تدبير إنصبابات الجنب الورمية بإيثاق الجنب

يحيى طيفور*

الملخص

هدف البحث: دراسة نتائج الطرائق المتبعة في تدبير انصبابات الجنب الورمية جراحياً بإيثاق الجنب.

المرضى والطرائق: أجريت الدراسة بشكل راجع في مشفى المواساة الجامعي في شعبة الجراحة الصدرية خلال خمس سنوات ما بين 2005-2010 لدى 98مريضاً (45 ذكوراً، 53 نساءً) مصاباً بانصباب جنب ورمي غزير وناكس.

اختلف منشأ الورم البدئي حسب الجنس، وقد شكل ورم الرئة المنشأ الأول عند الرجال 62.2%، فيما كان ورم الثدي المنشأ الأول عند النساء 56.6%

النتائج: تم تدبير المرضى بتفجير الصدر وإيثاق الجنب بواسطة التالك عبر المفجر على شكل "Slurry" عند 52مريضاً وبنسبة تحسن (82.6%)، واستخدم البليومايسين عند 15مريضاً وبنسبة تحسن 73.3%. أمَّا استخدام الـــVATS مع حقن التالك على شكل بودرة فاقتصر على 11مريضاً تحسنوا جميعاً (100%)

الخلاصة : إذاً يمكن من خلال إجراء جراحي بسيط الوصول إلى نتائج جيدة و تخفيف معاناة المريض من زلة تنفسية شديدة تعيقه حتى عن القيام بجهد بسيط.

* قسم جراحة صدر - كلية الطب البشري- جامعة دمشق.

Pleurodesis for Malignant pleural Effusion

Yehia taifour*

Abstract

Objective: Evaluafion of management of malignant pleural effusion by surgical pleurodesis
Patient and methods: a retrograde study in almouassat university hospital (thoracic surgery department) in the past five years "2005—2010" n=98 patients; 45 male and 53 female with malignant pleural effusion
Lung cancer was the first cause in male 62, 2%
Breast cancer was the first cause in female patient 56, 6%
Results: Management of pleural eflusion by chest tube with talc injection "sllury" was successful in 52. patients (82.6%). Bleomycin was successful used in 15 cases (73, 3%).VATS with talc poder was successful used in 11 cases, 100%
Conclusion: minor surgery can give successful result and help patient who suffer from dyspnea

* Dept. of surgery, Faculty of medicine, Damascus University.

المقدمة:

يعدُّ انصباب الجنب حالة سريرية كثيرة المصادفةوأسبابه عديدة، و قد يكون السبب بسيطاً أوبالعكس على درجة كبيرة من الأهمية والخطورة.

يأتي انصباب الجنب الورمي على رأس القائمة من حيث الخطورة، فقد يكون مرحلة متقدمة جداً من مراحل السرطان البدئي مع ما يسببه من أعراض تنفسية شديدة من زلة وسعال، إذْ تتناسب شدة الأعراض طرداً مع سرعة تشكل الانصباب.(2)

إن معظم الأورام الجنبية الخبيثة عبارة عن انتقالات من مصدر بعيد وهي تؤلف نحو (95%) من الأسباب، وتأتي أورام الثدي و الرئة على رأس القائمة من ضمن الأورام المنتقلة إلى الجنب (75% من الحالات).(3)

ما يميّز الانصباب الورمي مخبرياً أنه انصباب نتحي (exudates) على حساب اللمفاويات، وهنا تأتي أهمية الاعتماد على معايرة LDH والبروتين في سائل الجنب ومقارنتها بنسبتها في الدم، فتكون نسبة بروتين الجنب/بروتين الدم>0,5ونسبة LDh الجنب/LDH الدم> 0.6 (3) ومن الشائع ملاحظة انخفاض سكر الجنب عن 60مغ/دل، ودرجة الحموضة PHعن 7.2 عند ثلث المرضى(2)

إن إثبات الخباثة في سائل الجنب يحتاج إلى إثبات وجود الخلايا الخبيثة في سائل الجنب، وهي أكثر حساسية من خزعات الجنب غير الموجهة، فيما تفوقت الخزعات الجنبية المأخوذة بالـــVATS وبشكل واضح على الخزعات الجنبية غير الموجهة (97% مقابل45%)، كما انخفضت نسبة الانصبابات مجهولة السبب من 20% إلى 4% باستخدام الـــVATS، وكذلك ازدادت نسبة إيجابية الدراسة الخلوية لسائل الجنب المأخوذ بواسطة الـــVATS وخاصة بعد حك الجنب.(3)

