

التقييم الشعاعي لتأثير التطبيق الموضعي للسيمفاساتين في تحسين شفاء كسور الفك السفلي

طالب الدراسات العليا: أحمد البصال كلية طب الأسنان-جامعة دمشق
إشراف أ.د. منير حرفوش

المخلص

خلفية البحث: تعتبر كسور الفك السفلي من إصابات الوجه الشائعة، وعلاجها هو أحد أكثر أنواع العلاجات شيوعاً التي تقدمها جراحة الفم والوجه والفكين. وردت تقارير حول عقار السيمفاساتين مفادها أنه يحسن من نشاط الخلايا بانية العظم، ويثبط من نشاط الخلايا ناقضة العظم، ويدعم تمايز الخلايا البانية للعظام الناتجة عن بروتين تخلق العظام. يُستخدم دواء السيمفاساتين على نطاق واسع لخفض الكوليسترول حيث إنه يثبط مختزلة هيدروكسي ميثيل جلوتاريل تميم الإنزيم أ الكبدية وهو إنزيم يحد من المعدل في مسار الميفالونات ويُحفز التعبير الجيني للبروتين المخلق للعظم -2 وبالتالي يعزز إصلاح العظم. **هدف البحث:** إن هدف هذه الدراسة هو تقييم تأثير السيمفاساتين على الشفاء العظمي في كسور الفك السفلي باستخدام التصوير الشعاعي.

المواد والطرق: اشتمل هذا البحث على أربعاً وعشرون مشاركاً لديهم كسور في ارتفاق الذقن أو نظير الارتفاق، وتم فصلهم بشكل عشوائي إلى مجموعتين متساويتين. تلقت مجموعة الدراسة صفائح صغيرة وبراغي بالإضافة إلى التطبيق الموضعي للسيمفاساتين على خط الكسر بينما تلقت المجموعة الشاهدة نفس الصفائح العظمية والبراغي لكن من دون تطبيق السيمفاساتين، وتم استدعاء المرضى بعد أسبوع وبعد شهرين وبعد أربع أشهر من العمل الجراحي للتقييم الشعاعي عبر المنظر التاجي للتصوير الشعاعي المقطعي المحوسب مخروطي الحزمة. **النتائج:** كانت درجات الشفاء الشعاعي للعظم أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة الدراسة بعد أربع أشهر مقارنة بالمجموعة الشاهدة بينما لم يكن هناك فروق من الناحية الإحصائية بعد شهرين بين المجموعتين.

الاستنتاج: يمكن الاستنتاج أن التطبيق المباشر للسيمفاستاتين على خطوط الكسر قد يعزز الشفاء العظمي في كسور الفك السفلي.

الكلمات المفتاحية: السيمفاستاتين، كسور الفك السفلي، الشفاء العظمي، البروتين المخلق للعظم-2، التصوير الشعاعي المقطعي المحوسب مخروطي الحزمة.

Radiological evaluation the effectiveness of topical application of simvastatin in improving the healing of mandibular fractures

Abstract

Background: Mandibular fractures are common facial traumas, and treatment is one of the most frequent types of therapy given by oral and maxillofacial surgery. Simvastatin has been reported to increase osteoblastic activity, suppress osteoclastic activity, and promote bone morphogenetic protein-induced osteoblast differentiation.

Simvastatin, a widely used cholesterol-lowering medication that suppresses hepatic hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase, the rate-limiting enzyme in the mevalonate pathway, stimulates BMP-2 gene expression and therefore promotes bone repair.

Purpose: The aim of this study is to assess the influence of simvastatin on bone healing in mandibular fractures using radiography.

Material and methods: This research included twenty-four participants with symphyseal and parasymphyseal fractures. They were randomly separated into two equal groups. The study group received two titanium miniplates and screws, as well as a local application of simvastatin on the fracture line, whereas the control group received the same bone plates and screws but without the simvastatin application.

The patients were recalled after 1 week, 2 and 4 months after surgery for radiographic assessment via coronal view of CBCT.

Results: radiographic degrees of bone healing were significantly higher for the study group after 4 months compared with the control group, while there was no statistically significant difference after 2 months between the two groups.

