعاون متعدد الاختصاصات على مراحل للإصلاح، ولا تزال الأفكار والدراسات جارية لتحسين السيطرة على التسريب ومن هذه الإجراءات الحديثة والواعدة:

1. العلاج بالضغط السلبي داخل اللمعة (EVT): وهو علاج واعد في تقليل حجم الخراج الحوضي وتسريع النسيج الحبيبي، ويتكون من إسفنجة مفتوحة الخلايا بطول 7*3سم ويمكن تعديل الحجم حسب حجم الخراج الذي ستوضع فيه، ثم يطبق ضغط سلبي منخفض بين 125—150ملم زئبقي وفي مقاربات أخرى حتى 700ملم زئبقي. وحققت نسبة نجاح مقبولة في تقليل حجم الخراج وزيادة النسيج الحبيبي وإغلاق العيوب التفاغرية. لكنه يرتبط بمعدل مضاعفات وسطي11%[158] وأهمها تكرر أو عدم شفاء

الخراج الحوضي وتم تدبيرها إما بتكرار الإجراء أو بإجراء هارتمان. لذا لا زلنا بحاجة لمزيد من الدراسات لتأكيد الأدلة[159].

2. الإصلاح عبر الشرج مع مفجر عبر الشرج عندما يكون التسريب من مفاغرة منخفضة coloanal مع تسريب صغير[39].
3. المفاغرة الكولونية الشرجية المؤجلة (DCAA): وتعتبر أفضل من المفاغرة الكولونية الشرجية المباشرة مع الفغر الدقاقي الواقي وهي أقل معدل تسريب وإنتان حوضي ولا يوجد مشاكل الفغرة وهي مفيدة في الاستئصال عبر المعصرات بدون فغر دقاقي[160].

3.19الإمراضيات والوفيات المتعلقة بالتسريب

ترتفع المراضة مع حدوث التسريب من المفاغرة إلى 20–35% بما فيها إنتانات موقع الجراحة التي ترتفع من 2.4% إلى 21% [161]، والنزف والتضيق والناسور والعلوص وتفزر الجروح والصدمة الإنتانية، ويرتفع معدل الوفيات خلال 30يوماً من الجراحة و معدل الوفاة 2–16% [162]، كما يؤدي إلى زيادة معدلات الإقامة بالمشفى لستة أضعاف بزيادة 19 يوماً وسطياً[163]ويرتفع بشكل عام إلى 6– 36%[164] ، ويرفع معدلات إعادة العملية عشرة أضعاف[165] وعودة القبول 29% والتكاليف المرتبطة بها، ويؤدي إلى زيادة معدل سوء الوظيفة الشرجية على المدى البعيدة ويرفع معدل الإبقاء على فغر دائم إلى 60% [166]، يرفع البروتين الارتكاسيC من معدل نمو الورم وتشكل الأوعية[167] وبالتالي يزيد التسريب من النكس الموضعي 9.5% وينقص البقيا الكلية[168، 169].وهناك دراسات لم تثبت ارتباط النكس الموضعي مع التسريب.

بحال كان العيب كبيراً وحتى لو كان المريض مستقراً قد يؤدي حدوث التسريب لزيادة مدة التحويل البرازي وقد تؤدي لإضرابات وظيفية في المستقيم الجديد لاحقاً وتتأثر جودة الحياة لمدة عام كامل بعد الجراحة، وبالتالي لا بد من توحيد المعايير وطرق الوقاية الفعالة لتحسين جودة الحياة.

4 الفصل الثالث: البلازما الغنية بالصفيحات الدموية:

4.1 مقدمة:

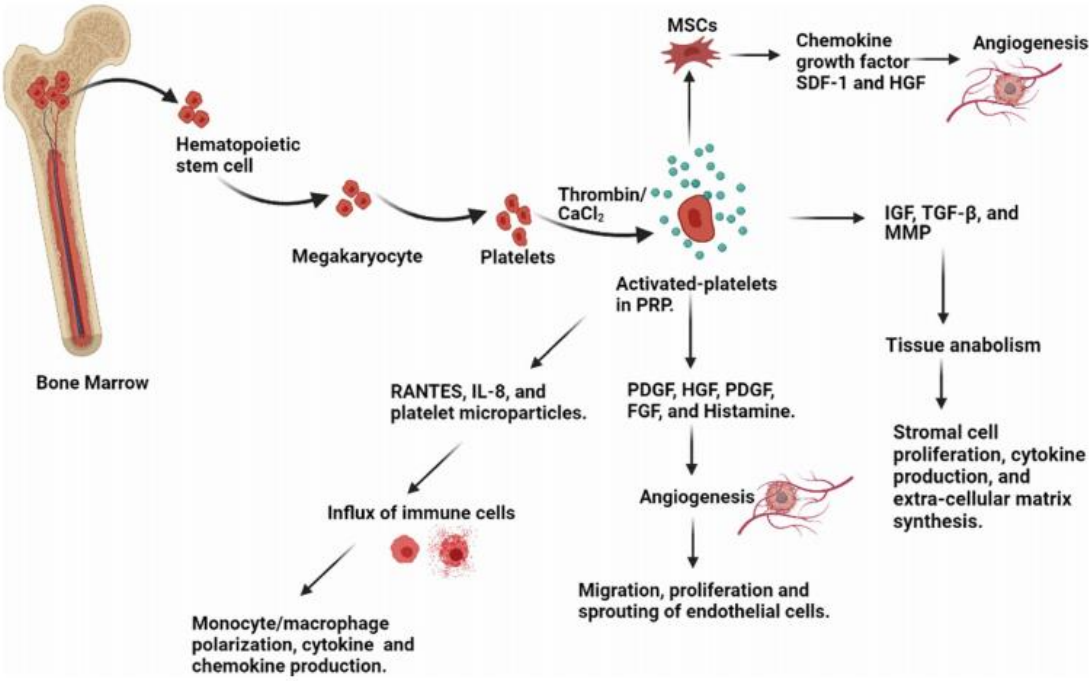
البلازما الغنية بالصفيحات الدموية (Platelets Rich Plasma) (PRP)ببساطة هي جزء من البلازما تحوي تركيزاً مرتفعاً من الصفيحات، فهي منتج دموي ذاتي يحتوي تركيزاً من الصفيحات على الأقل ضعفي أو ثلاث أضعاف المستوى الطبيعي في المصل في كمية قليلة من البلازما، مع احتوائها على عوامل النمو المتعلقة بالصفيحات. والتي أظهرت فائدة سريرية في إعادة ترميم النسج الرخوة والصلبة المتأذية.

ظهر مفهوم ال PRP في سبعينيات القرن الماضي في مجال نقل الدم وخاصة لعلاج مرضى نقص الصفيحات، ثم تدرج استخدامها في المجالات الطبية الأخرى، حيث لوحظت فوائدها المحتملة على عملية شفاء الجروح، وأظهرت خلال الممارسة درجة عالية من الأمان في استخدامها على الأنسجة الهدف.

تنشأ الصفيحات وهي خلايا غير منواة من تشظي الخلايا النواء في نقي العظام ثم تطرح في الدوران الدموي بتركيز 150000–400000 صفيحة/ميكروليتر[170]، يتلخص دورها الأساسي في الإرقاء الأولي وتساهم في العديد من العمليات مثل الإلتهاب والنمو وتشكيل الأوعية وتضخيم عملية شفاء الجروح الطبيعية دون أن يكون لها القدرة على الإنقسام[171].

يمكن تعريف البلازما الغنية بالصفيحات بأنها أي تركيز للصفيحات أكثر من الحد القاعدي في كمية من البلازما مجتزاه من العينة الدموية الكاملة[172]، وبالتالي زيادة تركيز عوامل النمو بعد تفعيل

الصفيحات[173]. بينما أشار مراجعة عام 2020 إلى تركيز خمس أضعاف الحد القاعدي أو $1*10^6$ صفيحة /مل[174].



الشكل8 مراحل تشكل الصفيحات من نقي العظام، ووظائفها العامة(Verma R. 2022)

أصبح استخدام البلازما الغنية بالصفيحات الدموية شائعاً رغم عدم الفهم الدقيق لكيفية عملها، حيث تحوي على العديد من عوامل النمو والسيتوكينات بكلا نوعيها قبل الإلتهابية والمضادة للالتهاب والكيموكينات وجزيئات الالتصاق الخلوي مما يؤدي إلى تخليق وتفعيل العديد من المنتجات التي تتواسط عمليات التكاثر الخلوي وإعادة البناء، وتنشيط خلايا مختلفة مثل مصورات الليف والخلايا الجذعية والعدلات وغيرها[175].

وافقت FDA على العديد من أنواع البلازما الغنية بالصفيحات الدموية والعديد منها يستخدم مانع تخثر (حمض السترات أو سترات الصوديوم) ثم تفصد بالطرد المركزي على سرعة دوران ومدة تحددها الشركة المصنعة للأدوات، ثم يتم استخراجها واستخدامها إما بعد تنشيطها ببعض المواد أو دون تنشيط.

4.2 بيولوجيا الصفيحات:

عرف عن الصفيحات الوظيفة المرقئة عبر وظيفة التجمع والإلتصاق والتنشيط، حيث يتم تحرير عوامل من حبيبات الإفراز لتحفز التخثر عبر خثرة الفيبرين، كما أنها تطلق عوامل النمو والسيتوكينات التي تحفز تكوين الأوعية وتمايز الخلايا الجذعية وتكاثر الخلايا والاستجابة المناعية وحوادث الإلتهاب[176].

تتمايز الخلايا الجذعية متعددة القدرات إلى أنواع متمايزة من الخلايا الدموية لها القدرة على التكاثر والنضج في مسارات مختلفة. وتنشأ الصفيحات الدموية من نقي العظم وهي الخلية غير منواة بقطر2 ميكرون، تحوي عناصر خلوية مثل المتقدرات وجزيئات من الجهاز الشبكي البطاني، كما تحوي قسماً شفافاً لا حبيبي غني بالبروتينات، وتضم عدداً تقديرياً حوالي 50–80 من حبيبات الإفراز المختلفة التي تساعد في عمليات التجمع.

وتتضمن الحبيبات الإفرازية:

4.2.1 الحبيبات الكثيفة:

حوالي 8 حبيبات بمحتوى كثيف من الكالسيوم والبوتاسيوم والمغنيزيوم وأمينات نشطة بيولوجياً كالسيروتونين والهيستامين، ونوكليوتيدات مثل بولي فوسفاتاز، ADP،ATP والإبنفرين، تؤثر على الخلايا المناعية مثل تمايز وهجرة الخلايا التائية، وفي تمايز الوحيدات[177].

4.2.2 الحبيبات ألفا α:

تتكون من مكونات تحت خلوية مركبة بشكل دقيق و توفر عوامل نمو وعوامل تخثر وسيتوكينات مهمة لعمليات الشفاء، وهي مهمة في تنظيم فعالية الصفيحات، هذه الحبيبات الإفرازية تأخذ حمولتها من الخلايا النواء وتحوي على عوامل التصاق مثل عامل فون ويلبيراند وفيبرينوجين وعوامل نمو أخرى، كما تحوي هذه الحبيبات على بروتينات غشائية ذوابة كالإنتغرين ومستقبلات الغلوبيولينات المناعية تطلقها بعد التنشيط إلى الحيز خارج الخلوي ولها دور أساسي في عملية الإلتهاب وتكون الأورام. مما يعزز التمايز والتكاثر وتوليد الأوعية وهجرة وتفعيل الخلايا المناعية وتحفيز الخلايا البطانية وتكاثر الخلايا الجذعية في المنطقة مما يعزز تجديد النسج[178].

4.2.3 الجسيمات الحالة.

كما تحوي الصفيحات على الحويصلات الصفيحية خارج الخلوية التي قد تفرز من أنواع أخرى من الخلايا.

4.2.4 الحويصلات الصفيحية خارج الخلوية extracellular platelet vesicle :

تنقل البروتينات والحمض النووي والليبيدات إلى الخلايا المستهدفة[179]، ولها دور التهابي مناعي تكاثري. وتحوي أيضاً على عدد من الببتيدات المضادة للجراثيم[180]. يمكن للحويصلات الخارجية اختراق الأنسجة التي لا يمكن للصفائح الدموية الوصول إليها، وقد يكون انتشار مكونات الصفائح

الدموية في الأنسجة والأعضاء خارج الدم أحد أهم وظائفها. ووجد أنها تشارك في مجموعة متنوعة من العمليات البيولوجية بما في ذلك التخثر وتكوين الأوعية الدموية والالتهاب وتنظيم المناعة وتطور الورم[181].

4.3 آلية تأثير البلازما الغنية بالصفيحات الدموية:

تعتبر آلية تأثير البلازما الغنية بالصفيحات الدموية مع المسارات البيولوجية الأخرى في الجسم معقدة للغاية وتتأثر بآلية تحضيرها، وتختصر بأن عوامل النمو المتحررة من الحبيبات ترتبط مع مستقبلاتها لتحفز الشفاء[182]. تتعلق الخصائص البيولوجية للبلازما الغنية بالصفيحات الدموية بمكوناتها ونقاءها حيث تعتمد على إطلاق بروتينات نشطة بيولوجياً كعوامل النمو التي تعمل بشكل تآزري مع بعضها، السيتوكينات والجسيمات الحالة التي تحفز التكاثر الخلوي والهجرة والتمايز وتولد الأوعية و تثبط الموت المبرمج، وتعمل سقالات الفيبرين الموجودة في البلازما على شفاء الأنسجة المتأذية بفعل عملها كمطرق خارج خلوي، وتحفز الصفيحات لمباشرة عملها بالتجلط (الخثار) والإرقاء، عبر الالتصاق والتنشيط والتجمع[183، 184].

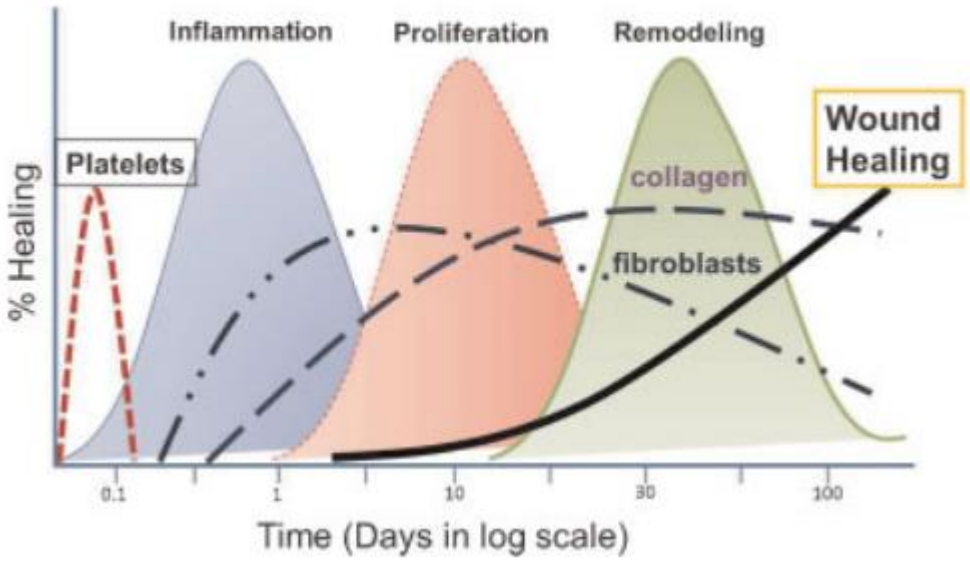
تشكل البلازما الغنية بالصفيحات الدموية نظاماً بطيئاً مما بتأثير طويل الأمد على الخلايا المستهدفة حيث تقوم جزيئات الالتصاق والسقالات البلازمية بحبس الصفيحات لعدم تسربها مما يفيد في بقائها لفترة طويلة وبالتالي التحرير البطيء لعوامل النمو[185].

4.4 شفاء الأنسجة:

- تقوم البلازما الغنية بالصفيحات الدموية بدورها في إصلاح الأنسجة عبر[186]:

1. عوامل نشطة بيولوجيا: عوامل النمو والسيتوكينات والجسيمات الحالة.

2. بروتينات الالتصاق: التي تبدأ شلال التخثر وتشكيل نسج ضامة جديدة وتوليد الأوعية.
3. بروتينات البلازما (فيبرينوجين، فيبرينونكتين البروثرومبين).



الشكل 9 مراحل شفاء الجروح Kenneth S. Lee، (MD 2013)

4.5 مكونات البلازما الغنية بالصفيحات والدور الأساسي للصفيحات:

تعتبر البلازما الغنية بالصفيحات الدموية منتجاً دموياً طبيعياً ذاتياً يحتوي على تركيز عالي من الصفيحات الدموية.

تحوي البلازما الغنية بالصفيحات الدموية على أكثر من ثلاثين بروتيناً نشطاً بيولوجياً لها أدوارِ أساسية في عملية الالتئام والإرقاء، حيث تدعم المراحل الثلاثة لشفاء الجروح، كما تحوي على مجموعة من البروتينات البلازمية كسقالات الفيبرين(البروثرومبين والفيبرونكتين والفيترونكتين) ذات الأهمية في الالتصاق. كما تحوي على السيتوكينات الإلتهابية والسيتوكينات المضادة للالتهاب أيضا (مثل L-1، IL-6، IL-8، IL-13، IL-17 ، INF-γ، IL4، TNF . وتعتبر العدلات المصدر

الرئيسي للسيتوكينات قبيل الإلتهابية. وتحوي أيضاً على الكيموكينات كالعامل المشتق من الخلايا السدوية ألفا 1، stromal derived fator-1 alpha (SDF-1a) وما يتم تنظيمه وإفرازه والتعبير عنه عند تنشيط الخلايا التائية (RANTES).

4.5.1 عوامل النمو:

عرفت من الخمسينيات عندما استخرجها كوهين من سم الثعابين[187]. وعزلت عند البشر في 1962 [188]. لكن لم تعرف عوامل النمو المشتقة من الصفيحات PDGFs حتى الثمانينات[189] حيث أشير إلى دور الصفيحات كمنبه للنمو للمرة الأولى في عام 1974 [190].

وبالتعريف عوامل النمو هي بروتينات سكرية ترتبط مع مستقبلاتها في جدر الخلايا المستهدفة، تنظم مجموعة من العمليات الخلوية داخل الخلية كالإنقسام الفتيلي وتفعيل البالعات وتكوين الكولاجين وتوليد الأوعية.

تفرز الصفائح المنشطة عوامل النمو لمدة تصل لثمان أيام مع ذروة خلال الساعة الأولى، حيث يبدأ إفراز عوامل نمو الصفيحات PGFs النشط خلال 10 دقائق من التنشيط وتفرز بنسبة 95% خلال ساعة واحدة من الحقن[191، 192]. إن العمر النصفي لعوامل النمو مختلف وبالمجمل فإنه قصير فمثلاً العمر النصفي لل PDGF 2.4 ساعة بينما VEGFعمره النصفي 30 دقيقة لذلك ينصح باستخدام البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في غضون 30 دقيقة من التحضير[193].

4.5.1.1 عوامل النمو المشتقة من الصفيحات(PDGF):

ترتبط على مستقبلات الخلية الهدف لتقوم بالوظائف التالية [194]: تولد الأوعية الدموية، الإنقسام الفتيلي، تفعيل البالعات، تكوين الكولاجين[195]، زيادة نمو الشعر، تقني الأوعية الدموية.

4.5.1.2 عوامل النمو التحويلية (TGFB):

تشبه عوامل النمو المشتقة من الصفيحات، وتقوم بالوظائف التالية:

شفاء طويل الأمد ، تجديد العظام وإعادة نمذجته، تنظيم الإلتهاب، منع نمو الشعر في المختبر، دور مضاد للتكاثر بالظهارة الطبيعية[196]، تحفز نمو الخلايا الظهارية والبطانية الوعائية وتشكيل الكولاجين، حيث يستهدف الخلايا الجذعية في نقي العظم وصانعات الليف والخلايا ماقبل بانيات العظم، وتثبط ناقضات العظم.

4.5.1.3 عامل النمو الوعائي البطاني(VEGF):

له تأثير على الخلايا البطانية وعلى التشكل الوعائي الجديد ويحفز تولد وتقني الأوعية الدموية[197].

4.5.1.4 عامل النمو البشروي (EGF):

تحفيز تولد الأوعية الدموية، ونمو الخلايا وتكاثرها وتمايزها[198].

4.5.1.5 عامل نمو الخلية الكبدية (HGF):

تحفيز تولد الأوعية الدموية.

4.5.1.6 عامل نمو مصورات الليف (FGF):

تحفز هجرة مصورات الليف وبالتالي: تحفيز تولد الأوعية الدموية، تزيد نمو الشعر، تحفز نمو خلايا الحليمية الجلدية، مولد للانقسام الخيطي، ينظم تكاثر الخلايا الجذعية المتوسطة.

4.5.1.7 عامل النمو الشبيه بالأنسولين I (IGF-1):

يشارك في نمو الخلايا وعمليات الشفاء عبر: تحفيز تولد الأوعية الدموية، ويحفز تكاثر الخلايا العظمية الأولية وتكوين المصفوفة خارج الخلية بواسطة الخلايا العظمية[199]

4.5.1.8 عامل نمو النسج الضامة Connective tissue Growth Factor (CTGF):

بروتين لا يوجد في الحالية الطبيعية إلا في حال شفاء الجروح وتتعلق وظيفته بالتفاعلات مع الجزيئات الأخرى والتعبير الجيني يتعلق بشكل خاص بما تتطلبه الخلية، وله ارتباط وثيق بتولد الأوعية[200].

4.5.1.9 عامل الصفائح الدموية الرابع (PF4) :

الذي يثبط تكوين الأوعية الدموية للسيطرة على عملية تكوين الأوعية الدموية[201].

إن آلية العمل البلازما الغنية بالصفيحات الدموية أكثر من مجرد إطلاق لعوامل النمو، حيث تؤثر الكريات البيض بشكل كبير على فعالية البلازما الغنية بالصفيحات الدموية من خلال تنظيم عوامل النمو والاستجابة لها كالانجذاب إلى موقع الأذية إضافة للدور الإلتهابي في مكافحة الجراثيم وربط الاستجابة الإلتهابية بعملية التجلط وتزيد من حالة الخثار[171].

وبالتالي يمكن تلخيص دور الصفيحات الدموية بالتالي:

1. تكاثر الخلايا.
2. الهجرة.
3. نمو الأنسجة.
4. الشفاء.
5. توليد الأوعية.
6. عملية الإلتهاب.
7. الإستجابة المناعية والكيميائية.

4.6 تحضير البلازما الغنية بالصفيحات الدموية:

تبدأ عملية التحضير من سحب عينة دم وردي من المريض وجمعه في أنابيب خاصة تحوي مانع تخثر، تليها عملية طرد مركزي لتتشكل ثلاث طبقات من مكونات الدم بحسب الوزن الجزيئي، الطبقة السفلية هي طبقة الكريات الحمر التي تفصد ويتم التخلص منها. ويتم التعامل مع طبقتي البلازما:

الفقيرة والغنية بالصفيحات اللتان تعلوان طبقة لكريات الحمر بأليات مختلفة لفصل البلازما الغنية بالصفيحات الدموية ومن ثم إضافة مواد منشطة قبل استخدامها سريرياً في الأنسجة الحية كخطوة اختيارية في عملية التحضير.

رغم أن المبادئ ثابتة في تحضير الـ PRP، لكن هناك اختلاف يطال مختلف المستويات من طريقة سحب العينة والمعدات المستخدمة في السحب والفصد والطرد المركزي (التثفيل) وعزل العينة بمرحلة أو أكثر ونوع الأنابيب والسرعة الكلية للطرد المركزي[202]، ما ينعكس على مكوناتها الداخلية (عدد الصفيحات وكمية الكريات البيض، التلوث بالكريات الحمر وتركيز عوامل النمو الصفيحية)[203]. وحتى الآن لم يتم توحيد المعايير لتحضير PRP[204]. وعندما نقارن بين طرق التحضير علينا أن نعي التأثير العلاجي المحتمل لكل البروتينات الفعالة المتوفرة في البلازما الغنية بالصفيحات، حيث أن الفعالية البيولوجية للبلازما الغنية بالصفيحات الدموية تختلف باختلاف المكونات والنقاء. واحتوائها على تركيز مختلف من الكريات البيض والبروتينات البلازمية تؤدي لاختلاف في قدرة البلازما الغنية بالصفيحات الدموية على تعزيز التئام الأنسجة[205].

قدمت الدراسات المختلفة مجالات متعددة من تركيز الصفيحات وعوامل النمو المستخلصة من طرق التحضير. بشكل عام، يتم تركيز الصفيحات بين 3–6 أضعاف القيمة القاعدية وبالتالي ترتفع تركيز عوامل النمو المحررة عند التنشيط إلى حوالي 5 أضعاف وخاصة PDGFبمعدل أعلى من تركيز الصفائح.

4.6.1 مانع التخثر:

بعد مزج الدم مع مضادات التخثر، يتوقف شلال التخثر من خلال تثبيط تحول البروثرومبين إلى ثرومبين، وعادة ما يتم استخدام النسبة 9:1 من مضادات التخثر نسبة إلى حجم الدم[206].

مضادات التخثر المستخدمة في تحضير PRP:

a. محلول سيترات الدكستروز المضاد للتخثر Anticoagulant Citrate (ACD-A) Dextrose Solution.

b. سيترات فوسفات الدكستروز Citrate Phosphate Dextrose (CPD).

c. سترات الصوديوم.

أظهرت بعض الدراسات أن نوع مضاد التخثر يؤثر على الخصائص البيولوجية للبلازما الغنية بالصفيحات الدموية، حيث كان محلول سيترات الدكستروز المضاد للتخثر يحسن حيوية الصفيحات ويلبي احتياجاتها الاستقلابية لكن ذات معدل أقل في استرداد الصفيحات الدموية بينما كان ال EDTA ذو المعدل الأفضل لكن مع اختلافات مورفولوجية بزيادة حجم الصفيحة الوسطي مما قد يشير لتأثير تنشيطي وإتلاف غشاء الصفيحات لذلك لا ينصح الكثير المؤلفون باستخدامه لتحضير PRP[207]. ووجدت أغلب الدراسات مقبولية (ACD-A) وسيترات الصوديوم في تحضير البلازما الغنية بالصفيحات الدموية [208]. مع ملاحظة تزايد تركيز الصفيحات وتنشيطها في (ACD-A)[209]. كان للهيبارين والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي تأثيراً مقللاً للتكاثر الخلوي بطريقة تعتمد على الجرعة فهو منشط للصفيحات عدا أنه أغلى ثمناً لذلك لا ينصح باستخدامه لتحضير

البلازما الغنية بالصفيحات الدموية. وأظهرت مقايسة الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA) أن لا فرق بين تركيز عوامل النمو باختلاف نوع مضاد التخثر.

4.6.2 الطرد المركزي :

الطرد المركزي(التثفيل) Centrifugation: تفصل الجاذبية الأرضية مكونات الدم الطازج المضاف إلى مضاد تخثر، لكن خلال زمن يطول قد يؤثر على الفعالية البيولوجية لهذه المكونات، لذا نضخم قوة الجاذبية من خلال أجهزة الطرد المركزي تعتمد مبدأ الترسيب حسب الكثافة والوزن الجزيئي لعناصر الدم. وهي العملية الأهم في تحضير ال PRP. ويمكن قياس عملية الطرد بمقياسين يختلفان في العوامل المؤثرة:

1- الطرد المركزي النسبي(التفاضلي) Relative Centrifugal Field (RCF) المعبر عنه بمجال الجاذبية الأرضية Gravity G وتعبر الـ RCF عن معدل كثافة المادة إلى الكثافة المرجعية[210].

2- سرعة الدوران بالدقيقة (RPM) وهي عدد الدورات بالدقيقة باختلاف نصف قطر الدوران.

يتأثر الطرد المركزي بطول الأنبوب وعرضه ونصف قطر الدوران وزاوية الميل وسرعة الدوران وزمن العملية.

4.6.2.1أساليب تحضير PRP حسب الطرد المركزي:

4.6.2.1.1الدوران مفرد المرحلة (single spine):

دوران بسرعات عالية لمدة طويلة ليتم فصد الكريات الحمر في القاع والتخلص من الطبقة العلوية من البلازما الفقيرة بالصفيحات واستخدام الطبقة المتوسطة (الغلالة الشهباء)التي تحوي على الصفيحات والكريات البيض، وهي الطريقة المستخدمة في البحث.

4.6.2.1.2الدوران على مرحلين (double spine):

- تؤخذ البلازما المتشكلة بعد الدوران الناعم الأولي (soft spine) بدوران بطيء لمدة قصيرة حيث تكون الصفيحات معلقة في البلازما وتخضع لدوران خشن آخر (hard spine) دوران اسرع لمدة أطول لتترسب الصفيحات الدموية في الأسفل وتنفصل عن البلازما في الأعلى، نتخلص من البلازما الفقيرة بالصفيحاتPPP في الأعلى ونحتفظ بالصفيحات المترسبة في الأسفل والمعلقة في كمية قليلة من البلازما**[211]**.

1. يقطف الدم الوريدي ويجمع في أنابيب معقمة مع مضادات التخثر.
2. دوران ناعم بسرعة دوران منخفضة
3. تترسب الكريات الحمراء في القاع.
4. تجمع البلازما الحاوية على الصفيحات.
5. دوران خشن بسرعة عالية لتركيز الصفائح
6. تترسب الصفيحات في الأسفل ، وهي في الغالب صفيحاتPlatelet Pellet
7. نتخلص من البلازما PPP
8. معلق ال PRPفي الاسفل من مزج البلازما مع الPlatelet Pellet

الشكل 10 تحضير البلازما الغنية بالصفيحات الدموية على مرحلتين[208]

Table 1. Platelet and WBC concentrations vary between preparations[69]

Study	Centrifugations (n)	Mean concentrations (per mL)	
		Platelets	WBC
Cerza et al[20]	Single	3-5 (10^8)	Not reported
Kon et al[12]	Double	>6 (10^7)	Not reported
Filardo et al[67]	Double	5 × WB	1.2 × WB
Patel et al[23]	Single	3.1 (10^8)	0
Spakova et al[24]	Double	6.8 (10^8)	2.3 (10^7)

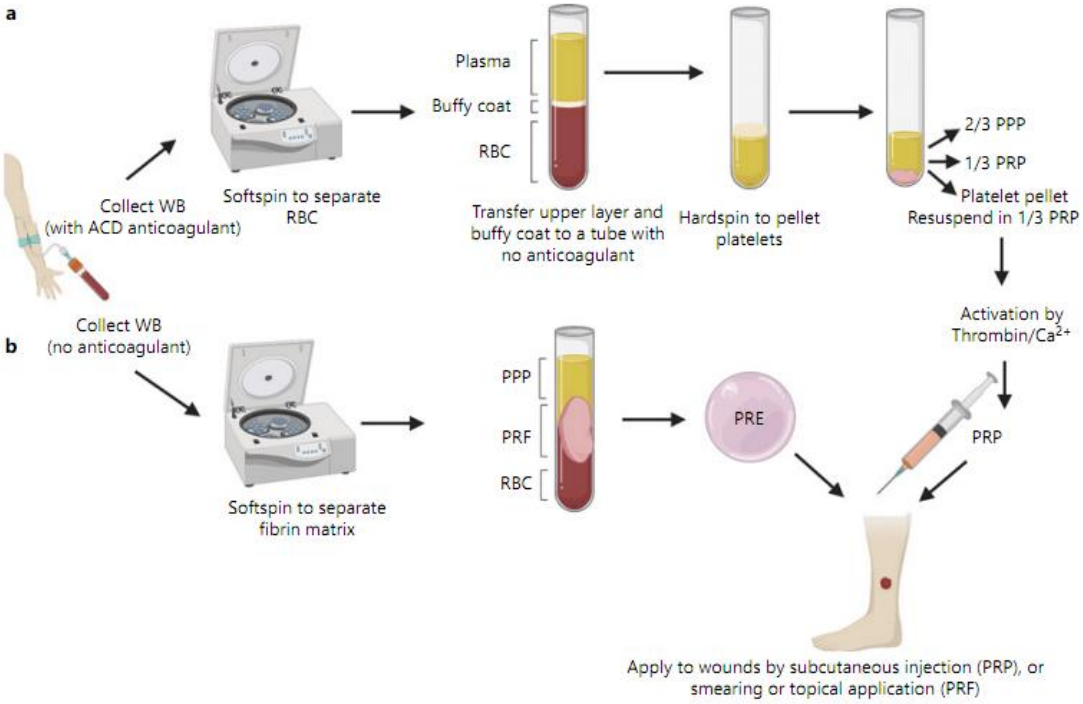
WBC, white blood cells; WB, whole blood.

الشكل 11 مقارنة بين التثفيل على مرحلة او مرحلتين في تحضير الـPRP (من shahid et al 2017)[212]

أشارت الدراسات إلى أن الدوران أحادي المرحلة يكثف الصفيحات إلى 3 أضعاف القيمة الأساس تقريباً، بينما في الدوران ثنائي المرحلة قد يكثفها إلى 8 أضعاف القيمة الأساس[170، 212]، ووجدت بعض الدراسات أن الطرق المعتمدة على مرحلتين من الطرد المركزي أعطت نتائج أفضل فكانت الإنتاجية حوالي 53% في التثفيل المفرد، وأن معدل الدوران الأعلى بالدقيقة (3200 دورة/دقيقة على الأقل) هو الأفضل[213]. في حين وجد Carofino وزملاؤه أن الطرد المزدوج أقل تركيزاً للصفيحات من الدوران أحادي المرحلة[214]. بالمجمل، تعتبر الطرق ثنائية الطرد أفضل بتركيز الصفيحات لكن أقل كريات بيض وأقل تركيزا لعوامل النمو. حيث أوصى Dashore وزملاؤه عام 2021 لاستخدام طريقة الطرد المركزي ثنائي المرحلة بسرعة 100–300 G لمدة 5–10دقائق للمرحلة الأولى و 400–700 G لمدة 10–17 دقيقة للمرحلة الثانية، واقترح تركيز 1–1.5 مليون صفيحة /ميكرولتر ودون الحاجة للتنشيط عند الاستخدام في النسج الرخوة[208]. وأشار Martínez 2018 وزملاؤه إلى بعض المتطلبات الأساسية في تحضير البلازما الغنية بالصفيحات الدموية[215] دون أن يجمع الباحثون على هذه المتطلبات:

1. تركيز الصفيحات 4–6 أضعاف القيمة القاعدية.
2. تعداد الكريات البيض 0 أو أقل من 1000/مل.
3. تعداد الكريات الحمر 0 أو أقل من 1000/مل.

وقد أظهرت مراجعة منشورة عام 2020 للأدبيات خلال 11 عاماً أن ن الطرد المركزي بمرحلة واحدة يشكل حلاً وسطاً لاستخدام PRP في الجراحة [216].



الشكل 12 طرق التحضير: a:إضافة مانع تخثر وتثفيل العينة على مرحلتين واستخلاص طبقة الـ PRP، b: تثفيل العينة دون إضافة مانع التخثر وتشكل خثرة PRF (Shiva 2021)

4.6.2.2أنواع الـ PRPبحسب التماس مع البيئة:

4.6.2.2.1الطريقة المفتوحة:

وفيها يكون الدم على تماس من بيئة العمل، حيث يتم تعقيم الأدوات لإعادة الاستخدام، وهي رخيصة لكن مع خطر التلوث القائم.

4.6.2.2.2الطريقة المغلقة:

وفيها لا تتعرض العينة للبيئة خلال التحضير. أغلى ثمناً وأقل تلوثاً.

4.6.2.3أنواع PRP حسب تركيز الصفيحات في العينة:

وهما نظام التركيز المنخفض أقل من ثلاث أضعاف القيمة الأساس، ونظام التركيز العالي يكون بين 5إلى 9 أضعاف القيمة الأساس[16].

4.6.3 معدل استرداد الصفيحات:

النسبة المئوية لاقتناص الصفيحات في عينة ال PRP مقارنة مع تركيزها في عينة الدم الكاملة، ويعتبر المعدل الوسطي هو 60%، حيث لم تستطع إلا القليل من الأنظمة بلوغ نسبة 80 % لكن مع معدلات أعلى من التلوث بالكريات الحمراء. وكلما زادت درجة النقاء كلما نقصت كفاءة الاسترداد وزاد حجم العينة، فمثلاً للحصول على 5مل من البلازما الغنية بالصفيحات الدموية بتركيز 5 أضعاف الأساس يجب سحب عينة تعادل 31مل تقريباً[210].

4.6.4 التنشيط:

يعتبر تنشيط الصفيحات مرحلة غير إلزامية في تحضير الPRP ويتلخص بإزالة التحبب وتحرر عوامل النمو والكيموكينات والعوامل البيولوجية الأخرى وبلمرة الفيبرين، مما يحول البلازما السائلة إلى جلطة أو غشاء.

4.6.4.1كيفية تنشيط الصفيحات[217]:

1. الثرومبين الذاتي[218] أو البقري[219].
2. الببتيد المناهض لمستقبلات الثرومبين.
3. باتروكسوبين Batroxobin (انزيم يعزل من سم افعى)[220]

4. كلوريد الكالسيوم[221].
5. مزيج من الترومبين وكلوريد الكالسيوم.
6. الصدمات الميكانيكية[222].
7. الكولاجين كمحفز طبيعي[223].
8. كولاجين نوع 1 تركيز 10%.
9. التجميد وإعادة التذويب[224].
10. مواد أخرى: الفيبرونيكتين، ترومبوكسان A2، إيبنفرين، ADP، ملامسة الأسطح المشحونة سالبا كالزجاج والمواد الموصلة للبلازما الغنية بالصفيحات الدموية.

لا يوجد إجماع حول ضرورة التنشيط قبل التطبيق أو لا، لأن بعض المستحضرات المنشطة قد تحمل تأثيراً مخرباً للصفائح أو تأثيراً غير مرغوب للتطبيق السريري المنشود، وحتى لو تم حقن PRP دون مادة منشطة فإن الصفيحات تتفعل أوتوماتيكياً وتبدأ العمل[225]. بتفاعلها مع الأنسجة الرخوة والكولاجين[226]. وتكون PRP المنشطة أكثر فعالية في إزالة الالم في العلاجات الركبة وفي زراعة الأسنان. بينما PRP غير المنشطة أكثر فعالية لنمو الشعر[227]. وقد قارن Gentile وزملاؤه التأثير السريري للبلازما الغنية بالصفيحات الدموية المنشط وغير المنشط، ووجد تزايداً في تركيز ال TGF-B1و PDGF-BB في PRP المنشطة[228] والتي وجد لها تأثيرات مثبطة للنمو.