المرضى والطرائق:

أجريت الدراسة في شعبة الجراحة الصدرية في مشفى المواساة الجامعي على 98 مريضاً خلال 5سنوات بين 2005-2010، تم انتقاؤهم ودراستهم دراسة راجعة من بين عدد كبير من حالات الانصبابات الجنبية الورمية التي راجعت شعبتنا، سواءً أكانوا محالين من مشفى البيروني الجامعي أو من الشعب الداخلية،

وقد انتقيت الحالات المرشحة لإيثاق الجنب وفق المعايير الآتية:

1. وجود انصباب غزير ناكس بعد عدة بزول.
2. وجود أعراض تنفسية شديدة وخاصة الزلة التنفسية.
3. عدم وجود بدائل أخرى للعلاج (كيماوية، شعاعية...)
4. عدم وجود دلائل (سريرية وشعاعية) تشير إلى أن الرئة غير قابلة للانتشار

لذلك تم اللجوء في عدد كبير من الحالات إلى بزل متكرر في أوقات متقاربة (خلال 48 ساعة يتم بزل نحو 3-4ل أحياناً) من أجل تحري حالة الرئة لاستبعاد الحالات التي تكون فيها الرئة غير قابلة للانتشار (Trapped lung) ، ورغم ذلك لم تظهر الرئة في بعض الحالات ظهوراً جيداً إلا بعد الإفراغ الكامل لسائل الجنب بتفجير الصدر.

وهنا لابد من التنويه إلى أن مبدأ إيثاق الجنب يعتمد على حقن مادة معينة ضمن جوف الجنب (تسمى أحياناً مادة مصلبة) تؤدي إلى حدثية التهابية عقيمة (inflamation)، فيحدث التصاق بين وريقتي الجنب ويلغى الجوف الذي يفترض أن يتجمع السائل فيه.

النتائج

توزع الحالات بالنسبة إلى الجنس: كانت الإصابة متقاربة بين الذكور والإناث، وقد بلغ عدد الذكور 45حالة، وعدد الإناث 53حالة.

كانت الانصباب غزيراً في معظم الحالات، فتظاهر شعاعياً بنصف صدر ظليل عند 78حالة، فيما كان الانصباب متوسطاً عند 20 حالة، واستبعدت من الدراسة الانصبابات الورمية قليلة المقدار، وأحيلت إلى الشعب المختصة لدراسة سبب الزلة.

التشخيص:

يكمن مفتاح التشخيص في إجراء صورة صدر بسيطة عند مريض مصاب بورم بدئي، سواء أجريت بشكل روتيني أو عند مريض يعاني من أعراض تنفسية وخاصة الزلة. وعند وجود انصباب جنب تجرى دراسته مخبرياً فإن كان نتحياً على حساب اللمفاويات تزداد الشكوك بكون هذا الانصباب ورمياً، وهنا يأتي دور الدراسة التشريحية المرضية خلوياً لسائل الجنب ونسيجياً لخزعات من الجنب. أجريت دراسة لسائل الجنب من أجل تحري الخلايا الورمية عند 70مريضاً، وقد كان إيجابياً عند 36مريضاً وبنسبة 51.4%، أمَّا خزعات الجنب فقد أجريت عند 25 مريضاً كانت الدراسة الخلوية إيجابية لدى قسم منهم، وكانت النتائج إيجابية عند 12مريضاً وبنسبة48%.

وقد تم اعتماد الـــVATS كوسيلة تشخيصية عند 9مرضى، وكانت الإيجابية 100%، ولا يمكن هنا المقارنة بالنتائج العالمية نظراً إلى صغر حجم العينة، ويعود هذا غالباً إلى أن الإجراء يحتاج إلى تخدير عام وما يحمله هذا الإجراء من خطورة عند مريض ورمي في مرحلة متقدمة.