Conclusion: It can be concluded that direct application of simvastatin on the fracture lines may enhance bone healing in mandibular fractures.

Keywords: Simvastatin, Mandibular fractures, bone healing, BMP-2, CBCT.

1-المقدمة:

تشمل كسور الفك السفلي معظم الإصابات وتُعالج من قبل جراح الفم والوجه والفكين [1]. على الرغم من أن الأسباب الرئيسية لكسور الفك السفلي هي حوادث الطرق والعنف، فإن العلاقة بين هذه الأسباب تختلف من بلد إلى آخر [2].

إن أهداف إصلاح كسور الفك السفلي هي إعادة تأسيس إطباق مستقر وإعادة تأهيل مجال ملائم من الحركة واستعادة شكل الوجه وقوس الفك السفلي واستعادة وظيفة خالية من الألم وتجنب الاضطرابات الداخلية للمفصل الفكي الصدغي وتجنب اضطرابات نمو الفك السفلي [3].

يشمل التئام الكسور بشكل عام عمليات معقدة من تكاثر الخلايا والأنسجة والهجرة والتمايز. تعتبر عوامل النمو والسيتوكينات الالتهابية ومضادات الأكسدة وخلايا بانيات وكاسرات العظم والهرمونات والأحماض الأمينية والعناصر الغذائية التي لا تُحصى عوامل رئيسية في العمليات المعقدة لشفاء الكسور. إن إمدادات الدم الكافية حتمية لشفاء الكسور وبالتالي فإن أي شيء يقلل من تدفق الدم مثل التدخين أو ضعف الدورة الدموية يؤدي إلى إبطاء عملية الشفاء، وكذلك الرضوض الناتجة عن الكسور نفسها تسبب انفجاراً كيميائياً حيوياً من الجذور الحرة مسببة إجهاد تأكسدي يمكن أن يتغلب على مضادات الأكسدة الموجودة في الجسم. يعتبر تولد الأوعية الدموية خطوة حاسمة في شفاء الكسر عن طريق تكوين أوعية دموية جديدة تؤدي إلى تحسين تدفق الدم في موقع العيب. لدى عامل النمو الوعائي البطاني (VEGF) قوة دافعة وراء الخلايا البطانية. يوجد مستقبل-2 (VEGF receptor-2) في الخلايا البطانية ومسؤول عن تشكيل أوعية دموية جديدة التي تعتبر أساسية لنجاح شفاء الكسور [4].

إن ترميم الكسور يلخص مسار التطور الجنيني الطبيعي مع مشاركة متتاسقة من أنواع متعددة من الخلايا التي تنشأ من القشرة والسماق والأنسجة الرخوة المحيطة ونقي العظام [5, 6]. إن تطوير المضافات الجراحية المنشطة حيوياً لتنظيم الالتهاب وزيادة سرعة عملية الشفاء هي واحدة من أكبر التحديات في البحوث السريرية وقد تم تطوير مواد وتقنيات مختلفة لتحسين عملية شفاء العظم [7].

وجد Rasubala وآخرون [8] أن البروتين المُخلق للعظم -2 شارك في جميع مراحل شفاء الكسور ولعب دوراً هاماً في تمايز الخلايا الغضروفية وبانيات العظم أثناء التعظم داخل الغشاء. يبدو أن الاستخدام العلاجي للبروتين المُخلق للعظم -2 في ترميم الكسور يؤدي إلى تحسين معدل شفاء الكسور [9].

السيفاستاتين:

من بين عقاقير الستاتين، تمت دراسة عقار السيفاستاتين مطولاً، وهو يتمتع بآثار متعددة، ولأن الميفالونات، والتي هي نتيجة تفاعل بيتا هيدروكسي بيتا ميثيل غلوتاريل ومختزلة تميم الإنزيم A، هي طليعة الكوليسترول وبعض خلطات الايزوبرينات غير الستيرويدية الأخرى، فإن تعطيل هذا المحفز الأساسي يمكن أن يكون له آثار متعددة المظاهر. سيفاستاتين هو نظير ميثيل لوفاستاتين، ويتم تحضيره من تخمر الرشاشية الأرضية ويكون في شكل مسحوق بلوري أبيض لا مسترطب غير قابل للانحلال في الماء لكنه شديد الانحلال في الكلوروفورم والميثانول والكحول. يتراوح امتصاص الجرعة المأخوذة من عقاقير الستاتين بين 40 و75 بالمئة، وجميعها يمتصها الكبد بنسبة عالية من المرور الأولي ويتم طرح معظم الجرعة الممتصة في الصفراء، كما يتم طرح 5 إلى 20% منها في البول. يُعطى السيفاستاتين عموماً عن طريق الفم بجرعة 20 إلى 40 ملغ يومياً، وتبلغ الجرعة السمية منه 160 ملغ [10].