تؤدي المنشطات المختلفة إلى تأثيرات مختلفة[229]، حيث أن التنشيط يقلل الفعالية طويلة الأمد لعوامل النمو وأظهر كلوريد الكالسيوم لوحده زيادة تدريجية في تركيزها معتمدة على الوقت بعد التنشيط ب 15 دقيقة وحتى 24 ساعة [217] بينما إضافة الثرومبين له يجعل التنشيط فورياً[171]. ولم يرفع التنشيط باستخدام غلوكونات الكالسيوم 10% تركيز الصفيحات أو عوامل النمو، على العكس من التنشيط الحراري [230]. قد تؤثر تقنية التحضير على التنشيط، حيث وجدت أن السرعات العالية قد تسرع تنشيط الصفيحات[231].بينما لم تجد دراسات أخرى فروقاً هامة إحصائياً على التنشيط عند مقارنة سرعة ووقت التثفيل[232]،

4.7 تأثير مكونات البلازما الغنية بالصفيحات الدموية:

تكمن الفوائد العلاجية بتحفيز الخلايا السلفية الذاتية لتعزيز الانتشار والشفاء، حيث تعمل PRP كسقالة حيوية في العلاج القائم على الخلايا وهندسة الأنسجة.

4.7.1 تأثير تركيز الصفيحات :

إن التركيز المثالي للصفيحات في PRP لا يزال مثاراً للجدل. فتركيز PRP البالغ 1×10^6 صفيحة/ميكرولتر قد يكون مثالياً لإصلاح الأنسجة، بتركيز كاف من عوامل نمو، إن التركيز الطبيعي للصفيحات في عينة الدم الكامل يتراوح بين $150–450*10^3$ صفيحة/ميكروليتر، و رفع قيمة الصفيحات إلى خمس أضعاف القيمة الأساسية يعتبر مثالياً [233، 234]. وأشارت تقارير أخرى إلى أن التأثير المولد للأوعية للخلايا البطانية يحتاج $1.5*10^9$ صفيحة /مل، وان التأثير المناسب لإصلاح الأنسجة الرخوة والعظام 4–5 أضعاف القيمة الأساس بينما كان التركيز الأعلى ضاراً[235]. كونه قد يقلل من تولد الأوعية[233، 234].

في نموذج الجرذان، أظهرت تركيزات PRP التي تتراوح بين 75 –100 × 10^4/ميكرولتر أفضل تسكين للألم وإصلاح للأوتار[236]. وأشار آخرون إلى أن التركيز الأمثل لتحفيز مصورات الليف وبانيات العظم كان حوالي 2.5 ضعف عن الحد القاعدي و حمل التركيز الأعلى تأثيراً سلبياً على تكاثر الخلايا ووظائفها [237]. وفي تقارير مختبرية أخرى خلصت إلى أن الآلية الخلوية التي تكمن وراء تعزيز إصلاح العظام إلى أن PRP تحفز الهجرة الكيميائية وانتشار الخلايا الميزانشيمية البشرية بطريقة تعتمد على الجرعة دون فقدان قدرتها على التطور العظمي[238، 239]. بالنسبة للخلايا الجذعية المشتقة من الأنسجة الدهنية، فقد أظهر تركيز PRP الأعلى آثاراً مثبطة[240]. إن تناسب عدد الصفيحات مع كمية عوامل النمو الموجودة أمر بالغ الأهمية، فقد ثبت أن PRP الغنية بالكريات البيض تحفز التمايز العظمي وانتشار الخلايا الجذعية البشرية في المختبر بطريقة تعتمد على الجرعة مقارنة بالبلازما الغنية بالصفائح الدموية الفقيرة بالكريات البيض.

و أظهر Yamaguchi وزملاؤه أن تركيز PRP له تأثير يعتمد على الجرعة في التئام المفاغرة المعوية لدى الفئران، حيث كان لتركيز الصفائح الدموية المنخفض من PRP (2*10^6صفيحة/ميكرولتر) آثار إيجابية، بينما كان لتعداد الصفائح الدموية المرتفع من PRP (5*10^6 صفيحة/ميكرولتر) تأثير ضار على الشفاء[241]و أظهرت دراسة ثانية آثارًا إيجابية على تكاثر الخلايا الوترية البشرية باستخدام تركيزين هما0.5و 1*10^6 صفيحة/ميكرولتر، بينما أدى تركيز 5*10^6 صفيحة/ميكرولتر إلى موت الخلايا[242]. بالنسبة للخلايا البطانية وتوليد الأوعية، فقد وجد أن عتبة تركيز الصفيحات المناسب هو 1.5 *10^6 صفيحة/ميكرولتر في المختبر وكان للتركيز الأعلى تأثيراً مثبطاً على توليد الأوعية في البيئة السريرية[233].و أشار Mazzucco إلى

أن تركيز $1*10^9$ صفيحة/مل يعتبر مقبولاً للتأثير السريري المطلوب[203]، ورغم أن العينات ذات التركيز الأعلى أظهرت تأثيراً إيجابياً في الحيوان[243] لكن ليس بالضرورة أن يكون التركيز الأعلى أفضل، لوجود ما يسمى تأثير السقف (ceiling effect) حيث يحتوي PRP على مستويات عالية من عوامل النمو مثل PDGF-AB وTGF-beta1، والتي ترتبط بشكل كبير بعدد الصفائح الدموية، و قد يكون التركيز الأعلى من عوامل نمو مثبطاً مما يحمل تأثيراً مضاداً و يعتقد أن TGF-β1 متهم بهذا التأثير العكسي[212، 244]، ويثبط التركيز العالي جداً من PDGF مولدات الليف عن انتاج الكولاجين النوع الأول[223، 245].

4.7.2 تأثير الكريات الحمراء:

يؤدي وجود الكريات الحمراء في عينة البلازما الغنية بالصفيحات الدموية إلى إطلاق سيتوكينات تثبط الهجرة والجذب وخاصة للوحيدات والبالعات والخلايا الجذعية، كما تسبب الجذور الحرة والتي تنتج من تفكك الهيم والحديد أثراً ضاراً على النسج من خلال الإجهاد التأكسدي [246] و تفعيل حوادث التهابية واستجابة مناعية تسبب تخرب الأنسجة والأوعية وتضعف استقلاب الخلايا وتؤدي لفقدان الوظيفة الخلوية ويؤثر أكسيد النتريت على وظيفة IGF-1 بشكل ضار ويقلل الفعالية المطلوبة[247].

4.7.3 تأثير الكريات البيض:

تلعب الكريات البيض دوراً إيجابياً أو سلبياً في فعالية PRP. حيث أنها تزيد من عوامل النمو وتمنع الإنتان، فمثلاً يزداد تركيز VEGFمع زيادة اللمفاويات ويزداد PDGF-αβ وVEGF

وينخفضTGF-β1 بزيادة عدد كريات الدم البيضاء، كما وجد أن تركيز عوامل النمو أعلى في الغلالة الشهباء[248].

حذرت الدراسات من التركيز السلبي للعدلات على دور PRP، فقد حسنت البلازما الغنية بالصفيحات الفقيرة بالكريات البيض شفاء الأوتار[249] وأثرت PRP الغنية بالكريات البيض سلباً على التئام غضروف المفصل، بسبب بارتفاع السيتوكينات التقويضية مثل انترليوكين (IL-1β)، والعامل المنخر للورم TNF-α[250]. وثبت أن الوحيدات تعمل على قمع الإلتهاب، وتعزيز تكوين الأوعية الدموية، ودعم تخليق الكولاجين من خلال عامل تحويل النمو(TGFβ) β، وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF)، وعامل نمو الخلايا الليفية(FGF)[224].

4.8 أنواع البلازما الغنية بالصفيحات:

يمتد تاريخ البلازما الغنية بالصفيحات الدموية إلى أكثر من سبعين عاماً، ويعتبر Kingsley وزملاؤه أول من أطلق هذا المصطلح عام 1954 [251]، ويعتبر Dohan Ehrenfestوزملاؤه أول من قدم نظام تصنيف معتمد على ثلاث مكونات هي الصفيحات والكريات البيض والفيبرين[252].

حيث تنطوي تحت نفس التسمية العديد من منتجات PRP التي تختلف ببعض المكونات بحسب طريقة التحضير، فتعتبر منتجات PRP كصمغة فبرين محسنة ومستحضرات الفيبرين الغني بالصفيحات الدموية PRF كفيبرين مكثف بخصائص بيولوجية عالية.

جدول 1 منتجات البلازما الغنية بالصفيحات

PRP product related terminologies and their abbreviations	
A-PRF	Advanced Platelet-Rich Fibrin
ACP	Autologous Conditioned Plasma
AGF	Autologous Growth Factors
APG	Autologous Platelet Gel
C-PRP	Clinical Platelet-Rich Plasma
I-PRF	Injectable Platelet-Rich Fibrin -
LP-PRP	Leukocyte Poor Platelet-Rich Plasma -
LR-PRP	Leukocyte Rich Platelet-Rich Plasma
PFC	Platelet-derived Factor Concentrate
P-PRP	Pure Platelet Rich Plasma
PFS	Platelet Fibrin Sealant
PLG	Platelet-Leukocyte Gel
PRF	Platelet-Rich Fibrin
PRFM	Platelet-Rich Fibrin Matrix
PRGF	Preparation Rich in Growth Factors

4.9 تصنف البلازما الغنية بالصفيحات:

4.9.1 تصنيف PAW2012 :

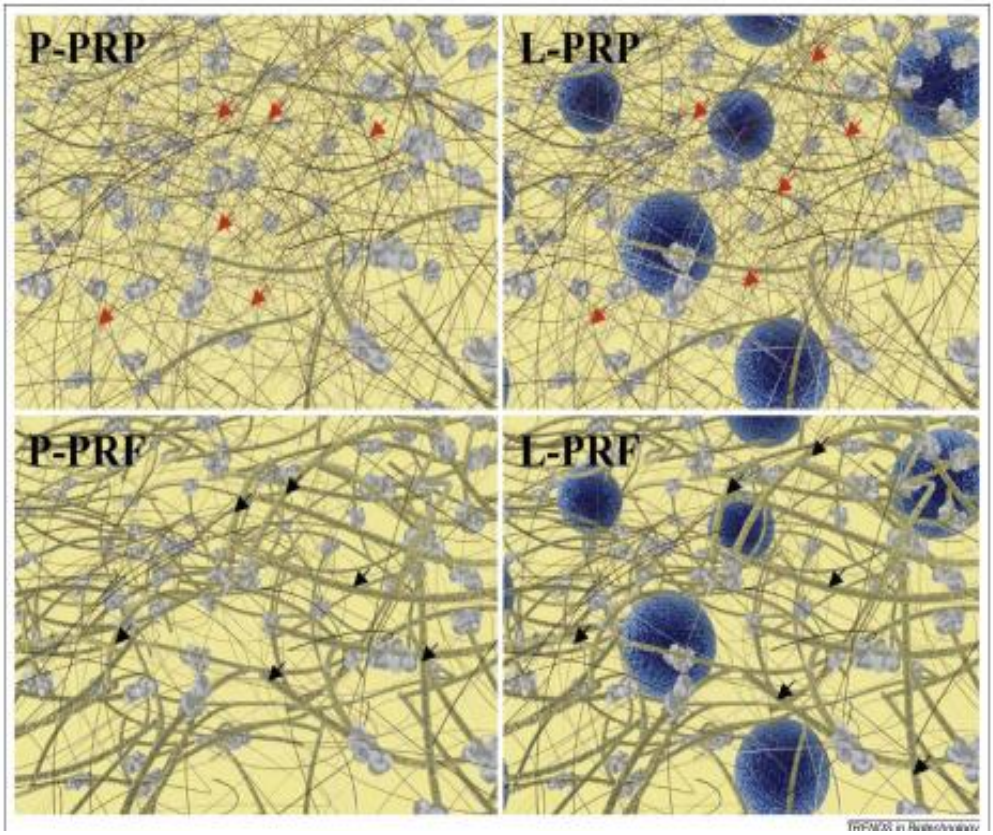
ويختصر الكلمات(Platelets, Activation And WBC) معتمداً على الرقم الدقيق للصفيحات متضمناً أربع مجالات لتركيز الصفيحات من P1(أقل من القيمة القاعدية) إلى P4 (1.2* 10^6 صفيحة /مل) [253].

4.9.2 تصنيف Dohan –Ethrenfest 2009:

في مايلي جدول يوضع التصنيف [252].

جدول 2 تصنيف Dohan –Ethrenfest

نوع البلازما الغنية بالصفيحات	المصطلح	الكريات البيض	كثافة الفيبرين
البلازما الغنية بالصفيحات النقية	P-PRP	فقير	قليل
البلازما الغنية بالصفيحات والكريات البيض	L-PRP	غني	قليل
البلازما الغنية بالفيبرين النقية	P-PRF	فقير	عالي
البلازما الغنية بالفيبرين والكريات البيض	L-PRF	غني	عالي



الشكل 13 انواع البلازما الغنية بالصفيحات الدموية بحسب ما تظهر تحت المجهر الالكتروني DOHAN 2009 .

4.9.3 تصنيف (PLRA)2015 :

PLRA (Platelets، Leukocyte، Red Blood Cells Activation)

حيث أشار الكاتب إلى أهمية التدقيق على تركيز الصفيحات والعدد الكلي للصفيحات والحجم المحقون في النسج ووجود الكريات البيض وان وجدت نسبة العدلات ووجود الكريات الحمر والتنشيط الخارجي من عدمه[254].

4.9.4 تصنيفDEPA 2016:

(Purity And Activating، Efficiency، Dosage). متضمنا جرعة الصفيحات المحقونة (اعتبر الخط الأساس 200*10^9/لتر) وكفاءة (معدل مئوي استعادة الصفيحات) ونقاوة الإنتاج والتنشيط[255].

4.9.5 تصنيفMARSPILL :

يشير التصنيف (MARSPILL)[256] الى:

(Method، Activation، Red Blood Cells، Spin، Platelets، Image guidance، Leukocytes، Light activation)

4.10 أنواع الكيتات التجارية المستخدمة لتحضير PRP:

تختلف الأنظمة التجارية لتحضير البلازما الغنية بالصفيحات في بروتوكولات التحضير مما يؤدي لاختلاف المكونات والصيغ البيولوجية[257]، تحصل مختلف الأنظمة التجارية على تركيز صفيحات أعلى من التركيز القاعدي 2–5 أضعاف ما له تأثير سريري واضح، ولكن قد تختلف بالمكونات الأخرى للبلازما الغنية بالصفيحات الدموية[258].

من بين 33 نظامًا وبروتوكولًا، استوفى 11 نظامًا تركيزاً أدنى للصفائح الدموية يبلغ $1*10^6$ صفيحة دموية/ميكرولتر، وحققت عشرة أنظمة تركيزاً لا يقل عن خمسة أضعاف تركيزها الأساسي[172]، وكان تركيز الصفيحات أقل من التركيز القاعدي في ثلاث أنظمة وقدمت الأنظمة المغلقة مزدوجة الدوران closed dual spin systems قيم $1.6*10^6$ صفيحة /ميكرولتر[259].

وتمت مقارنة ثلاث أنظمة تجارية لتحضير PRPوهي:

(MTF Cascade، Arteriocyte Magellan، Biomet GPS III).

ووجد أن نظامGPS III و Magellanيركزان البلازما الغنية بالصفيحات والكريات البيضاء، مما يؤدي إلى زيادة تركيزات خلايا الدم البيضاء، وPDGF-αβ، وPDGF-ββ، وVEGF مقارنةً بـ PRP الفقير بالكريات البيضاء في نظام Cascade. دون ملاحظة فرق كبير بين الأنظمة في تركيز الصفائح الدموية، أو خلايا الدم الحمراء، أو TGF-β1 النشط، أو مستويات الفبرينوجين[260].

يفضل استخدام الأنابيب الزجاجية على الأنابيب البلاستيكية. كما يجب أن تكون الأنابيب المستخدمة خالية من البيروجين والسموم الداخلية، وأن تكون مصممة للاستخدامات العلاجية وليس لأغراض التشخيص لأنه لا يمكن ضمان عدم احتوائها على هاتين المادتين[208]. وقد يضاف لها مواد تحسن الفصل بين المكونات، ففي أنابيب الجيل تكون المحببات قبيل الإلتهابية العدلات والأسسات والحمضات تحت طبقة الجيل مع طبقة الكريات الحمر، وتبقى الصفيحات فوق طبقة الجيل، مع العلم قد تمتص طبقة الجيل بعض الصفيحات مما قد يقلل من التوافر البيويوجي. ويفضل في هذه الأنابيب الطرد أحادي المرحلة لتقليل إتلاف الخلايا وادمصاص الصفيحات.

4.11تطبيقات البلازما الغنية بالصفيحات:

يشير مصطلح الطب التجديدي regenerative medicine إلى العلم الذي يجمع بين الهندسة النسيجية والبيواوجيا الجزيئية. ويهدف لاستبدال الأنسجة التالفة أو المصابة ودعم عمليات التجديد والإصلاح. ويمكن تحضير منتجات من الـ PRP تناسب مع تطبيقات طبية مختلفة بحسب النسج المستهدفة والآمال العلاجية المعلقة على استخدامها. حيث تختلف الخصائص الفيزيائية والكيميائية لهذه المستحضرات، فمثلاً البلازما الغنية بالصفيحات الدموية النقية (P-PRP) هي منتجات خالية من الكريات البيضاء تشكل شبكة فيبرين منخفضة الكثافة بعد التنشيط [108]، ويعد استخدامها شائعًا في الطب الرياضي و الجروح الجلدية بسبب سيولة المحلول وإمكانية حقنه بسهولة.

الشكل الأكثر تداولًا هو PRP الغنية بالكريات البيض (L-PRP) الحاوي على شبكة من الفيبرين منخفض الكثافة بعد التنشيط. وعلى كريات بيضاء ويمكن وضع هذا المحلول على جروح الجلد والخيوط الجراحية لتعزيز الشفاء. تتراوح استخداماته من جراحة العظام والجراحة الفكية إلى الطب الرياضي والجراحة العامة.

الفيبرين الغني بالصفائح الدموية النقي (P-PRF) هو منتج خالي من الكريات البيض ويشكل شبكة فيبرين عالية الكثافة، وهو غير قابل للحقن لذا يستخدم موضعياً، وهو مكلفة للغاية.

كان الاستخدام الأول للبلازما الغنية بالصفيحات الدموية في علاج قلة الصفيحات منذ عام 1970[261]. وأول ما وصف قدرة الصفيحات على تحسين شفاء الجروح ويتمان 1997[238] ووافقت الFDA على استخدامه لغير نقل الدم وفي الطب الرياضي[262].

تم تقديم PRP لأول مرة إلى مجتمع جراحة الفم والوجه والفكين بواسطة Whitman وآخرين في عام 1997. الآن تستخدم PRPوPRF في علاج اضطرابات الفم المختلفة، حيث حفز PRP

نمو الأنسجة الضامة الوعائية في العلاج اللبي لكن ليس التاج. كشفت الدراسات أن التركيز العالي لعوامل النمو التي يتم إطلاقها في تجويف السنخ بعد خلع الأسنان يزيد من تجدد الأنسجة ويمنع حدوث مضاعفات موضعية مما يساهم في بناء العظام قبل زراعة الأسنان [263، 264]. ووجدت الباحثة هبة 2022 في جامعة دمشق تفوق طفيف للفيبرين الغني بالصفيحات في شفاء الآفات حول الذروية[265].

وفي تجربة للباحثة أسماء 2023 في جامعة دمشق وجدت فعالية لمجموعات المعالجة بحقن PRP أو مشتقاتها في علاج الأذية العصبية المحيطية[266].

تحفز عوامل النمو في PRP الخلايا الجذعية الموجودة في بصيلات الشعر لتحفز استعادة الشعر في الصلع[267، 268]. حيث ارتبط الحقن داخل الأدمة بزيادة في كثافة الشعر في حالات الثعلبة والحاصات الاندروجينية وتم نشر تقارير عن نجاح نمو الأظافر، والشياخ الضوئي و الصدفية والبهاق باستخدام هذه التقنية[269].

و خلصت دراسة Mercuri وزملاؤه إلى أن البلازما غنية الصفيحات هي علاج واعد وآمن في علاج آفات البهاق[19].

كانت نتائج استخدام البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في الطب الرياضي والإصابات العضلية والوترية واعدة[270]. وأظهر Bennellوزملاؤه حول تطبيق البلازما غنية الصفيحات في علاج التهاب مفصل الركبة والورك أن حقن PRP هو علاج آمن ويحسن من أعراض التهاب المفاصل على المدى القصير حتى 12 شهراً، ووجدت أن المرض الأقل حدة يكون أكثر استجابة، ودعى لتوسيع الدراسات لوضع بروتوكولات مناسبة[14].

وجد Yangوزملاؤه تحسناً جيداً في نتائج علاج الحروق وتشكل الندبات[17]، أشارت مراجعة Modarres وزملاؤه إلى أن إضافة PRP إلى الطعوم الشحمية توفر حيوية أفضل وتقلل الكدمات والالتهاب[20].

يعد استخدام مشتقات البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في علاج الخصوبة تقدماً علمياً جديراً بالإهتمام، حيث أظهر تسريب البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في الرحم دوراً مساعداً في تحسين الإنجاب وعلاج العقم عند السيدات الخاضعات للإخصاب المساعد بسبب بطانة الرحم الرقيقة وفشل زراعة الأجنة المتكرر[271]. حيث عززت البلازما الغنية بالصفيحات الدموية نمو بطانة الرحم وحسنت فرص التعشيش[272]. كما وجد أن حقن البلازما الغنية بالصفيحات الدموية يخفف من خلل وظيفة المبيض في متلازمة المبيض متعدد الكيسات عن طريق تعزيز الإمكانيات المضادة للأكسدة[273]، وفي علاج مشاكل الخصية بسبب مرض السكري[274].

بحثت العديد من الدراسات إمكانية الاستفادة من البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في علاج الألم المزمن في الاعتلال العصبي المحيطي حقناً أو كمرهم موضعي. وأظهرت الدراسات اللاحقة أن تركيز الصفيحات لا يتناسب طرداً مع التعزيز التأثيرات العلاجية وإنما يصل للتشبع عند تركيز علاجي مفضل هو 1.5 *10^6 صفيحة/ميكروليتر[207، 233].

أثبتت الدراساتُ المختبريةُ والحيويةُ الخصائص المُضادة للبكتيريا. كان لـ L-PRP و PPP تأثير ملحوظ مضاد للميكروبات، وهو تأثير مماثل تجاه سلالات Staphylococcus pseudintermedius (SP)غير المقاومة للأدوية المتعددة والمقاومة للأدوية المتعددة ويبدو أن

التنشيط يُقلل من مدة التأثير المضاد للميكروبات في L-PRP ومازالت هذه النتائج الأولية بحاجة إلى مزيد من الدراسات للتأكيد**[275]**.

ومن مجالات البحث الناشئة الأخرى استخدام PRP في جراحة القلب والأوعية الدموية لتسهيل إصلاح أنسجة القلب بمفرده أو بالاشتراك مع جراحة القلب التقليدية ويقلل من حدوث التهابات جروح القص والتكاليف المرتبطة بها بعد الإجراءات القلبية[276].

4.12الخلايا الجذعية مقارنة مع البلازما الغنية بالصفيحات:

يعتمد العلاج بالبلازما الغنية بالصفيحات الدموية على الصفيحات المتمايزة التي تستخرج من العينة الدموية الكاملة مع المكونات الأخرى التي تم شرحها سابقاً. أما العلاج بالخلايا الجذعية فهو أمر مختلف، لأنها خلايا غير متمايزة تتطلب تقنيات عالية لعزلها وتنقيتها وزراعتها. تنقسم هذه الخلايا وتتمايز إلى العديد من أنواع الخلايا والنسج لأن لها القدرة على التكاثر بشكل مستقل، كما أنها تنتج بعضاً من عوامل النمو والسيتوكينات التي تساعد في عمليات ترميم الأنسجة المصابة، ويمكن استخراجها من الأنسجة الجنينية أو البالغة ثم تزرع في بيئة خاصة بشروط معينة لفترة تصل لعدة أسابيع أي أنها بحاجة لطريقة تحضير معقدة بعكس PRP.

من أهم الخلايا الجذعية هي الخلايا الجذعية المشتقة من الدهون Derived Stem –Adipose Cells (ASCS)، والتي كانت ذات فائدة سريرة واضحة عند دراستها على قرحات الضغط عند الفئران، وتتضخم هذه النتائج عند استخدامها تآزرياً مع الـ PRP[277]، حيث تشكل ال**PRP** مصفوفة تمنع تسرب الخلايا الجذعية وتعزز عوامل النمو والسيتوكينات في الـ PRP من نمو وتمايز الخلايا الجذعية [278].

4.13تصرف البلازما الغنية بالصفيحات الدموية بين المختبر والنسج الحية:

هناك تناقضات في النتائج في المختبر In Vitro وفي الحياة In Vivo، ففي الدراسات المختبرية، يمكن ضبط المتغيرات لكن لا يمكن تحقيق شروط مماثلة للنسج الحية، مثل البيئة قليلة الخلوية وتجنب تعرض الخلايا لإشارات من البيئة المطرق خارج الخلوي وتراكم النفايات، لذلك لا يمكن تعميم النتائج الدراسات في المختبر على النسج الحية. مثال وجد في دراسة مختبرية أن التركيز الصفيحات 2.5 ضعف ملائم لتحفيز بانيات العظم[237]، بينما الدراسات الحية أثبتت أن التركيز الملائم أكثر من 5 أضعاف التركيز القاعدي[279].

أشارت الدراسات المختبرية إلى أن التركيز العالي جداً من عوامل النمو لا تحمل مزايا أكثر لعملية تحفيز الخلايا بل قد تحمل نتائج عكسية لأن المستقبلات الخلوية محدودة مقارنة بالتركيز العالي لعوامل النمو الصفيحية[280].

4.14العوامل المؤثرة على فعالية PRP:

تختلف النتائج السريرية لتطبيقات البلازما الغنية بالصفيحات بحسب المكونات والخصائص الجوهرية لدم المريض نفسه وتفاعل البيئة المحلية مع المنتج والتي قد تكون في حالة التهاب حاد أو مزمن، وبسبب الدور الهام للتوازن المناعي والهرموني والاستقلالي لأنسجة المضيف في البيئة الموضعية التي ستعمل فيها البلازما الغنية بالصفيحات الدموية، يجب التقصي عن الاضطرابات المناعية والحمل والإرضاع والحالة الإنتانية واضطرابات التخثر قبل البدء بالعلاج المعتمد على الـPRP، بمعنى أنه تتأثر النتائج بطريقة التحضير وعوامل المريض المرضية والدوائية.

قد يختلف التركيز القاعدي للصفيحات بين مريض وآخر وحتى عند اعتيان نفس المريض في ظروف متعددة، مما يؤثر على الحصيلة النهائية في تركيز الصفيحات بعد التحضير.

من المرجح أن تلعب العوامل الديموغرافية مثل العمر دورًا في مدى فعالية علاج الصفائح الدموية الغنية بالبلازما. العمر لا يغير من تركيز الصفائح [210] لكن غالباً ما يحدث ضعف في وظيفة الخلية مع تقدم العمر بسبب التركيب الجزيئي للبيئة[281]. ونمط الحياة كالتدخين والسمنة والعادات الغذائية. إن تركيز الصفيحات في العينة الوريدية أفضل من العينة الشريانية ويفضل تجنب الضغط السلبي كي لا تتحطم الصفيحات مع استخدام إبرة كبيرة أكبر من (22G) وأن يتم السحب قبل تسريب المحاليل الوريدية. تتأثر كفاءة استعادة الصفيحات في المستحضر بكمية الدم الكلية في العينة نسبة إلى وعاء التثفيل[238].

توصي الجمعية الأمريكية لبنوك الدم أن يتم الإعداد بدرجة حرارة الغرفة وان الدرجة المفضلة (^{0}C 24–21)[282].حيث أن البرودة قد تفعل الصفيحات في العينة، ويمكن من الناحية الفنية الاحتفاظ بالبلازما الغنية بالصفيحات الدموية لاستخدامها في إجراءات علاجية مباشرة أو في أوقات لاحقة شرط أن تحفظ مجفدة في بيئة عقيمة تماماً لمدة قد تصل إلى 8 أسابيع**[283]** .

يمكن أن يكون للأدوية التي يتناولها المرضى آثار ضارة مع علاج الصفائح الدموية الغنية بالبلازما. فإعطاء الأدوية المخدرة والأدوية الموصوفة والستيرويدات قد تحد من عمر الخلايا أو من وظيفتها. من الأدوية التي ثبت التأثير على عمل البلازما الغنية بالصفيحات الدموية[284]:

1. الستيروئيدات القشرية.
2. مثبطات المناعة الجهازية.
3. مضادات التصاق الصفيحات والتي تأتي في عدة صفوف من التصنيف باختلاف الأثر الميكانيكي لآلية عمله[183].

a. مثبطات سيكلو–اوكسجيناز العكوسة وغير العكوسة، ومنها الـ (NSAIDs)غير الانتقائية.
b. مثبطات مستقبلات أدينوزين ثنائي الفوسفات.
c. مثبطات إعادة قبط الأدينوزين.
d. مثبط الفوسفو– دي استيراز.
e. مثبطات الغليكوبروتين IIB/III.
f. البيتاغليتازون وهو دواء مضاد لارتفاع سكر الدم يقلل من تجمع الصفيحات من خلال تثبيط تحريرها للترمبوكسان.

4.15الأمان SAFITY:

تم الحصول على البلازما الغنية بالصفائح الدموية من نفس الفرد كمستحضر ذاتي autologous PRP(A-PRP)، ولا توجد مخاوف بشأن الأمراض القابلة للانتقال مثل التهاب الكبد وفيروس نقص المناعة البشري. تعتبر البلازما الغنية بالصفيحات الدموية مقاومة لأنواع كثيرة من الجراثيم حيث أن مستوى الرقم الهيدروجيني الخاص بها أكثر حمضية قليلاً، 6.5–6.7 مقارنة بـ 7.0–7.2 في خثرة دموية. أظهرت تقارير قديمة أن استخدام الثرومبين البقري لتنشيط البلازما الغنية بالصفيحات الدموية أدى إلى تطور الأجسام المضادة البقرية Anti-Thrombin IIالتي تتفاعل مع عوامل التخثر، ما قد يؤدي إلى احتشاء القلب[224]. حالياً، قل استعمالها إلى حد كبير وغالباً ما يستخدم بجرعة منخفضة [285].

إن حقيقة أن العينة هي ذاتية تقلل من حدوث الإرتكاسات المناعية المحتملة وتقلل وقت التحضير والكلفة[286].

يوصى لاستخدام PRP خيفية (AL-PRP)allogeneic في المرضى ذوي الحالة العامة السيئة مع أمراض مصاحبة ومضاعفات شديدة مع عدم قابلية تكرار العلاج بالبلازما لذاتية.

في محاولة أخرى، استخدمت البلازما الغنية بالصفيحات الدموية المستخرجة من دم الحبل السري cord blood-derived PRP (CB-PRP) وهو منتج غيري أو خيفي يتم جمعه من الوريد السرير عند ولادة الطفل ويتم اختباره بدقة لضمان السلامة والجودة ويستخدم بشكل انتقائي لمريض آخر وفقاً للظروف ومتطلبات العلاج[287].

4.16التأثيرات الجانبية وموانع الاستعمال:

في الواقع، تحتوي PRP أيضًا على العديد من الجزيئات الحيوية التي قد تعاكس تأثيرها الترميمي[288] ، من الممكن حدوث النزف والألم والأذية العصبية خلال الحقن، الإنتان الموضعي أو الجهازي في حال التلوث أثناء التحضير.

من موانع الاستعمال المطلقة: خلل وظيفة الصفائح الدموية، الاستمرار في تناول مضادات التصاق الصفيحات ونقص الصفيحات الدموية الشديد، عدم استقرار الهيموديناميكي، إنتان الدم، الإنتان الموضعي في موقع الحقن وعدم رغبة المريض في المخاطرة. أما موانع الاستعمال النسبية فتشمل: الاستخدام المستمر لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية خلال 48 ساعة من العملية، وحقن الستيروئيدات القشرية في موقع العلاج خلال شهر واحد والاستخدام الجهازي الستيروئيدات القشرية خلال أسبوعين، التدخين، ارتفاع الحرارة، السرطان وخاصة سرطان الدم أو سرطان العظام، نسبة

الهيموجلوبين أقل من 10 غ/ديسيلتر ونقص عدد الصفائح الدموية أقل من $105*10^3$/ميكرولتر[16].

4.17استنتاج:

تُستخدم مستحضرات البلازما الغنية بالصفائح الدموية على نطاق واسع في العديد من المجالات الطبية، ومع ذلك، هناك حاجة إلى دراسات متعددة المراكز وعشوائية ذات أحجام عينات كبيرة لتحديد الفعالية العلاجية لأنواع PRP المختلفة في العديد من الحالات الطبية.

بشكل عام، تعد PRP علاجًا آمنًا بمفرده أو بالاشتراك مع علاجات أخرى، ما زالت النتائج والآثار الجانبية طويلة الأمد غير معروفة بدقة. و لا تزال فكرة استخدام هذه المنتجات مجهولة للعديد من الممارسين، مما يشكل تحدياً أمام انتشار الأبحاث المرتبطة بها، وهذه التحديات من نقص الدراسات السريرية العشوائية الكبيرة المصممة ذات التصميم الجيد، تجعل تطبيق البلازما الغنية بالصفيحات الدموية كعلاج أولي في معظم الحالات الطبية بعيدة عن المثالية. لذلك نحن بأمس الحاجة لتصميم أبحاث على مستوى عال لمقارنة أنواع PRP المختلفة ومقارنة استخدام PRP وحده مقابل إشراكها مع العلاجات المعروفة للحالات الطبية المختلفة، بهدف جعلها علاجاً مفضلاً في العديد من الحالات الطبية، وتجنب التدخلات الجراحية غير الضرورية أو العلاجات الأخرى الأكثر كلفة.

5 الفصل الرابع: دور البلازما الغنية بالصفيحات في شفاء المفاغرات المعوية في النماذج الحيوانية:

5.1 مقدمة:

التسريب من المفاغرة (AL) بعد استئصال القولون والمستقيم من المضاعفات المدمرة التي تؤثر على معدلات الإصابة بالأمراض والوفيات ونوعية حياة المرضى على المدى الطويل، وقد شرحنا في فصل سابق عدة أساليب لحماية المفاغرة من التسريب.

وقد ثبت في النماذج الحيوانية أن لـ PRP دور مهم كمانع للتسريب وهي تقنية آمنة مرتبطة مع تحسين التئام الأنسجة وتعزز وتحمي طبقات الكولون وتبرر التجارب السريرية لتأكيد جدوى تطبيق البلازما غنية الصفيحات لتقليل الاختلاطات وإخراج الستوما[289]. ولا زالت الدراسات المنشورة حول تطبيق البلازما غنية الصفيحات على المفاغرات الكولونية قليلة جداً.

فقد وجدنا 22 مقالة على محرك البحث PUBMED تتعلق باستخدام PRP في المفاغرات عند حيوانات التجربة، سنتحدث في هذا الفصل عن التجارب التي درست هذه التأثيرات بشكل عام والأسس التي اعتمدتها في التقييم.

5.2 كيف يتم قياس جودة المفاغرة:

5.2.1 ضغط المفاغرة الانفجاري:

لتقييم سلامة المفاغرة ومقاومة الجدار المعوي للضغط داخل اللمعة ويعكس التوازن بين التكون والتحلل للكولاجين بشكل غير مباشر[290] ويعد المقياس الأكثر موثوقية لتقييم القوة الميكانيكية

للمفاغرة بعد الجراحة حاصة في المراحل الباكرة[291] وهو مقدار الضغط الأقصى عند تسرب الهواء أو السالين قبل تمزق المفاغرة.

الطريقة: بعد استئصال المفاغرة يوضع قثطرة بكل طرف توصل أحدها إلى مضخة والأخرى إلى مقياس ضغط، وتسجل القيمة التي تتوافق مع حدوث التسرب من المفاغرة بعد ضخ الماء في اللمعة.

5.2.2 مستوى هيدروكسي البرولين THL:

للتقييم الكيميائي الحيوي وتعتبر مقياس جيد لتقييم تركيز الكولاجين في الأنسجة لأنه حمض أميني كولاجيني حصري [144]، فبعد معاملتها بالآزوت السائل وإذابتها يتم تثفيلها وتقايس بتقنية التثبيط التنافسي، والإعتماد على التحلل القلوي للأنسجة[292]، فبعد عملية الأكسدة وتشكل الليزول و إضافة كاشف ايرليش ehrlich يتشكل كروموفور يمكن قياسه عند 550نانومتر ويعبر عنه بالواحدة (ميكرولتر هيدروكسي برولين في 1 غرام من الأنسجة الجافة).

5.2.3 الفحص النسيجي:

بعد تثبيت العينة بالفورمالين 10% وغمره بالبارافين يلون باستخدام هيماتوكسيلين ايوزين وثلاثي كروم ماسون لتقييم تجدد الأنسجة وترسب الكولاجين، ويسجل الفاحص درجة النخر، العدلات واللمفاويات والكريات البيض، الوذمة والخلوية الظهارية.

5.3 تعزيز التئام المفاغرات باستخدام البلازما الغنية بالصفائح الدموية

قارنAlbahrawy وزملاؤه مجموعتان من الأرانب، المجموعة الضابطة (مفاغرة الكولون بخياطة متقطعة بسيطة) ومجموعة المعالجة بـ الفيبرين الغني بالصفائح الدموية والكريات البيض (L-PRF). وتبين أن L-PRFيؤثر إيجابا في زيادة ترسب الكولاجين، وإعادة تكوين الغشاء المخاطي، وتعزيز

تكوين الأوعية الدموية، وتقليل الالتصاق، وتقليل درجات تضيق الشرايين. لذلك، يمكن اعتباره مساعدًا واعدًا في التئام مفاغرات الأمعاء [293].