وهنا لابد من التنويه بمعالجة 41 حالة وتدبيرها كانصباب جنب ورمي دون تأكيد التشخيص نسيجياً، وإنما بالاعتماد على وجود انصباب جنب نتحي لمفاوي غزير ناكس عند مريض مصاب بورم بدئي مع سوء حالة عامة وانخفاض نسبة البقيا المتوقعة، ولا سيما أن إثبات التشخيص يحتاج إلى تخدير عام من أجل إجراء الـــVATS مع ما يحمله هذا الإجراء من خطورة عالية جداً عند هؤلاء المرضى.

درس منشأ الورم البدئي عند الذكور والإناث بشكل منفصل، حيث لوحظ شيوع سرطان الثدي كورم بدئي عند الإناث وسرطان الرئة عند الذكور، وفيما يأتي جداول تبيّن منشأ الورم البدئي(جدول رقم 1 ،2 ،3)

جدول(1) يبيّن منشأ الورم البدئي عند الجنسين -

منشا الورم البدئي	عدد الحالات	النسبة المئوية %	Original tumor
رئة	38	38.7	Lung
ثدي	30	30.6	Breast
لمفوما	11	11.2	Lymphoma
جهاز هضمي	5	5.1	Alimentary tract
رحم ومبيض	5	5.1	Uterus & ovary
ساركوما	3	3	Sarcoma
ميزوتليوما	3	3	Mesothelioma
ابيضاض دم	1	1	Leukemia
درق	1	1	Thyroid
كلية	1	1	kidney

جدول(2) يبّين منشأ الورم البدئي عند الإناث

منشأ الورم البدئي	عدد الحالات	النسبة المئوية %	Original tumor
ثدي	30	56.6	Breast
رئة	10	18.8	Lung
رحم ومبيض	5	9.4	Uterus & ovary
لمفوما	4	7.5	Lymphoma
جهاز هضمي	1	1.8	Alimentary tract
ساركوما	1	1.8	Sarcoma
درق	1	1.8	Thyroid
كلية	1	1.8	kidney

جدول(3) يبّين منشأ الورم البدئي عند الذكور

منشأ الورم البدئي	عدد الحالات	النسبة المئوية %	Original tumor
رئة	28	62.2	Lung
لمفوما	7	15.5	Lymphoma
جهاز هضمي	4	8.8	Alimentary tract
ميزوتليوما	3	6.6	Mesothelioma
ساركوما	2	4.2	Sarcoma
ابيضاض دم	1	2.2	Leukemia

التدبير: اعتمدت عدة طرائق لتدبير انصبابات الجنب الورمية، وغالباً ما كانت حالة المريض وطبيعة الورم البدئي تتحكم بنوعية الإجراء. ويعتمد المبدأ في الإجراءات كلّها على إفراغ السائل بأكمله، ثم حقن المادة المصلبة (المسببة للإيثاق).

في أغلب الحالات أجريت بزول متكررة بمدد قصيرة من أجل أخذ فكرة مبدئية عن حالة الرئة ومدى قابليتها للانتشار، واستبعاد الحالات التي تكون الرئة فيها منكمشة. ويمكن تقسيم الإجراءات العلاجية إلى نوعين:

1. تفجير الصدر بتخدير موضعي، ثم حقن المادة (تالك، بليومايسين).
2. VATS تحت التخدير العام، ثم حقن التالك على شكل بودرة.

الطريقة الأولى: تفجير الصدر و حقن المادة

أجري تفجير الصدر بتخدير موضعي عند 82مريضاً مع مراقبة يومية لنتاج المفجر وعند تناقص النتاج عن 200مل/24سا كانت تحقن المادة المصلبة مباشرة، وفي حال عدم تناقص حجم السائل الصادر كنا ننتظر 3-7أيام (4)، ومن ثم يجرى الإيثاق بغض النظر عن حجم الصادر، وقد استخدمت مادتان فقط:

1. التالك على شكل Slurry: استخدمت هذه المادة عند 52مريضاً، 48منهم أجري التفجير تحت التخدير الموضعي ،و4مرضى مجرى لهم VATS، ولم يتم التشخيص في أثناء الجراحة، لذلك أجري لهم إيثاق متأخر.

يحضر المعلق بمزج نحو 5-10ملغ من التالك مع 100مل سيروم فيزيولوجي، ويحقن عبر مفجر الصدر بشكل عقيم ويغلق المفجر عدة ساعات، ينصح المريض

خلالها بالتقلب على السرير في عدة وضعيات مما يساعد على انتشار المادة على كامل سطح الرئة، ثم يفتح المفجر ويراقب الصادر من جديد لتقييم النتائج.