تقلل عقاقير الستاتين من تشكل ناقضة العظم عن طريق الموت المُبرمج، وقد أظهرت دراسة أجريت على البشر انخفاضاً في عدد حالات الكسور العظمية بعد العلاج بعقار الستاتين [11].

الستاتينات هي أدوية خافضة للشحوم وتُعطى على نحو روتيني في معالجة فرط شحوم الدم [12,13]. تبين للعلماء في آخر عقدين أن للستاتينات آليات أخرى قد تتفع في تجدد العظم

[14]. تزيد الستاتينات أليفة الشحم مثل السيفاستاتين من تكون العظم بتعزيز تمايز الخلايا

المتعلقة باللحمة المتوسطة إلى بانيات العظم ورفع تنظيم البروتين المُخلق للعظم -2 (BMP-

2) وتخفيض تنظيم الموت المُبرمج لبانيات العظم. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تخفض

الستاتينات من ارتشاف (امتصاص) العظم بتنشيط تمايز ناقضة العظم ونشاطها [15]، وبذلك

يُقترح أن الستاتينات مثل السيفاستاتين عقار ذو عمل مزدوج [13]. بالرغم من أن

السيفاستاتين ليس جيلاً جديداً من عائلة الستاتين، فهو الفرد الذي أُجري عليه أكبر عدد من

الأبحاث من عائلة الستاتين في حق بحوث العظم وخصوصاً على النماذج الحيوانية [16,17]. أقدمت دراسات عدة على تحليل دور الاستخدام الموضعي لعقار السيمفاستاتين على عملية إعادة توليد العظم، وقد أجريت معظم تلك الدراسات على حيوانات مثل جردان ويستز وأرانب نيوزيلندا البيضاء والفئران وغيرها [11, 18-20].

كانت نتائج جميع الاختبارات تقريباً إيجابية ليس فقط داخل الفم بل أيضاً في مناطق خارج الفم مثل التشوهات القحفية وكسور عظم الفخذ. كما تم إجراء بعض التجارب على البشر لمعالجة التشوهات حول السنية [21]، وأفات كيسية محيطة بالذروة [22]، وأسناخ الضواحك التي تم خلعها [23]، وهشاشة العظام لدى النساء [24]، وتم إجراء بعض الدراسات في المخبر لمعرفة آلية العمل بالضبط [10, 25, 26]. قارن وونغ ورباي تأثيرات كل من الـ BMP والسيمفاستاتين على الشفاء العظمي ووجدوا أن الدورة الزمنية للشفاء المُحفر من الستاتينات كانت مُشابه لتلك المُحفرة من الـ BMP [27].

الآثار الوقائية للسيمفاستاتين على بانيات العظم:

يقوم السيمفاستاتين المعتمد على الجرعة بحماية بانيات العظم من الاستماتة (الموت الخلوي المبرمج) من خلال سبيل إشارات $TGF\beta/Smad3$ حيث تنشط $TGF\beta$ النمط الثاني من المستقبلات ويؤدي ذلك إلى تنشيط المستقبلات من النمط الأول، وبذلك تنشط سفرة $TGF\beta$ كيناز النمط I الشبيه بالمستقبلات $Smad3$. تخفض $Smad3$ من استماتة بانيات العظم بتثبيط تحول بانيات العظم إلى خلايا عظمية ومن ثم استماتتها وزيادة تعبير $Smad3$ يزداد نشاط ALP وإنتاج القالب وتمعدن بانيات العظم [28]. كآلية أخرى، يعمل السيمفاستاتين على سبيل الميفالونات لتخفيض برنلة البروتينات الرابطة لـ GTP (منظمات أساسية لسبل إشارات معدلة بالمستقبلات)، والتي توقف الموت الخلوي المبرمج لبانيات العظم [29].