أجرىFresno وزملاؤه مفاغرتين معويتين لكل خنزير، وطبق PRPالمنشطة في أحدهما، بينما تركت الأخرى كمجموعة تحكم. فوجد أن تطبيقها يؤدي إلى زيادة الأنسجة الحبيبية والتليف، ولكن لم يؤثر على قوة انفجار المفاغرة. لكنه وقع بانحياز تدعيم المفاغرة بالثرب. أن زيادة التحبب ستؤدي إلى زيادة التليف ما تسبب زيادة في قوة الشد، لكنها لم تكن ذات قيمة إحصائية هامة[294].

طبقÖzçay وزملاؤه الـ PRF على المفاغرات المعوية عند 40 فأرا، وقسمهم بالتساوي إلى أربع مجموعات، المجموعة الأولى مفاغرة الأمعاء الطبيعية؛ المجموعة الثانية (المفاغرة بعد إصابة I/R)؛ المجموعة الثالثة (تطبيق PRF على المفاغرة)، والمجموعة الرابعة: المفاغرة بعد تطبيق الـ PRF في ظروف (I/R). واستنتج أن لـ PRF تأثيراً مفيد على عملية شفاء الأمعاء من خلال الوقاية من المضاعفات الموضعية وزيادة إجهاد الشد في المفاغرة. ويتضح أكثر في الحالات التي تؤخر الشفاء. لذلك، قد يكون الـ PRF خياراً علاجياً لمنع المضاعفات التفاغرية لكبار السن والمرضى المصابين بأمراض مصاحبة ومرضى الطوارئ[295].

عند مقارنة تأثيرات PRP أو التحضيرات الغنية بعوامل النمو PRGF والتي تحوي تركيزا معتدلاً من الصفيحات دون كريات بيض وبالتالي لا نواتج التهابية كالجذور الحرة المخربة للخلايا[296]. وجد أن كلاهما يعتبران استراتيجية آمنة ومنخفضة التكلفة نسبيًا وقابلة للتطبيق في العديد من المجالات العلاجية. لكن لم يتم إثبات أي فائدة حقيقية عند مقارنتهما بعدم العلاج بعد تطبيقهما على المفاغرات المعوية، مع استثناء ملاحظة زيادة في تظهرن الغشاء المخاطي في

مجموعة PRGF. حيث قسم Giustoوزملاؤه مجموعة مكونة من ثماني خنازير إلى مجموعتين، أجري ست مفاغرات معوية لكل حيوان، لم يتم تطبيق أي علاج على مفاغرتين كمجموعة ضوابط، في حين تم تطبيق PRP أو PRGF على المفاغرات الأربعة المتبقية، وقد تم تحضير كل منهما بتركيز صفيحات دموية أعلى بمقدار 3.4 ضعف و2.81 ضعف على التوالي من عدد الصفائح الدموية الأصلي. وتم التقييم بعد 8 أيام بعد الجراحة من نواحي تشكل الالتصاق وتسرب المفاغرات وضغط انفجار المفاغرة والتغيرات النسيجية. ووجد أن الالتصاق أعلى في مجموعة PRP دون دلالة إحصائية هامة[297].

5.4 التأثير المعتمد على الجرعة

وجد Yamaguchiوزملاؤه أن التأثير الأساسي للبلازما الغنية بالصفائح الدموية معتمد على الصفائح الدموية نفسها وأن تركيزها عامل رئيسي في تأثير PRP على التئام المفاغرة المعوية في الفئران، وأن هذه التأثيرات الإيجابية على التئام المفاغرة المعوية معتمدة على الجرعة حتى مستوى معين، ولكن تحدث تأثيرات ضارة عندما يتم تجاوز هذا التركيز[241].

حيث قام بتحضير ثلاث تركيزات مختلفة من البلازما: PRP عالي التركيز (H– :5×10^6PRP صفيحة/مم^3)، وPRP منخفض التركيز (L– :2×10^6PRP صفيحة/مم^3)، وبلازما فقيرة بالصفائح الدموية (PPP). حيث أظهر أن ضغط انفجار المفاغرة (ABP) وتركيز الهيدروكسي برولين (HYP) في أنسجة المفاغرة (الجدول3). حيث أظهرت مجموعة PRP–L زيادة كبيرة في كل من ABP وHYP، بينما أظهرت مجموعة PRP–H انخفاضًا كبيرًا في هذين المتغيرين. ونتيجة لذلك اعتبر PRP–L معززاً لشفاء المفاغرة بينما اعتبر PRP–H مثبطاً ذلك. وكانت هذه النتيجة

مدعومة بالخصائص النسيجية حيث لوحظ ازدياد كثافة الخلايا الليفية وترسب الكولاجين في الطبقة المصلية.

جدول 3 نتائج دراسة Yamaguchi وزملاؤه تظهر التأثير المعتمد على الجرعة لل PRP.

المتغير	الواحدة	التحكم	PPP	PRP–H	PRP–L
ABP	MmHg	171 ± 20	174 ± 23	148 ± 25	189 ± 17
HYP	µg/g من الأنسجة الجافة.	516 ± 130	495 ± 123	407 ± 143	629 ± 120

ولم يكن هناك فرق كبير بين مجموعة PPP والمجموعة الضابطة من دون حقن. وهذا ما كان متوافقاً مع عدد من الدراسات المختبرية من حيث التأثير المعتمد على الجرعة[237]. ووافقت نتائج Aydin وزملاؤه [298] في تجاربه على الفئران. وقد وجدYoshida وزملاؤه نتائج مختلفة فسرها باختلاف نوع الخلايا أو النوع الحيواني[299].

5.5 تأثير البلازما الغنية بالصفائح الدموية على توصيل القولون في الفئران في الظروف المختلفة:

5.5.1 العلاج الكيميائي داخل الصفاق:

يلعب التأثير السام للعلاج الكيميائي داخل الصفاق الحروري أو اللا حروري في كارسينوز البريتوان دورا سلبًا على التئام جروح المفاغرة، وحدوث تسرب وناسور معوي، درس تأثير PRP على شفاء المفاغرات المتعرضة لهذا التأثير في ثلاث مقالات.

HIPEC – 5FU ***5.5.1.1:***

قسم Göksuوزملاؤه 24 فأرا إلى ثلاث مجموعات: المجموعة الضابطة خضعت لمفاغرة الكولون فقط، والمجموعة الثانية خضعت لمفاغرة الكولون بعد HIPEC – 5FU؛ والمجموعة الثالثة خضعت لمفاغرة الكولون بعد HIPEC (5FU) وتلقت جل PRP الموضعي. أظهرت هذه الدراسة أن تطبيق جل PRP على مفاغرات القولون أدى إلى زيادة ضغط المفاغرة في الفئران المعالجة بـ HIPEC باستخدام 5FU. كما أظهرت أيضًا تأثيرات إيجابية على التئام المفاغرة عن طريق زيادة مستويات هيدروكسي برولين في الأنسجة على خط المفاغرة وتقليل الاستجابة الإلتهابية[300].

وفي دراسة أخرى للعلاج الكيميائي داخل الصفاق دون تسخين قسم Gorurوزملاؤه 40 فأراً خضعوا لإجراء مفاغرة كولونية، إلى أربع مجموعات: الضابطة، مجموعة العلاج الكيماوي 5–FU، المفاغرة مع PRP، المفاغرة مع علاج كيماوي 5 –FU وتطبيق الـ PRP.

حيث أدى تطبيق 5FUإلى تقليل مستويات ضغط المفاغرة الإنفجاري ABP بشكل ملحوظ عند مقارنته بالمجموعات الأخرى بينما رفع تطبيق PRP مستويات (ABP)إلى مستويات المجموعة الضابطة. وكانت مستويات هيدروكسي برولين الأنسجة (THL) لمجموعة العلاج الكيماوي مع الـ PRP أعلى منه في مجموعة العلاج الكيماوي لوحده دون أن تكون ذات دلالة إحصائية.

عزز تطبيق الـ PRP بشكل كبير شفاء المفاغرة القولونية من خلال تحسين الوذمة النسيجية والنخر الجسور تحت المخاطية وتكوين الكولاجين. وبالتالي فإن تطبيق PRP يعزز بشكل كبير شفاء المفاغرات في الفئران التي تتلقى 5–FU[301]

5.5.1.2 *نموذج سيسبلاتين HIPEC – cisplatin:*

وجد Ocak وزملاؤه أن تطبيق PRP يحسن شفاء المفاغرة الكولونية عن طريق زيادة ضغط المفاغرة الإنفجاري، ومستويات هيدروكسي برولين، وتقليل الاستجابة الالتهابية وذلك من خلال دراسته على فئران تلقت (HIPEC مع سيسبلاتين). حيث وجد فروقاً كبيرة في ضغط ABP بين مجموعتي التداخل لصالح مجموعة PRP وكان الضغط في كلا المجموعتين أقل مقارنة بمجموعة التحكم. وكانت مستويات هيدروكسي برولين ونتائج التشريح المرضي لدى مجموعة تطبيق PRP أعلى بشكل ملحوظ من التداخلات الأخرى[302].

5.5.2 نموذج الإنتان داخل البطن:

أشار Sozutekوزملاؤه إلى أن تطبيق البلازما الغنية بالصفائح الدموية يعزز شفاء مفاغرة الكولون في الفئران المصابة بالإنتان داخل البطن. حيث قسم 50 جرذًا إلى (مجموعة المفاغرة لوحدها، المفاغرة بظروف انتانية، المفاغرة مع PRP دون إنتان، والمفاغرة مع PRP في ظروف انتانية). ووجد أن ضغط المفاغرة الانفجاري ABP وترسب الكولاجين أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة PRP، وقد دعم PRP المفاغرة في ظروف الإنتان إلى مستويات مجموعة PRP دون إنتان. وكان التأثير العلاجي لل PRP في وجود الإنتان أكبر مقارنة مع تطبيقها دون إنتان[303].

5.5.3 نموذج الجراحة الإسعافية:

وجد Zhou وزملاؤه [304] أن استخدام جل PRP على المفاغرات الكولونية عند الجرذان في حالات فتح البطن للسيطرة على الضرر (damage control؛open abdomen) أدى إلى تسريع

التئام المفاغرات معتمداً على المشعرات التالية بعد أسبوع من الجراحة (وزن الجسم، ضغط المفاغرة الإنفجاري، هيدروكسي برولين، وعلم الأنسجة).

5.6 الخيوط الجراحية المطلية بالبلازما الغنية بالصفائح الدموية:

قسم Aydin وزملاؤه [298]24 فأراً إلى مجموعة التحكم (الأولى) المفاغرة باستخدام خيوط فايكريل القياسية، المجموعة الثانية خيوط مشبعة بال PRP ذات تركيز الصفائح الدموية المنخفض (PRP–L) تحتوي على متوسط 2.7 ضعف مقارنة بالمجموعة الضابطة)، المجموعة الثالثة خيوط مشبعة بال PRP ذات التركيز العالي من الصفائح الدموية (PRP–H) تحتوي على متوسط 5.1 ضعف مقارنة بالمجموعة الضابطة). وكشفت النتائج عن فعالية متفوقة لـ PRP–L على PRP–H من حيث ضغوط الانفجار وترسب الكولاجين عند تطبيقها على خيوط المستخدمة في مفاغرة الكولون.

وفي دراسة على الأرانب أشار Daradka وزملاؤه [305] لنتائج واعدة في التأثيرات العلاجية لاستخدام الخيوط المطلية بهلام PRP في مفاغرة الأمعاء، مستخدماً خيط (بولي غلاكتين 910 قياس 4–0) مقارناً التأثير في اليومين الثالث و العاشر بعد الجراحة.

5.7 فعالية البلازما الغنية بالصفائح الدموية في مفاغرة الأمعاء في النماذج الحيوانية المختلفة.

في مراجعة منهجية ل Geropoulos وزملاؤه حول تطبيق البلازما غنية الصفيحات في المفاغرات الكولونية عند حيوانات التجربة شملت 18دراسة منها 14 على الجرذان و2 على الأرانب و2 على الخنازير دون الإبلاغ عن أي مضاعفات بعد الجراحة وخلصت إلى تحسن نتائج المفاغرات

المعوية خاصة في النماذج الحيوانية التي لديها حالة أساسية تؤثر على عملية الشفاء الطبيعية ودعت إلى توسع الدراسة إلى البيئات السريرية[21].

حيث أبلغت 14 دراسة من أصل 18 عن زيادة كبيرة في ضغط المفاغرة الإنفجاري بشكل ملحوظ إحصائيًا في مجموعات PRP مقارنة بالمجموعة الضابطة إما في الحيوانات الصحية أو نماذج حيوانية تعاني من حالة أو تدخل أساسي، مثل الحقن داخل الصفاق، العلاج الكيميائي أو التهاب الصفاق. وقد تم الإبلاغ عن نتائج مماثلة من خلال عشر دراسات في مستويات هيدروكسي برولين في الأنسجة. وأشارت إحدى الدراسات إلى حدوث زيادة كبيرة في ترسب الكولاجين في مجموعات الصفائح الدموية الغنية بالصفائح الدموية. وأدى تطبيق PRP إلى انخفاض تسلل الخلايا الالتهابية في وجود التهاب الصفاق أو العلاج الكيميائي داخل الصفاق (6 دراسات).

5.8 مقارنة مع الغراء الحيويBioglue ومع غراء الفبرين Fibrin glue:

تم اختبار أنواع مختلفة من مانعات التسرب للأنسجة والمواد اللاصقة البيولوجية، وأظهرت نتائج متضاربة فيما يتعلق بتأثيرها على التئام المفاغرة ومنع التسرب. حيث أثبتت العديد من التجارب أن صمغة الفبرين وهو مادة تستخدم في النزف بسبب المحتوى العالي من الفبرينوجين(البلمرة الناتجة عن الثرومين والكالسيوم[306])، ثم استخدم لاحقاً في التئام الجروح وبما أنه مقاوم للماء فإنه يشكل حاجزاً يمنع تسرب المفاغرة [306]. ووجد DAĞLIOĞLU وزملاؤه [307] أن غراء الفيبرين وPRP فعالان في شفاء المفاغرة المعوية دون أفضلية على بعضها البعض، حيث لم يكن هناك فرق ذو دلالة إحصائية بين ضغط المفاغرة الإنفجاري (ABP) و الهيدروكسي برولين بين PRP وغراء الفيبرين في اليوم السابع من الجراحة، ولم يكن هناك فرق ذو

دلالة إحصائية بين مستويات السيتوكينات المؤيدة للالتهابات (IL–6)، السيتوكينات المضادة للالتهابات (IL–10)، ومستويات البروكالسيتونين في الأيام 1 و3 و7.

قارن Yolوزملاؤه حقن PRP مع مانع تسرب الأنسجة الموضعي (Bioglue؛ Cryolife، Kennesaw، GA) في المفاغرات الكولونية عند الفئران. و وجد أن ضغط المفاغرة الانفجاري ومستويات الهيدروكسي برولين أعلى إحصائيًا في مجموعة PRP مقارنة بمجموعة الضبط ومجموعة الغراء الحيوي وتبين نسيجياً أنه يقل تسلل الخلايا الالتهابية وتكاثر أعلى للخلايا الليفية، وإنتاج غني للكولاجين في مجموعة البلازما الغنية بالصفائح الدموية[144].

5.9 دور PRP في الالتصاقات البطنية:

لاحظ ozcay وزملاؤه ازدياد ضغط انفجار المفاغرة في اليوم الثالث والسابع والثامن بعد الجراحة، و تحسن شفاء المفاغرة، وخاصةً تكوين الخلايا الجديدة والألياف، دون زيادة الالتصاقات البطنية فيما لاحظ آخرون أنها تزيد الالتصاقات، وبشكل عام لم يجد الباحثون أي أثر لـ PRP عند إعادة الفتح [295، 308].

5.10 دور PRP في حدوث السرطان:

أثار Spartalis وزملاؤه مخاوفاً من تطور الأورام عند تطبق مشتقات PRP بما أن عوامل النمو تعمل على زيادة تكوين الأوعية وتنظيم عمليات الهجرة و الانتشار وتمايز الخلايا والموت الخلوي المبرمج[309].

وقد أشار Gonzalez وزملاؤه انه يزداد نمو الخلايا التي حدث عليها تحول mutatedعبر تعديل العمليات الكيميائية الحيوية البيولوجية فإذا لم يتم تعزيز نموها يبدأ تعزيز موتها الخلوي قبل أن تصل

للتمايز النهائي، إذ قد تعمل PRF كمحفزات لتنظيم الموت المبرمج أكثر منها كمسرطنات carcinogenesis [310].

استخدم المؤلفون PRP وPRF في علاج حالات مختلفة عند البشر مثل الأمراض الجلدية والجراحة الفكية وفي الأوتار والأذيات الرياضية وغيرها من المجالات لسنوات طويلة دون ذكر بيانات تتعلق بحدوث سرطانات بعد التطبيق لا على المدى القصير ولا على المدى البعيد.

في دراسة لعمر وزملاؤه لتقييم الأثر الورمي المحتمل للبلازما الغنية بالصفائح الدموية استخدم مشعرات متعددة لتقييم احتمالية التسرطن في PRP ووجد أن مشعر التعبير الالتهابي TnC و مشعر الخلايا لليفية والعضلية Asma بقيم منخفضة وكان مشعر الاستجابة المناعية FOXp3 عالياً مما يشير لمناعة قوية ضد الأورام مما يدل على إمكانية استخدام PRP بأمان في مرضى الأورام[311]

لا تقوم عوامل النمو بالتأثير المباشر على نواة الخلية بل تعمل على الغشاء الخلوي عبر مستقبلات تحفز الخلية لمسارات محددة للغاية، لذلك تنخفض احتمالية تحويل الخلية إلى خلية سرطانية بالية مباشرة[312].

وخلال تطور الورم نميز عدة عمليات معقدة مثل عدم استجابة الخلايا الورمية لإشارات المثبطة للنمو وإشارات الموت المبرمج للخلايا وبالتالي التكاثر اللا محدود مع تشكيل الأوعية الدموية وبالتالي حدوث الغزو والنقائل، أن تأثير عوامل النمو على تكوين الأوعية هي عملية تآزرية بين عوامل متعددة وتتم بدقة بالغة وهي تشكل مرحلة واحدة فقط من مراحل متعددة لتشكل الأورام[313].

5.11أشكال أخرى لتطبيقات ال PRP على المفاغرات في النماذج الحيوانية:

وجد Raffea وزملاؤه أن الطعم البريتواني مفيد في تقليل التسريب من مفاغرات الأمعاء في عينة الكلاب، وقد تضخمت هذه الفائدة بعد استخدام طعوم الفبرين الغني بالصفيات بالتزامن مع الطعوم البريتوانية autologous peritoneum and platelet-rich fibrin graft [314].

وطور Wangوزملاؤه هيدروجيلًا حساساً للضوء قابلًا للحقن، مُعززًا بالـ PRP بهدف منع حدوث التسريب من المفاغرة .استخدمت هذه الدراسة تفاعل الترابط المتشابك لقاعدة شيف بين الجيلاتين الحساس للضوء المُستبدل بالميثاكريلويل (GM) والدكسترين المؤكسد(OD) ، مع دمج PRPلإنشاء هيدروجيل متعدد الوظائف، ثلاثي الترابط(GM/OD@PRP) ، يُعزز التئام PRP بفعالية، أظهر هذا الهلام خصائص ميكانيكية ممتازة، وتوافقًا حيويًا، وقدرة على الشفاء الذاتي .كان الهلام المائي محمّلاً بالصفائح الدموية الغنية بالصفائح الدموية[315].

5.12التطبيق عند البشر

قام شامية[316] بدراسة بشرية لمفاغرات الكولون والمستقيم المدبسة والمكملة بمصفوفة غنية بالفيبرين، ووجد أن تطبيق الفبرين الغني بالصفيحات PRF المحضرة من الخلايا الذاتية (Obsidian ASG ®) في موقع المفاغرة بعد استئصال القولون والمستقيم آمن وكما يرتبط بمعدل منخفض من التسريب من المفاغرة، ولم يتنسى لنا الاطلاع على تفاصيل الدراسة والتأكد من الشكل التجاري المستخدم وكيفية الاستخدام.

5.13استنتاج:

أثبتت الدراسات الأولية الدور الفعال للبلازما غنية الصفيحات في شفاء وترميم الجروح دون اختلاطات انتانية أو تفاعلات تحسسية. ويمكن تفسير حدوث التسريب من المفاغرة بضعف سرعة الشفاء بسبب انخفاض تركيز عوامل النمو في المنطقة المجاورة للمفاغرة وتأثر التروية بسبب الرض الجراحي. وقد ثبت أن PRP تزيد من تركيز عوامل النمو المطلوبة لتسريع الشفاء.

يركز الجراح على شفاء المفاغرة في الأيام الأولى من الجراحة لما لها من معدل مراضة ووفيات مرتفع في حال حدوث تسريب أو انفكاك للمفاغرة[295]. وبالتالي فان المحاولات التي تهدف للوقاية من هذه الاختلاطات تبرر استخدام العوامل الذاتية كالبلازما الغنية بالصفائح الدموية لتحسين شفاء المفاغرة ومنع حدوث المضاعفات الموضعية.

الأدلة المستنبطة من الدراسات المختبرية والحيوانية تشير إلى امكانية استخدام PRP في المفاغرات الكولونية وخاصة في المرضى الذين يعانون من ضعف التئام الجروح، وذلك للحصول على قوة أعلى لنسيج المفاغرة، مع الأخذ بعين الاعتبار إلى أن كمية الحقنة تحدد عمق وعرض الانتشار وممكن أن تؤثر على النتائج[317].

الجزء الثاني: القسم العملي

6 الفصل الأول: أهداف البحث وتصميمه وطرائق إجراءه

يستعرض هذا الفصل الجانب العملي من الدراسة من حيث تحديد الأهداف البحثية وطرق تصميم هذا البحث وانتقاء عينة الدراسة والطرائق المستخدمة في البحث والمنهج الإحصائي المتبع.

6.1 خلفية البحث:

يعد التسريب من المفاغرات أحد الهواجس الخطيرة التي تقلق الجراح خاصة في جراحة الكولون، وعلى الرغم من تطور أساليب إجراء المفاغرة وتطور الأدوات الجراحية مازالت النواسير أخطر الاختلاطات التي يتعرض لها المريض، وقد استخدمت طرق مختلفة لتقليل حدوث ومخاطر النواسير. تعتبر نسبة التسريب من منطقة المفاغرة الكولونية نسبة عالية تقدر بـ 6 % ومن المفاغرات الكولونية المستقيمية 11% وقد تصل إلى 30% في بعض الدراسات مع الأخذ بعين الاعتبار اختلاف توصيف وتعريف التسريب من المفاغرة.

ارتبط التسريب من المفاغرات الكولونية المستقيمية بنسبة عالية من المراضة والوفيات. ويؤخر البدء بالعلاج المتمم بالنسبة لمرضى الأورام ويزيد معدل الاستشفاء والنفقات المترتبة على ذلك.

تعتبر البلازما الغنية الصفيحات (platelet-rich plasma) PRPمن المواد الواعدة في زيادة معدل شفاء المفاغرات لغنى المادة بعوامل نمو مختلفة تزيد وتسرع من معدل الشفاء، بشكل مشابه لنجاح تطبيقها في أعضاء الجسم الأخرى كالجلد والمفاصل وزراعة الأسنان، طبقت العديد من الدراسات البلازما غنية الصفيحات في المختبر على المفاغرات المعوية عند الحيوانات وكانت لها نتائجاً واعدة.

6.1.1 هدف البحث:

تهدف الدراسة إلى: تقييم دور البلازما الغنية بالصفيحات الدموية PRP حقناً في المفاغرات الكولونية المستقيمية وما حول المفاغرة دون آثار جانبية أو مخاطر بهدف تقليل نسبة التسريب من المفاغرة. وتقليل استخدام فغر الدقاق الواقي وما يتبعه من تحسين نوعية الحياة والتقليل من المراضة والوفيات والتداخلات الجراحية والكلفة والتسريع من تطبيق العلاج الرادف بعد الجراحة في مرضى الأورام ومقارنة هذه الطريقة مع الطرق الأخرى المعتمدة لدينا في حماية المفاغرة.

6.1.2 تساؤلات البحث:

1. هل تشكل البلازما غنية الصفيحات خيارا مناسبا عند حقنها في نسيج المفاغرة وما حولها؟
2. هل يعتبر الإجراء أمنا ولا يحمل مخاطر واختلاطات أو آثارا جانبية لتطبيقه؟ أو يزيد نسبة التسريب؟

6.1.3 عينة الدراسة:

المرضى المراجعون للمشفى الوطني الجامعي بتشخيص سرطان مستقيم الذين خضعوا لاستئصال المستقيم وتم إجراء المفاغرة الكولونية المستقيمية خلال الفترة الزمنية بين (2022–2024) ممن تحققت فيهم الشروط التالية:

6.1.4 معايير القبول:

1–مرضى سرطان المستقيم.

2–مرضى المفاغرة الكولونية المستقيمية المنخفضة.

3–المرضى المستعدون للدخول في الدراسة بعد شرح تفصيلي للإجراء.

6.1.5 معايير الاستبعاد:

1. مرضى نقل الدم خلال أسبوع قبل الجراحة.
2. فقر الدم الخضاب أقل من 10غ/دل عند الجراحة.
3. التدخين خلال 48 ساعة.
4. مرضى تعداد الصفيحات أقل من 150000 صفيحة /ميكروليتر عند الجراحة.
5. من يناول المميعات(مضادات التصاق الصفيحات ومضادات الهجرة خلال 7أيام ومضادات التخثر الأخرى).
6. تناول NSAIDSخلال 48 ساعة والكورتيكوستيروئدات الجهازية خلال أسبوعين.
7. المرضى المدنفين ونقص الألبومين الشديدأقل من 1.5غ/دل.
8. الإنتان الفعال.
9. سوابق الأمراض النزفية.
10. المرضى الرافضين الدخول في الدراسة و الذين لم نتمكن من متابعتهم والتواصل معهم لظروف مختلفة.

6.2 المواد والطرائق:

نمط الدراسة: دراسة تجريبية مضبوطة معشاة RANDOMIZED CONTROL TRIAL.

مكان الدراسة: المستشفى الوطني الجامعي– محافظة دمشق – سوريا.

زمان الدراسة: خلال الفترة الزمنية الممتدة ما (2022–2024).

6.3 متغيرات الدراسة:

1. المعلومات الديموغرافية للمرضى (العمر، الجنس، BMI).
2. الأمراض المصاحبة (الداء السكري ارتفاع الضغط الشرياني، تناول مضادات التصاق الصفيحات).
3. العادات الشخصية (تدخين، تناول الكحول).
4. الأعراض والعلامات (نقص وزن فقر دم نزف زحير إمساك).
5. نقل دم قبل أسبوع من الجراحة / بعد الجراحة.
6. التحاليل المخبرية عند القبول (زمرة الدم، ألبومين، كرياتنين، خضاب الدم، الصفيحات، وCA19-9 و CEA).
7. و التحاليل المخبرية صباح الجراحة (ألبومين، كرياتنين، خضاب الدم، الصفيحات).
8. معلومات حول تشخيص وتدبير الورم (درجة الورم، العلاج المساعد الجديد، نوع العملية، قياس الستابلر، ارتشاح).
9. طريقة الحماية إن وجدت.
10. المتغيرات بعد الجراحة (غاز/ يوم، خروج /يوم، سوند حوض أثر /يوم، سحب المنزح الحوضي /يوم، الأمواج فوق الصوتية /اليوم 7 ، واليوم 14)
11. المشعرات الإنتانية عند التخرج (البروتين الارتكاسي C ، العدلات، تعداد البكريات البيض).

6.4 طريقة الدراسة ومراحل العمل:

1. تم جمع البيانات باستخدام استمارة خاصة لكل مريض.

2. تم أخذ موافقة المريض على الدخول في الدراسة بعد شرح مفصل عن طبيعة العمل ذلك. حي وطريقة تطبيق الإجراء والفائدة المرجوة من ذلك.
3. الحفاظ على السرية التامة للملفات الطبية للمرضى.
4. التأكد من معايير الدخول في الدراسة.
5. العشوائية في اختيار مرضى الدراسة باستخدام طريقة المغلفات المغلقة المرقمة (حقن البلازما غنية الصفيحات في وحول المفاغرة الكولونية) ودخول المريض في مجموعة التداخل، أو اختيار بطاقة تخول الدخول لأحد المجموعات الأخرى. حيث تفيد هذه الطريقة في التعشية والتعمية وإلغاء التخصص.
6. تحضير PRP:

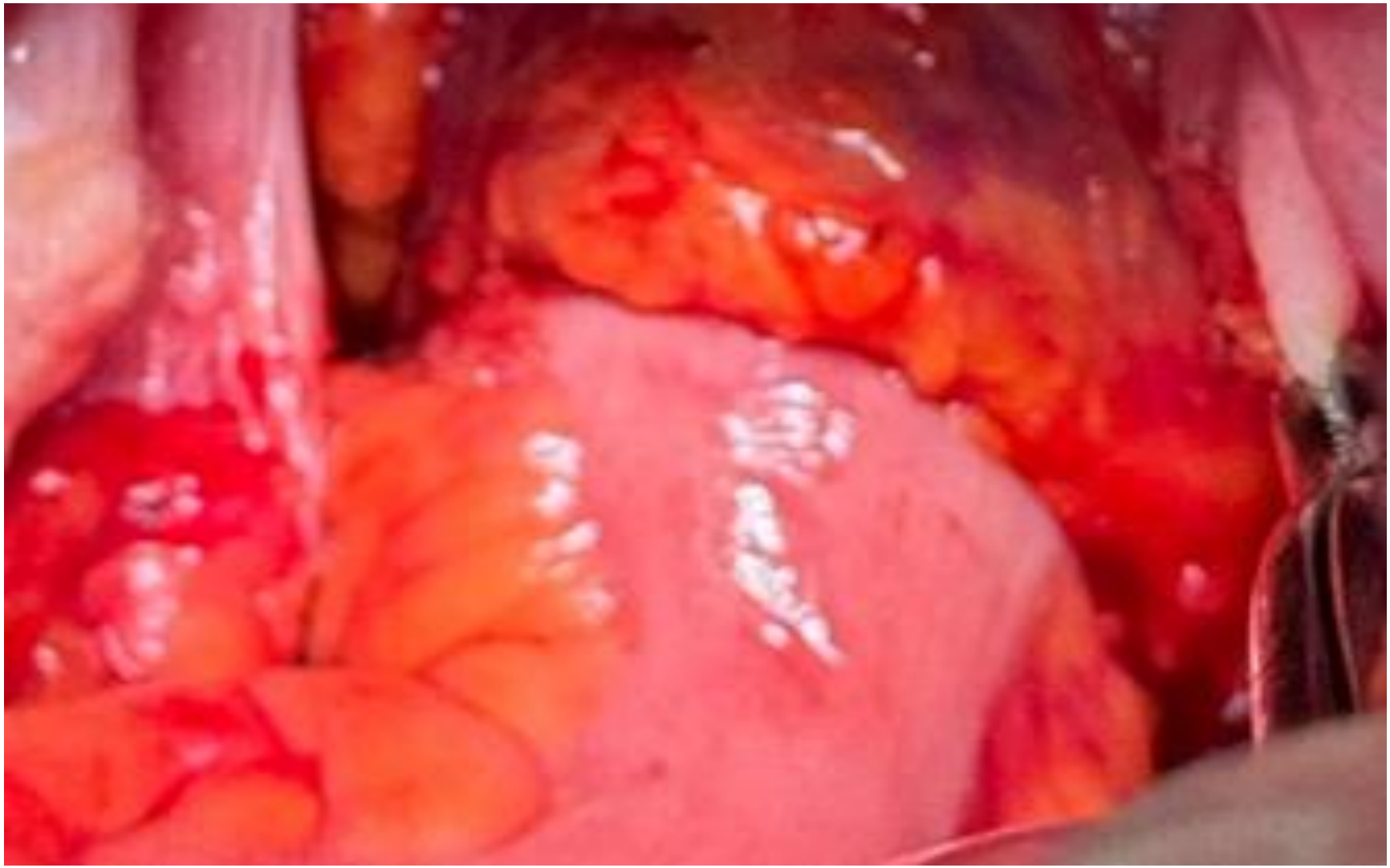
يتم تحضير عينة PRP ذاتية من المريض نفسه، وذلك في غرفة العمليات صورة (2) حيث تم التحضير بسحب 10 مل دم وريدي طازج من المريض بدون تطبيق الضغط السلبي بعد تخدير المريض وقبل البدء بتسريب السوائل الوريدية، وجمعها في أنابيب مخصصة تحوي مانع تخثر ACDA وتحضير الPRP بدوران مفرد حيث يتم تثفيلها بسرعة 4000 دورة /دقيقة لمدة 5 دقائق، ثم استخلاص طبقة الغلالة الشهباء أي الثلث السفلي من طبقة البلازما بحجم 1–2مل PRP وحقنها في خط المفاغرة مباشرة صورة (3) في محيط المفاغرة على الجانبين القاصي والداني بنقاط حقن مناسبة لحدوث انتباج بسيط في طرفي المفاغرة دون تحديد عدد نقاط الحقن، باستخدام محقنة 1مل ذات إبرة رفيعة 27 Gوحقن المادة في حواف المفاغرة وما حولها.

DISPOSABLE SYRINGE 1ML/CC(needle :27G 1/2)

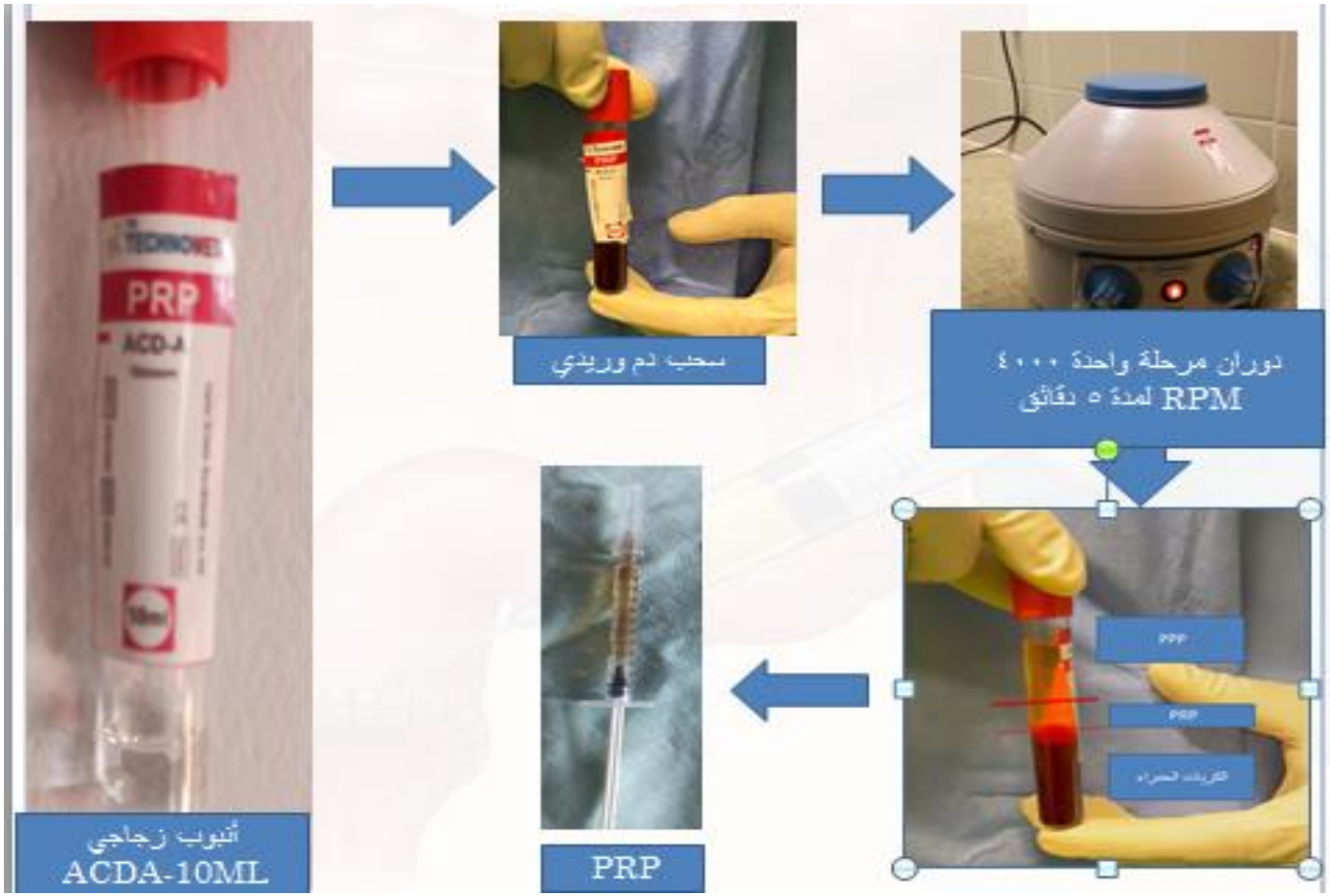
لقد تم اختبار جودة هذه الطريقة في تحضير الPRPعبر قياس تعداد الصفيحات في الجزء المحقون وكان يتجاوز حاجز $1*10^6$ صفيحة /مل صورة(4).

7. التقنية الجراحية: تم اجراء استئصال مستقيم أمامي منخفض بتقنية DSTباستخدام CONTUR لقطع المستقيم أسفل الورم وإنجاز المفاغرة باستخدام ستابلر CEEA صورة(1).
8. أو يتم وضع أنبوب قياس 32fفي الشرج ويمرر عبر المفاغرة إلى مسافة 5–10 سم ويثبت بقطبة حرير قياس 0 إلى جلد الشرج في مجموعة TDT، أو يتم اجراء فغر دقاق على بعد 15–20 سم من الدسام الأعوري الدقاقي وإنضاجه على الجلد في مجموعة DS، وفي مجموعة الشاهد لا يتم أي مما سبق وتنهى العملية بعد إنجاز المفاغرة بغسيل الحوض بالسيروم الملحي ووضع منزح حوضي قياس f 18 إلى جانب المفاغرة ويغلق البطن روتينياً.
9. المتابعة: تمت متابعة المرضى في شعبة الجراحة ومراقبة علامات حدوث التسريب والنواسير(نزح سائل قيحي أو برازي من المنزح الحوضي أو موقع الشق الجراحي أو حوث تجمع سائل حول المفاغرة) والمشعرات الإنتانية(CBC, Neutrophil, CRP)، وإجراء ايكو للحوض والبطن في اليومين السابع والرابع عشر بشكل روتيني، ومتابعة المريض هاتفياً بعد التخرج على فترات وجمع البيانات المتعلقة بالتضيق والوفاة.
10. جمع البيانات ومعالجتها إحصائياً.