تقيّم النتائج بتحسن الأعراض السريرية وانخفاض نتاج المفجر ،حيث يتم سحب المفجر عند انخفاض النتاج عن 100مل/24سا (سحب المفجر في بعض الحالات عندما قل عن 200مل/24سا) سحب المفجر عند المرضى المستجيبين للعلاج ما بين اليوم 3-7 من الإيثاق، وأعيد تقييم الانصباب سريرياً وشعاعياً بعد أسبوع، وبعد شهر، فكانت نسبة التحسن عند 43 مريضاً وبنسبة82.6%

2. البليومايسين Bleomycin sulphate: حقن البليومايسين عبر مفجر الصدر عند 15مريضاً وبجرعة 60وحدة (4حبابات 15وحدة بشكل بودرة) تحل في 60-70مل سيروم ملحي(5)، وتطبق معايير المراقبة نفسها والتحسن حصلت الاستجابة عند 11مريضاً وبنسبة73.3%

الطريقة الثانية: استخدام الـــVATS

انتقي 16 مريضاً مصابين بانصباب جنب ورمي لإجراء تنظير جنب علاجي أو تشخيصي أو تشخيصي علاجي، وهذا الإجراء يحتاج إلى تخدير عام مع خطورة تخديرية تختلف حسب حالة المريض لذلك، يجب اختيار المريض وتحضيره بدقة.

تتم العملية، وبعد خمص الرئة، بواسطة مدخلين تنظيريين ويستخدم التالك على شكل بودرة (7-10مغ)(6) وبواسطة محقنة خاصة، حيث يتم نثر البودرة بكل أنحاء الصدر المصاب على الجنبين الجدارية والحشوية.

استخدم هذا الإجراء عند 11مريضاً، قسم منهم مشخص سابقاً والقسم الآخر شخص في أثناء العمل الجراحي بإجراء دراسة تشريحية مرضية مجمدة سريعة frozen section، أما ما تبقى من مرضى وعددهم 5 فقد تم تدبير 4 منهم بإيثاق متأخر عبر مفجر الصدر بعد تأكيد التشخيص، فيما لم يجرَ شيء لمريض واحد بسبب عدم انتشار الرئة.

حدث التحسن عند 11 مريضاً وبنسبة 100% (جدول رقم 4)

جدول (4) يبيّن طرائق العلاج ونتائجها

	VATS مع حقن تالك بشكل بودرة	مفجر صدر مع حقن تالك بشكل Slurry	مفجر صدر مع حقن بليومايسين
عدد المرضى	11	52	15
النتائج (نسبة التحسن %)	100	82.6	73.3

هناك 20 مريضاً أجري لهم تفجير صدر ولم يجرَ لهم إيثاق، إما بسبب عدم انتشار الرئة أو بسبب النتاج العالي جداً للمفجر.

المناقشة:

إن تدبير انصباب الجنب الورمي بمختلف الطرائق يهدف إلى تخفيف معاناة المريض، ولابد من إجراء تقاطع بين نتائج دراستنا وبين الدراسات العالمية لمعرفة النقاط السلبية والإيجابية والوصول إلى بروتوكول واضح لمقاربة هذه الحالات.

فمن الناحية التشخيصية نلاحظ أنه عولج عدد من المرضى دون إثبات نسيجي، وهذا مبرر سريرياً ولكنه غير مبرر أكاديمياً على الأقل ببعض الحالات، حيث تتفوق المراكز العالمية في كيفية تحضير المريض للعمل الجراحي والعناية به بعد العمل الجراحي، مما يرفع نسبة

المرضى المرشحين لإجراء الـــVATS بقصد التشخيص أو العلاج.