دور السيمفاستاتين في تمايز ناقضات (كاسرات) العظم ونشاطها:

ينخرط الأوستيوبروتيجرين OPG/منشط مستقبل العامل النووي كابا-b الربطة RANK/RANKL سبيل الإشارات في تثبيط تخلق ناقضات العظم المحرصة من قبل الستاتينات. تزيد السيمفاستاتين من تعبير mRNA OPG وتخفف من تعبير RANKL mRNA وتوقف تمايز ناقضات العظم المحرصة من قبل RANKL. إن تنشيط NF-kB مهم

في تشكيل ناقضات العظم ويُثبَط تمايز ناقضات العظم بواسطة OPG التي ترتبط بـ RANKL وذلك تمنع تفاعلها مع RANK. يثبَط السيمفاساتين تنشيط NF- κ B المحرض من قبل RANKL في الخلايا الطليعة كاسرة العظم من خلال كبت فسفرة I κ B α (مُثبَط κ B) وتدرِك I κ B α ونشاط كيناز I κ B α وبالتالي يمنع تشكل ناقضات العظم [30].

لمستقبل الأستروجين (ER) دور أساسي في تثبيط تخلق ناقضات العظم من خلال آليات تعتمد على ER التي تؤثر على نظام OPG/RANKL/RANK، وتثبَط الأستروجينات تخلق ناقضات العظم بتخفيض RANKL وزيادة OPG. يُنظَم تعبير ER بالسستاتينات حيث تزيد السيمفاساتين استناداً إلى الجرعة من مستوى بروتين ER α بتخفيض FFP وهو عبارة عن منشط انتساخي للـ ER، وأخيراً يعمل السيمفاساتين على سبيل الميفالونات لتخفيض برنلة البروتينات المرتبطة بـ GTP مما يفيد نشاط ناقضات العظم [29].

الحاملات (carriers):

يعتمد الاستخدام الناجح للسيمفاساتين لتعزيز تكون العظام في الأحياء (في الجسم الحي) على التركيز الموضعي وكان هناك جهود مستمرة للعثور على نظام تسليم (إيصال) ملائم [31]. هناك عدد من الفوائد للحامل الملائم وتتضمن تمركز وتثبيت الجزيء في موقع التطبيق وبالتالي الحد من جرعة التحميل وإعطاء قالب لارتشاح الخلايا المتعلقة باللحمة المتوسطة وركيزة لنمو الخلايا والتمايز. كما يمكن أن يساعد الحامل في تحديد شكل العظم الجديد الناتج وللحامل الأمثل نسبة تدرِك لا تثبَط نمو العظام وتمنع تشكل النسيج الليفي أو التمحفظ الليفي للحامل. الإسفنج الجيلاتيني متوافق حيوياً وقابل للامتصاص حيوياً ويتكيف بسهولة مع شكل التشوهات بسبب شكله الشبيه بالإسفنج [32]. يسمح التطبيق الموضعي للسيمفاساتين من خلال حاملات مختلفة وتحديداً السقالات أن يكون العقار متاح حيوياً لفترة طويلة ويفرز تدريجياً من السقالة، وبهذه التقنية يمكن تخفيض الجرعة الإجمالية المطلوبة في الالتئام إلى حدٍ كبير [33].

2-هدف البحث: يهدف هذا البحث إلى دراسة تأثير التطبيق الموضعي للسيمفاساتين في تحسين الشفاء العظمي لكسور الفك السفلي بعد رد الكسر وتثبيتته باستخدام الصفائح والبراغي من خلال المراقبة الشعاعية لفترة أربع أشهر.