11. صياغة الإطار النظري والعملي للأطروحة وعرضها للمناقشة.

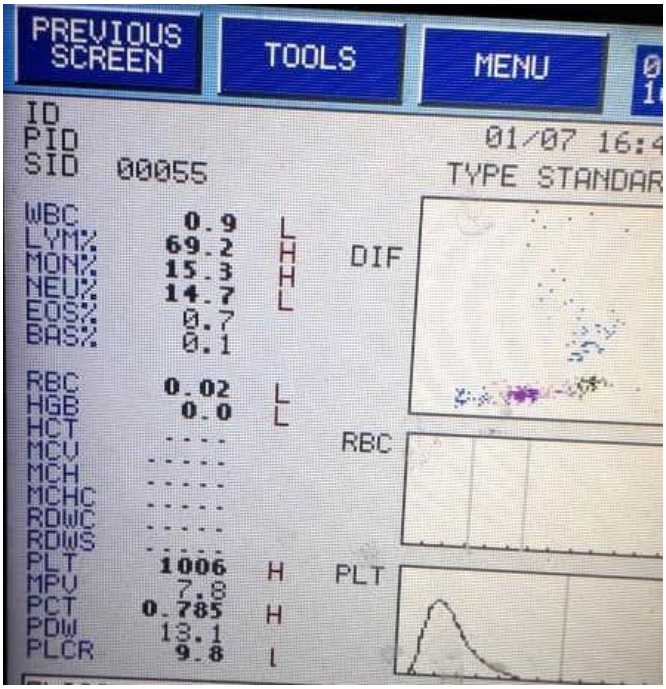


صورة 1 المفاغرة الكولونية المستقيمية في الحوض بعد استئصال المستقيم بتقنية DST.*(صورة من العملية)*



صورة 2 مراحل تحضير PRP في غرفة العمليات: سحب 10 مل دم وريدي في أنبوب زجاجي (ACDA)قبل تسريب المحاليل الوريدية ثم تشغيل على سرعة 4000 دورة في الدقيقة لمدة 5 دقائق لتترسب الكريات الحمراء في الأسفل ونتخلص من البلازما الفقيرة بالصفيحات في الأعلى(الثلثين العلويين من البلازما)، ليتبقى 1مل PRP جاهزة للاستخدام.

صورة 3 مراحل حقن PRPفي خط المفاغرة الكولونية المستقيمية في الحوض.(A حقن الوجه الأمامي، B انتباج جدار المستقيم مكان الحقن ، C حقن الوجه الخلفي)



صورة 4 صورة توضح جودة العينة المستحضرة(صورة ميدانية من مخبر المشفى على إحدى العينات).

6.5 الاعتبارات الأخلاقية:

في هذا البحث تم أخذ موافقة المرضى المشاركين في البحث مع التزامنا الكامل بسرية معلوماتهم الشخصية والالتزام بالمعايير الأخلاقية من حيث المصداقية والثقة. تم تدوين البيانات الخاصة بكل مريض في استمارة خاصة بالبحث مع إعطاء المرضى أرقام دون ذكر أسمائهم حفاظا على سرية المعلومات. وباعتبار هذه الدراسة تجرى للمرة الأولى على البشر، فقد تم شرح ذلك للمرضى مع تبيان الفائدة النظرية المرجوة والمخاطر المتوقعة.

6.6 حجم العينة:

حجم العينة 25 مريضا في كل ذراع على الأقل تم حسابها اعتمادا على المعادلة المرفقة، حيث تم الاستعانة بالموقع الإلكتروني Power and Sample Size | Free Online

Calculators في حساب حجم العينة. وسيتم إضافة نسبة 20% (5 مرضى) لضمان دقة النتائج، لتكون حجم العينة الكلي 30مريضاً في كل ذراع.

من أجل قوة دراسة(power،1-β=80%) ومعدل خطأ error rate (α=5%).

Group A proportion=85%

Group B proportion=65%

Non-Inferiority or Superiority Margin ð=0.10-

Sample ratio=1

$$n_A = \kappa n_B \text{ and } n_B = \left(\frac{p_A(1-p_A)}{\kappa} + p_B(1-p_B)\right)\left(\frac{z_{1-\alpha}+z_{1-\beta}}{p_A-p_B-\delta}\right)^2$$

$$1-\beta = \Phi\left(z - z_{1-\alpha/2}\right) + \Phi\left(-z - z_{1-\alpha/2}\right) \quad , \quad z = \frac{p_A - p_B - \delta}{\sqrt{\frac{p_A(1-p_A)}{n_A} + \frac{p_B(1-p_B)}{n_B}}}$$

Where:

- κ=nA/nBκ=nA/nB is the matching ratio
- ΦΦ is the standard Normal distribution function
- Φ−1Φ−1 is the standard Normal quantile function
- αα is Type I error
- ββ is Type II error، meaning 1−β1−β is power

δδ is the testing margin

6.7 المفاهيم والاعتبارات:

- ❖ البلازما الغنية بالصفيحات الدموية (PRP): هي عينة من البلازما الدموية للمريض نفسه تم تركيز عدد الصفيحات فيها بعد معاملتها بطرق خاصة في جهاز الطرد المركزي، ويمكن الاستفادة من تركيز عوامل النمو لتحفيز عملية الشفاء.
- ❖ فغر الدقاق: وهو إخراج قطعة من الدقاق إلى خارج الجسم وفتحها وخياطة مخاطية الدقاق إلى الجلد بهدف تحويل البراز مؤقتا أو بشكل دائم عن المرور في منطقة المفاغرة.
- ❖ أنبوب تفريغ الضغط عبر الشرج: وهو أنبوب من السيليكون يمرر عبر المفاغرة عبر الشرج لتفريغ الضغط قبل وبعد المفاغرة وتسهيل خروج البراز السائل عبره وتخفيف ضغط المعصرة الشرجية وبالتالي تخفيف الضغط داخل اللمعة.
- ❖ التسريب من المفاغرة: هو خروج محتويات الأمعاء عبر خط المفاغرة بسبب عدم التئامه أو انفكاكه إلى خارج اللمعة.
- ❖ نواسير المفاغرة الكولونية المستقيمية: هو تطور التسريب إلى اتصال غير طبيعي بين ظهارتين، الظهارة الكولونية مع ظهارة أخرى (مهبل، مثانة، أمعاء، الجلد..)
- ❖ تضيق المفاغرة: انكماش المفاغرة وصغر قطر اللمعة ما يعيق الأداء الوظيفي.
- ❖ إعادة العملية بسبب التسريب: أن يكون التسريب من المفاغرة السبب الحقيقي للجراحة.

6.8 التحليل الإحصائي:

تم استخدام الأساليب الإحصائية التالية:

1. الإحصاءات الوصفية لمتغيرات البحث الممثلة (بالسمات الشخصية للمرضى) حيث تم توصيف المتغيرات الإسمية بطريقة التوزع التكراريfrequencies والنسبة المئوية، وتوصيف المتغيرات الكمية بالمتوسط Mean والانحراف المعياري standard deviation.
2. اختبار (الانحدار اللوجستي لقياس تأثير المتغيرات المستقلة على التابع).
3. اختبار (كاي التربيعي للمتغيرات النوعية الوصفية).
4. اختبار ONE WAY ANOVA للمتغيرات المستمرة.
5. اختبار تشيفيه لتحديد جهة الفروق.

تم اعتماد تقدير الفروق الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية 0.05 وهو المستوى المعتمد في الدراسات، وبالتالي يمكن إعطاء القرار الإحصائي من خلال قيمة P-value كما يلي:

في حال كانت قيمة الدلالة الإحصائيةP-Value أكبر من 0.05 فلا يوجد فروق جوهرية في تقييم الفروق والعلاقات، أما في حال قيمة الدلالة الإحصائية أصغر من 0.05 يوجد فروق جوهرية إحصائية في تقييم الفروق والعلاقات.

6.9 الاستمارات:

6.9.1 استمارة المريض المشارك في الدراسة:

استمارة المريض المشارك في الدراسة:

دور البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في تخفيض حدوث نواسير المفاغرات الكولونية المستقيمية. الرقم المتسلسل: ---- رقم الإضبارة: --------رقم الهاتف: ----------

--اسم المريض: ----------الجنس: ---- العمر: ----------

----------**BMI** : الوزن: ----------

تاريخ القبول: -------- تاريخ الجراحة: --------

تاريخ التخريج: -------- مدة الإقامة في المشفى**:** -------

القصة المرضية: ----------

سبب القبول: --------- نوع العمل الجراحي: ----------

السوابق:

المرضية والتحسسية ----------

الجراحية----------

الدوائية----------

التحاليل المخبرية عند القبول:	HB	PLT	CRP	PT	CR	ALT	GLUCOSE	ESR	WBC

☒ ظروف الجراحة:

☒ نوع المفاغرة: يدوية ▫ طبقة▫ طبقتين▫ ستابلر ▫

☒ هل تم حقن **PRP**فيالمفاغرة: نعم ▫ لا▫

☒ مدة الجراحة: ------- ظروف الجراحة: ----------

---------- المشرف: ------

☒ المتابعة بعد الجراحة:

اليوم	نبض	ضغط	غازات	خروج	مفجر	ESR	CRP	موجودات إيجابية على الأشعة	
								نعم	لا
1									
...									
6									
...									
14									

☒ الاختلاطات والأحداث بعد الجراحة:

الحدث	نعم	لا
التسريب من المفاغرة		
تضيق المفاغرة		
نكس الورم		
إعادة الدخول إلى المشفى لسبب يتعلق بجراحة المستقيم		
الوفاة		

ملاحظات عامة:

6.9.2 نموذج الموافقة المستنيرة:

نموذج الموافقة المستنيرة

جامعة دمشق

كلية الطب

لجنة أخلاقيات البحث العلمي

الموافقة المستنيرة للبحث العلمي

الاسم: ---------- العمر: ---------

عنوان البحث:

دور البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في تخفيض حدوث نواسير المفاغرات الكولونية المستقيمية.

الخلفية العلمية والهدف من البحث والنتائج المتوقعة:

يشكل التسريب من المفاغرات الكولونية المستقيمية حالة طبية حرجة تحتاج المراقبة الطبية والتداخل الطبي أو الجراحي، وتزيد مدة الإقامة بالمشفى والتكاليف المترتبة على ذلك، لا تزال طرق الوقاية من حدوث التسريب قيد الدراسة أو قليلة الفعالية.

الهدف من هذا البحث هو دراسة دور البلازما غنية الصفيحات في تسريع شفاء المفاغرات الكولونية المستقيمية والوقاية من التسريب عند حقنها في المفاغرة وما حولها.

تجرى الدراسة في مشفى الأسد الجامعي في الفترة الممتدة بين 2022–2024 على المرضى البالغين الخاضعين لمفاغرة كولونية مستقيمية في شعبة الجراحة العامة في المشفى.

يتم استخلاص البلازما عبر تثفيل عينة من دم المريض نفسه وفق آلية خاصة وباستخدام أنابيب خاصة.

من خلال هذه الدراسة يمكن الحصول على معلومات حول دور البلازما غنية الصفيحات في شفاء المفاغرات الكولونية المستقيمية وتقليل نسبة حدوث التسريب من المفاغرة، وتفتح المجال لتطبيقها في مجالات جراحية أخرى.

لا توجد مخاطر إضافية على تطبيق الأجراء.

لا توجد أعباء مادية إضافية على المريض.

تعامل المعلومات المستخلصة بسرية تامة ولا يطلع عليها سوى المسئولين عن إجراء البحث، وسيتم إخبارك بنتائج البحث والنتائج المتعلقة بك.

لك الحرية التامة للانسحاب من البحث في أي وقت دون قيد أو شرط.

في حال لديك أي استفسار يمكنك الاتصال مع:

مقدم البحث: د. كنان صبح، رقم الهاتف: 999817921

- أقر أنني اطلعت وفهمت الإجراءات التي ستتم من خلال هذا البحث ووافقت عليها:
- الاسم: ----------التاريخ: ----------
- التوقيع /البصمة: ----------

- يحق للمتطوع الحصول على صورة من هذا الإقرار.
- هذا البحث هو توطئة لرسالة دكتوراه.

6.9.3 الموافقة الأخلاقية

رقم MD-301224-381 جلسة 20 تاريخ 2024/12/30

SYRIAN ARAB REPUBLIC
Damascus University
Vice President For Scientific
Research And Studies

Ref : .....

Date .....

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
نائب رئيس الجامعة
لشؤون البحث العلمي والدراسات العليا

التاريخ : .....
الرقم : .....

الموافقة الأخلاقية على الأبحاث الطبية الحيوية
Ethical Approval For Biomedical Researches

According to research proposal, the Biomedical Research Ethics committee (**PhD**) at Damascus university give the ethics approval For:

Research title: " The role of platelet-rich plasma in reducing the incidence of colonic-rectal anastomosis fistulas "

Research team:
- Researcher name: kenan Mohsen sbh
- Professor : Abdul Ghani Al Shalabi

Research institution: Faculty of medicine
Research setting: National University Hospital

Session number: /20 / **Date:** 30/12/2024
ID number : MD-301224-381

وفقاً للمقترح البحثي المشار إليه أدناه (**دكتوراه**) ، يمنح مجلس أخلاقيات الأبحاث الطبية الحيوية في جامعة دمشق هذه الموافقة .

عنوان البحث: "دور البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في تخفيض حدوث نواسير المفاغرات الكولونية المستقيمية "

الفريق البحثي:
- اسم الباحث: كنان محسن صبح
- اسم المشرف: أ.د. عبد الغني الشلبي

المؤسسة البحثية: كلية الطب البشري
مكان إجراء البحث: مشفى الوطني

رقم الجلسة : / ٢٠ / تاريخ: ٣٠/ ١٢/ ٢٠٢٤
رقم التعريف: MD-301224-381

Vice President for Scientific Research Affairs & post Graduate Studies and head BMREC
نائب رئيس جامعة دمشق لشؤون البحث العلمي والدراسات العليا

Prof.Ghaith Warkozek (PhD)
الأستاذ الدكتور غيث ورقوزق

7 الفصل الثاني: النتائج Results

7.1 تمهيد

في نهاية البحث وانتهاء فترة المتابعة، جمعت بيانات 117 مريضاً، خضعوا لاستئصال المستقيم مع المفاغرة الكولونية المستقيمية. خضع 29 منهم لتطبيق البلازما الغنية بالصفيحات على المفاغرة، و29 تم إجراء فغر دقاقي و29 وضع لهم أنبوب عبر الشرج و30 مريضاً لم يجرى لهم أياً مما سبق كمجموعة شاهد، تم تحليل البيانات باستخدام الحاسب وبالاستعانة ببرنامج SPSS النسخة 27. لنحصل على النتائج التالية:

7.2 النتائج:

7.2.1 الباب الأول: الدراسة الوصفية:

7.2.1.1أولاً توزع العينة بحسب البيانات الديموغرافية:

بلغ عدد المرضى الذين دخلوا في الدراسة 117 مريضاً، متوسط عمرهم 59.8 سنة، منهم 50.4 % ذكراً و49.6 % أنثى. وكانت زمرة الدم A هي الغالبة بنسبة 45% ثم Oبنسبة 36.8% ليشكلوا مجتمعتين ما نسبته 81.8% من المرضى.

كان 43.6% من المرضى مدخنين، و4.3% يتناولون الكحول حتى تاريخ مراجعتهم المشفى، وكان 16.2% مريضاً يعاني من الداء السكري، و37.6% من ارتفاع الضغط الشرياني، ويتناول 32.5% منهم المميعات(وتشمل مضادات الصفيحات ومضادات التخثر).

عانى 70.7% من المرضى من الإمساك و50.4% من فقدان الوزن الهام (10كغ خلال 6 أشهر) و64.7% من النزف الشرجي أو التغوط المدمى وكان لدى 55.5 % منهم تشخيص أو علاج

سابق لفر الدم (قيمة الخضاب اقل من الحدود الطبيعية)، كما وجد أن 37.9 % من المرضى عانوا من الزحير.

أشارت التحاليل المخبرية عند القبول إلى وجود قيمة خضاب الدم منخفضة(أقل من 10غ/دل) عند 27.4% من المرضى وبمتوسط 11.2 غ/دل لأفراد العينة، وتم نقل دم(الكريات الحمر المركزة) لتصحيح نقص الخضاب عند 22.2% من المرضى قبل الجراحة بأسبوع على الأقل.

وكان لدى 6% من المرضى رقم صفيحات أقل من $150*10^3$ صفيحة/ميكروليتر في وقت القبول لكن كانت القيمة ضمن الطبيعي قبل الجراحة دون نقل الصفيحات.

وكان متوسط ألبومين الدم عند القبول 3.9 غ/دل والكرياتينين عند القبول 0.9 مع/دل ومتوسط أرقام الواسمات الورمية عند القبول 42.5وحدة/مل و14.2نانوغرام /مل لكل من CA19-9وCEAعلى الترتيب.

وضع جميع المرضى على حمية عالية البروتين لتصحيح نقص الألبومين إن وجد، وأجريت التحاليل المخبرية (CBC، كرياتنين ، ألبومين)صباح العمل الجراحي. واستبعد المرضى مع نقص الصفيحات اقل من 150000صفيحة/مكروليتر .

وقد شخص جميعهم بورم مستقيم بدرجات نسيجية مختلفة عند التشخيص وخضع 70.9% منهم للعلاج المساعد الجديد قبل الجراحة ثم خضعوا للاستئصال بتقنية استئصال مساريقا المستقيم التام TME وأجري لهم الاستئصال الأمامي المنخفض بتقنية الدباسة المزدوجة DST.

تمت مراقبة المرضى في المشفى وتسجيل البيانات المتعلقة بخروج الغازات والبراز ونتاج المنزح الحوضي وتاريخ سحبه، وتسجيل التحاليل المخبرية المتعلقة بالمشعرات الإنتانية بعد الجراحة وإجراء ايكو للبطن لجميع المرضى في اليومين السابع والرابع عشر بعد الجراحة سواء كان المريض مازال مقبولا أو خرج من المشفى.

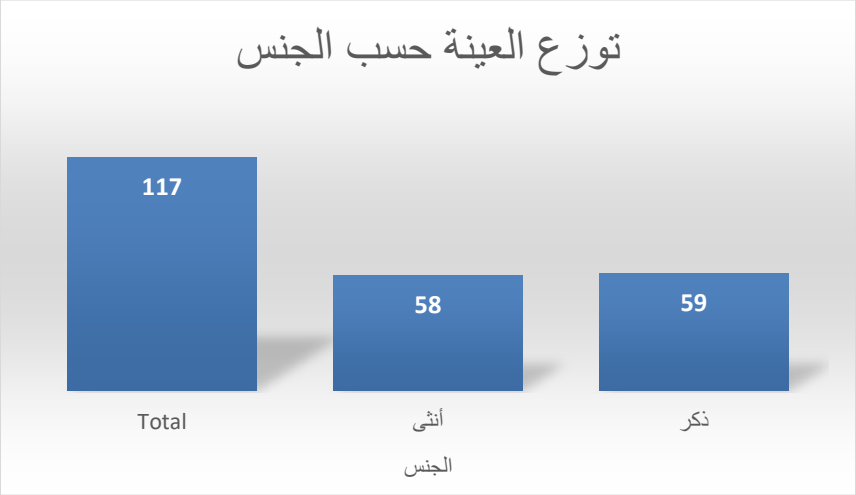
تم جمع البيانات المتعلقة بحدوث الاختلاطات بعد الجراحة وطريقة تدبيرها سواء تم ذلك في المشفى أو خارجها. حيث حدث التسريب من المفاغرة في16.2% من المرضى وتم إعادة التداخل الجراحي لتدبيره في 5.1% من المرضى. لم يتطور حدوث الناسور في أي مريض في الدراسة، لذلك سيتم دراسة التسريب بالتفصيل والفروق بين المجموعات بحسب التسريب، وإختلاطات الأخرى كالتضيق.

7.2.1.2توزع العينة حسب العمر والجنس:

متوسط العمر59.8سنة، يبين الجدول 4 توزع العينة حسب الجنس حيث نجد أن نسبة الذكور 50.4 % و49.6 % أنثى.

جدول 4 توزع العينة حسب الجنس

		العدد	النسبة
الجنس	ذكر	**59**	**50.4%**
	أنثى	**58**	**49.6%**
	المجموع	**117**	**100.0%**

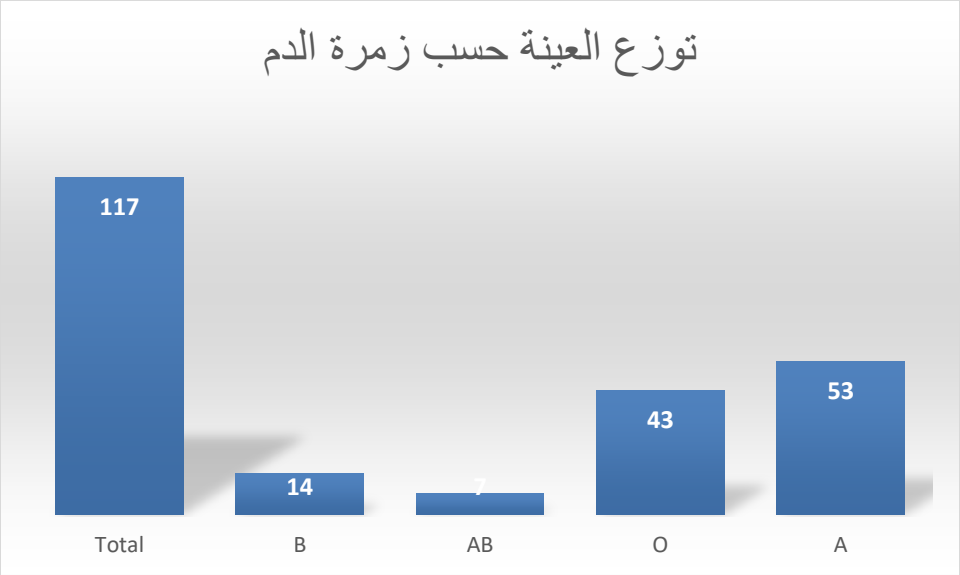


الشكل 14 توزع العينة حسب الجنس

7.2.1.3توزع العينة حسب زمرة الدم:

جدول 5 توزع العينة حسب زمرة الدم

	العدد	النسبة
A	**53**	**45.3**
O	**43**	**36.8**
AB	**7**	**6.0**
B	**14**	**12.0**
المجموع	**117**	**100.0**

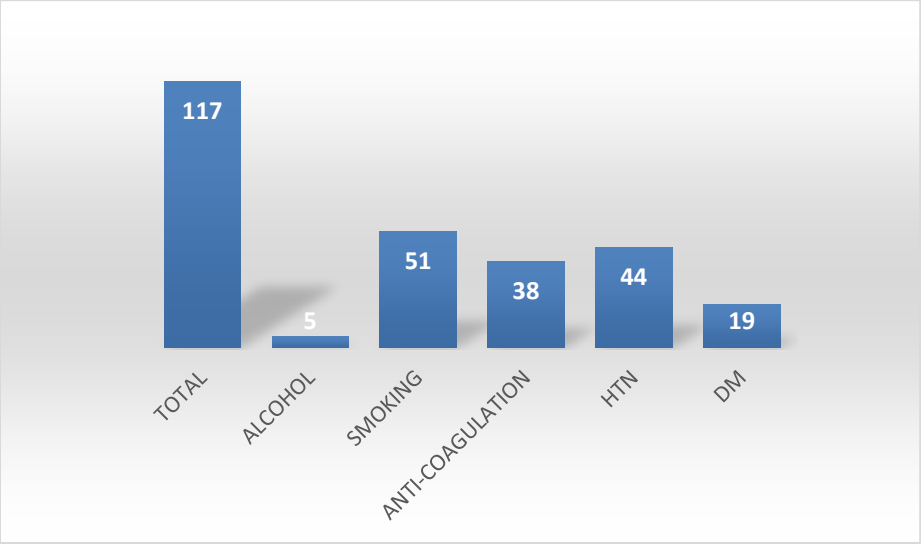


الشكل 15 توزع العينة حسب زمرة الدم

7.2.1.4توزع العينة حسب السوابق والعادات:

جدول 6 توزع العينة حسب السوابق والعادات

السوابق		العدد	النسبة
الداء السكري	لا	**98**	**83.8%**
	نعم	**19**	**16.2%**
ارتفاع الضغط الشرياني	لا	**73**	**62.4%**
	نعم	**44**	**37.6%**
تناول المميعات	لا	**79**	**67.5%**
	نعم	**38**	**32.5%**
التدخين	لا	**66**	**56.4%**
	نعم	**51**	**43.6%**
تناول الكحول	لا	**111**	**95.7%**
	نعم	**5**	**4.3%**

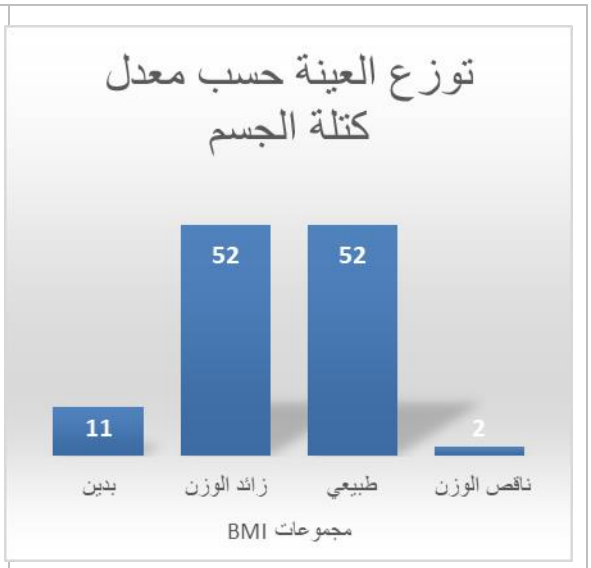


الشكل 16 توزع العينة حسب السوابق والعادات

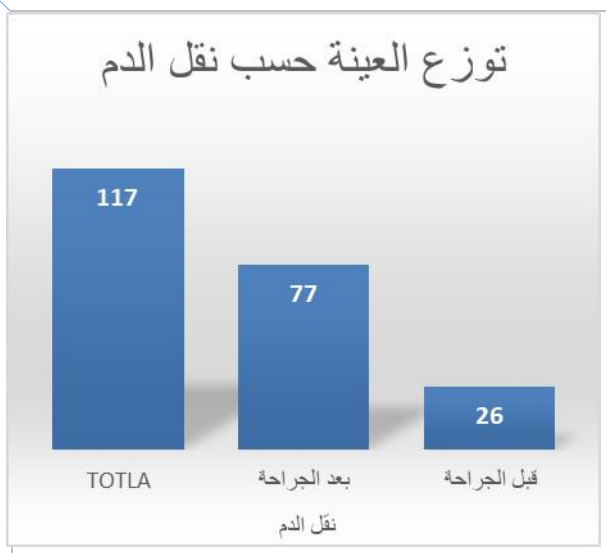
7.2.1.5توزع العينة حسب كتلة الجسم ونقل الدم:

جدول 7 توزع العينة حسب كتلة الجسم ونقل الدم

		العدد	النسبة
معدل كتلة الجسم BMI	ناقص الوزن(18> كغ /م^2)	2	1.7%
	طبيعي(18-25 كغ /م^2)	52	44.4%
	زائد الوزن(25-30 كغ /م^2)	52	44.4%
	بدين(30< كغ /م^2)	11	9.4%
نقل دم قبل أسبوع من الجراحة	لا	91	76.1%
	نعم	26	22.2%
نقل دم بعد الجراحة	لا	40	34.2%
	نعم	77	65.0%



الشكل 17 توزع العينة حسب معدل كتلة الجسم

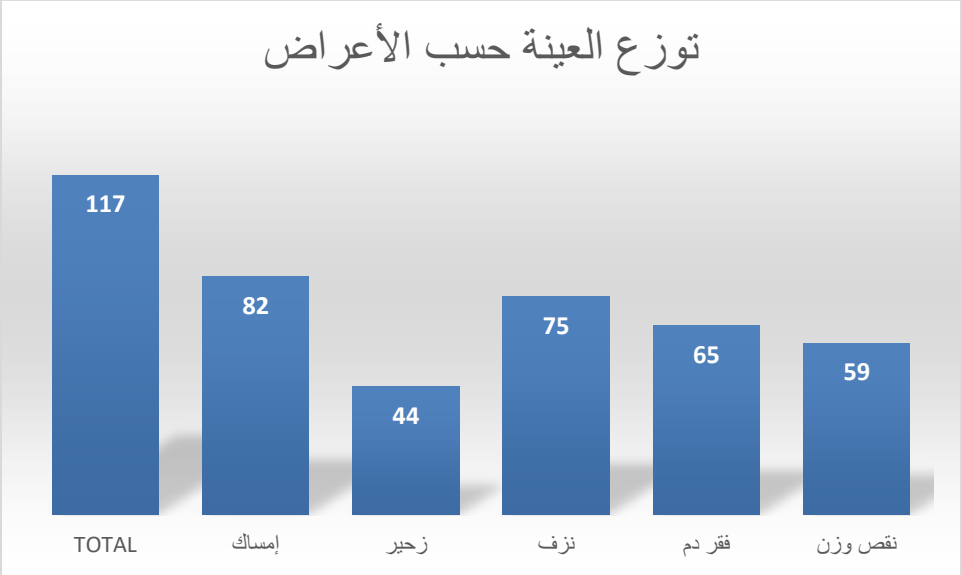


الشكل 18 توزع العينة حسب نقل الدم قبل وبعد الجراحة

7.2.1.6توزع العينة حسب الأعراض:

جدول 8 توزع العينة حسب الأعراض والعلامات

الأعراض والعلامات		العدد	النسبة
نقص الوزن	لا	58	49.6%
	نعم	59	50.4%
فقر دم	لا	52	44.4%
	نعم	65	55.6%
التغوط المدمى	لا	41	35.3%
	نعم	75	64.7%
زحير	لا	72	62.1%
	نعم	44	37.9%
إمساك	لا	34	29.3%
	نعم	82	70.7%



الشكل 19 توزع العينة حسب الأعراض

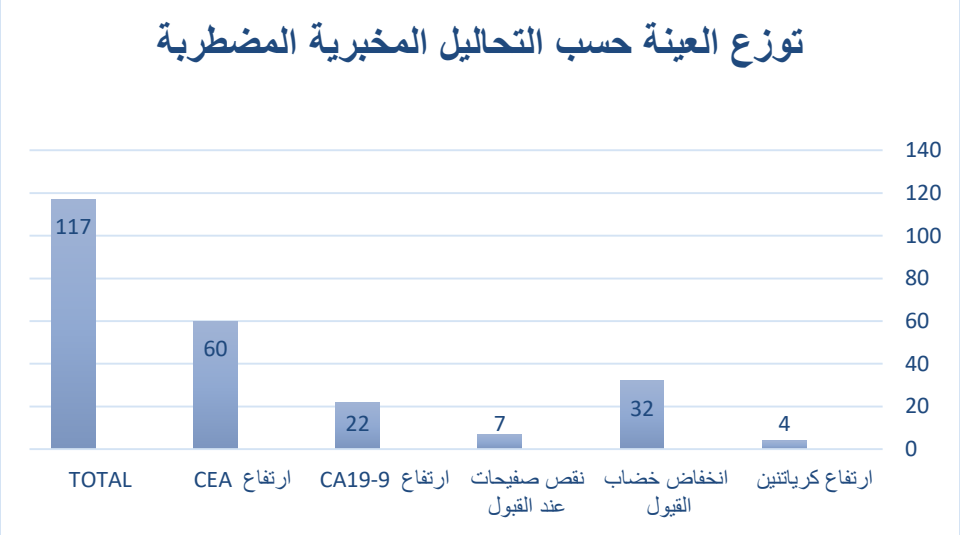
7.2.1.7توزع العينة حسب نتائج التحاليل المخبرية:

تم الاعتماد على القيم الحدية الطبيعية في المخبر كالتالي: حيث تعتبر قيم الكرياتنين أقل من 1.3 مغ/دل طبيعية، وقيمة الألبومين أكثر من 3.2 غ/دل طبيعية، وقيم الصفيحات الطبيعية بين [150-450 ألف صفيحة /مل]، واعتبرت القيم CA19-9أقل من 32 وحدة/مل طبيعية وقيم CEA أقل من نانوغرام /مل4 طبيعية. واعتبر أن خضاب الدم أعلى من 10غ/دل ملائم للجراحة.

جدول 9 توزع العينة حسب التحاليل المخبرية

حسب التحاليل المخبرية		العدد	النسبة
كرياتنين عند القبول	مرتفع	**4**	**3.4%**
	طبيعي	**113**	**96.6%**
الخضاب عند القبول	منخفض	**32**	**27.4%**
	ملائم	**85**	**72.6%**
صفيحات القبول	منخفض	**7**	**6.0%**

	طبيعي	105	89.7%
	مرتفع	5	4.3%
CA19-9عند القبول	طبيعي	90	80.4%
	مرتفع	22	19.6%
CEAعند القبول	طبيعي	57	48.7%
	مرتفع	60	51.3%



الشكل 20توزع العينة حسب التحاليل المخبرية المضطربة

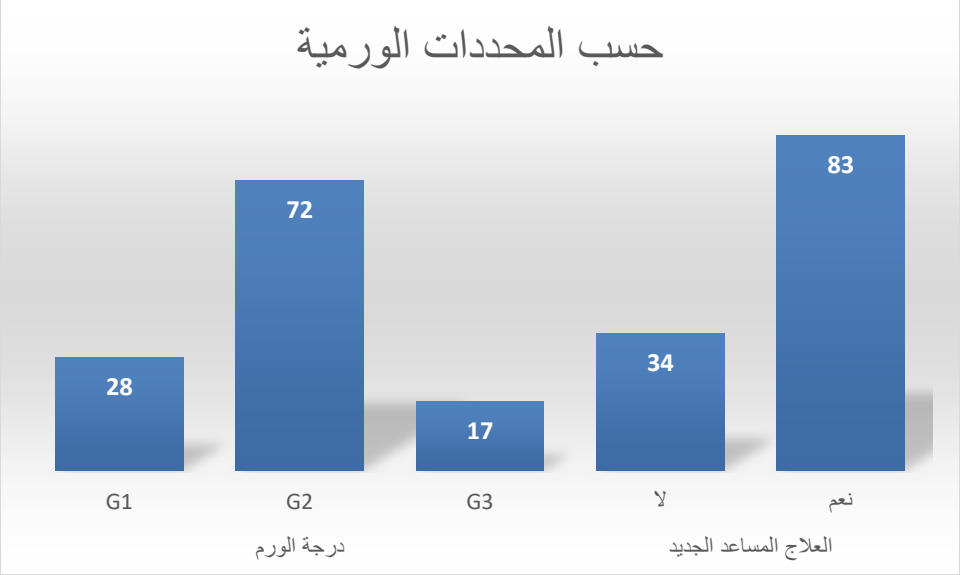
7.2.1.8توزع العينة حسب المحددات الورمية التالية:

حيث جمعت البيانات حول الدرجة النسيجية للآفات المستأصلة حيث تشير G1 لورم جيد التمايز،G2 لورم متوسط التمايز، G3 لورم سيء التمايز.

وجمعت المعلومات المتعلقة بتلقي المريض للعلاج المساعد الجديد Neoadjuvant، وفي ممارستنا يتم تقديم العلاج الشعاعي الطويل للمرضى مع كبسولات (XELODA) XELOPLATIN كمحسس خلال العلاج الشعاعي.

جدول 10 حسب المحددات الورمية

حسب المحددات الورمية		العدد	النسبة
درجة الورم(Grad)	G1	28	23.9%
	G2	72	61.5%
	G3	17	14.5%
العلاج المساعد الجديد	لا	34	29.1%
	نعم	83	70.9%



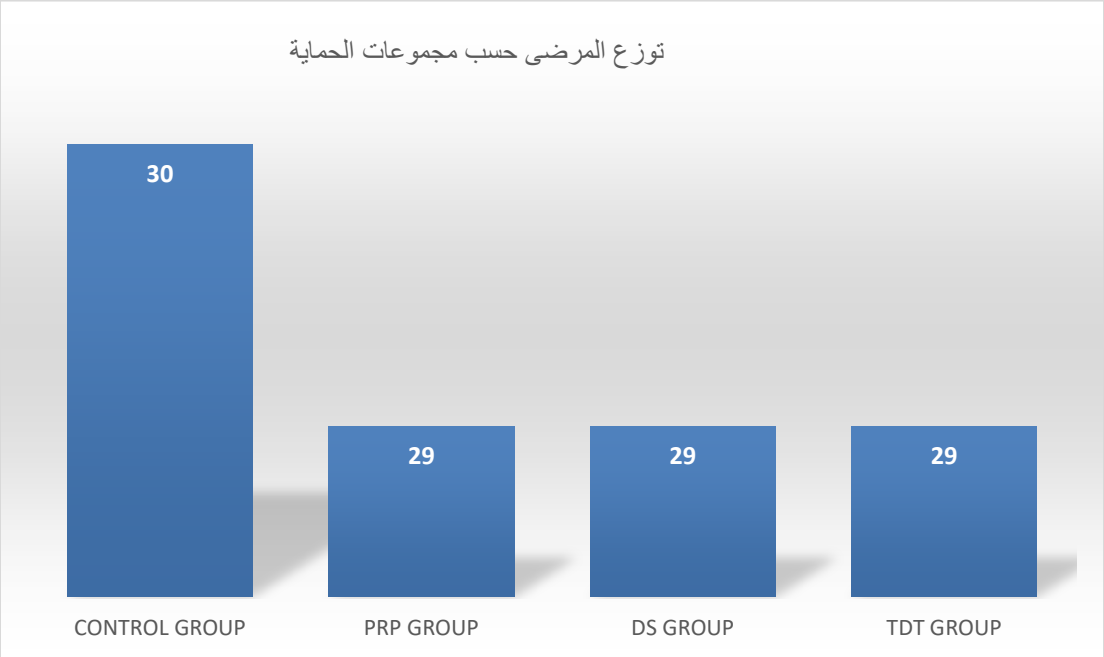
الشكل21 المرضى حسب المحددات الورمية

7.2.1.9توزع العينة على مجموعات الحماية:

جدول 11 توزع العينة على مجموعات الحماية

نوع الحماية	العدد	النسبة

25.6%	30	CONTROL GROUP
24.8%	29	PRP GROUP
24.8%	29	DS GROUP
24.8%	29	TDT GROUP



الشكل22 توزع المرضى حسب مجموعات الحماية

7.2.1.10 *توزع العينة حسب المراقبة في الأيام الأولى:*

تم جمع البيانات في المشفى بعد العمل الجراحي حول زمن خروج الغازات الشرجية والخروج البرازي، والزمن الذي استغرقه المنزح الحوضي ليتوقف عن النزح أو لتصبح الكمية أقل من 30مل/24ساعة.