من الواضح تفوق الـــVATS كإجراء تشخيصي على الدراسة الخلوية وخزعة الجنب غير الموجهة (جدول رقم 5)

جدول (5) يبّين النسبة المئوية لإيجابية الدراسة التشريحية المرضية عالمياً وفي دراستنا

	تحري خلايا ورمية في سائل الجنب	خزعة جنب غير موجهة	VATS
الدراسات العالمية %(2)	62	44	95
دراستنا %	51.4	48	100

أمَّا عن منشأ الورم البدئي، فبعد دراسة منشأ الورم عند الذكور والإناث درس المنشأعند الجنسين معاً للمقارنة بإحدى الدراسات العالمية المجراة على 2230 مريضاً، حيث نلاحظ تقارب النسب بين دراستنا وهذه الدراسة الكبيرة.(جدول رقم 6)

جدول رقم 6 يبيّن نسب توزع المصدر البدئي للورم عند 2230 مريضاً (1)

عدد المرضى	النسبة المئوية	مصدر الورم
790	35.4	رئة
722	32.4	ثدي
177	7.9	السبيل الهضمي
134	0.6	السبيل التناسلي
130	5.8	لمفوما
77	3.5	السبيل البولي
200	9	غير معروف

أمَّا عن تدبير الانصباب الورمي فإن المبدأ واحد في كل المراكز العالميةعلى الرغم من اختلاف الطرائق والمواد المستخدمة، فكل الطرائق تعتمد على إفراغ السائل بأكمله، والتأكد من انتشار الرئة، ثم حقن المواد المصلبة، الغاية تلطيفية في الأحوال جميعهم

وبمقارنة الطرائق والمواد المستخدمة ونتائجها في دراستنا بالدراسات العالمية نلاحظ ما يأتي:

1. اعتمدت الطريقة الأسهل والأسرع والأوفر اقتصادياً والأقل خطورة على المريض عند عينة كبيرة من دراستنا، وهذه الطريقة هي تفجير الصدر بالتخدير الموضعي وحقن التالك زهيد الثمن عبر مفجر الصدر، وفي نهاية الفقرة سنعرض جدولاً لبعض الدراسات العالمية ونتائجها لمقارنتها بنتائج دراستنا.
2. استخدمت مادة البليومايسين بنسبة أقل، ويعود ذلك إلى غلاء هذه المادة وتوفر بديل زهيد الثمن (التالك)، وبنتائج قد تكون أفضل سواء في دراستنا أوفي بعض الدراسات العالمية.
3. يعدُّ استخدام الـــVATS تطوراً نوعياً بهذا المجال، سواء من الناحية التشخيصية أو العلاجية، فتحسنت النتائج بشكل ملحوظ، وهنا نشير إلى صغر العينة المعالجة بالـــVATS ،وهذا يعود كما ذكرنا سابقاً، إلى أن هذا الإجراء يحتاج إلى تخدير عام عند مريض غالباً ما تكون حالتة العامة سيئة .

ونشير هنا أن معظم الدراسات العالمية ركزت على دراسة طريقة واحدة أو المقارنة بين استخدام مادتين للإيثاق أو استخدام طريقتين لمقارنتها، ولكن حاولنا في دراستنا سرد الطرائق والمواد المستخدمة في مركزنا كلّها.(جدول رقم 6)

جدول(6) يقارن نتائج دراستنا ببعض النتائج العالمية

الدراسة	عدد حالات الدراسة	تالك Slurry	بودرة تالك VATS	بليومايسين	تتراسيكلين
Hartman DL, et al (8)	134		%97	%64	
Martines – Moragon et al (9)	62			%64	%52
Noppen M, et al (9)	26	%79		%75	
دراستنا المحلية	98	%82.6	%90	%73.3	

نلاحظ أنه لم تستخدم بعض المواد المستخدمة عالمياً كالتتراسيكلين، وهذا يعود الى عدم توفر هذه المادة محلياً وغلاء ثمنها ووجود دراسات كثيرة تناولتها لم تظهر تفوقاً بالنتائج عن بقية المواد.

لا بد من التنويه بأننا لم نشاهد اختلاطات مهمة ناجمة عن إيثاق الجنب، رغم أن الدراسات العالمية قد ذكرت بعض الاختلاطات النادرة بسبب حقن التالك، وهي حدوث قصور تنفسي حاد لم تفسر آليته بشكل واضح.

أمَّا المرضى الذين لم يستفيدوا من تجربة إيثاق الجنب، فإما أن يتخرجوا من المشفى مع مفجر جوال، أو يسحب المفجر، ونلجأ إلى بزل الجنب عند الضرورة.