جدول 12 توزع العينة حسب المراقبة في الايام الاولى:

	متوسط	وسيط	انحراف معياري	الأصغر	الأكبر
خروج الغاز /يوم	**3.02**	**3.00**	**1.293**	**1**	**8**
خروج براز /يوم	**3.86**	**4.00**	**1.502**	**2**	**9**
سوند حوض أثر/ يوم	**4.41**	**5.00**	**1.796**	**2**	**10**

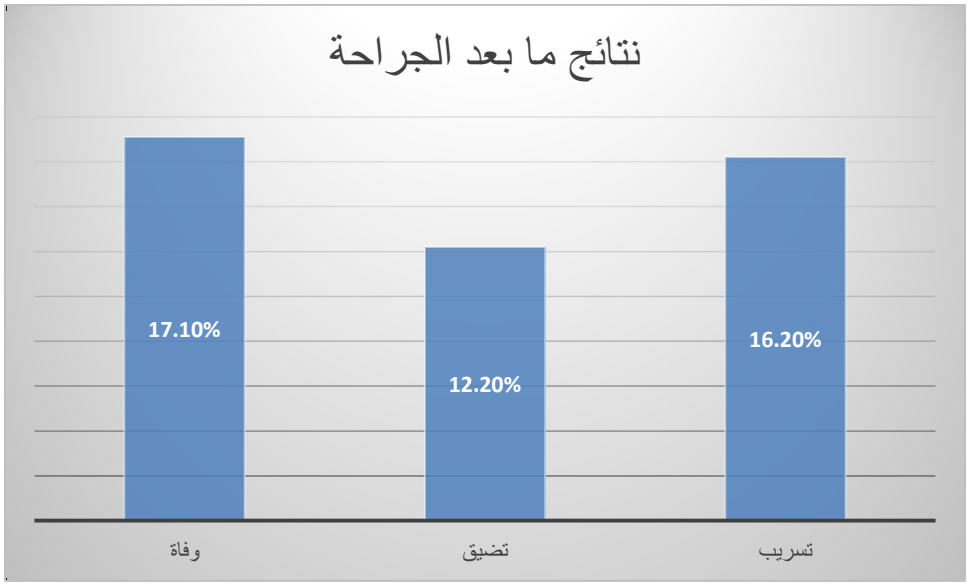
7.2.1.11 توزع العينة حسب النتائج والاختلاطات:

تم جمع البيانات المتعلقة بحدوث الاختلاطات في العينات المدروسة وهي لتسريب من المفاغرة (Leakage) وشدته في حال حدوثه حسب IGRCS، حيث يقسم التسريب لـ ثلاث درجات (A،B و C)تبعا للتدبير السريري، يتوافق تسريب من النوع A مع تسرب شعاعي غير مرتبط بأعراض سريرية ولا يتطلب أي إجراء تدخلي، النوع B هو تسريب يتطلب تدخلاً نشطًا دون الحاجة إلى إعادة العملية (المضادات الحيوية أو الإجراءات الإشعاعية أو التنظيرية) والنوع C هي تسريب شديد تتطلب إعادة العملية. لم يتطور الناسور في أي مريض من مرضى الدراسة.

وتم جمع البيانات المتعلقة بحدوث التضيق Structure (Stenosis) وذلك لدراسة تأثير التداخل الجديد على هذه العوامل كمؤشر للسلامة والأمان.

جدول 13توزع العينة حسب النتائج والاختلاطات.

		العدد	النسبة
تسريب	لا	98	83.8%
	نعم	19	16.2%
تصنيف IGRCS	A	8	6.8%
	B	5	4.27%
	C	6	5.1%
الناسور	لا	117	100%
	نعم	0	0%
تضيق	لا	101	87.8%
	نعم	14	12.2%
وفاة	لا	97	82.9%
	نعم	20	17.1%



الشكل 23 نتائج ما بعد الجراحة

سجلت عشرون حالة وفاة خلال الأشهر اللاحقة لأسباب مختلفة منها سوء الحالة العامة بسبب النكس في 8 حالات، واختلاط لعمل جراحي آخر في حالتين، وتثبيط مناعي في حالتين، احتشاء مساريقي في حالة واحدة، ودون تحديد سبب معين في باقي الحالات.

بالنسبة للتسريب فقد أرجعت الحالات لمطابقتها مع تعريف المجموعة الدولية لجراحة سرطان المستقيم وكانت كما يبين الجدول (13) حيث لم يتم تغيير الخطة العلاجية في 8 مرضى وتماثلوا للشفاء بسرعة، وتم دعم الغذائي بالصادات الوريدية وإعادة سحب المفرزات سواء بعدم سحب المفجر أو إعادة تركيبه عبر الأشعة أو سحب المفرزات بالضغط السلبي في5مرضى، بينما تم التداخل الجراحي لغسل البطن وإعادة التفجير في 3 مرضى وغسيل البطن وتفجير الحوض وإخراج اليوستومي في 3 مرضى آخرين.

7.2.1.12 *ثانياً توزع العينة على مجموعات الحماية الأربعة:*

تم توزيع المرضى على المجموعات الأربعة بشكل عشوائي، وتظهر الجدولين رقم (14) و (15) توزع العينات المتجانس على المجموعات حيث كانت الفروق غير مهمة إحصائياً على كاي مربع للمتغيرات الفئوية واختبار ONE WAY ANOVA للفئات الكمية.

جدول 14 البيانات الديموغرافية الفئوية وعوامل الخطورة وتوزعها على مجموعات الدراسة

المتغير		C	TDT	DS	PRP	بيرسون كاي مربع	sig
الجنس	M	13	14	15	17	1.456	0.692
	F	17	15	14	12		
زمرة الدم	A	15	14	12	12	4.502	0.875

		12	12	8	11	O	
		3	1	2	1	AB	
		2	4	5	3	B	
0.724	1.3	23	24	24	27	لا	الداء السكري
		6	5	5	3	نعم	
0.958	0.309	17	18	19	19	لا	ارتفاع الضغط الشرياني
		12	11	10	11	نعم	
0.202	4.621	21	22	15	21	لا	تناول المميعات
		8	7	14	9	نعم	
0.879	0.674	17	17	17	15	لا	التدخين
		12	12	12	15	نعم	
0.137	5.532	26	28	29	28	لا	الكحول
		3	1	0	2	نعم	
0.758	5.816	0	1	1	0	اقل	معدل كتلة الجسم
		11	17	11	13	ط	
		15	9	14	14	زائد	
		3	2	3	3	بدين	
0.316	3.539	12	12	18	16	لا	فقدان الوزن
		17	17	11	14	نعم	
0.168	5.048	11	9	15	17	لا	سوابق فقر الدم
		18	20	14	13	نعم	
0.099	6.279	6	9	15	11	لا	التغوط المدمى
		23	19	14	19	نعم	
0.876	0.687	19	17	19	17	لا	زحير

		نعم	13	10	12	10	
الإمساك		لا	9	11	8	6	1.928	0.587
		نعم	21	18	21	22		
نقل الدم	قبل اسبوع	لا	21	24	23	21	7.678	0.263
		نعم	9	5	6	8		
	بعد	لا	12	12	8	9	5.122	0.528
		نعم	18	17	21	20		
العلاج المساعد الجديد		لا	12	6	6	10	4.1	0.248
		نعم	18	23	23	19		

ويظهر الجدول 15 توزع البيانات الكمية على مجموعات الدراسة وتجانس التوزيع وفق ما يلي:

جدول 15 تجانس البيانات الديموغرافية الكمية والتحاليل المخبرية وتوزعها على مجموعات الدراسة

المتغير	المجموعة	المتوسط	الانحراف المعياري	ANOVA Sig
العمر	**C**	**56.73**	**14.612**	0.324
	PRP	**61.31**	**12.485**	
	DS	**58.17**	**10.981**	
	TDT	**59.41**	**13.7**	
معدل كتلة الجسم	**C**	27.487	7.8621	**0.583**
	PRP	26.534	3.7748	
	DS	25.828	7.4262	
	TDT	26.207	3.6973	

ألبومين المصل عند القبول	C	4.037	0.9463	0.75
	PRP	4.01	0.5747	
	DS	3.859	0.8496	
	TDT	4.062	0.6662	
كرياتنين المصل عند القبول	C	**0.8733**	**0.24344**	**0.538**
	PRP	**0.8217**	**0.22672**	
	DS	**1.069**	**1.34273**	
	TDT	**0.8614**	**0.23537**	
خضاب الدم عند القبول	C	**11.207**	**2.1414**	**0.226**
	PRP	**11**	**2.0983**	
	DS	**10.983**	**1.444**	
	TDT	**11.907**	**1.9367**	
خضاب الدم عند الجراحة	C	**11.267**	**2.3927**	**0.221**
	PRP	**11.024**	**2.4741**	
	DS	**10.331**	**3.2673**	
	TDT	**11.814**	**2.6388**	
الصفيات عند القبول	C	**249.4333**	**88.00458**	**0.36**
	PRP	**288.8621**	**105.4154**	
	DS	**286.1429**	**99.81936**	
	TDT	**283.3793**	**93.4308**	
CA19-9عند القبول	C	**25.14**	**15.569**	0.538
	PRP	**67.32**	**222.609**	
	DS	**35.38**	**20.987**	
	TDT	**43.7**	**50.461**	
CEAعند القبول	C	**12.52**	**6.345**	0.582
	PRP	**14.1**	**15.281**	

	DS	**17.12**	**8.63**	
	TDT	**12.31**	**9.767**	

مما سبق يبدو التوزع متجانساً بين مجموعات الدراسة مما يتيح تطبيق الاختبارات الإحصائية بموضوعية دون الوقوع في فخ الانحياز، وتم دراسة العوامل المتعلقة بحدوث التسريب في عينة الدراسة رغم محدودية حجم العينة والبالغة 117 مريضاً، ثم دراسة علاقة مجموعات الحماية مع حدوث التسريب والتضيق خلال فترة المراقبة المحددة في البحث، والهدف هو التأكد من تأثير حقن البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في تقليل حدوث التسريب من المفاغرة ثم دراسة التأثيرات الجانبية المحتملة لها في حدوث التضيق.

7.3 الباب الثاني دراسة حدوث التسريب من المفاغرة وعلاقات التأثير المتبادلة:

7.3.1 أولاً: معرفة تأثير العوامل على التسريب من المفاغرة:

اختبار الانحدار اللوجستي المتعدد:

لدراسة تأثير المتغيرات على التسريب من المفاغرة تم اجراء اختبار الانحدار اللوجستي المتعدد لقياس تأثير المتغيرات المستقلة على التابع (التسريب من المفاغرة).

جدول 16 تكوين نموذج الانحدار اللوجستي/ التسريب من المفاغرة /

Exp(B)	**P-VALUE**	**df**	**Wald**	**S.E.**	**B**		
0.229	**0.000**	**1**	**33.610**	**0.254**	**-1.474**	**Constant**	**Step 0**

جدول 17 تأثير قيم المتغيرات المستقلة بالتابع (التسريب من المفاغرة- الانحدار اللوجستي المتعدد

	النقاط score	درجة الحرية	قيمة P-
العمر	**4.339**	**1**	**0.037**
الجنس	**0.004**	**1**	**0.948**
الداء السكري	**0.124**	**1**	**0.725**
ارتفاع الضغط الشرياني	**2.340**	**1**	**0.126**
تناول المميعات	**1.155**	**1**	**0.283**
التدخين	**1.798**	**1**	**0.180**
الكحول	**0.953**	**1**	**0.329**
فقدان الوزن	**0.025**	**1**	**0.873**
سوابق فقر دم	**0.010**	**1**	**0.920**
التغوط المدمى	**0.517**	**1**	**0.472**
الزحير	**2.694**	**1**	**0.101**
الإمساك	**0.016**	**1**	**0.901**
نقل دم قبل أسبوع الجراحة	**0.037**	**1**	**0.847**
نقل دم بعد الجراحة	**0.759**	**1**	**0.384**
معدل كتلة الجسم	**0.702**	**1**	**0.402**

0.029	**1**	**4.758**	**ألبومين المصل** عند القبول
0.774	**1**	**0.083**	كرياتنين المصل عند القبول
0.639	**1**	**0.220**	الخضاب عند القبول
0.144	**1**	**2.134**	الصفيحات عند القبول
0.956	**1**	**0.003**	**CA19-9**عند القبول
0.566	**1**	**0.329**	**CEA** عند القبول
0.331	**1**	**0.945**	درجة الورم
0.778	**1**	**0.079**	قياس الدباسة
0.045	**1**	**4.037**	**أسلوب الحماية**
0.727	**1**	**0.122**	العلاج المساعد الجديد
0.158	**1**	**1.995**	ارتشاح
0.433	**1**	**0.614**	غاز/ يوم
0.171	**1**	**1.873**	خروج /يوم
0.742	**1**	**0.109**	سوند حوض أثر /يوم
0.000	**1**	**26.232**	**سحب المنزح الحوضي /يوم**
0.000	**1**	**36.337**	**الأمواج فوق الصوتية /اليوم 7**
0.000	**1**	**72.304**	**الأمواج فوق الصوتية /اليوم 14**
0.049	**1**	**3.891**	**عند التخرجCالبروتين الارتكاسي**

العدلات عند التخرج	21.301	1	0.000
تعداد ابكريات البيض عند التخرج	19.114	1	0.000

جدول 18القوة التفسيرية للنموذج المدروس حسب التابع (التسريب من المفاغرة)

Model Summary			
Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	.001[a]	0.618	0.381

من الجداول السابقة(17،18) يتضح لنا أن قيمة دالة الإمكان الأعظم التي حصلنا عليها2 (Log=0.001،وكذلك قيمة المقياس (R^2 Cox & Snell) المعدل وهي تساوي(0.618) وقيمة المقياس الثاني (R^2 Nagelkerke) ويساوي (0.381) وهذه المقاييس تهدف إلى تحديد نسبة التباين المفسر في نموذج الانحدار اللوجستي وبهذا فان لهما نفس الهدف لإحصاء (R^2) عامل التحديد في الانحدار اللوجستي المتعدد وبالنظر للمقياس الأول (R^2 Cox & Snell) مثل بقيمة (61.8%) من التباين الكلي في متغير الاستجابة تم تفسيره وكذلك المقياس (R^2 Nagelkerke) يفسر تقريباً (38.1%) من نسبة التباين المفسر في نموذج الانحدار اللوجستي وعليه يمكن الحصول على النتائج التالية:

يظهر الجدول (17) **وجود علاقة تأثير لكل من العوامل** (ألبومين، العمر، الحماية، سحب المنزح الحوضي، الأمواج فوق الصوتية في اليومين السابع والرابع عشر، والمشعرات الكيميائية الحيوية

للإنتان عند التخرج (البروتين الارتكاسي C، تعداد الكريات البيض ونسبة العدلات) **على التسريب من المفاغرة لدى عينة الدراسة.**

بينما لم نجد للمتغيرات التالية (الجنس، الداء السكري، ارتفاع الضغط الشرياني، تعاطي المميعات الفموية، التدخين، تناول الكحول، نقص وزن الهام قبل الجراحة، سوابق فقر الدم، النزف الشرجي، الزحير، الإمساك، نقل دم قبل أسبوع من الجراحة وبعد الجراحة، BMI، (كرياتنين المصل، خضاب الدم، تعداد الصفيحات، CA19-9، CEA) عند القبول، خضاب الدم عند الجراحة، درجة الورم، قياس الستابلر، TME، العلاج المساعد الجديد، غاز يوم، خروج يوم) تأثير على التسريب من المفاغرة.

7.3.2 ثانياً: عوامل الخطر المقترحة لحدوث التسريب:

وجدنا علاقة تأثير للعوامل التالية قبل الجراحة: (ألبومين، العمر) على التسريب من المفاغرة لدى عينة الدراسة على اختبار الانحدار اللوجستي المتعدد.

- مجموعات ألبومين:

يوجد علاقة بين نقص ألبومين(قيمة أقل من 3.2غ/دل) وحدوث التسريب من المفاغرة حيث P-VALUE=0.035 (X^2) مع (ODD RATIO=2.6 CI95%=1.116-6.17)

- العمر: (ODD RATIO=2.6 CI95%=0.8-6.7)

وجدنا علاقة بين العمر وحدوث التسريب من المفاغرة حيث X^2 P-VALUE=0.044 و ODD RATIO=2، وبحسب اختبار ONEWAY ANNOVA(P-VALUE=0.038) وكانت الفروق لصالح الفئة العمرية من 41-60 سنة على اختبار Scheffl[era] جدول(19).

جدول 19 اتجاه الفروق حسب اختبار Scheffl لمتغير العمر

العمر	N	Subset for alpha = 0.05
		1
60+	56	0.11
حتى عمر 40	6	0.17
بين 41-60	55	0.22

7.3.3 ثالثاً العوامل التنبؤية لحدوث التسريب:

وجدنا علاقة تأثير للعوامل التالية بعد الجراحة: اليوم الذي أزيل فيه المنزح الحوضي، الأمواج فوق الصوتية في اليوم السابع والرابع عشر، والمشعرات الإنتانية (تعداد الكريات البيض ونسبة عدلات، والبروتين الارتكاسي Cعند التخرج) واعتبرت كعلامات تنبؤية لحدوث التسريب، وقد تم دراسة هذه المشعرات كقيم فئوية لعدم اتفاق جميع المخابر بالقيم القاعدية، فكي لا يقع القارئ في لغط تم تقسم مجموعتي العدلات والبروتين الارتكاسي إلى فئات لتسهيل استنباط النتائج. لم يتم دراسة العدلات كقيم مطلقة لعدم تسجيل البيانات المتعلقة بذلك، وقد تم تدقيق النتائج بحساب الدلالة الإحصائية وفق اختبار Tللبيانات الكمية واختبار كاي للتربيع X^2 بعد تحويل البيانات إلى فئات لتسهيل القراءة سريرياً، وكانت النتائج كالتالي:

جدول 20 العوامل التنبؤية لحدوث التسريب، البيانات الوصفية كمياً ودراسة العلاقة وفق اختبار T.

المتغير	التسريب	المتوسط	الانحراف المعياري	t	Sig.
عدد أيام بقاء المنزح الحوضي	لا	6.34	2.333	5.97	0.000
	نعم	11.95	7.764		
نسبة عدلات عند الخروج%	لا	72.31	9.912	5.2	0.000
	نعم	84.68	6.692		
تعداد الكريات البيض عند	لا	8.032	2.2031	3	0.003

الخروج(كرية /مكرولتر)	نعم	14.02	5.1596		
CRP عند التخرج(مع/ل)	لا	12.559	18.246	2.1	0.03
	نعم	22.105	11.0649		

جدول 21 العوامل التنبؤية لحدوث التسريب، البيانات الوصفية بحسب فئاتها ودراسة العلاقة وفق اختبار كاي للتربيع.

المتغير		التسريب		بيرسون كاي مربع	sig
		لا	نعم		
عدد أيام بقاء المنزح الحوضي	<7	77	8	10.651	0.001
		90.6%	9.4%		
	≤7	21	11		
		65.6%	34.4%		
تعداد الكريات البيض عند الخروج(كرية / مكرولتر)	<11000	87	9	18.258	<0.001
		90.6%	9.4%		
	≥11000	11	10		
		52.4%	47.6%		
نسبة العدلات عند لخروج%	60-80	80	6	20.473	<0.001
		93.0%	7.0%		
	80-100	18	13		
		58.1%	41.9%		
CRP عند التخرج	طبيعي	11	0	26.2	<0.001
		100.0%	0.0%		
	ضعفين	55	4		
		93.2%	6.8%		
	ثلاثة أضعاف	20	3		
		87.0%	13.0%		

		12	**12**	أكثر من 3 أضعاف	
		50.0%	**50.0%**		
0.001	**43.193**	**12**	**5**	تجمع	الأمواج فوق الصوتية/يوم7
		70.6%	**29.4%**		
		7	**93**	طبيعي	
		7.0%	**93.0%**		
<0.001	**83.583**	**2**	**95**	طبيعي	الأمواج فوق الصوتية/يوم14
		2.1%	**97.9%**		
		17	**3**	تجمع	
		85.0%	**15.0%**		

حيث عدد الأيام يقاس باليوم، تعداد الكريات البيض منخفض 11>

1. أولاً: مدة بقاء المنزح الحوضي(DRAIN-OUT):

تم جمع المعلومات المتعلقة بتاريخ سحب المنزح الحوضي(السوند) بعد الجراحة (POST OPERATIVE DAY)POD1,2,3,.... وتم سحب المنزح قبل اليوم السابع في 32 مريضاً، بينما بقي لفترة أطول من 7 أيام في 85 مريضاً لأسباب تتعلق بحدوث التسريب أو استمرار النزح المصلي أكثر من 50مل/24ساعة.

حيث كان متوسط عدد أيام سحب المنزح في مجموعة اللا تسريب 6.34 يوم بينما كان متوسط عدد أيام سحب المنزح وند في المجموعة التسريب 11.92 يوماً، ويمكن اعتبار أن بقاء المنزح الحوضي لأكثر من سبع أيام يحمل خطورة غير مباشرة لوجود تسرب من المفاغرة، حيث أنه يدل على

استمرار نزح السوائل. حيث يبين الجدول (21) وجود علاقة بين سحب سوند وحدوث التسريب من المفاغرة حيث P-VALUE=0.000. وقد تم التأكد منها على اختباري tوكاي للتربيع.

2. ثانياً تأثير إيجابية التصوير بالأمواج الصوتية على حدوث التسريب:

1. في اليوم السابع من الجراحة (POD7):

يبين الجدول (21) وجود علاقة بين إيجابية التصوير بالأمواج الصوتية في الأسبوع الأول (تجمعات في الحوض) وحدوث التسريب من المفاغرة حيث P-VALUE=0.000

2. في اليوم الرابع عشر من الجراحة (POD14)

يبين الجدول(21) وجود علاقة بين إيجابية التصوير بالأمواج الصوتية في الأسبوع الثاني (تجمعات في الحوض) وحدوث التسريب من المفاغرة حيث P-VALUE=0.000

ثالثاً المشعرات الإنتانية الكيميائية الحيوية:

1- تعداد الكريات البيض WBC

كان متوسط تعداد الكريات البيض في مجموعة اللا تسريب 8000 كرية/ميكرولتر وفي مجموعة التسريب 14000 كرية/ميكرولتر ووجدنا أنه 47% من مرضى التسريب لديهم ارتفاع قيم الكريات البيض أكثر من 11000كرية/ميكرولتر عند التخريج بينما 9.4% لم يكن الارتفاع موجوداً وكانت الفروق ذات دلالة إحصائية P-VALUE=0.000 مما يدل على وجود علاقة بين ارتفاع قيم الكريات البيض عند التخريج وحدوث التسريب من المفاغرة، الجدولين (20 و21).

2- نسبة العدلات Neutrophile

كان متوسط نسبة العدلات في مجموعة اللا تسريب 72.3% وفي مجموعة التسريب 84.6%، ووجدنا أنه 41.9% من مرضى التسريب لديهم ارتفاع نسبة العدلات أكثر من 80% عند التخريج بينما 7% لم يحقق هذا الشرط، وكانت الفروق ذات دلالة إحصائية P–VALUE=0.001 مما يدل على وجود علاقة بين ارتفاع نسبة العدلات عند التخريج وحدوث التسريب من المفاغرة الجدولين (20 و21).

3– البروتين الارتكاسيC

وجدنا أنه متوسط قيمة البروتين الارتكاسي عند مرضى التسريب 22.10 مغ/ل وعند مجموعة اللا تسريب 12.55مغ/ل، ويبين الجدول21 وجود علاقة بين ارتفاع قيم CRP أكثر من ثلاث أضعاف عند التخريج وحدوث التسريب من المفاغرة حيث P–VALUE=0.000 (حيث أن القيمة المخبرية السوية 5.6).

7.3.4 رابعاً: مقارنة حدوث التسريب من المفاغرة مع فئات الحماية الأربعة:

تم تقسم المرضى إلى أربع مجموعات بحسب البند الحماية، ونقارن بينها من حيث حدوث التسريب من المفاغرة.

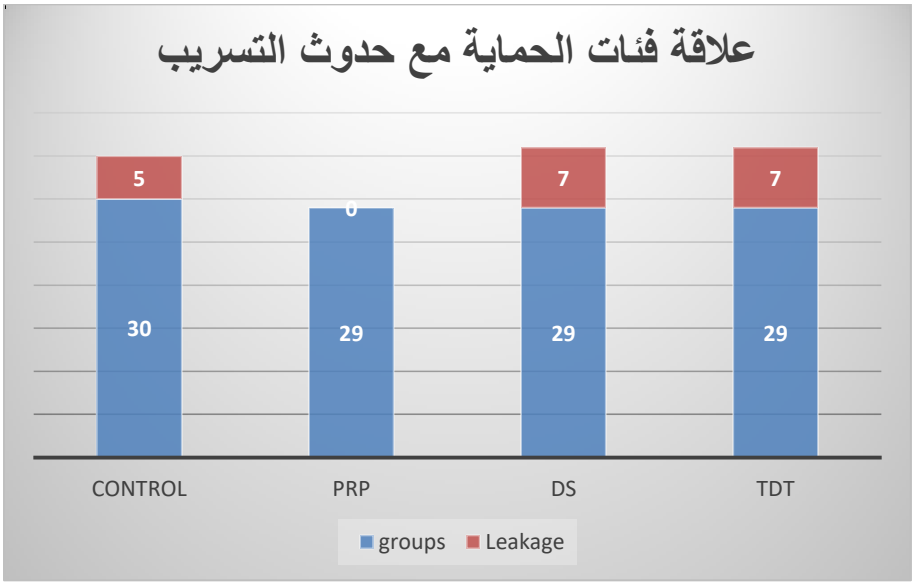
جدول 22 علاقة حدوث التسريب من المفاغرة مع فئات الحماية الأربعة

المجموعة		التسريب		المجموع
		لا	نعم	
CONTROL	عدد	**25**	**5**	**30**
	%	**83.3%**	**16.7%**	**100.0%**
PRP	عدد	**29**	**0**	**29**

	100.0%	**0.0%**	**100.0%**	**%**
DS	**29**	**7**	**22**	عدد
	100.0%	**24.1%**	**75.9%**	**%**
TDT	**29**	**7**	**22**	عدد
	100.0%	**24.1%**	**75.9%**	**%**
المجموع	**117**	**19**	**98**	عدد
	100.0%	**16.2%**	**83.8%**	**%**
	اختبار كاي مربع			
		القيمة	درجة الحرية	قيمةP
	بيرسون كاي مربع	**8.287a**	**3**	**0.04**

يبين الجدول (22) توزع العينة حسب حدوث التسريب من المفاغرة مع فئات الحماية الأربعة حيث نجد أن في حالة (لا يوجد حماية) نجد أن نسبة من لديه التسريب(بشكل عام، السريري وتحت السريري) 16.7 % وفي حالة (الحقن) أن نسبة من لديه التسريب (0 %) أما من حيث (إخراج الفغر الدقاقي) والحماية بـ (سوند ريكتال) نجد نسبة التسريب من المفاغرة 24.1 %.

كانت قيمة معامل الاقتران (**Chi-Square=**8.28) عند مستوى دلالة P–VALUE=0.04 أصغر من 0.05 وبالتالي (يوجد علاقة ذات دلالة إحصائية بين حدوث التسريب من المفاغرة مع فئات الحماية الأربعة.



الشكل 24 علاقة فئات الحماية مع التسريب من المفاغرة

ولمعرفة جهة التأثير والفروق تم اجراء اختبار one way anova وكانت القيمة ذات دلالة إحصائية عند p=0.04 لدرجة حرية 3، واختبار (Scheffe) جدول (23) حيث نجد أن ارتباط التسريب مع (TDT GROUP) و (**DS GROUP**) ويليه (CONTROL GROUP) وأخيراً (PRP GROUP) كما يلي:

جدول 23 اختبار Scheffl لمعرفة جهة الفروق

الحماية	العدد	Subset for alpha = 0.05
		1
PRP	**29**	**0.00**
CONTROL	**30**	**0.16**
DS	**29**	**0.24**

TDT	**29**	**0.24**

ويمكن من خلال الجدول (24) معرفة تأثير كل فئتين على بعضهما لمعرفة أفضلية كل اجراء على الأخر:

جدول 24 مقارن كل مجموعتين مع بعضهما وفق اختبار Scheffl:

المجموعة		قيمة **P-**	جهة الفروق
DS	0.24	0.658	لا يوجد فرق بينهما
TDT	0.24		
PRP	0.001	0.001	فرق لصالح **PRP GROUP**
CONTROL	0.16		
PRP	**0.001**	0.002	
DS	0.24		
PRP	0.001	0.001	
TDT	0.24		
CONTROL	0.16	0.002	فرق لصالح **CONTROL GROUP**
DS	0.24		
CONTROL	0.16	0.002	
TDT	0.24		

7.3.5 خامساً: مقارنة شدة التسريب بين فئات الحماية:

حدث التسريب بنسبة 16.2% بشكل عام ، السريري بنسبة 9.37% وتحت السريري 6.8%، ولم تكن الفروق هامة إحصائياً من حيث الشدة، حدث التسريب السريري في ثلاث مرضى من مجموعة الضبط اثنان خضعوا للجراحة، ومن بين خمس مرضى تسريب سريري في مجموع الفغر خضع ثلاثة للجراحة، ومن بين ثلاثة مرضى تسريب سريري في مجموعة الأنبوب عبر الشرج خضع واحد فقط للجراحة، أي أن التسريب من النوع الجراحي C كان أقل في مجموعة الأنبوب مقارنة مع المجموعة الضابطة ومجموعة الفغر، وكانت مجموعة الفغر أكثر ارتباطاً مع التسريب الجراحي النمط C ، كما يبينه الجدول (25).

جدول 25 مقارنة شدة التسريب بين فئات الحماية:

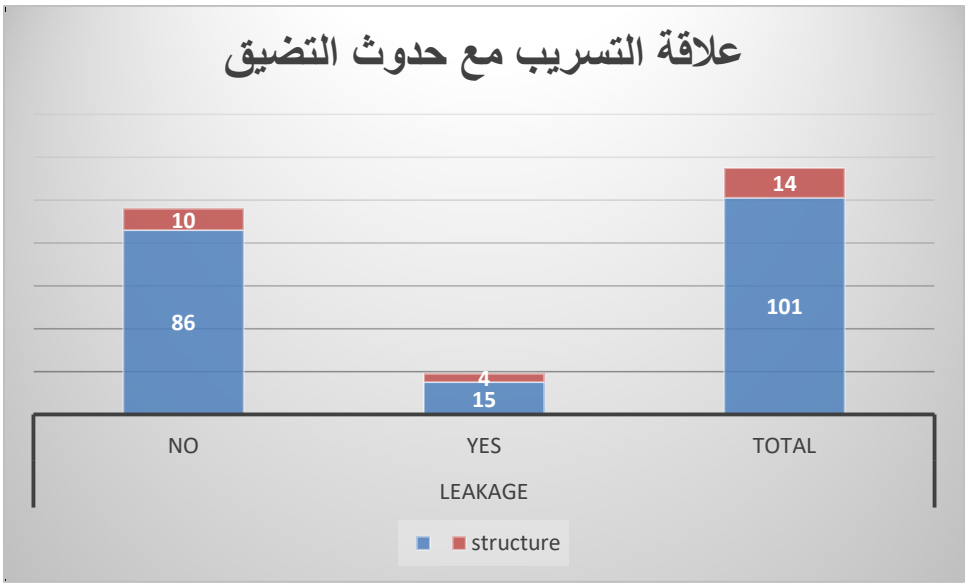
				مجموعات الحماية			
				CONTROL	PRP	DS	TDT
تصنيف IGRCS	لا		العدد	25	29	22	22
			%	25.50%	29.60%	22.40%	22.40%
	نعم	A	العدد	2	0	2	4
			%	25.00%	0.00%	25.00%	50.00%
		B	العدد	1	0	2	2
			%	20.00%	0.00%	40.00%	40.00%
		C	العدد	2	0	3	1
			%	33.30%	0.00%	50.00%	16.70%
بيرسون كاي مربع				10.941[a]	قيمة P		0.28

7.3.6 سادساً: علاقة حدوث التسريب من المفاغرة مع التضيق:

يبين الجدول (26) أن21.1% من مرضى التسريب حدث لديهم التضيق في المفاغرة بينما 10.4% في ممن لم يحدث لديهم التسريب، وكانت قيمة معامل الاقتران 1.67 عند قيمة k 0.195=Pأكبر من 0.05 مما يعني أن الفرق غير مهم إحصائياً ولا يوجد علاقة بين التسريب والتضيق من المفاغرة.

جدول 26 علاقة التسريب من المفاغرة مع حدوث تضيق المفاغرة:

		التضيق		المجموع
التسريب		لا	نعم	
لا	العدد	**86_a**	**10_a**	**96**
	%	**89.6%**	**10.4%**	**100.0%**
نعم	العدد	**15_a**	**4_a**	**19**
	%	**78.9%**	**21.1%**	**100.0%**
المجموع	العدد	**101**	**14**	**115**
	%	**87.8%**	**12.2%**	**100.0%**
بيرسون كاي مربع		**1.674**		
قيمة-**P**		**0.195**		



الشكل 25 علاقة التسريب مع حدوث التضيق

7.3.7 سابعاً: علاقة الحماية مع التضيق :

7.3.7.1 علاقة الحماية مع التضيق بشكل عام:

جدول 27 علاقة الحماية مع حدوث التضيق

Total	التضيق			
	yes	no		
29	2	27	عدد	CONTROL
100.0%	6.9%	93.1%	%	
29	0	29	عدد	PRP
100.0%	0.0%	100.0%	%	
28	9	19	عدد	DS
100.0%	32.1%	67.9%	%	
29	3	26	عدد	TDT
100.0%	10.3%	89.7%	%	
115	14	101	عدد	Total
100.0%	12.2%	87.8%	%	

Chi-Square Tests	Pearson Chi-Square	Value	df	P-VALUE
		15.309[a]	3	0.002

7.3.7.2 علاقة الحماية مع التضيق كعامل مستقل عن التسريب:

تم دراسة التضيق حسب مجموعات الدراسة بعد حذف مرضى التسريب، لدراسة علاقة الحقن على التضيق بشكل مستقل. أظهر تحليل البيانات بناء على كاي مربع وجود فرق إحصائي هام بين المجموعات فيما يخص حدوث التضيق بين مجموعات الحماية المقترحة، حيث كانت القيمة الإحصائية ذات دلالة على اختبار كاي للتربيع، الجدول (27). كما تظهر وجود فروقا إحصائية هامة عند مقارنة الفغر الدقاقي DS مع باقي المجموعات الأخرى، بينما لا يوجد فروق معنوية عند مقارنة باقي المجموعات مع بعضها البعض الجدول (28). ويظهر اختبار تشيفيه جدول (29) اتجاه الفروق بوضوح.

جدول 28 علاقة فئات الحماية مع التضيق بشكل مستقل عن التسريب.

			تضيق		المجموع
			لا	نعم	
الحماية	C	العدد	23	1	24
		%	95.80%	4.20%	100.00%
	PRP	العدد	29	0	29
		%	100.00%	0.00%	100.00%
	DS	العدد	13	8	21
		%	61.90%	38.10%	100.00%
	TDT	العدد	21	1	22
		%	95.50%	4.50%	100.00%
المجموع		العدد	86	10	96
		%	89.60%	10.40%	100.00%
بيرسون كاي مربع			Value	df	Sig(2-sided)

0	3	22.43		

جدول 29 الفروق بين المجموعات حسب التضيق كعامل مستقل عن التسريب:

Sig.	Mean Difference (I-J)	الحماية (J)	الحماية (I)
0.959	0.042	PRP	C
1	-.004-	TDT	C
0.951	-.045-	TDT	PRP
0.001	.339*	C	DS
0.001	.381*	PRP	DS
0.002	.335*	TDT	DS

جدول 30 اختبار تشيفيه لتعيين جهة الفروق بين المجموعات حسب التضيق كعامل مستقل عن التسريب:

Scheffe[a,b]			
Subset for alpha = 0.05		N	الحماية
2	1		
	0	29	PRP
	0.04	24	C
	0.05	22	TDT
0.38		21	DS
1	0.955		Sig.

8 الفصل الثالث: المقارنة مع الدراسات العالمية

8.1 تمهيد

تمت مراجعة الأدب الطبي ليتبين عدم وجود دراسة شبيهة بدراستنا من حيث تناولها لحقن البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في المفاغرات الكولونية المستقيمية أو في غيرها من المفاغرات عند البشر. ولذلك سيتم مقارنة نتائج دراستنا مع دراسات توافق المعطى الذي ستتم مناقشته كل على حدا.

سنقوم بمقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات على النماذج الحيوانية من حيث تأثير ال PRP على المفاغرات ونسبة التسريب، ومع الدراسات البشرية من حيث حدوث التسريب وشدته والاختلاطات بين مجموعات الدراسة.

8.2 المقارنة مع النماذج الحيوانية:

تم دراسة تطبيق البلازما الغنية بالصفيحات الدموية على المفاغرات الكولونية والمعوية على الأنواع الحيوانية في دول متعددة، كما تم استخدام أشكال مختلفة لـ PRP حقناً أو نقعاً أو رذاذاً أو بشكل PRF كغشاء فبريني أو تغليف المفاغرة بها، وتم تجربة ذلك في ظروف مختلفة مرضية وطبيعية وفي ظروف مضبوطة، وتم قتل الحيوان في أغلب هذه الدراسات في اليوم السابع واستئصال القطعة المعوية التي تحوي المفاغرة ثم قياس الضغط الإنفجاري ودراسة نسيجية لخط المفاغرة ودراسة عينة أخرى كمياً عن ترسيب هيدروكسي البرولين.