تكمن المشكلة الحقيقية عند المرضى الذين لديهم رئة منكمشة أو منحبسة trapped lung حيث أجري عمل جراحيفي بعض المراكز العالمية بفتح الصدر وتقشير الرئة والجنب، غير أننا لم نلجأ إلى هذا الإجراء في مركزنا نظراً إلى خطورة العالية عند مريض ورمي في مرحلة متقدمة، وقد استخدمت خيارات تلطيفية عديدة من بينها الشنت الجنبي البيريتواني (7)

الخلاصة:

يعدُّ انصباب الجنب الورمي نهاية سيئة لمريض عانى سابقاً من الإصابة الورمية البدئية لينتقل إلى معاناة جديدة أكبر وأخطر سواء من الناحية الإنذارية، باعتبار هذا الانصباب مرحلة متقدمة جداً مع معدل بقيا مخيب للآمال، أو من الناحية السريرية حيث توجد أعراض تنفسية معيقة، وعلى رأسها الزلة الشديدة.

وهنا تأتي أهمية المقاربة الصحيحة لهذه الإصابات وبأقل رض ممكن. وباستعراض النتائج السابقة والدراسات العالمية نلاحظ وجود عدد كبير من الخيارات يجب اختيار المناسب منها لكل حالة على حدة. ولابدَّ من التنويه مجدداً أن تفجير الصدر وحقن مادة التالك على شكل معلق slurry يبقى الإجراء الأكثر استخداماً، لأنه يُجرى دون تخدير عام وغير مكلف مادياً.

كما ينبغي تأكيد على الدور المهم للـــVATS في تدبير هذه الحالات تشخيصياً وعلاجياً، فقد ارتفعت نسبة الحالات المشخصة فوق 97% ونتائج العلاج فوق 90%، ونحاول في مركزنا زيادة عدد الحالات المرشحة لهذا الإجراء بانتقاء الحالات المقبولة سريرياً والتي تتحمل التخدير العام بأقل خطورة ممكنة والتي يـــُتوقع لها معدل بقيا أطول، خصوصاً مرضى سرطان الثدي عند وجود خيارات علاجية جديدة ومتطورة.

References

(1)Paula A. Ugalde, W.Fred Benett and Jean Deslauriers ,malignant pleural effusions, Person's Thoracic and Esophageal Surgery,Pheldelphia,Chirchil and Livenstone, 3rd edition, 2008,p:1137-46

(2)Steven A.Sahn,malignant pleural effusions, Thomas. W. Shields.et al,General thoracic surgery,Lippincott wiliams @ wilkins, Generd Thoracic Surgery, 5thedition , 2005,Volume One 1, / Page 795 -80

(3)Todd L.Demmy and chukwuere Nwogn, malignant pleural and pericardial effusions, Sabiston and Spencer, Surgery of the Chest, Elsevier and Saunders, 7th Edition, 2005, P:447- 463

(4)Alex G.little, The management of pleural space problems, Franco Putnam, Advanced Therapy in Thoracic Surgery, B.C. decker Inc,2th edition , 2005,P:205-214

(5)V.B. Antony, R. Loddenkemper, P. Astoul, C. Boutin, P. Goldstraw, J. Hott, F. Rodriguez Panadero and S.A. Sahn . Management of malignant pleural effusions. Eur Respir J 2001; 18:402-419

(6)Steffen Kolschmann, Arndt Ballin, MD and Adrian Gillissen, MD, PhD , Clinical Efficacy and Safety of Thoracoscopic Talc Pleurodesis in Malignant Pleural Effusions, *Chest sep 2005;128*:1431-1435.

(7)Carol Tan, Artyom Sedrakyan, John Browne, Simon Swift, Tom Treasure. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion. Eur J Cardiothorac Surg 2006;29:829-838.

(8) Hartman Dl., et al., Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. J Thorac Cardiovasc Surg 105:743-747, 1993.

(9) Martinez-Moragon E, et al., Malignant pleural effiusion: Prognostic factors for survival and response pleural effiusion: Prognostic factors for survival and reponse to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. Respiration 56:108-113, 1998.

(10) Nooppen M, et al., A prospectie , randomized study comparing the efficacy of talc sturry and bleomycin in the treatment of malignant pleural effusions. Acta Clin Belg 52:258-262, 1997.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2010/4/25.

تاريخ قبوله للنشر 2010/7/19.