اتفقت هذه الدراسات في غالبيتها على فائدة الـ PRP في تحسين شفاء المفاغرة وتقوية الضغط الانفجاري في نسب مختلفة وإن كان القيم لا تحمل دلالة إحصائية هامة في بعضها لكن لا يمكن إنكار الأثر الذي قدمته لتحسين مقاومة المفاغرة للضغط داخل اللمعة، والأثر النسيجي في تحسين الاستجابة الالتهابية وترسيب الكولاجين. لم يكن النوع الحيواني مؤثراً في تغير النتائج ولم يكن هناك آثاراً جانبية في جميع هذه الدراسات ، لكن تركيز البلازما الغنية بالصفيحات كان ذا أهمية حيث حسنت العينات LOW-PRP النتائج مقابل التراكيز الأعلى HIGH-PRP ، ولوحظ أنه لا يوجد أي أثر للـPRP عند التضحية بالحيوان وفتح البطن، ما ألهمنا إلى تطبيق المادة على البشر ومراقبة النتائج، حيث قللت بشكل ملحوظ من حدوث التسريب من المفاغرة الكولونية المستقيمية وهي أكثر المفاغرات تسريباً رغم المحاولات الكثيرة لتقليل حدوث التسريب من قبل الجراحين وبطرق متعددة عبر السنوات الماضية، في تجربتنا لم يحدث التسريب أو التضيق في عينة التداخل مقارنة مع المجموعات الأخرى ما يدل على تحسين البيئة المجهرية لخط المفاغرة وتنظيم عملية الشفاء وترسيب الكولاجين وتعزيز شفاء المفاغرة بدون نمو مفرط يؤثر على قوة المفاغرة أو تقليل قطرها. لم يكن بإمكاننا دراسة الأثر بشكل مباشر على المفاغرة لأسباب أخلاقية، حيث لا يمكن أخذ عينات من المفاغرة سواء بفتح البطن أو بالتنظير لهدف دراستها مع الأخذ بعين الاعتبار المخاطر الجسيمة المترتبة عليها، وتعتبر هذه الدراسة الأولى التي تجرى على البشر مع نتائج متوافقة مع النماذج الحيوانية في تحسن النتائج. نورد في الجدولين التاليين رقم (27و 28) ملخص عن بعض الدراسات على الحيوانات مع مقارنة العديد من النقاط الهامة التي ذكرناها سابقاً:

جدول B1المقارنة مع النماذج الحيوانية بالنسبة لظروف الدراسة:

الباحث	السنة	البلد	النوع	العينة	المستعرض	الطريقة	المفاغرة	المقارنة	الظروف
ocak et al	2019	تركيا	جرذ	10	PRP جيل	تغليف	كولونية	PRP vs non PRP	تسخين بريتوان/ سيسبلاتين
Dzhumabekov ET AL	2019	كازاخستان	أرنب	27	PRP	حقن/ غمر	أمعاء	PRPحقن/غمر	طبيعية
Dauser ET AL	2020	النمسا	خنزير	4	PRF	إرذاذ	كولونية	PRF vs non	طبيعية
Giusto et al	2017	إيطاليا	خنزير	4	PRP	*	صائمية	PRP vs PRGF	طبيعية
FRENSO et al	2010	إسبانيا	خنزير	3	PRP	غمر	أمعاء	PRPفي أيام مختلفة	طبيعية

Aydin et al	2020	تركيا	جرذ	8	PRP	خيوط مغمسة	كولونية	H vs L PRP	طبيعية
DARADKA ET AL	2019	أردن	أرنب	10	PRP	خيوط مغمسة	دقاقية	PRP vs sodium citrate	طبيعية
Sozutek et al	2016	تركيا	جرذ	10	PRP	تغليف	كولونية	PRP	التهاب بريتوان
Raffea et al	2022	العراق	كلاب	6	PRF غشاء	تغليف	صائمية	طعم بريتواني VS الطعم مع PRP	طبيعية
Yamaguchi et al	2012	اليابان	جرذ	12	PRP	تغليف	صائمية	PPP vs H-PRP vs L-PRP	طبيعية
KENAN	2025	سوريا	البشر	29	PRP	حقن	كولونية مستقيمية	PRP VS TDT VS DS VS CONTROL	طبيعية
البلازما)PRGF،(التركيز المنخفض/العالي من الصفيحات)PRP H /L ، (الفبرين الغني بالصفيحات)PRF ، (البلازما الغنية بالصفيحات)PRP (الغنية بعوامل النمو									

نبين في الجدول التالي(28) مقارنة لنتائج الدراسات على النماذج الحيوانية في ظروف مختلفة من شفاء المفاغرة على مستويات متعدد وفي تراكيز مختلفة من البلازما الغنية بالصفيحات الدموية وتم اجراء هذه الدراسات في بلدان متعددة، وكانت النتائج تدل على أمان الاستخدام وتحسن في المشعرات التي استخدمها الباحثون في تقييم جودة المفاغرة .ودعا الباحثون إلى توسيع الدراسات إلى البيئة السريرية على النموذج البشري، وعند قيامنا بتطبيق البلازما الغنية بالصفيحات على المفاغرات الكولونية المستقيمية في ظروف الورم المستقيمي، وهي أكثر المفاغرات تسريباً، كانت النتيجة مفائلة وتشير إلى تحسن البيئة المحلية للمفاغرة من خلال تقليل التسريب والتضيق.

جدول 32 خلاصة الدراسات على النماذج الحيوانية:

الباحث	ABP		HYP		COLLAGEN	IR	الخلاصة
	C	I	C	I			
ocak et al	S	S	NS	S	*	S	**يحسن شفاء المفاغرة من خلال زيادة ضغط المفاغرة ومستويات هيدروكسي البرولين وتقليل الاستجابة الإلتهابية.**
Dzhumabekov ET AL	S	NS	*	*	NS	S	
Dauser ET AL	NS	NS	*	*	+	S	**يرفع ضغط المفاغرة ويحسن ترسب الكولاجين الناضج ويحسن الاستجابة الالتهابية في مراحل مبكرة**
Giusto et al	SS	NS	*	*	NS	NS	**قوة ضغط المفاغرة في برب أقل من غيرها مع زيادة الالتصاق بشكل غير هام إحصائيا، لم يثبت أي فائدة**

علاجية لتطبيق الPRP .							
زيادة التحبب والتليف ورفع قوة الضغط دون قيمة إحصائية ولا يبدو أن له تأثيرات جانبية.	NS	NS	*	*	+	S	FRENSO et al
يحسن شفاء المفاغرة وخاصة L-PRP من خلال ترسيب الكولاجين ورفع قوة الضغط التفاغري	NS	*	S	S	S	NS	Aydin et al
يحسن شفاء لمفاغرة دون آثار جانبية وأقل التصاقاً وخاصة باليوم العاشر	S	S	*	S	*	*	DARADKA ET AL
حسن شفاء المفاغرة في ظروف الإنتان ورفع مستويات المشعرات إلى مستويات الحالة الطبيعية	+	+	S	S	S	S	Sozutek et al
يحسن شفاء المفاغرة دون آثار جانبية حيث يزيد تظهرن المخاطية ويقلل الالتصاق والتضيق	*	*	*	*	*	S	Raffea et al
التأثير المعتمد على الجرعة، مع أفضلية التركيز المنخفض من الPRP علاجياً على التراكيز العالية	*	*	S	S	S	S	Yamaguchi et al
تقليل حدوث الاختلاطات الناتجة عن المفاغرة الكولونية ويقلل من إجراء الفغر الواقي وما يترتب علية من اختلاطات.	*	*	*	*	*	*	KENAN 2025
ABP: Anastomotic Bursting Pressure, HYT: Hydroxyproline , IR: Inflammatory Reaction, S: Significant, NS: NOT Significant, C: Control, I:							

Intervention Group.
***غير مدروس +تحسن دون دلالة إحصائية**

8.3 ثانياً: مقارنة عوامل الخطر:

درس العديد من الباحثين المفاغرات الكولونية المستقيمية في ظروف متعددة وتوصلوا إلى مجموعة من العوامل المتهمة في زيادة حدوث التسريب، كانت الدراسات البشرية متفاوتة في استنتاجاتها وذلك باختلاف العوامل المتعلقة بالعينة والعوامل الديموغرافية. تم تفصيل عوامل الخطورة في الفصل الثاني من الجزء النظري لهذه الأطروحة، وجد KAWADA وزملاؤه عام 2014[81] أن نسبة حدوث التسريب 12.3% بنسبة قريبة من دراستنا حيث كان التسريب السريري لدينا (9.3%) وهي أقل بشكل واضح، كان التسريب الشديد من النوع C متشابه في الدراستين، بينما من النوع الذي يتطلب تدبيراً محافظا كان أقل في مجموعتنا. تشابهت الدراستين من حيث معدل الوفيات وكان حدوث الناسور لدينا أقل حيث حدث عن مريضتين الناسور المستقيمي المهبلي. وكانت العوامل المتهمة بحدوث التسريب لدينا العمر بين 40–60 عاماً ونقص الألبومين واختلاف أسلوب الحماية، بينما وجد KAWADA أن حجم الورم الأكبر من 5سم ومقدار النزف أكبر من 100مل وزيادة مدة الضغط قبل إطلاق الدباسة كانت كمتهمة في حدوث التسريب وهي عوامل لم ندرسها نحن.

جدول 33 مقارنة مع دراسة KAWADA

	KAWADA ET AL 2014 [81]	KENAN 2025
البلد	اليابان	سوريا
حجم العينة	154	117

العمر الوسطي/عام		9.9+66	59
نسبة التسريب السريري		%12.3	%9.3
التسريب السريري	**GRADE B**	%7.1	%4.2
	GRADE C	%5.2	%5.1
النواسير		4	2
وفيات مرتبطة بالتسريب		0	0
عوامل الخطورة على الانحدار اللوجستي المتعدد		حجم الورم أكبر من 5سم	العمر
		نزف أكثر من 100مل	نقص الألبومين
		الضغط قبل الإطلاق الستابلر	أسلوب الحماية

8.4 المقارنة مع الوسائل المقترحة للوقاية من التسريب:

8.4.1 تعزيز المفاغرة بالخياطة:

من الطرق المقترحة لتقوية المفاغرة الضعيفة أو غير الموثوقة تعزيز المفاغرة بقطب متعددة إما عن طريق الشرج أو عن طريق البطن، يعتمدها بعض الجراحين بشكل روتيني، والبعض الآخر فقط عند عدم موثوقية المفاغرة أو إيجابية اختبار التسريب الهوائي أو المائي. لم نطبق هذه الوسيلة في عملياتنا لكن نقارنها كتداخل مقترح للحماية بشكل غير مباشر مع تطبيق ال PRP وذلك من خلال مقارنتها مع مجموعة إخراج الفغر، يظهر الجدول (30) أنه لا فرق بين التعزيز بالقطب وإجراء الفغر الدقاقي من حيث حدوث التسريب وإعادة العمل الجراحي لسبب التسريب بينما تحسنت النتائج بشكل ملحوظ عند تطبيق الPRP .

جدول 34 مقارنة مع التعزيز بالخياطة

الباحث/العام	البلد	السنة	المجموعة	العينة	التسريب	إعادة الجراحة
Altomare [318]	إيطاليا	2021	Rs	25	(%16)4	1
			DS	29	(%17.24)5	2
KENAN 2025	SYRIA	2025	PRP	29	0	0
			DS	29	(%24)7	3
RS (Reinforcing sutures), DS (Diverting Stoma),PRP(Platelet Rich Plasma)						

ومن دراسة HASHIDA وزملاؤه نجد فروقاً هامة بين تطبيق الخياطة بقطب معززة للمفاغرة مقارن مع مجموعة الضبط حيث قلل التسريب بشكل ملحوظ، بشكل متوافق مع تطبيقنا لل PRP مقارنة بالشاهد جدول(31).

جدول 35 مقارنة مع التعزيز بالخياطة دراسة Hashida

الباحث/العام	البلد	السنة	المجموعة	العينة	التسريب	إعادة الجراحة
HASHIDA[319]	Japan	2022	C	81	10	0
			RS	72	1	0
KENAN	SYRIA	2025	C	30	5	2
			PRP	29	0	0

8.4.2 مقارنة حدوث التسريب بالمقارنة بين فئات مختلفة من الحماية:

وحد العديد من الباحثون في بلدان مختلفة فروقاً هامة إحصائياً عند مقارنة الطرق المختلفة لحماية المفاغرة في الاستئصال الأمامي المنخفض لسرطان المستقيم، يظهر الجدول (32)مقارنة لهذه الدراسات.

حيث لم تجد ALBOLESCO وزملاؤها عام 2023 [320] فرقاً بين الفغر والمجموعة الضابطة من حيث حدوث التسريب ولا من حيث الشدة السريرية. وكذلك JEROEN HOLوزملاؤه عام2022 [321] لم يجد فرقاً بين المجموعتين من حيث حدوث التسريب لكن الفرق كان ذا دلالة إحصائيا من حيث شدة التسريب حيث خفض الفغر الدقاقي من لحاجة للتداخل الجراحي في حال التسريب من المفاغرة.

في بريطانيا وجد Emmanuelوزملاؤه عام 2018 [322] فرقاً بين المجموعتين حيث قلل الفغر التسريب إلى النصف تقريباً بينما وجد PHAN وزملاؤه في دراسة استرالية أنه انخفض للثلث تقريباً [323]. وفي مقارنة لفترتين زمنيتين انخفضت حدوث التسريب قليلاً مع تقدم الخبرة دون أن يكون الفرق هاماً[324].

أما بالنسبة لوضع الأنبوب عبر الشرج لتفريغ الضغط، فإن أغلب الدراسات وجدت فرقاً واضحاً لصالح مجموعة ال TDT [131, 325, 326]، بينما لم يجد H.A.HO وزملاؤه فرقاً هاماً عام 2024 [327].

خفف TDTشدة التسريب من 11.8% إلى 3.7% كان الفرق هاماً بالنسبة للتسريب من الدرجة B بينما لم يكن هاماً من حيث الدرجة C في دراسة يابانية حديثة[328] . في دراستنا كان الفرق هاماً إحصائيا عند مقارنة مجموعة ال PRP مع غيرها حيث لم يحدث أي تسريب في هذه المجموعة، وعند مقارنة مجموعة الفغر أو الأنبوب عبر الشرج مع الشاهد كان نسبة حدوث التسريب أعلى، وعند مقارنة مجموعتي الفغر والأنبوب مع بعضهما البعض لم يكن الفرق هاماً بينهما. يظهر الجدولين (32و 33) العديد من الدراسات في آسيا وأوروبا في أعوام متفاوتة مع نتائج متفاوتة من حيث حدوث التسريب وشدته.

جدول 36 مقارنة بعض الدراسات العالمية من حيث حدوث التسريب من المفاغرة:

PVALU	AL%	الفئات	البلد	الباحث/السنة
NS	%23	DS	رومانيا	ALBOLESCO 2023[320]
	%22	C		
NS	%17.8	DS	هولندا	JEROEN HOL2022[321]
	%17.2	C		
S	%19	DS	بريطانيا	Emmanuel [322] 2018
	%9	C		
NS	%9.2	DS(2007-2009)	السويد	MUNSHI 2023[324]
	%8.2	DS(2016-2018)		
NS	%7.4	DS	الصين	CONG[329] 2015
	%9.6	C		
S	%6.3	DS	أستراليا	PHAN 2019[323]
	%18.3	C		
S	%4	TDT	الصين	XIAO2011[325]
	%9.6	C		
S	0	TDT	الصين	Zhong 2022[326]
	6مرضى	C		

S	%3.3	TDT	الصين	wang 2020[131]
	%6	C		
NS	(%8.3)11	TDT	فيتنام	H.A.HO 2024[327]
	(%8)5	DS		
S	%8.4	TDT	إيطاليا	Carboni f et al2019[330]
	%18	C		
S	(%24.1)7/0	SYRIA	SYRIA	KENAN 2025
S	(%24.1)7/0	TDT/PRP		
S	(%16.7)5/0	C/PRP		
NS	%24.1	TDT/DS		

S: Significant, NS: NOT Significant.

8.5 من حيث شدة التسريب:

جدول 37 مقارنة بعض الدراسات العالمية من حيث شدة التسريب من المفاغرة:

PVALU	C	**B**	**A**	الفئات	البلد	الباحث/السنة
NS	%27	%72	–	DS	رومانيا	ALBOLESCO 2023
	%16	%83	–	C		
S	%29.5	%49	%21	DS	هولندا	JEROEN HOL2022[321]
	%76	%14	%9.3	C		
S	NS	**S**		TDT	اليابان	suede[328]
				C		

NS	%61	%34	4.35	TDT	إيطاليا	Carboni f et al2019[330]
	%61	%38	0	C		
NS	%40	%60		TDT	فيتنام	H.A.HO 2024
	%72.7	%27.3		DS		
NS	3/0	2/0	2/0	DS/PRP	SYRIA	KENAN 2025
NS	1/0	2/0	4/0	TDT/PRP		
NS	2/0	1/0	2/0	C/PRP		
NS	1/3	2/2	4/2	TDT/DS		

S: Significant, NS: NOT Significant.

8.6 علاقة التسريب بالتضيق:

ارتبط حدوث تضيق المفاغرة الكولونية المستقيمية مع التسريب، ويعد ثاني المضاعفات خطورة للمفاغرة، وجدت دراسة صينية عام2023 وجود علاقة بين التسريب والتضيق شأنها شأن الكثير من الدراسات لعالمية[331]، وتمت مقارنة التضيق بين المجموعات لمعرفة تأثير فئات الحماية على حدوث التضيق، حيث لاحظ الباحثون ارتفاع حدوث التضيق مع وجود الفغر وخاصة في حال زيادة مدة الفغر أو ترافقه مع التسريب ، بينما لم يكن للأنبوب عبر الشرج في اغلب الدراسات تأثيراً مهماً على حدوث التضيق[326]. في دراستنا لم يحدث التضيق في مجموعة التداخل PRP وكانت الفروق هامة إحصائيا عند مقارنتها مع المجموعات الأخرى، كما لاحظنا زيادة التضيق بوجود الفغر الدقاقي بما يتوافق مع الدراسات العالمية وذلك عند مقارنتها بالشاهد أو بمجموعة الأنبوب عبر الشرج. وذلك كما يرد في الجدولين (34 و 35).

جدول 38مقارنة بعض الدراسات العالمية من حيث علاقة التسريب مع تضيق المفاغرة:

PVALU	التضيق		التسريب	العينة	البلد	الباحث/السنة
	لا	نعم				
s	4	8	YES	117	CHINA	HU[331] ، 2023،Xuhua
	74	31	NON			
S	15	4	YES	117	SYRIA	KENAN 2025
	86	10	NON			

S: Significan, NS: NOT Significant.

8.7 علاقة الحماية بالتضيق:

جدول 39 مقارنة بعض الدراسات العالمية من حيث حدوث تضيق المفاغرة:

PVALU	التضيق	الفئات	البلد	الباحث/السنة
NS	0	TDT	الصين	Zhong 2022[326]
	4	C		
s	30	DS	الصين	HU[331] ، 2023 ،Xuhua
	9	C		
s	%29	DS	الصين	Zhang h2022[125]
	%6.9	C		
S	(%32.1)9/0	DS/PRP	SYRIA	KENAN 2025
S	(%10)3/0	TDT/PRP		
S	(%6.9)2/0	C/PRP		

S	(%32.1)9 (%10.3)3/	TDT/DS		
S	%6.9/%32.1	C/DS		
NS	%6.95/%1.3	C/TDT		

S: Significant, NS: NOT Significant.

8.8 علاقة الحماية مع إعادة العملية بسبب الناسور:

إن حدوث التسريب يحمل زيادة في المراضة، تتطلب عناية طبية وتداخلا طبياً أو جراحياً بحسب درجة التسريب، في التسريب من الدرجة Bلا نحتاج لتداخل جراحي، بينما يتطلب التسريب من الدرجة C تداخلا جراحياً للسيطرة على الإنتان وإعادة المفاغرة أو إصلاحها أو تحويل البراز، وجدت أغلب الدراسات العالمية أن إضافة عامل حماية للمفاغرة ينقص الحاجة للتداخل الجراحي عند حدوث التسريب أي أنه يقلل من حدوث التسريبات ذات الشدة العالية، يورد الجدول رقم(36) دراستين أحدهما مع فغر دقاقي والأخرى مع أنبوب عبر الشرج مقارنة مع مجموعة ال PRPوكانت النتيجة متوافقة نحو تقليل التداخل الجراحي مقارنة مع مجموعة الضبط حيث انخفض نسبة إعادة العملية بسبب التسريب من 40% الى 0% عند تطبيق حقن PRPفي مجموعة الدراسة.

جدول 40 مقارنة بعض الدراسات العالمية من حيث إعادة العملية بسبب الناسور:

PVALU	إعادة العملية%	الفئات	البلد	الباحث/السنة
S	%50	TDT	الصين	ZHENG WANG 2020
	%83.3	C		
S	5.9	DS	الصين	PHAN2019

	16.7	C		
S	0	PRP	سوريا	Kenan2025
	%40	C		

S: Significant, NS: NOT Significant.

9 الفصل الرابع المناقشة:

صممت هذه الدراسة لتقييم دور البلازما الغنية بالصفيحات الدموية في تقليل حدوث التسريب(الناسور) من المفاغرات كتداخل جديد من حيث تطبيقه حقناً في المفاغرة الكولونية المستقيمية التي يحدث فيها التسريب بنسبة أكبر من غيرها من المفاغرات، حيث تتراوح خطورة حدوث التسريب بين3-27% **[33]**ويعود هذه المجال الواسع لاختلاف بيئات وشروط وظروف الدراسات عبر الزمن. تشير التقارير الحديثة لانخفاض بسيط في حدوث الناسور مع تطور التقنيات الجراحية وتقدم النظريات العلمية، لكن أغلب التقارير تشير لنسبة تتراوح بين 2-20%[34، 35] مع زيادة في معدل المراضة والوفيات.

ضمت العينة 117 مريضاً خضعوا للمفاغرة الكولونية المستقيمية بسبب ورم المستقيم، وقد قسمت هذه العينة إلى أربع مجموعات مجموعة التداخل PRP ومجموعة الأنبوب عبر الشرج ومجموعة الفغر الدقاقي لكل منها 29 مريضأ ومجموعة الضبط ثلاثون مريضاً، وكان توزع المرضى على هذه المجموعات متشابها من حيث العوامل المدروسة قبل الجراحة وذلك من حيث العمر والجنس والزمرة الدموية ومعدل كتلة الجسم والتحاليل المخبرية والسوابق المرضية والأعراض والعلامات، كما تشابهت المجموعات من حيث العلاج المساعد الجديد، وكان توزع المرضى متجانساً.

وكان تطبيق التداخلات مشروطاً بموافقة المريض وتوافقه مع معايير الدخول والاستبعاد، حيث أجري حقن الPRP بعد تثفيل العينة الدموية في أنابيب خاصة تحوي على مانع تخثر ACD-A، وتم التحضير في غرفة العمليات خلال اجراء الجراحة وتطبيق المادة عند إنجاز المفاغرة قبل إغلاق البطن.

حدثت التسريب في مجموعة التداخل PRPالبلازما الغنية بالصفيحات الدموية بنسبة 0%، وكان معدل التسريب الفعلي أقل من ذلك المستخدم في حساب حجم العينة، أي 0% بدلاً من 6%. بفارق

إحصائي هام مقارنة مع المجموعات الأخرى، ويمكن عزو ذلك إلى التفعيل المباشر لشلال التخثر والشفاء والإطلاق السريع للصفيحات المنشطة لعوامل النمو والجسيمات الدقيقة الفعالة بيولوجياً في نسيج المفاغرة والتي شكلت مع شبكة الفبرين في PRP بيئة بيولوجية تمنع التسريب وتحفز النمو المنظم للخلايا وتسرع الشفاء.

إن الدقائق العشرة الأولى من الحقن تحمل أهمية بالغة في تحرير السيتوكينات والعوامل الجاذبة للكريات البيض وعوامل النمو التي تؤثر بالخلايا الجذعية ومصورات الليف والخلايا الظهارية لبدء مجموعة من العمليات البيولوجية بشكل متزامن ومتآزر، حيث يبأ تشكيل الأوعية الجديدة وتنظيم نموها وتقنيها في نسيج المفاغرة ليحمل تروية أفضل وفرصة شفاء أفضل.

وخلال الساعات الأولى من الحقن تكون أغلب الصفيحات قد تفعلت وأطلقت محتويات حبيباتها عبر اندماج الحبيبات في غشاء الخلية فيما يعرف بإزالة التحبب وتفرز المواد المختلفة[332]. وتكون مازالت محبوسة في المصفوفة خارج الخلوية وخيوط الفبرين البلازمية التي تمنعها من التسريب بعيدا عن مكان الحقن الموضعي، ليزيد من الفعالية الموضعية ومن مدة التأثير.

يبقى التأثير حتى عدة أيام تصل لثمان أو عشرة أيام حيث تنظم المراحل الأولى من شفاء المفاغرة بما فيها المرحلتين الالتهابية والتكاثرية حيث تنظم الاستجابة الالتهابية عبر السيتوكينات الالتهابية أو المضادة للالتهاب بشكل متآزر لضبط الفعالية إذ تنخفض المشعرات الالتهابية الجهازية مثل عامل النخر الورمي TNF-α والانترلوكينات IL1-6، كما تنظم عمل مصورات الليف والخلايا البالعة والخلايا البانية الأخرى ليتم تشكيل مصفوفة قوية من الكولاجين المنظم بحيث تضمن بقاء قوة المفاغرة في الفترة التي يتم حل الكولاجين بسبب أنزيم الكولاجيناز حوالي اليوم الرابع [58]. وقد اقترح أثر الاستجابة المناعية الالتهابية الذاتية كسبب مهم.

إن للبلازما الغنية بالصفيحات دورا في مقاومة الإنتان حيث تعمل كعامل بيولوجي مقاوم للجراثيم عبر عدد من الببتيدات المضادة للجراثيم في الصفيحات والحويصلات الصفيحية خارج الخلوية وبفعل محتواها من الكريات البيضاء وتكون فعالة ضد طيف واسع من الجراثيم مثل الاشريكية الكولونية والكليبسيلا والنيسرية والعنقودية الذهبية والعقديات المقيحة والمكورات البرازية. إن الفعالية المضادة للجراثيم خاصة المفرزة للكولاجيناز، يزيل التأثير السلبي لهذه الجراثيم على المفاغرة من حيث تقليل فعالية الكولاجيناز وتقليل الاستجابة الالتهابية ضد الجراثيم. [180، 333–335].

أثبتت التجارب الحيوانية أنه لا أثر للمادة المحقونة أو الجيل عند فتح البطن للمرة الثانية، مما يقلل من الارتكاس لها أومن حدوث عدوى ثانوية أو التصاق بفعلها.

أغلب الدراسات السريرية التي درست التسريب من المفاغرة دونت الحدوث السرير للتسريب دون لفت الانتباه إلى الحدوث غير السريري، مع العلم أن التصنيف المعتمد للتسريب هو تعريف مجموعة الدولية لدراسة سرطان المستقيم IGRCSالصادر عام 2010 وتعديلاته، والتي تنص على الدرجات الثلاثة Aتحت السريري الذي لا يتطلب تغييراً في الخطة العلاجية، Bالذي يتطلب تعديلات في الخطة العلاجية وتداخلاً طبياً كتصحيح توازن السوائل والشوارد والصادات الوريدية والتغذية الخلالية أو شعاعياً كتفجير التجمعات بتوجيه الأمواج فوق الصوتية أو الطبقي المحوري أو تنظيرياً عبر التنظير الداخلي كوضع دعامة Stent او مشابك معدنية Clips، بينما الدرجة الأخطر Cهي التي تحتاج تدبيراً جراحياً.

في دراستنا حدث التسريب بنسبة 16.2% بشكل عام سريري وتحت سريري، وكان التسريب تحت السريري في 8 مرضى من أصل 19 مريضاً بنسبة 6.8% من العينة الكاملة و42.1% من مجموعة

التسريب. بينما حدث التسريب السريري بنسبة 9.2% من العينة الكاملة و57.9% من مجموعة التسريب.

وجدنا أن التسريب من الدرجة B حدث عند 5 مرضى بنسبة 4.3% من العينة الكاملة و26.3% من مجموعة التسريب، والدرجة Cعند 6 مرضى بنسبة5.1% من العينة الكاملة و31.5% من مجموعة التسريب.

تباينت الدراسات في نسبة التسريب من المفاغرة الكولونية المستقيمية حيث وجد KAWADA وزملاؤه عام 2014**[81]** على عينة من 154 مريضاً أن نسبة حدوث التسريب السريري 12.3% بنسبة أعلى من دراستنا، وكان التسريب من النوع Bوc متشابه أيضاً.

وعند تحليل المجموعات نجد أن التداخل الجديد كان أفضل نتائجا من المجموعات الأخرى بما فيها المجموعة الضابطة، حيث لم يحدث التسريب في مجموعة الprp وكان الحالة الصحية للمرضى جيدة وتخرجوا دون اختلاطات وكانت المراقبة خالية تقريباً من مضاعفات هامة.

كانت نسبة حدوث التسريب في مجموعتي التداخل الأنبوب عبر الشرج والفغر الدقاقي أعلى من مجموعة الضبط، حيث حدث التسريب عند 7 مرضى (24.1%) في كل من هاتين المجموعتين مقابل 5 مرضى (16.6%) من مجموعة الضبط، وحدث التسريب السريري عند ثلاث مرضى للمجموعة الأنبوب (10.3%) وخمسة في مجموعة الفغر (17.2%) وثلاثة للضابطة (10%). ولم تكن الفروق ذات دلالة إحصائيا فيما بينها.

حدث التسريب من الدرجة Bفي مريضين لكل من مجموعتي الأنبوب عبر الشرج والفغر بنسبة (60%، 40%) من التسريب السريري في كل مجموعة على الترتيب، وفي مريض واحد من الضابطة بنسبة 30% من التسريب السريري فيها. ولم تكن الفروق ذات دلالة إحصائيا فيما بينها.

أما التسريب من الدرجة Cفقد حدث عند مريض واحد من مجموعة الأنبوب عبر الشرج وثلاث من مجموعة الفغر الدقاقي بنسبة (30%، 60%) من التسريب السريري. ولم تكن الفروق ذات دلالة إحصائيا فيما بينها.

في دراسة يابانية وجد SUEDAوزملاؤه أن الأنبوب عبر الشرج قلل من التسريب من الدرجة B بشكل ملحوظ بينما لم يكن الفرق هاما بالنسبة للدرجة C ولم يدرس الفروق بالنسبة للتسريب تحت السريري **[328]**.بينما لم تجد دراسة إيطالية أي فروق على الدرجتين.

في المقابل وجد JEROEN وزملاؤه في هولندا العكس ،حيث خفض الفغر من التسريب السريري من الدرجة C بشكل ملحوظ**[321]** .بينما لم تجد دراسة رومانية فرقا هاما على تطبيق الفغر بالنسبة لدرجتي التسريب السريري**[320]** .

بشكل عام وجدت الدراسات العالمية وخاصة التحليلات التلوية والمراجعات المنشورة مؤخرا دوراً واقياً لكل من الفغر الدقاقي والأنبوب عبر الشرج في تقليل التسريب من مفاغرة المستقيم في الاستئصال الأمامي المنخفض لسرطان المستقيم، حيث يتميز TDT بتحمل جيد، إذ يستغرق الوقت اللازم لسحبه حوالي 5 أيام فقط، مقارنةً بمتوسط 3 أشهر للفغرة .كما تم تجنب العيوب الكبيرة المتعلقة بالفغر، مع الأخذ في الاعتبار أنه لا يمنع حدوث AL بشكل آمن .وقد أُبلغ عن أن وضع الأنبوب يزيد من انزعاج المريض وألمه، بما في ذلك ألم العجان. وأظهر تحليل تلوي تفوق مجموعة الأنبوب عبر الشرج في تقليل التسريب في سرطان المستقيم وتقليل إعادة الجراحة وتسريع الشفاء**[336]**. كما لا يمكن إنكار سهولة الإجراء وسرعته وتكلفته المنخفضة وقلة مضاعفاته مقابل الفغر، حيث يرتبط الفغر الدقاقي بمضاعفات عديدة تزيد المراضة بشكل مستقل وتعرض المريض لاختلاطات تتعلق بالفغرة كالإندحاق والتجفاف والانسداد والغؤور وغيره، والتكاليف المرتبطة بتدبير المضاعفات أو العناية

بالفغرة أو رد الفغر في عملية جراحية مستقلة، وتشير بعض التقارير لخطورة الفغر الدائم في بعض الحالات[337].

في تجربتنا قمنا بمراقبة حدوث التسريب عبر المشعرات الكيميائية الحيوية من خلال تعداد الكريات البيض ونسبة العدلات والبروتين الارتكاسي C، وقد كانت هذه المشعرات هامة إحصائيا عند مجالات معينة، حيث وجدنا أن تعداد الكريات البيض فوق الطبيعي أكثر من 11000 كرية /ميكروليتر ونسبة عدلات أكثر من 80% وارتفاع البرتين الارتكاسي لأكثر من ثلاثة أضعاف دليل على حدوث ارتكاس التهابي مرتبط بحدوث التسريب.

وكذلك وجدت أغلب الدراسات العالمية أن البروتين الارتكاسي C و البروكالسيتونين عاملين هامين في التنبؤ بحدوث التسريب [54].

وجدنا أن تطاول أيام بقاء المنزح الحوضي لفترة تفوق ال 7 أيام، مرتبط بحدوث التسريب، وهذا منطقي من حيث استمرار النزح أن كان مصليا أو مدمى أو قيحياً او حتى برازياً. حيث كان متوسط عدد أيام بقاء المنزح الحوضي في مجموعة التسريب 19 يوما تقريباً.

شعاعياً لجأنا إلى المراقبة الصدوية في اليومين السابع والرابع عشر من العمل الجراحي للبحث عن التجمعات السائلة أو الفلغمون أو الخراجات حول المفاغرة، وكانت إيجابية التصوير في هاتين الفاصلتين الزمنيتين ترتبط بحدوث التسريب مع قيمة هامة إحصائيًا.

أظهرت العديد من الدراسات أن التصوير الطبقي المحوري متعدد الشرائح مع حقن المادة الظليلة يعتبر الاختبار التشخيصي الأفضل للتسريب من المفاغرة، لقد وجدنا أن التصوير بالأمواج الصوتية لوحده كان كافياً في غالبية مرضى التسريب وخاصة في فاصلتين زمنيتين مختلفتين، مع الاحتفاظ بخيار

التصوير الطبقي المحوري في حال ارتفاع المشعرات الإنتانية مع عدم امكانية تحديد مصدر الإنتان أو انتشار الخراج، أو كوسيلة علاجية للتداخل الشعاعي.

يُعتبر تضيق المفاغرة المستقيمية (AS) ثاني أكثر المضاعفات خطورة المرتبطة بعملية المفاغرة بعد استئصال سرطان المستقيم، مع معدل حدوث يتراوح بين حوالي 3% إلى 30%[338]. وفي تحليل تلوي عام 2024 كانت نسبة التضيق 17%[126]. على الرغم من أن معدل الوفيات المرتبط بتسرب المفاغرة (AL) أعلى، إلا أن AS يؤثر بشكل كبير على نوعية حياة المرضى ومستوى الألم الذي يعانون منه، كما يؤدي إلى زيادة تكاليف العلاج المرتبطة بهذه الحالة. وقد أظهرت الدراسات أن AS يمكن أن يؤدي إلى اضطرابات معوية، مثل كثرة التبرز، وانسداد الأمعاء، وسلس البراز. علاوة على ذلك، يؤثر تضيق المفاغرة على المرضى الذين يخضعون لفغرة مؤقتة وقد يطيل من الفترة لإغلاق الفغر الدقاقي، ويزيد من مخاطر المضاعفات المتعلقة بها.

تشير النتائج في أغلب الدراسات إلى أن وجود الفغر الدقاقي الوقائي يزيد من خطر تضيق المفاغرة المستقيمية(AS)**[339]** ، حيث بينت التحليل التلوي أن الفغر الواقي يرفع معدل حدوث التضيق إلى ثلاثة أضعاف وان التسريب من المفاغرة يرفع التضيق إلى اربع أضعاف [126]. وإن الإبقاء على الفغر الدقاقي لفترة طويلة يزيد من معدل حدوث التضيق بينما قد يساعد الإغلاق المبكر للفغر الدقاقي في الوقاية من هذه المضاعفات أو التخفيف منها **[340]** ، حيث أن التمدد والتحفيز المعوي الناتج عن مرور البراز يلعبان دوراً وقائياً ضدAS ، بينما يؤدي وجود الفغرة إلى تحويل مسار البراز وتقليل حركة الجزء القاصي من الأمعاء ، وبالتالي إزالة هذا التأثير الوقائي وزيادة احتمالية حدوثAS وأثبتت التجارب أنه من الممكن تقليل خطر حدوث AS لدى المرضى الذين يعانون من الفغر التحويلي من خلال إجراء إغلاق مبكر للفغر الدقاقي أو من خلال توجيه المرضى للقيام بتوسيع ذاتي للشرج في مرحلة مبكرة مناسبة[341].

في دراستنا وجدنا أن التسريب متعلق بحدوث التضيق، حدث التضيق عند 4 مرضى من أصل 19 مريض حدث لديهم تسريب بنسبة 21% (36.6% من التسريب السريري) مقارنة مع 10مرضى في مجموعة اللا تسريب (10.4%)، أي ارتفع معدل حدوث التضيق بوجود التسريب لكن الفروق لم تكن ذات دلالة إحصائية. وعند دراسة علاقة فئات الحماية مع حدوث التضيق تبين أنه لم يحدث في مجموعة التداخل PRPبينما حدث عند (2، 9، 3) بنسبة (6.9، 10.3، 32.1) % عند مجموعات الشاهد والفغر والأنبوب عبر الشرج على الترتيب، عند دراسة العينة بشكل عام. وعند دراسة فئات الحماية مع التضيق كعامل مستقل عن التسريب حدث التضيق (8،1، 1) بنسبة (4.5،38.1،4.2) % على الترتيب مع فروق ذات دلالة إحصائية هامة في كلا الحالتين، وكانت مجموعة فغر الدقاق أكثر ارتباطاً بحدوث التضيق بما يتوافق مع الدراسات العالمية.

إن التأثير النظري لحقن البلازما الغنية بالصفيحات من حيث تأثير عوامل النمو والجزيئات البيولوجية الفاعلة موضعيا في مكان المفاغرة من تفعيل مصورات الليف وتنشيط التكاثر الخلوي، يحمل احتمالاً نظرياً لفرط تكاثر خلوي وفرط ترسيب لألياف الكولاجين في مكان العملية الالتهابية مما يخشى من تضخيم الشلال الالتهابي وحدوث تضيق تدريجي في لمعة المفاغرة، لكن ما حدث في الحقيقة أن آليات التنظيم والسيتوكينات الالتهابية والمضادة للالتهاب عملت بشكل متآزر ومتكامل لتنظيم العملية الالتهابية وإعادة نمذجة ترسيب الكولاجين والمطرق خارج الخلوي ليشكل بيئة منظمة قوية بشكل كافي لتمنع التسريب ومرتبة بشكل لا يسمح لعشوائية الترسيب وعملت الخلايا المنجذبة إلى إزالة النواتج الحيوية في منطقة المفاغرة، كما قللت من الفعالية الإنتانية وتأثير الجراثيم المفرزة للكولاجيناز ونظمت الاستجابة الالتهابية المرتبطة بها مما وفر بيئة شفاء نقية خالية من المؤثرات البيولوجية الخطيرة.

موجز:

إن حدوث المضاعفات بعد إنجاز المفاغرة من تسريب أو تضيق وما يتعلق بهما من مراضة، أو المضاعفات المتعلقة بالإجراءات المتعلقة بحماية المفاغرة، يحمل مخاطر على الصحة ويتطلب المزيد من العناية والاهتمام، كان تطبيق البلازما الغنية بالصفيحات الدموية الذاتية آمناً وبسيطاً، حيث لم يحدث أي ارتكاس تحسسي أو التهابي على حقن المادة، بل حقق الهدف المرجو منه من تقليل المضاعفات والمراضة، حيث لم يسجل أي من مرضى التدخل أي تسريب أو تضيق من المفاغرة أو انزعاج من جراء الحقن، بينما سجلت العديد من حالات الألم والانزعاج المتعلق بوجود الأنبوب عبر الشرج ، والانزعاج من الفغر والاختلاطات المتعلقة بها.

10 الفصل الخامس: الخلاصة Conclusion

10.1تمهيد:

ما زال التسريب من المفاغرة والمضاعفات المتعلقة بها هاجس الجراح بعد جراحة استئصال المستقيم وإجراء المفاغرة الكولونية المستقيمية، حاول الجراحون تقليل حدوث التسريب من خلال العديد من الإجراءات الجراحية وغير الجراحية، دون الوصول إلى حل مرض خال من المضاعفات الإضافية. حققنا في دراستنا من خلال حقن البلازما الغنية بالصفيحات انخفاضاً كبيراً في حدوث التسريب دون أي آثار جانبية أو مضاعفات أخرى.

10.2الاستنتاجات:

إن تطبيق البلازما الغنية بالصفيحات في المفاغرات الكولونية المستقيمية بعد استئصال ورم المستقيم قلل من حدوث التسريب السريري وتحت السريري، حيث بلغت نسبة التسريب بشكل عام 16.2% والسريري 9.4%. وحدث التسريب من الدرجة C الذي تطلب تداخلاً جراحياً في 5.1% من الحالات.

كانت معدلات التسريب أعلى في مجموعات الحماية (الفغر والأنبوب عبر الشرج) أعلى من مجموعة الشاهد. حدث التسريب في مجموعة التداخل البلازما الغنية بالصفيحات بنسبة 0% أقل من مجموعة الضبط 16.6%. لم يحدث الناسور في إي من مرضى الدراسة.

ارتبط حدوث التسريب مع نقص الألبومين والمجموعة العمرية بين 41–60 سنة. وكانت العوامل التنبؤية لحدوثه بقاء المنزح الحوضي لفترة أكثر من سبع أيام، تعداد الكريات البيض أكثر من 11000كرية /مكروليتر، نسبة العدلات أكثر من 80%، وارتفاع البرويتن الارتكاسي أكثر من ثلاثة أضعاف.

لم يرتبط حدوث التسريب مع حدوث التضيق من المفاغرة، رغم ازدياد حدوثه بوجود التسريب.

ارتبط الفغر التحويلي مع حدوث التضيق من المفاغرة بدلالة هامة إحصائياً بغض النظر عن وجود التسريب أو عدم وجوده.

10.3 الصعوبات والمعوقات:

- إن عدم وجود دراسة سابقة على البشر أبدى مخاوفاً لدينا حول أمان استخدامه في مرضى الأورام، وأدى لرفض العديد من المرضى الدخول في الدراسة.
- أدى صعوبة التواصل مع بعض مرضى العينة في مناطق بعيدة ودون وجود أرقام اتصال واضحة إلى إزالتهم من الدراسة.
- كان حجم العينة قليل نسبياً لكن تجانس توزيع المرضى بين المجموعات يدعم صحة النتائج.
- إن الحدوث العالي للتسريب في مجموعات الفغر الدقاقي والأنبوب عبر الشرج، قد يحمل أثراً لانحياز الطبيب الجراح عند بعض المرضى، رغم اتباع طريقة الظروف المغلقة في التعشية.
- تم تأمين الأدوات اللازمة لتحضير ال PRP في غرفة العمليات من قبل الباحث، و قام الباحث بتحضيرها بنفسه خلال التجربة.

10.4 المقترحات:

- اعتماد طريقة حقن البلازما الغنية بالصفيحات الدموية كطريقة آمنة وسهلة الاستخدام للوقاية من تسريب المفاغرات الكولونية المستقيمية.
- استخدام هذه الطريقة في أنواع المفاغرات الأخرى.
- بتجربة الأشكال الأخرى من البلازما الغنية بالصفيحات الدموية على المفاغرات كالأشكال الغشائية والهلامية.
- دراسة قيم العدلات كقيم مطلقة وليس كنسبة مئوية.
- تحضير البلازما الغنية بالصفيحات في مخبر المشفى وفق بروتوكول محدد ومعايير جودة محددة.

10.5 التوصيات:

- تصميم تجارب أخرى وفق بروتوكولات مناسبة لدراسة تأثير منتجات البلازما الغنية بالصفيحات على التسريب من المفاغرة الكولونية المستقيمية.

11 المراجع:

.1 Wolf, A.M. and D. Henne-Bruns, *[Anastomosis dehiscence in the gastrointestinal tract. Diagnosis and therapy].* Chirurg, 2002. **73**(4): p. 394-405; quiz 406-7.

.2 Khan, A.A., et al., *The management and outcome of anastomotic leaks in colorectal surgery.* Colorectal Dis, 2008. **10**(6): p. 587-92.

.3 Kube, R., et al., *[Anastomotic leakage following bowel resections for colon cancer: multivariate analysis of risk factors].* Chirurg, 2009. **80**(12): p. 1153-9.

.4 Willis, S. and M. Stumpf, *[Leakages after surgery of the lower gastrointestinal tract].* Chirurg, 2004. **75**(11): p. 1071-8.

.5 Meyer, J., et al., *Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: The old dogmas and the new challenges.* World J Gastroenterol, 2019. **25**(34): p. 5017-5025.

.6 Vasiliu, E.C., et al ،.*Review of Risk Factors for Anastomotic Leakage in Colorectal Surgery.* Chirurgia (Bucur), 2015. **110**(4): p. 319-26.

.7 Marusch, F., et al., *Value of a protective stoma in low anterior resections for rectal cancer.* Dis Colon Rectum, 2002. **45**(9): p. 1164-71.

.8 Henne-Bruns, D. and K. Kramer, *[Incidence of, risk factors for, and prevention of intestinal leakage].* Zentralbl Chir, 2013. **138**(3): p. 301-6.

.9 Valente, J.F., et al., *Comparison of sirolimus vs. mycophenolate mofetil on surgical complications and wound healing in adult kidney transplantation.* Am J Transplant, 2003. **3**(9): p. 1128-34.

.10 Shogan, B.D., et al., *Do we really know why colorectal anastomoses leak?* J Gastrointest Surg, 2013. **17**(9): p. 1698-707.

.11 Nikolovska, B., et al., *Platlet-Rich Plasma - Review of Literature.* Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki), 2021. **42**(1): p. 127-139.

.12 Emer, J., *Platelet-Rich Plasma (PRP): Current Applications in Dermatology.* Skin Therapy Lett, 2019. **24**(5): p. 1-6.

.13 Picard, F., et al., *Should we use platelet-rich plasma as an adjunct therapy to treat "acute wounds," "burns," and "laser therapies": A review and a proposal of a quality criteria checklist for further studies.* Wound Repair Regen, 2015. **23**(2): p. 163-70.

.14 Bennell, K.L., D.J. Hunter, and K.L. Paterson, *Platelet-Rich Plasma for the Management of Hip and Knee Osteoarthritis.* Curr Rheumatol Rep, 2017. **19**(5): p. 24.

.15 Mroczkowski, P., S. Dalicho, and C.J. Bruns, *[Risk factors for colorectal anastomotic leaks].* Chirurg, 2015. **86**(5): p. 499.500-

.16 Harmon, K., et al., *Guidelines for the use of platelet rich plasma*. 2011.

.17 Yang, S.S. and C.Z. Xiao, *[Advances in the research of effects of autologous platelet-rich plasma on the treatment of burn wounds].* Zhonghua Shao Shang Za Zhi, 2018. **34** :(12)p. 910-913.

.18 Chou, T.M., H.P. Chang, and J.C. Wang, *Autologous platelet concentrates in maxillofacial regenerative therapy.* Kaohsiung J Med Sci, 2020. **36**(5): p. 305-310.

.19 Mercuri, S.R., L. Vollono, and G. Paolino, *The Usefulness of Platelet-Rich Plasma (PRP) for the Treatment of Vitiligo: State of the Art and Review.* Drug Des Devel Ther, 2020. **14**: p. 1749-1755.

.20 Modarressi, A., *Platlet Rich Plasma (PRP) Improves Fat Grafting Outcomes.* World J Plast Surg, 2013. **2**(1): p. 6-13.

.21 Geropoulos ،G., et al., *Platelet rich plasma effectiveness in bowel anastomoses: A systematic review.* World J Gastrointest Surg, 2021. **13**(12): p. 1736-1753.

.22 Gordon, P.H. and S. Nivatvongs, *Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus*. 2007 :crc press.

.23 Carmichael, J.C. and S. Mills, *Anatomy and embryology of the colon, rectum, and anus*. 2022: Springer.

.24 Mulholland, M.W., *Greenfield's surgery: scientific principles and practice*. 2016: Lippincott Williams & Wilkins.

.25 Zinner MJ, A.S ،.Hines O. (Eds.). , *Maingot's Abdominal Operations*. Vol. 13e. 2019: McGraw-Hill Education.

.26 Doherty, *Current Diagnosis & Treatment: Surgery, 15e*. 2020: McGraw-Hill.

.27 Netter, F.H., *Atlas of Human Anatomy: Latin Terminology E-Book: Atlas of Human Anatomy: Latin Terminology E-Book*. 2018: Elsevier Health Sciences.

.28 Brennan, P.A., S. Standring, and S. Wiseman, *Gray's Surgical Anatomy E-Book: Gray's Surgical Anatomy E-Book*. 2019: Elsevier Health Sciences.

.29 Zinner, M.J. and S.W. Ashley, *Maingot's Abdominal Operations, 13e*. 2019: McGraw-Hill Companies, Incorporated.

.30 Skandalakis, J.E., P.N. Skandalakis, and L.J. Skandalakis, *Surgical anatomy and technique.* Chirurg, 2000. **71**(8): p. 954-971.

.31 Brunicardi, F., et al., *Schwartz's principles of surgery, 10e*. 2014: McGraw-hill.

.32 Posma, L.A., et al., *Transient profound mesenteric ischemia strongly affects the strength of intestinal anastomoses in the rat.* Diseases of the colon & rectum, 2007. **50**(7): p. 1070-1079.

.33 Yang, S.U., et al., *Modified colon leakage score to predict anastomotic leakage in patients who underwent left-sided colorectal surgery.* Journal of clinical medicine, 2019. **8**(9): p. 1450.

.34 Tschann, P., et al., *Are risk factors for anastomotic leakage influencing long-term oncological outcomes after low anterior resection of locally advanced rectal cancer with neoadjuvant therapy? A single-centre cohort study.* Langenbeck's Archives of Surgery, 2022. **407**(7): p. 2945-2957.

.35 Kostov, G.G., S. Rossen, and D.D. Almeida, *Risk factors for anastomotic leakage after low anterior resection.* Folia Medica, 2020. **62**(2): p. 290-294.

.36 Blumetti, J., et al., *Management of anastomotic leak: lessons learned from a large colon and rectal surgery training program.* World journal of surgery, 2014. **38**: p.991-985 .

.37 Crafa, F., et al., *Transanal inspection and management of low colorectal anastomosis performed with a new technique: the TICRANT study.* Surgical Innovation, 2017. **24**(5): p. 483-491.

.38 Doud, A.N., et al., *Stoma creation and reversal after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* Annals of surgical oncology, 2016. **23**: p. 503-510.

.39 Dageforde, L.A., *Fischer's Mastery of Surgery*. 2019, LWW.

.40 Herwig, R., et al., *Early identification of peritonitis by peritoneal cytokine measurement.* Diseases of the colon & rectum, 2002. **45**: p. 514-521.

.41 Lim, M., et al., *Clinical and subclinical leaks after low colorectal anastomosis: a clinical and radiologic study.* Diseases of the colon & rectum, 2006. **49**(10): p. 1611-1619.

.42 Peel, A. and E. Taylor, *Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group.* Annals of the Royal College of Surgeons of England, 1991. **73**(6): p. 385.

.43 Peel, A.L. and E.W. Taylor, *Proposed definitions for the audit of postoperative infection: a discussion paper. Surgical Infection Study Group.* Ann R Coll Surg Engl, 1991. **73**(6): p. 385-8.

.44 Rahbari, N.N., et al., *Definition and grading of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a proposal by the International Study Group of Rectal Cancer.* Surgery, 2010. **147**(3): p. 339-351.

.45 Van Helsdingen, C.P., et al., *Consensus on the definition of colorectal anastomotic leakage: A modified Delphi study.* World journal of gastroenterology, 2020. **26**(23): p. 3293.

.46 Daniel, V.T., et al., *The utility of the delphi method in defining anastomotic leak following colorectal surgery.* The American Journal of Surgery, 2020. **219**(1): p. 75-79.

.47 Dindo, D., N. Demartines, and P.-A. Clavien, *Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey.* Annals of surgery, 2004. **240**(2): p. 205-213.

.48 Degiuli, M., et al., *Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer (RALAR study): A nationwide retrospective study of the Italian Society of Surgical Oncology Colorectal Cancer Network Collaborative Group.* Colorectal Disease, 2022. **24**(3): p. 264-276.

.49 Martin, G., et al., *Validation of a score for the early diagnosis of anastomotic leakage following elective colorectal surgery.* Journal of visceral surgery, 2015. **152**(1): p. 5-10.

.50 Litchinko, A., et al., *Score prediction of anastomotic leak in colorectal surgery: a systematic review.* Surgical Endoscopy, 2024. **38**(4): p. 1723-1730.

.51 Dekker, J.W.T., et al., *Predicting the risk of anastomotic leakage in left-sided colorectal surgery using a colon leakage score.* Journal of Surgical Research, 2011. **166**(1): p. e27-e34.

.52 Arezzo, A., et al ‹.*The REAL (REctal Anastomotic Leak) score for prediction of anastomotic leak after rectal cancer surgery.* Techniques in coloproctology, 2019. **23**: p. 649-663.

.53 Mülküt, F. and C.B. Ofluoğlu, *Development of a Clinical Framework–Anastomotic Leakage Prediction Score (CF–ALPS) After Colorectal Surgery.* Diagnostics, 2025. **15**(4): p. 455.

.54 Gozalichvili, D., et al., *Early detection of anastomotic leak with C-reactive protein increases the chances of anastomotic salvage.* Colorectal Disease, 2023. **25**(4): p. 728.737-

.55 van Helsdingen, C.P., et al., *Consensus on the definition of colorectal anastomotic leakage: A modified Delphi study.* World J Gastroenterol, 2020. **26**(23): p. 3293-3303.

.56 Peter, I., et al., *Platelet-rich plasma.* Physical Medicine and Rehabilitation Clinics, 2016. **27**(4): p. 825-853.

.57 Parameswaran, N. and S. Patial, *Tumor necrosis factor-α signaling in macrophages.* Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression, 2010. **20**(2.(

.58 Thornton, F.J. and A. Barbul, *Healing in the gastrointestinal tract.* Surgical Clinics of North America, 1997. **77**(3): p. 549-573.

.59 Uludag, M., et al., *Covering the colon anastomoses with amniotic membrane prevents the negative effects of early intraperitoneal 5-FU administration on anastomotic healing.* International journal of colorectal disease, 2010. **25**: p. 223-232.

.60 Bissolati, M., E. Orsenigo, and C. Staudacher, *Minimally invasive approach to colorectal cancer: an evidence-based analysis.* Updates in Surgery, 2016. **68**: p. 37-46.

.61 Arezzo, A., et al., *Laparoscopy for rectal cancer reduces short-term mortality and morbidity: results of a systematic review and meta-analysis.* Surgical endoscopy, 2013. **27**: p. 1485-1502.

.62 Juo, Y.-Y., et al., *Is minimally invasive colon resection better than traditional approaches?: First comprehensive national examination with propensity score matching.* JAMA surgery, 2014. **149**(2): p. 177-184.

.63 Krarup, P.M., et al., *A nationwide study on anastomotic leakage after colonic cancer surgery.* Colorectal Disease, 2012. **14**(10): p. e6-61e667.

.64 Ito, M., et al., *Relationship between multiple numbers of stapler firings during rectal division and anastomotic leakage after laparoscopic rectal resection.* International journal of colorectal disease, 2008. **23**: p. 703-707.

.65 Sciuto, A., et al., *Predictive factors for anastomotic leakage after laparoscopic colorectal surgery.* World journal of gastroenterology, 2018. **24**(21): p. 2247.

.66 Spinelli, A., et al., *Integration of transanal techniques for precise rectal transection and single-stapled anastomosis: a proof of concept study.* Colorectal Disease, 2019. **21**(7): p. 841-846.

.67 Meyer, J., et al., *Reducing anastomotic leak in colorectal surgery: the old dogmas and the new challenges.* World journal of gastroenterology, 2019. **25**(34): p. 5017.

.68 Vivas López, A., et al., *Low anterior resection with transanal transection and single-stapled anastomosis: technical aspects and initial results.* International Journal of Colorectal Disease, 2024. **39**(1): p. 85.

.69 Kávási, S.B., et al., *End-to-end anastomosis provides similar quality-of-life, compared with other reconstructive techniques six months following total mesorectal excision: Systematic review and meta-analysis.* European Journal of Surgical Oncology, 2024: p. 108599.

.70 Perdawood, S. and G.A.A. Al Khefagie, *Transanal vs laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: initial experience from Denmark.* Colorectal Disease, 2016. **18**(1): p. 51-58.

.71 Spinelli, A., et al., *Transanal transection and single-stapled anastomosis (TTSS): a comparison of anastomotic leak rates with the double-stapled technique and with transanal total mesorectal excision (TaTME) for rectal cancer.* European Journal of Surgical Oncology, 2021. **47**(12): p. 3123-3129.

.72 Liu, H., et al., *Comparison of complications and bowel function among different reconstruction techniques after low anterior resection for rectal cancer: a systematic review and network meta-analysis.* World Journal of Surgical Oncology, 2023. **21**(1): p. 87.

.73 McKechnie, T., et al., *End-to-end versus end-to-side anastomosis for low anterior resection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Surgery, 2021. **170**(2): p. 397-404.

.74 Biondo, S., et al., *Long-term functional results from a randomized clinical study of transverse coloplasty compared with colon J-pouch after low anterior resection for rectal cancer.* Surgery, 2013. **153**(3): p. 383-392.

.75 Ricciardi, R., et al., *Anastomotic leak testing after colorectal resection: what are the data?* Archives of Surgery, 2009 :(5)144 .p. 407-411.

.76 Penna, M., et al., *Four anastomotic techniques following transanal total mesorectal excision (TaTME).* Techniques in coloproctology, 2016. **20**: p. 185-191.

.77 Cohen, Z., et al., *Double stapling technique for low anterior resection* .Diseases of the Colon & Rectum, 1983. **26**(4): p. 231-235.

.78 Neutzling, C.B., et al., *Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery.* Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012(2.(

.79 Naumann, D.N., et al., *Stapled versus handsewn intestinal anastomosis in emergency laparotomy: a systemic review and meta-analysis.* Surgery, 2015. **157**(4): p. 609-618.

.80 Jiang, Y., et al., *Association between circular stapler size and anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection for rectal cancer.* Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2022. **18**(7): p. 1931-1936.

.81 Kawada, K., et al., *Risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with DST anastomosis.* Surgical endoscopy, 2014. **28**: p. 2988-299.5

.82 Yılmazlar, T., *Relationship between method of anastomosis and anastomotic failure after right hemicolectomy and ileo-caecal resection: An international snapshot audit.* 2017.

.83 Lee, S., B. Ahn, and S. Lee, *The relationship between the number of intersections of staple lines and anastomotic leakage after the use of a double stapling technique in laparoscopic colorectal surgery.* Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques, 2017. **27**(4): p. 273-281.

.84 Hinoi, T., et al., *Effect of left colonic artery preservation on anastomotic leakage in laparoscopic anterior resection for middle and low rectal cancer.* World journal of surgery, 2013. **37**: p. 2935-2943.

.85 McDermott, F., et al., *Systematic review of preoperative, intraoperative and postoperative risk factors for colorectal anastomotic leaks.* Journal of British Surgery, 2015. **102**(5): p. 462-479.

.86 Park, J.S., et al., *Multicenter analysis of risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic rectal cancer excision: the Korean laparoscopic colorectal surgery study group.* Annals of surgery, 2013. **257**(4): p. 665-671.

.87 ســاره، س.، عوامــل الخطــورة لحــدوث التسرـيب مــن المفــاغرات في جراحــة الكولــون والمستقيم: دراسة استقباليّة. مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية، 2021. 37(2).

.88 Shimura, T., et al., *Monitoring perioperative serum albumin can identify anastomotic leakage in colorectal cancer patients with curative intent.* Asian journal of surgery, 2018. **41**(1): p. 30-38.

.89 Sørensen, L., et al., *Smoking and alcohol abuse are major risk factors for anastomotic leakage in colorectal surgery.* British Journal of Surgery, 1999. **86**(7): p. 927-931.

.90 Rennie, O., M. Sharma, and N. Helwa, *Colorectal anastomotic leakage: a narrative review of definitions, grading systems, and consequences of leaks.* Frontiers in Surgery, 2024. **11**: p. 1371567.

.91 Law, W.L. and K.W. Chu, *Anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: a prospective evaluation of 622 patients.* Annals of surgery, 2004. **240**(2): p. 260-268.

.92 Denost, Q., et al., *Perineal transanal approach: a new standard for laparoscopic sphincter-saving resection in low rectal cancer, a randomized trial*. 2014, LWW.

.93 Hamabe, A., et al., *Preventive effect of diverting stoma on anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection with double stapling technique reconstruction applied based on risk stratification.* Asian Journal of Endoscopic Surgery, 2018. **11**(3): p. 220-226.

.94 Pettersson, D., et al., *Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer.* Journal of British Surgery, 2010. **97**(4): p. 580-587.

.95 Qin, Q., et al., *Impact of Preoperative Radiotherapy on Anastomotic Leakage and Stenosis After Rectal Cancer Resection: Post Hoc Analysis of a Randomized Controlled Trial.* Dis Colon Rectum, 2016. **59**(10): p. 934-42.

.96 Olivas, A.D., et al., *Intestinal tissues induce an SNP mutation in Pseudomonas aeruginosa that enhances its virulence: possible role in anastomotic leak.* 2012.

.97 Borstlap, W.A.A., et al., *Anastomotic Leakage and Chronic Presacral Sinus Formation After Low Anterior Resection: Results From a Large Cross-sectional Study.* Ann Surg, 2017. **266**(5): p. 870-877.

.98 Bhattacharyya, J., S. Biswas, and A.G. Datta, *Mode of action of endotoxin: role of free radicals and antioxidants* .Current medicinal chemistry, 2004. **11**(3): p. 359-368.

.99 Ito, T., et al., *Usefulness of transanal tube placement for prevention of anastomotic leakage following laparoscopic low anterior resection.* Asian Journal of Endoscopic Surgery, 2017. **10**(1): p. 17.22-

.100 Pugliese, R., et al., *Results of laparoscopic anterior resection for rectal adenocarcinoma: retrospective analysis of 157 cases.* The American journal of surgery, 2008. **195**(2): p. 233-238.

.101 Nikolian, V.C., et al., *Anastomotic leak after colorectal resection: a population-based study of risk factors and hospital variation.* Surgery, 2017. **161**(6): p. 1619-1627.

.102 Lianos, G.D., et al., *What Is the Role of the Gut Microbiota in Anastomotic Leakage After Colorectal Resection? A Scoping Review of Clinical and Experimental Studies.* Journal of Clinical Medicine, 2024. **13**(22): p. 6634.

.103 Virk, M.S., et al., *The anti-inflammatory and curative exponent of probiotics: a comprehensive and authentic ingredient for the sustained functioning of major human organs.* Nutrients, 2024. **16**(4): p. 546.

.104 van Praagh, J.B., et al., *Intestinal microbiota and anastomotic leakage of stapled colorectal anastomoses: a pilot study.* Surgical endoscopy, 2016. **30**: p. 2259-2265.

.105 Shogan, B.D., et al., *Collagen degradation and MMP9 activation by Enterococcus faecalis contribute to intestinal anastomotic leak.* Science translational medicine, 2015. **7**(286): p. 286ra68-286ra68.

.106 Liu, Y., B. Li, and Y. Wei, *New understanding of gut microbiota and colorectal anastomosis leak: A collaborative review of the current concepts.* Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2022. **Volume 12 - 2022.**

.107 Hansen, R.B., et al., *The role of preoperative mechanical bowel preparation and oral antibiotics in prevention of anastomotic leakage following restorative resection for primary rectal cancer–a systematic review and meta-analysis.* International Journal of Colorectal Disease, 2023. **38**(1): p. 129.

.108 Tytgat, H.L., et al., *Bowel biofilms: tipping points between a healthy and compromised gut?* Trends in microbiology, 2019. **27**(1): p. 17-25.

.109 van Praagh, J.B., et al., *Mucus microbiome of anastomotic tissue during surgery has predictive value for colorectal anastomotic leakage.* Annals of surgery, 2019. **269**(5): p. 911-916.

.110 Keskey, R., et al., *Defining microbiome readiness for surgery: dietary prehabilitation and stool biomarkers as predictive tools to improve outcome.* Annals of surgery, 2022. **276**(5): p. e361-e369.

.111 Li, V.K.M., et al., *Use of routine intraoperative endoscopy in elective laparoscopic colorectal surgery: can it further avoid anastomotic failure?* Surgical endoscopy, 2009. **23**: p. 2459-2465.

.112 Ambrosetti, P., et al., *Left-sided colon and colorectal anastomoses: Doppler ultrasound as an aid to assess bowel vascularization: A prospective evaluation of 200 consecutive elective cases.* International journal of colorectal disease, 1994. **9**: p. 211-214.

.113 Karliczek, A., et al., *Intraoperative assessment of microperfusion with visible light spectroscopy for prediction of anastomotic leakage in colorectal anastomoses.* Colorectal Disease, 2010. **12**(10): p. 1018-1025.

.114 Jafari, M.D., et al., *Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study.* Journal of the American College of Surgeons, 2015. **220**(1): p. 82-92. e1.

.115 Hasegawa, H., et al., *Impact of intraoperative indocyanine green fluorescence angiography on anastomotic leakage after laparoscopic sphincter-sparing surgery for malignant rectal tumors.* International journal of colorectal disease, 2020. **35**: p. 471-480.

.116 Ris, F., et al., *Multicentre phase II trial of near-infrared imaging in elective colorectal surgery.* Journal of British Surgery, 2018. **105**(10): p. 1359-1367.

.117 Lucarini, A., et al ،.*Indocyanine green fluorescence angiography could reduce the risk of anastomotic leakage in rectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Colorectal Disease, 2024. **26**(3): p. 408-416.

.118 Losurdo, P., et al ،.*Anastomosis leak: is there still a place for indocyanine green fluorescence imaging in colon-rectal surgery? A retrospective, propensity score-matched cohort study.* Surgical Innovation, 2022. **29**(4): p. 511-518.

.119 Kitaguchi, D. and M. Ito, *Optimal anastomotic technique in rectal surgery to prevent anastomotic leakage.* Annals of Coloproctology, 2023. **39**(2): p. 97.

.120 Quero, G., et al., *Preliminary evaluation of two-row versus three-row circular staplers for colorectal anastomosis after rectal resection: a single-center retrospective analysis.* International Journal of Colorectal Disease, 2022. **37**(12): p. 2501-2510.

.121 Wu, S.-W., C.-C. Ma, and Y. Yang, *Role of protective stoma in low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis.* World journal of gastroenterology: WJG, 2014. **20**(47): p. 18031.

.122 Lee, B.C., et al., *Defunctioning protective stoma can reduce the rate of anastomotic leakage after low anterior resection in rectal cancer patients.* Annals of Coloproctology, 2020. **36**(3): p. 192-197.

.123 Karanjia, N., et al., *Leakage from stapled low anastomosis after total mesorectal excision for carcinoma of the rectum.* British Journal of surgery, 1994. **81**(8): p. 1224-1226.

.124 Bonna, K., et al., *Ghost ileostomy as a safe alternative to conventional ileostomy in patients with risky colorectal anastomosis: A prospective comparative study.* Surgical Chronicles, 2024. **29**(3.(

.125 Zhang, H., et al., *Protective ileostomy increased the incidence of rectal stenosis after anterior resection for rectal cancer.* Radiation Oncology, 2022. **17**(1): p. 93.

.126 He, F., et al., *Risk factors for anastomotic stenosis after radical resection of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis.* Asian Journal of Surgery, 2024. **47**(1): p. 25-34.

.127 Guerra, F., et al., *A meta-analysis of randomized controlled trials on the use of suction drains following rectal surgery.* Digestive Surgery, 2018. **35**(6): p. 482-490.

.128 Denost, Q., et al., *To drain or not to drain infraperitoneal anastomosis after rectal excision for cancer: the GRECCAR 5 randomized trial*. 2017, LWW.

.129 Akiyoshi, T., et al., *Incidence of and risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection with intracorporeal rectal transection and double-stapling technique anastomosis for rectal cancer.* The American journal of surgery, 2011. **202**(3): p. 259-264.

.130 Qu, H., Y. Liu, and D.-s. Bi, *Clinical risk factors for anastomotic leakage after laparoscopic anterior resection for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis.* Surgical endoscopy, 2015. **29**: p. 3608-3617.

.131 Wang, Z., et al., *Effectiveness of a transanal drainage tube for the prevention of anastomotic leakage after laparoscopic low anterior resection for rectal cancer.* Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 2020. **21**(5): p. 1441.

.132 Chen, H., H.-K. Cai, and Y.-H. Tang, *An updated meta-analysis of transanal drainage tube for prevention of anastomotic leak in anterior resection for rectal cancer.* Surgical oncology, 2018. **27**(3): p. 333-340.

.133 Guo, C ،.et al., *Prophylactic transanal drainage tube placement for preventing anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer: A meta-analysis.* Colorectal Disease, 2022. **24**(11): p. 1273-1284.

.134 Deng, S.-Y., et al., *Effect of the transanal drainage tube on preventing anastomotic leakage after laparoscopic surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis.* International Journal of Colorectal Disease, 2022. **37**(8): p. 1739-1750.

.135 Zhao, S., et al., *Transanal Drainage Tube Use for Preventing Anastomotic Leakage After Laparoscopic Low Anterior Resection in Patients With Rectal Cancer: A Randomized Clinical Trial.* JAMA Surg, 2021. **156**(12): p. 1151-1158.

.136 Rondelli, F., et al., *Efficacy of a transanal drainage tube versus diverting stoma in protecting colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis.* Surgery Today, 2023. **53**(2): p. 163-173.

.137 Yue, Y., et al., *Effectiveness of anastomotic reinforcement sutures in reducing anastomotic leakage risk after laparoscopic rectal cancer surgery: a pooled and integration analysis.* Frontiers in Oncology, 2024. **14**: p. 1337870.

.138 Wang, S., et al., *Efficacy of reinforcing sutures for prevention of anastomotic leakage after low anterior resection for rectal cancer: A systematic review and meta-analysis.* Cancer Reports, 2024. **7**(2): p. e1941.

.139 Senagore, A., et al., *Bioabsorbable staple line reinforcement in restorative proctectomy and anterior resection: a randomized study.* Diseases of the colon & rectum, 2014. **57**(3): p. 324-3.30

.140 Jie, H.Q., et al., *Efficacy of transanal hand-sewn reinforcement in low rectal stapled anastomosis in preventing anastomotic leak after transanal total mesorectal excision.* Zhonghua wei Chang wai ke za zhi= Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2021. **24**(6): p. 530-535.

.141 Merad, F., et al., *Omentoplasty in the prevention of anastomotic leakage after colonic or rectal resection: a prospective randomized study in 712 patients.* Annals of surgery, 1998. **227**(2): p. 179-186.

.142 Slieker, J.C ،.et al., *Prevention of leakage by sealing colon anastomosis: experimental study in a mouse model.* Journal of Surgical Research, 2013. **184**(2): p. 819-824.

.143 Reece, T.B., T.S. Maxey, and I.L. Kron, *A prospectus on tissue adhesives.* The American journal of surgery, 2001. **182**(2): p. S40-S44.

.144 Yol, S., et al., *Effects of platelet rich plasma on colonic anastomosis.* Journal of Surgical Research, 2008. **146**(2): p. 190-194.

.145 Van der Ham, A., et al., *Effect of fibrin sealant on the healing colonic anastomosis in the rat.* Journal of British Surgery, 1991. **78**(1): p. 49-53.

.146 Huh, J.W., H.R. Kim, and Y.J. Kim, *Anastomotic leakage after laparoscopic resection of rectal cancer: the impact of fibrin glue.* The American Journal of Surgery, 2010. **199**(4): p. 4.441-35

.147 Paral, J., et al., *Perioperative intrapelvic hyaluronate application as prophylaxis against complications following rectal anastomotic dehiscence: An experimental study.* Asian Journal of Surgery, 2022. **45**(6): p. 1246-1252.

.148 Scarborough, J.E., et al., *Combined mechanical and oral antibiotic bowel preparation reduces incisional surgical site infection and anastomotic leak rates after elective colorectal resection: an analysis of colectomy-targeted ACS NSQIP.* Annals of surgery, 2015. **262**(2 :(p. 331-337.

.149 Cao, F., J. Li, and F. Li, *Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: updated systematic review and meta-analysis.* International journal of colorectal disease, 2012. **27**: p. 803-810.

.150 Hata, H., et al., *Oral and parenteral versus parenteral antibiotic prophylaxis in elective laparoscopic colorectal surgery (JMTO PREV 07–01): a phase 3, multicenter, open-label, randomized trial*. 2016, LWW.

.151 Slim, K., et al., *Updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on the role of mechanical bowel preparation before colorectal surgery.* Annals of surgery, 2009. **249**(2): p. 203-209.

.152 Roses, R. and D. Dempsey, *Stomach. Brunicardi F, & Andersen DK, & Billiar TR, & Dunn DL, & Kao LS, & Hunter JG, & Matthews JB, & Pollock RE (Eds.), Schwartz's Principles of Surgery, 11e*. 2019, McGraw-Hill.

.153 Carmichael, J.C., et al., *Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American Society of Colon and Rectal Surgeons and Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons.* Diseases of the Colon & Rectum, 2017. **60**(8): p. 761-784.

.154 Lopes, C., et al., *The impact of the enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol on colorectal surgery in a Portuguese tertiary hospital.* Acta Medica Portuguesa, 2023. **36**(4): p. 254-263.

.155 Ban, K.A., J.R. Berian, and C.Y. Ko, *Does implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols in colorectal surgery improve patient outcomes?* Clinics in colon and rectal surgery, 2019. **32**(02): p. 109-113.

.156 Althobaiti, T.S., et al., *Enhanced recovery program (ERAS) and colorectal surgery: a systematic review and Meta-analysis.* Annals of Medical and Health Sciences Research| Volume, 2020. **10**(5.(

.157 Phitayakorn, R ،.et al., *Standardized algorithms for management of anastomotic leaks and related abdominal and pelvic abscesses after colorectal surgery.* World journal of surgery, 2008. **32**: p. 1147-1156.

.158 Shalaby, M., et al., *Systematic review of endoluminal vacuum-assisted therapy as salvage treatment for rectal anastomotic leakage.* BJS open, 2019. **3**(2): p. 153-160.

.159 Vignali, A. and P. De Nardi, *Endoluminal vacuum-assisted therapy to treat rectal anastomotic leakage: A critical analysis.* World journal of gastroenterology, 2022. **28**(14): p. 1394.

.160 Melka, D., et al., *Delayed pull-through coloanal anastomosis without temporary stoma: an alternative to the standard manual side-to-end coloanal anastomosis with temporary stoma? A comparative study in 223 patients with low rectal cancer.* Colorectal Disease, 2022. **24**(5): p. 587-593.

.161 Panos, G., et al., *Risk of surgical site infections after colorectal surgery and the most frequent pathogens isolated: a prospective single-centre observational study.* Medicinski Glasnik, 2021. **18**(2.(

.162 Chiarello, M.M., et al., *Anastomotic leakage in colorectal cancer surgery.* Surgical Oncology, 2022. **40**: p. 101708.

.163 Hammond, J., et al., *The burden of gastrointestinal anastomotic leaks: an evaluation of clinical and economic outcomes.* Journal of Gastrointestinal Surgery, 2014. **18**(6): p. 1176-1185.

.164 Murrell, Z.A. and M.J. Stamos, *Reoperation for anastomotic failure.* Clinics in Colon and Rectal Surgery, 2006. **19**(04): p. 213-216.

.165 Buchs, N.C., et al., *Incidence, consequences, and risk factors for anastomotic dehiscence after colorectal surgery: a prospective monocentric study.* International journal of colorectal disease, 2008. **23**: p. 265-270.

.166 Hultberg, D.K., et al., *The impact of anastomotic leakage on long-term function after anterior resection for rectal cancer.* Diseases of the Colon & Rectum, 2020. **63**(5): p. 619-628.

.167 Midura, E.F., et al., *Risk factors and consequences of anastomotic leak after colectomy: a national analysis.* Diseases of the Colon & Rectum, 201 :(3)58 .5p. 333-338.

.168 Ha, G.W., J.H. Kim, and M.R. Lee, *Oncologic impact of anastomotic leakage following colorectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis.* Annals of surgical oncology, 2017. **24**: p. 3289-3299.

.169 Law, W.L., et al., *Anastomotic leakage is associated with poor long-term outcome in patients after curative colorectal resection for malignancy.* Journal of Gastrointestinal Surgery, 2007. **11**(1): p. 8-15.

.170 Pochini, A.d.C., et al., *Analysis of cytokine profile and growth factors in platelet-rich plasma obtained by open systems and commercial columns.* Einstein (Sao Paulo), 2016. **14**: p. 391-397.

.171 Gupta, S., A. Paliczak, and D. Delgado, *Evidence-based indications of platelet-rich plasma therapy.* Expert review of hematology, 2021. **14**(1): p. 97-108.

.172 Marx, R.E., *Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP?* Implant dentistry, 2001. **10**(4): p. 225-228.

.173 Le, A.D., et al., *Platelet-rich plasma.* Clinics in sports medicine, 2019. **38**(1): p. 17-44.

.174 Haunschild, E.D., et al., *Platelet-rich plasma augmentation in meniscal repair surgery: a systematic review of comparative studies.* Arthroscopy: the journal of arthroscopic & related surgery, 2020. **36**(6): p. 1765-1774.

.175 Reddy, S.H.R., et al., *Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: A review on pros and cons of the technologies.* Journal of Oral and Maxillofacial Pathology, 2018. **22**(3): p. 367-374.

.176 Masuki, H., et al., *Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF).* International journal of implant dentistry, 2016. **2**: p. 1-6.

.177 Flaumenhaft, R. and A. Sharda, *Platelet secretion*, in *Platelets*. 2019, Elsevier. p. 349-370.

.178 Everts, P.A., et al., *Platelet-rich plasma and platelet gel: a review.* The Journal of extracorporeal technology, 2006. **38**(2): p. 174-187.

.179 Wu, J., et al., *Platelet-rich plasma-derived extracellular vesicles: A superior alternative in regenerative medicine?* Cell Proliferation, 2021. **54**(12): p. e13123.

.180 Drago, L., et al., *Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity.* BMC microbiology, 2013. **1** :3p. 1-5.

.181 Anitua, E., et al., *Platelet-rich plasma as an alternative to xenogeneic sera in cell-based therapies: a need for standardization.* International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(12): p. 6552.

.182 Andia, I. and N. Maffulli, *Blood-derived products for tissue repair/regeneration*. 2019, MDPI. p. 4581.

.183 Periayah, M.H., A.S. Halim, and A.Z.M. Saad, *Mechanism action of platelets and crucial blood coagulation pathways in hemostasis.* International journal of hematology-oncology and stem cell research, 2017. **11**(4): p. 319.

.184 Burnouf, T., et al., *Expanding applications of allogeneic platelets, platelet lysates, and platelet extracellular vesicles in cell therapy, regenerative medicine, and targeted drug delivery.* Journal of Biomedical Science, 2023. **30**(1): p. 79.

.185 Samadi, P., M. Sheykhhasan, and H.M. Khoshinani, *The use of platelet-rich plasma in aesthetic and regenerative medicine: a comprehensive review.* Aesthetic plastic surgery, 2019. **43**: p. 803-814.

.186 Everts, P., et al., *Platelet-rich plasma: new performance understandings and therapeutic considerations in 2020.* International journal of molecular sciences, 2020. **21**(20): p. 7794.

.187 Cohen, S. and R. Levi-Montalcini, *A nerve growth-stimulating factor isolated from snake venom.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1956. **42**(9): p. 571-574.

.188 Cohen, S., *Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal.* Journal of Biological chemistry, 1962. **2** :(5)37p. 1555-1562.

.189 Bowen-Pope, D. and R. Ross, *Platelet-derived growth factor. II. Specific binding to cultured cells.* Journal of Biological Chemistry, 1982. **257**(9): p. 5161-5171.

.190 Kohler, N. and A. Lipton, *Platelets as a source of fibroblast growth-promoting activity.* Experimental cell research, 1974. **87**(2): p. 297-301.

.191 Cao, Y., et al., *A narrative review of the research progress and clinical application of platelet-rich plasma.* Annals of palliative medicine, 2021. **10**(4): p. 4823829-48248.29

.192 Kiran, N., K. Mukunda, and T. Tilak Raj, *Platelet concentrates: A promising innovation in dentistry.* J Dent Sci Res, 2011. **2**(1): p. 50-61.

.193 Pineda-Cortel, M.R., et al., *Biotherapeutic applications of platelet-rich plasma in regenerative medicine.* Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 2023. **20**(6): p. 811-828.

.194 Luzo, A.C., et al., *What is the potential use of platelet-rich-plasma (PRP) in cancer treatment? A mini review.* Heliyon, 2020. **6**(3.(

.195 Jain, N.K. and M. Gulati, *Platelet-rich plasma: a healing virtuoso.* Blood research, 2016. **51**(1): p. 3-5.

.196 Li, J., et al., *The anti-proliferative function of the TGF-β1 signaling pathway involves the repression of the oncogenic TBX2 by its homologue TBX3.* Journal of Biological Chemistry ، :(51)289 .2014p. 35633-35643.

.197 Brudno, Y., et al., *Enhancing microvascular formation and vessel maturation through temporal control over multiple pro-angiogenic and pro-maturation factors.* Biomaterials, 2013. **34**(36): p. 9201-9209.

.198 Ai, G., et al ‹.*Epidermal growth factor promotes proliferation and maintains multipotency of continuous cultured adipose stem cells via activating STAT signal pathway in vitro.* Medicine, 2017. **96**(30): p. e7607.

.199 Yun, Y.-R., et al., *Fibroblast growth factors: biology, function, and application for tissue regeneration.* Journal of tissue engineering, 2010. **1**(1): p. 218142.

.200 Cicha, I. and M. Goppelt-Struebe, *Connective tissue growth factor: context-dependent functions and mechanisms of regulation.* Biofactors, 2009 :(2)35 .p. 200-208.

.201 Anitua, E., M.H. Alkhraisat, and G. Orive, *Perspectives and challenges in regenerative medicine using plasma rich in growth factors.* Journal of controlled release, 2012. **157**(1): p. 29-38.

.202 Oudelaar, B.W., et al., *Concentrations of blood components in commercial platelet-rich plasma separation systems: a review of the literature.* The American journal of sports medicine, 2019. **47**(2): p. 479-487.

.203 Mazzucco, L., et al., *Not every PRP-gel is born equal Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet®, RegenPRP-Kit®, Plateltex® and one manual procedure.* Vox sanguinis, 2009. **97**(2): p. 110-118.

.204 Harrison, P., et al., *The use of platelets in regenerative medicine and proposal for a new classification system: guidance from the SSC of the ISTH.* Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2018. **16**(9): p. 1895-1900.

.205 Dos Santos, R.G., et al., *The regenerative mechanisms of platelet-rich plasma: A review.* Cytokine, 2021. **144**: p. 15556.0

.206 Germanovich, K., et al., *Effects of pH and concentration of sodium citrate anticoagulant on platelet aggregation measured by light transmission aggregometry induced by adenosine diphosphate.* Platelets, 2018. **29**(1): p. 21-26.

.207 Ferreira-Dos-Santos, G., et al., *Autologous platelet-rich plasma applications in chronic pain medicine: establishing a framework for future research-A narrative review.* Pain Physician, 2022. **25**(1): p. 15.

.208 Dashore, S., et al., *Preparation of platelet-rich plasma: National IADVL PRP taskforce recommendations.* Indian dermatology online journal, 2021. **12**(Suppl 1): p. S12-S23.

.209 Kraus, M., H. Neeb, and E. Strasser, *ACD vs. sodium-citrate as an anticoagulant for platelet rich plasma (PRP) preparation influences the extent of platelet shape change during spreading-quantitative morphometric data from standardized robotic darkfield microscopy.* Hamostaseologie, 2018. **38**: p. A66-A67.

.210 Dhurat, R. and M. Sukesh, *Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma* : *a review and author's perspective.* Journal of cutaneous and aesthetic surgery, 2014. **7**(4): p. 189-197.

.211 Shin, H.-S., H.-M. Woo, and B.-J. Kang, *Optimisation of a double-centrifugation method for preparation of canine platelet-rich plasma.* BMC veterinary research, 2017. **13**: p. 1-8.

.212 Shahid, M. and R. Kundra, *Platelet-rich plasma (PRP) for knee disorders.* EFORT Open Reviews, 2017. **2**(2): p. 28-34.

.213 Harrison, T.E., et al., *Platelet yield and yield consistency for six single-spin methods of platelet rich plasma preparation.* Platelets, 2020. **31**(5): p. 661-666.

.214 Carofino, B., et al., *Corticosteroids and local anesthetics decrease positive effects of platelet-rich plasma: an in vitro study on human tendon cells.* Arthroscopy: the journal of arthroscopic & related surgery, 2012. **28**(5): p. 711-719.

.215 Martínez-Martínez, A., F. Ruiz-Santiago, and J. García-Espinosa, *Platelet-rich plasma: myth or reality?* Radiología (English Edition), 2018. **60**(6): p. 465-475.

.216 Croisé, B., et al., *Optimized centrifugation preparation of the platelet rich plasma: Literature review.* J Stomatol Oral Maxillofac Surg, 2020. **121**(2): p. 150-154.

.217 Cavallo, C., et al., *Platelet-rich plasma: the choice of activation method affects the release of bioactive molecules.* BioMed research international, 2016. **2016**(1): p. 6591717.

.218 Tawfik, A. and N. Kamel, *Assessment of autologous platelet gel injection in nonunited long bones.* The Egyptian Journal of Haematology, 2017. **42**(1): p. 31-35.

.219 Bielecki, T., T. Gazdzik, and T. Szczepanski, *Benefit of percutaneous injection of autologous platelet-leukocyte-rich gel in patients with delayed union and nonunion.* European Surgical Research, 2008. **40**(3): p. 289-296.

.220 Rughetti, A., et al., *Platelet gel: assays of three growth factors.* Blood Transfus, 2006. **4**: p. 92-101.

.221 Duramaz, A., et al., *Platelet-rich plasma versus exchange intramedullary nailing in treatment of long bone oligotrophic nonunions.* European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology, 2018. **28**: p. 131-13.7

.222 Marques, L.F., et al., *Platelet-rich plasma (PRP): methodological aspects and clinical applications.* Platelets, 2015. **26**(2): p. 101-113.

.223 Atiyeh, B., A. Oneisi, and F. Ghieh, *Platelet-rich plasma facial rejuvenation: myth or reality?* Aesthetic Plastic Surgery, 2021. **45**(6): p. 2928-2938.

.224 Liebig, B.E., et al., *The platelet-rich plasma and mesenchymal stem cell milieu: A review of therapeutic effects on bone healing.* Journal of Orthopaedic Research®, 2020. **38**(12): p. 2539-2550.

.225 Alves, R .and R. Grimalt, *A review of platelet-rich plasma: history, biology, mechanism of action, and classification.* Skin appendage disorders, 2018. **4**(1): p. 18-24.

.226 Gentile, P. and S. Garcovich, *Systematic review—the potential implications of different platelet-rich plasma (PRP) concentrations in regenerative medicine for tissue repair.* International journal of molecular sciences, 2020. **21**(16): p. 5702.

.227 Cervantes, J., et al., *Effectiveness of platelet-rich plasma for androgenetic alopecia: a review of the literature.* Skin appendage disorders, 2018. **4**(1): p. 1-11.

.228 Gentile, P., et al., *Evaluation of not-activated and activated PRP in hair loss treatment: role of growth factor and cytokine concentrations obtained by different collection systems.* International journal of molecular sciences, 2017. **18**(2): p. 408.

.229 Akbarzadeh, S., et al., *Allogeneic platelet-rich plasma: is it safe and effective for wound repair?* European Surgical Research, 2021. **62**(1): p. 1-9.

.230 Pachito, D.V., et al., *Technical procedures for preparation and administration of platelet-rich plasma and related products: a scoping review.* Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2020. **8**: p. 598816.

.231 Perez, A.G., et al., *Relevant aspects of centrifugation step in the preparation of platelet-rich plasma.* International Scholarly Research Notices, 2014. **2014**(1): p. 176060.

.232 Magalon, J., et al., *Characterization and comparison of 5 platelet-rich plasma preparations in a single-donor model.* Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery, 2014. **30**(5): p. 629-638.

.233 Giusti, I., et al., *Identification of an optimal concentration of platelet gel for promoting angiogenesis in human endothelial cells.* Transfusion, 2009. **49**(4): p. 771-778.

.234 Magalon, J., et al., *DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices.* BMJ open sport & exercise medicine, 2016. **2**(1.(

.235 Wang, L., et al., *Platelet-rich plasma injection for the treatment of atrophic fracture nonunion.* Zhongguo gu Shang= China Journal of Orthopaedics and Traumatology, 2020. **33**(3): p. 261-264.

.236 Yoshida, M. and H. Funasaki, *Optimal Platelet Concentration for The Therapeutic Effect of Autologous Neutrophil-Reduced Platelet Rich Plasma in A Rat Model of Achilles Tendinopathy.* Muscles, Ligaments & Tendons Journal (MLTJ), 2020. **10**(4.(

.237 Graziani, F., et al., *The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts.* Clinical oral implants research, 2006. **17**(2): p. 212-219.

.238 Xu, J., et al., *Platelet-rich plasma and regenerative dentistry.* Australian dental journal, 2020. **65**(2): p. 131-142.

.239 Gentile, P., et al., *Application of platelet-rich plasma in maxillofacial surgery: clinical evaluation.* Journal of Craniofacial Surgery, 2010. **21**(3): p. 900-904.

.240 Felthaus, O., et al., *Effects of different concentrations of Platelet-rich Plasma and Platelet-Poor Plasma on vitality and differentiation of autologous Adipose tissue-derived stem cells.* Clinical Hemorheology and Microcirculation, 2017. **66**(1): p. 47-55.

.241 Yamaguchi, R., et al., *Effects of platelet-rich plasma on intestinal anastomotic healing in rats: PRP concentration is a key factor.* Journal of surgical research, 2012. **173**(2): p. 258-266.

.242 Giusti, I., et al., *Platelet concentration in platelet-rich plasma affects tenocyte behavior in vitro.* BioMed Research International, 2014. **2014**(1): p. 630870.

.243 Tambella, A.M., et al., *Platelet-rich plasma to treat experimentally-induced skin wounds in animals: A systematic review and meta-analysis.* PloS one, 2018. **13**(1): p. e0191093.

.244 Harris, S., et al., *Effects of transforming growth factor β on bone nodule formation and expression of bone morphogenetic protein 2, osteocalcin, osteopontin, alkaline phosphatase ،and type I collagen mRNA in long-term cultures of fetal rat calvarial osteoblasts.* Journal of Bone and Mineral Research, 1994. **9**(6): p. 855-863.

.245 Sevilla, G.P., et al., *Safety and efficacy of growth factor concentrate in the treatment of nasolabial fold correction: split face pilot study.* Indian Journal of Dermatology, 2015. **60**(5): p. 520.

.246 Martínez-Martínez, A., F. Ruiz-Santiago, and J. García-Espinosa, *Plasma rico en plaquetas:¿ mito o realidad?* Radiología, 2018. **60**(6): p. 465-475.

.247 Repsold, L. and A.M. Joubert, *Eryptosis: an erythrocyte's suicidal type of cell death.* BioMed Research International, 2018. **2018**(1): p. 9405617.

.248 Denapoli, P.M.A., et al., *Platelet-rich plasma in a murine model: leukocytes, growth factors, Flt-1, and muscle healing.* The American Journal of Sports Medicine, 2016. **44**(8): p. 1962-1971.

.249 Yan, R., et al., *Intratendon delivery of leukocyte-poor platelet-rich plasma improves healing compared with leukocyte-rich platelet-rich plasma in a rabbit Achilles tendinopathy model.* The American journal of sports medicine, 2017. **45**(8): p. 1909-1920.

.250 Sundman, E.A., B.J. Cole, and L.A. Fortier, *Growth factor and catabolic cytokine concentrations are influenced by the cellular composition of platelet-rich plasma.* The American journal of sports medicine, 2011. **39**(10): p. 2135-2140.

.251 Kingsley, C., *Blood coagulation: evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma.* Nature, 1954. **173**(4407): p. 723-724.

.252 Dohan Ehrenfest, D.M., L. Rasmusson, and T. Albrektsson, *Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF).* Trends Biotechnol, 2009. **27**(3): p. 158-67.

.253 DeLong, J.M., R.P. Russell, and A.D. Mazzocca, *Platelet-rich plasma: the PAW classification system.* Arthroscopy, 2012. **28**(7): p. 998-1009.

.254 Mautner, K., et al., *A call for a standard classification system for future biologic research: the rationale for new PRP nomenclature.* PM&R, 2015. **7**(4): p. S53-S59.

.255 Magalon, J., et al., *DEPA classification: a proposal for standardising PRP use and a retrospective application of available devices.* BMJ Open Sport Exerc Med, 2016. **2**(1): p. e000060.

.256 Lana, J., et al., *Contributions for classification of platelet rich plasma - proposal of a new classification: MARSPILL.* Regen Med, 2017. **12**(5): p. 565-574.

.257 Sharara, F.I., et al., *A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine.* J Assist Reprod Genet, 2021. **38**(5): p. 1003-1012.

.258 Avram, M.R .and R. Finney, *Platelet-Rich Plasma Therapy for Male and Female Pattern Hair Loss.* Dermatol Surg, 2019. **45**(1): p. 80-82.

.259 Fadadu, P.P., et al., *Review of concentration yields in commercially available platelet-rich plasma (PRP) systems: a call for PRP standardization.* Regional Anesthesia & Pain Medicine, 2019. **44**(6): p. 652-659.

.260 Castillo, T.N., et al., *Comparison of growth factor and platelet concentration from commercial platelet-rich plasma separation systems.* The American journal of sports medicine, 2011. **39**(2): p. 266-271.

.261 Matras, H., *[Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin].* Osterr Z Stomatol, 1970. **67**(9): p. 338-59.

.262 Beitzel, K., et al., *US definitions, current use, and FDA stance on use of platelet-rich plasma in sports medicine.* J Knee Surg, 2015. **28**(1): p. 29-34.

.263 Xu, J., et al., *Platelet-rich plasma and regenerative dentistry.* Aust Dent J, 2020. **65**(2): p. 131-142.

.264 Neal, T.W., et al., *Platelet rich fibrin: a literature review of applications in oral and maxillofacial surgery.* Journal of Oral and Maxillofacial Anesthesia, 2024. **3**(1.(

.265) كسقالة في *PRF* م.د.س. ركاب، تأثير استخدام الليفين الغني بالصفيحات (andوهبه، هـ. إعادة التروية الدموية في شفاء الآفات الذروية في الأسنان مكتملة الذروة: دراسة سريرية. مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية، 2022. 38(4).

.266 أ.د.ص. البحري، استخدام البلازما الغنية بالصفيحات لتدبير الأذيات andشحادة، أ. السحقية للأعصاب المحيطية. مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية، 2023. 39(2).

.267 Justicz, N., et al., *Platelet-Rich Plasma for Hair Restoration.* Facial Plast Surg Clin North Am, 2020. **28**(2): p. 181-187.

.268 Olisova, O., et al., *Meta-analysis on the Efficacy of Platelet-rich Plasma in Patients with Androgenetic Alopecia.* International Journal of Trichology, 2023. **15**(4): p.126-117 .

.269 Pixley, J.N., et al., *A comprehensive review of platelet-rich plasma for the treatment of dermatologic disorders.* J Dermatolog Treat, 2023. **34**(1): p. 2142035.

.270 Osorio, C.C., et al., *Evaluation of density, volume, height and rate of bone resorption of substitutes of autologous bone grafts for the repair of alveolar clefts in humans: A systematic review.* Heliyon, 2020. **6**(9.(

.271 Ramaswamy Reddy, S.H., et al., *Stem-cell therapy and platelet-rich plasma in regenerative medicines: A review on pros and cons of the technologies.* J Oral Maxillofac Pathol, 2018. **22**(3): p. 367-374.

.272 Wang, X., et al., *Therapeutic roles of platelet-rich plasma to restore female reproductive and endocrine dysfunction.* Front Endocrinol (Lausanne), 2024. **15**: p.1374382 .

.273 Seyyed Anvari, S., G.H. Dehgan, and M. Razi, *Preliminary Findings of Platelet-Rich Plasma-Induced Ameliorative Effect on Polycystic Ovarian Syndrome.* Cell J, 2019. **21**(3): p. 243-252.

.274 Hermilasari, R.D., D.M. Rizal, and Y.W. Wirohadidjojo ،*Potential mechanism of platelet-rich plasma treatment on testicular problems related to diabetes mellitus.* Prague Medical Report, 2023. **124**(4): p. 344-358.

.275 Perego, R., et al., *Antibacterial Effect of Canine Leucocyte Platelet-Rich Plasma (L-PRP) and Canine Platelet-Poor Plasma (PPP) Against Methicillin-Sensitive and Methicillin-Resistant Staphylococcus pseudintermedius.* Veterinary Sciences, 2024. **11**(12): p. 670.

.276 Patel, A.N., et al., *Evaluation of autologous platelet rich plasma for cardiac surgery: outcome analysis of 2000 patients.* Journal of cardiothoracic surgery, 2016. **11**: p. 1-6.

.277 Gonchar, I.V., et al., *Platelet rich plasma and growth factors cocktails for diabetic foot ulcers treatment: State of art developments and future prospects* .Diabetes Metab Syndr, 2018. **12**(2): p. 189-194.

.278 Choi, J., K.W. Minn, and H. Chang, *The efficacy and safety of platelet-rich plasma and adipose-derived stem cells: an update.* Archives of plastic surgery, 2012. **39**(06): p. 585-592.

.279 Park, M.S., et al., *Platelet-rich plasma for the spinal fusion.* Journal of Orthopaedic Surgery, 2018. **26**(1): p. 2309499018755772.

.280 Nguyen, P.A. and T.A.V. Pham, *Effects of platelet-rich plasma on human gingival fibroblast proliferation and migration in vitro.* Journal of Applied Oral Science, 2018. **26**: p. e20180077.

.281 Tian, J., et al., *Correlation of bioactive components of platelet rich plasma derived from human female adult peripheral blood and umbilical cord blood with age.* Sci Rep, 2023. **13**(1): p. 18428.

.282 Sweeny, J. and B. Grossman, *Blood collection, storage and component preparation methods.* Technical Manual. 14th ed. Bethesda MD: American Association of Blood Banks (AABB), 2002. **14**: p. 955-8.

.283 Shiga, Y., et al., *Freeze-dried human platelet-rich plasma retains activation and growth factor expression after an eight-week preservation period.* Asian spine journal, 2017. **11**(3): p. 329.

.284 Kao, D.S., S.W. Zhang, and A.R. Vap, *A systematic review on the effect of common medications on platelet count and function: which medications should be stopped before getting a platelet-rich plasma injection?* Orthopaedic Journal of Sports Medicine, 2022. **10**(4): p. 23259671221088820.

.285 Pietrzak, W.S. and B.L. Eppley, *Platelet rich plasma: biology and new technology.* Journal of Craniofacial Surgery, 2005. **16**(6): p. 1043-1054.

.286 Streit-Ciećkiewicz, D., et al., *Platelet rich plasma in gynecology—discovering undiscovered.* International Journal of Environmental Research and Public Health, 2022. **19**(9): p. 5284.

.287 Tang ،Y., et al., *Application of cord blood-derived platelet-rich plasma in the treatment of diseases.* Journal of International Medical Research, 2024. **52**(7): p. 03000605241263729.

.288 Ghasemzadeh, M. and E. Hosseini, *Platelet-leukocyte crosstalk: Linking proinflammatory responses to procoagulant state.* Thrombosis research, 2013. **131**(3): p. 191-197.

.289 Prodromidou, A., et al., *Healing after Resection of Colonic Endometriosis and Growth Factor-enriched Agents: An Experimental Rat Model.* J Minim Invasive Gynecol, 2019. **26**(3): p. 463-470.

.290 Kerem, M., et al., *Effects of soluble fiber on matrix metalloproteinase-2 activity and healing of colon anastomosis in rats given radiotherapy.* Clinical Nutrition, 2006. **25**(4): p. 661-670.

.291 Månsson, P., et al., *Anastomotic healing in the rat colon: comparison between a radiological method, breaking strength and bursting pressure.* International journal of colorectal disease, 2002. **17**: p. 420-425.

.292 Reddy, G.K. and C.S. Enwemeka, *A simplified method for the analysis of hydroxyproline in biological tissues.* Clinical biochemistry, 1996. **29**(3): p. 225-229.

.293 Albahrawy, M., et al., *Reinforcement of colon anastomosis healing with leukocyte platelet-rich fibrin in rabbit model.* Life Sciences, 2023. **333**: p. 122146.

.294 Fresno, L., et al., *Effects of platelet-rich plasma on intestinal wound healing in pigs.* The Veterinary Journal, 2010. **185**(3): p. 322-327.

.295 Özçay, N., H. Özdemir, and H. Besim, *Role of platelet-rich fibrin on intestinal anastomosis wound healing in a rat.* Biomedical Materials, 2018. **13**(4): p. 045006.

.296 Anitua, E., M. Sánchez, and G. Orive, *The importance of understanding what is platelet-rich growth factor (PRGF) and what is not.* Journal of shoulder and elbow surgery, 2011. **20**(1): p. e23-e24.

.297 Giusto, G., et al., *Comparison of the effects of platelet-rich or growth factor-rich plasma on intestinal anastomosis healing in pigs.* BMC Veterinary Research, 2017. **13**: p. 1-9.

.298 Aydin, M.A., et al., *Comparison of Platelet-Rich Plasma-Impregnated Suture Material with Low and High Platelet Concentration to Improve Colonic Anastomotic Wound Healing in Rats.* Gastroenterology Research and Practice, 2020. **2020**(1): p. 7386285.

.299 Yoshida, R., M. Cheng, and M.M. Murray, *Increasing platelet concentration in platelet-rich plasma inhibits anterior cruciate ligament cell function in three-dimensional culture.* Journal of Orthopaedic Research, 2014. **32**(2): p. 291-295.

.300 Göksu, M., et al., *Effect of platelet-rich plasma on colon anastomosis in rats in which hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy was performed using 5-fluorouracil.* ANZ Journal of Surgery, 2020. **90**(11): p. 2290-2297.

.301 Gorur, M., et al., *The influence of platelet-rich plasma (PRP) on colonic anastomosis healing impaired by intraperitoneal 5-flourouracil application. An experimental study.* Acta Cir Bras, 2020. **35**(5): p. e202000504.

.302 Ocak, S., et al., *The effects of platelet-rich-plasma gel application to the colonic anastomosis in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: An experimental rat model.* International Wound Journal, 2019. **16**(6): p. 1426-1432.

.303 Sozutek, A., et al., *The effect of platelet-rich-plasma on the healing of left colonic anastomosis in a rat model of intra-abdominal sepsis.* Journal of Investigative Surgery, 20 :(5)29 .16p. 294-301.

.304 Zhou, B., et al., *Protection of colonic anastomosis with platelet-rich plasma gel in the open abdomen.* Injury, 2014. **45**(5): p. 864-8.

.305 Daradka, M., M.M. Alardah, and Z.B. Ismail, *Effects of autologous platelet-rich plasma coated sutures on intestinal anastomotic healing in rabbits.* Heliyon, 2019. **5**(11.(

.306 Akgün, A., et al., *Early effects of fibrin sealant on colonic anastomosis in rats: an experimental and case-control study.* Techniques in coloproctology, 2006. **10**: p. 20-8 .214

.307 DAĞLIOĞLU, Y., et al., *Comparison of platelet rich plasma versus fibrin glue on colonic anastomoses in rats (1).* ACTA CIRURGICA BRASILEIRA, 2018. **33**(4.(

.308 Pleshco, E., *Platelet-rich plasma role in the local protection of the colon anastomosis.* Revista de Ştiinţe ale Sănătăţii din Moldova, 2023(4): p. 29-35.

.309 Spartalis, E., et al., *Comment onIRole of platelet-richfibrin on intestinal anastomosis wound healing in a rat'.* Biomed. Mater, 2018. **13**: p. 068001.

.310 Martinez-Gonzalez, J., et al., *Do ambulatory-use Platelet-Rich Plasma (PRP) concentrates present risks?* Medicina oral: órgano oficial de la Sociedad Española de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patología y Medicina Bucal, 2002. **7**(5): p. 375-390.

.311 Omar, N., et al ‹.*Tumor potential in rat wounds after short-and long-term administration of platelet-rich plasma.* Journal of biological regulators and homeostatic agents, 2017. **31**(4): p. 889-899.

.312 Wang, X., et al., *Therapeutic roles of platelet-rich plasma to restore female reproductive and endocrine dysfunction.* Frontiers in Endocrinology, 2024. **15**: p. 1374382.

.313 Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *Hallmarks of cancer: the next generation.* cell, 2011. **144**(5): p. 646-674.

.314 Raffea, N.M. and A.H. Allawi, *Effect of autologous peritoneum and platelet-rich fibrin graft on healing of intestinal anastomosis in dogs.* Iraqi Journal of Veterinary Sciences, 2022. **36**(2): p. 459-470.

.315 Wang, H., et al., *Injectable PRP-Enriched photosensitive hydrogel: Enhanced prevention and infection control in anastomotic leaks.* Materials & Design, 2025: p. 113813.

.316 Shamiyeh, A., et al., *Obsidian ASG® Autologous Platelet-Rich Fibrin Matrix and Colorectal Anastomotic Healing: A Preliminary Study.* Surgical Technology International, 2021 :39 . p. 147-154.

.317 Görgü, M., A. Gökkaya, and E. Karanfil, *What is the adequate PRP dose for an effective treatment? An in vitro experimental study on the skin.* Aesthetic Surgery Journal, 2021. **41**(7): p. NP887-NP901.

.318 Altomare, D.F., et al., *Transanal reinforcement of low rectal anastomosis versus protective ileostomy after total mesorectal excision for rectal cancer. Preliminary results of a randomized clinical trial.* Colorectal Disease, 2021. **23**(7): p. 1814-1823.

.319 Hashida, H., et al., *Intracorporeal reinforcing sutures reduce anastomotic leakage in double-stapling anastomosis for laparoscopic rectal surgery.* Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques, 2022. **17**(3): p. 491-497.

.320 Albulescu, E.L., et al., *Intestinal Stomas in Abdominal Surgery: Etiological Circumstances, Indications, High Gravity Factors and Complications.* Current Health Sciences Journal, 2023. **49**(3): p. 371.

.321 Hol, J.C., et al., *Impact of a diverting ileostomy in total mesorectal excision with primary anastomosis for rectal cancer.* Surg Endosc, 2023. **37**(3): p. 1916-1932.

.322 Emmanuel, A., et al., *Defunctioning stomas result in significantly more short-term complications following low anterior resection for rectal cancer.* World Journal of Surgery, 2018. **42**: p. 3755-3.764

.323 Phan, K., et al., *Does a stoma reduce the risk of anastomotic leak and need for re-operation following low anterior resection for rectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* Journal of Gastrointestinal Oncology, 2018. **10**(2): p. 179-187.

.324 Munshi, E., M.-L. Lydrup, and P. Buchwald, *Defunctioning stoma in anterior resection for rectal cancer does not impact anastomotic leakage: a national population-based cohort study.* BMC surgery, 2023. **23**(1): p. 167.

.325 Xiao, L., et al., *Can transanal tube placement after anterior resection for rectal carcinoma reduce anastomotic leakage rate? A single-institution prospective randomized study.* World journal of surgery, 2011. **35**: p. 1367-1377.

.326 Zhong, X., et al., *Trans-Anastomotic Drainage Tube Placement After Hand-Sewn Anastomosis in Patients Undergoing Intersphincteric Resection for Low Rectal Cancer: An Alternative Drainage Method.* Front Oncol, 2022. **12**: p. 872120.

.327 Ho, H.-A., T.-D. Trieu, and M.-D. Nguyen ،*Anastomotic leakage following rectal cancer laparoscopic surgery: can a transanal drainage tube be an alternative to diverting stoma?* European Review for Medical & Pharmacological Sciences, 2024. **28**(10.(

.328 Sueda, T., et al., *Clinical impact of transanal drainage tube on anastomosis leakage following minimally invasive resection without diverting stoma in patients with rectal*

cancer: a propensity score-matched analysis. Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques, 2023. **33**(6): p. 608-616.

.329 Cong, Z.-J., et al., *Diverting stoma with anterior resection for rectal cancer: does it reduce overall anastomotic leakage and leaks requiring laparotomy?* International Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2015. **8**(8): p. 13045.

.330 Carboni ،F., et al., *Transanal drainage tube: alternative option to defunctioning stoma in rectal cancer surgery?* Translational Gastroenterology and Hepatology, 2020. **5**: p. 6.

.331 Hu, X., et al., *Nomogram for benign anastomotic stricture after surgery for rectal cancer.* Asian Journal of Surgery, 2023. **46**(1): p. 111-119.

.332 Dhurat, R. and M. Sukesh, *Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective.* J Cutan Aesthet Surg, 2014. **7**(4): p. 189-97.

.333 Drago, L., et al ،.*Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity.* BMC Microbiol, 2013. **13**: p. 47.

.334 Li, H. and B. Li, *PRP as a new approach to prevent infection: preparation and in vitro antimicrobial properties of PRP.* J Vis Exp, 2013(74.(

.335 Moojen, D.J.F., et al., *Antimicrobial activity of platelet-leukocyte gel against Staphylococcus aureus.* Journal of Orthopaedic Research, 2008. **26**(3): p. 404-410.

.336 Zhao, W.-T., et al., *Transanal tube for the prevention of anastomotic leakage after rectal cancer surgery: a systematic review and meta-analysis.* World journal of surgery, 2017. **41**: p. 267-276.

.337 Wang, F.-G., et al., *Comparison of anastomotic leakage rate and reoperation rate between transanal tube placement and defunctioning stoma after anterior resection: a network meta-analysis of clinical data.* European Journal of Surgical Oncology, 2019. **45**(8): p. 1301-1309.

.338 Lamazza, A., et al., *Self-expandable metal stents in the treatment of benign anastomotic stricture after rectal resection for cancer.* Colorectal Disease, 2014. **16**(4): p. O150-O153.

.339 Bertocchi, E., et al., *Colorectal anastomotic stenosis: lessons learned after 1643 colorectal resections for deep infiltrating endometriosis.* Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2019. **26**(1): p. 100-104.

.340 Babayev, H., W. Attaallah, and İ. Taşdelen, *Does the long duration of defunctioning stoma lead to increased rates of coloanal anastomosis stenosis?* Turk J Colorectal Dis, 2021. **31**(2): p. 116-121.

.341 Hayden, D.M., et al., *Patient factors may predict anastomotic complications after rectal cancer surgery: Anastomotic complications in rectal cancer.* Annals of medicine and surgery, 2015. **4**(1): p. 11-16.

ABSTRACT

Background: **The Infectious complications following anastomotic leakage are highly concerning، as they may lead to mortality. Surgeons have attempted to develop multiple approaches for preventing and managing leakage، but comparisons of these techniques have yielded varying results. This study aims to assess the effectiveness of a novel method ; injecting Platelet-Rich Plasma (PRP) into the Colorectal Anastomotic line, to reduce the incidence of anastomotic leakage.**

Materials and Methods: **A prospective controlled trial was conducted at the National University Hospital in Damascus between 2022 and 2024. Randomization was performed using sealed envelopes. The sample comprised 117 patients with a mean age of 59.8 years who underwent open low anterior resection for rectal tumors. Patients were divided into four groups: in the intervention group (PRP , platelet-rich plasma was injected at the anastomotic site; the second group underwent ileostomy; the third group had a trans anal 32F tube placed; while the control group received no additional interventions post-anastomosis. The primary endpoint was anastomotic leakage, and anastomotic stricture as a secondary endpoint.**

Results: **The overall leakage rate was 16.2%, with a clinical leakage rate of 9.4%. Grade C leakage, which required surgical intervention, was observed in 5.1% of cases. Leakage rates were higher in the protective groups (ileostomy and trans anal tube) compared to the control group (24.1% vs. 16.6%, respectively). No leakage was observed in the PRP intervention group, with statistically significant differences. While anastomotic stricture increased in cases with leakage, the association was not statistically significant. However, significant differences were noted among the group, with stricture being more closely related to ileostomy.**

Conclusion: **The application of platelet-rich plasma in low rectal-colonic anastomoses following rectal tumor resection reduced both clinical and subclinical leakage. It is a safe and easy method with no adverse effects compared to other techniques. This study represents the first of its kind in humans, warranting further trials with larger patient cohorts.**

Keywords:

PRP (Platelet-Rich Plasma), anastomotic leakage, rectal-colonic anastomoses.

Syrian Arab Republic
Ministry Of High Education and Scientific Research
Damascus University
faculty of medicine
Department of surgery

The role of platelet-rich plasma in reducing the incidence of colonic-rectal anastomosis fistulas.

A **Dissertation Submitted in Fulfillment of Requirements for the Degree of Doctorate (PhD) in General Surgery**

By

Dr. Kenan Mohsen Sbh

Supervisor
Prof. Dr. Abdul Ghani Shalabi

Department Head
Prof. Dr. Salah Al-Dien Ramadan

2025 AD