3-المواد والطرائق:

شملت عينة الدراسة 24 مريضاً ومريضة حيث أجريت هذه الدراسة في مشفى المواساة الجامعي جامعة دمشق - جراحة الفم والفكين، وهي دراسة سريرية مقارنة مضبوطة مُعشاة. تم توزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعتين: مجموعة الدراسة والمجموعة الشاهدة، وتألفت كل مجموعة من 12 مريض: مجموعة الدراسة تم تطبيق السيمفاساتين موضعياً محمولاً على اسفنج جيلاتيني قابل للامتصاص على خط الكسر بعد رد الكسر ووضع الصفائح والبراغي لتثبيتته بينما في المجموعة الشاهدة تم وضع الإسفنج الجيلاتيني القابل للامتصاص فقط على خط الكسر أيضاً بعد رد الكسر وتثبيتته بالصفائح والبراغي. بعد إطلاع المرضى على هدف البحث بشكل مكتوب وشفهي تم أخذ الموافقة الخطية من المرضى المشاركين في البحث. شروط التضمين: (1) عمر المرضى بين 18-59 سنة وكلا الجنسين مشمول ضمن الدراسة، (2) مرضى لديهم كسور فك سفلي تتضمن كسر ارتفاق الذقن أو كسر نظير الارتفاق وتتطلب رد مفتوح وتثبيت داخلي، (3) المدة بين حدوث الكسر والتداخل الجراحي ألا تتجاوز الأسبوع.

شروط الاستبعاد: (1) مرضى لديهم أمراض جهازية قد تؤثر على الشفاء العظمي، (2) مرضى لديهم إنتان في خط الكسر أو كسر مَرَضِي أو كسر في فك أورد، (4) المرضى الذين يتناولون دواء السيمفاساتين جهازياً.

طريقة تحضير السيمفاساتين وفقاً لدراسة [34] Degala et al و Chauhan et al

[35]: تم طحن حبة دواء السيمفاساتين 10 ملغ وتوزيعها في سيروم ملحي 0,9% بعدها تم خلط هذا المحلول مع اسفنج جيلاتيني قابل للامتصاص حيث انه يعمل كحامل لمادة السيمفاساتين وتم اختيار عيار 10 ملغ من دواء السيمفاساتين بناءً على مراجعة الدراسات السابقة.

مراحل العمل الجراحي وتطبيق السيفاستاتين موضعياً:

بعد التخدير العام للمريض والتثبيت الأنفي الرغامي تم تطهير الحفرة الفموية والمنطقة الجذبية حول الفموية والجروح إذا ما وجدت لاعتبارها مدخلاً جراحياً ومن ثم غُطّي المريض بالشانات المعقمة مع ترك منطقة العمل الجراحي مكشوفة، وتم التثبيت بين الفكي بتثبيت أقواس إيريك في الفك العلوي والسفلي. في حالات الشق داخل الفم تم إجراء التخدير الموضعي في الميزاب الدهليزي لتخفيف النزف الناتج عن المدخل الجراحي بعدها تم إجراء الشق الجراحي في الميزاب الدهليزي للفك السفلي بمستوى يبعد 5-10 ملم عن الملتقى اللثوي المخاطي حيث أن الشق امتد بالطول المناسب ليُكشف خط الكسر بالكامل ثم تأتي مرحلة تحضير حواف الكسر و رد الكسر وتثبيته بالصفائح الصغيرة 2 ملم والبراغي حيث تم وضع صفيحة علوية أسفل جذور الأسنان السفلية و صفيحة سفلية أسفل من سابقتها على طول الحافة السفلية للفك السفلي بعدها تم تطبيق السيفاستاتين المحمول على جيلتين قابل للامتصاص على خط الكسر ومن ثم تمت خياطة الشق الجراحي على طبقات حيث تمت خياطة الطبقة العضلية أولاً (العضلة الذقنية) ثم خياطة الطبقة المخاطية وتم وضع ضماد ضاغط وترك التثبيت بين الفكي لمدة أسبوع. في حال وجود جرح في منطقة الذقن ناتج عن الأذية تم اعتباره مدخلاً جراحياً (مدخل خارج فموي) للوصول لمنطقة الكسر حيث تم التسليخ على طبقات ليُكشف الكسر ومن ثم يُطبق السيفاستاتين بعد الرد بالصفائح والبراغي وبعد ذلك تمت الخياطة على طبقات (طبقة العضلة المبطة وتحت الجلد والجلد) وتمت إزالة الخيوط الجراحية بعد أسبوع من العمل الجراحي.

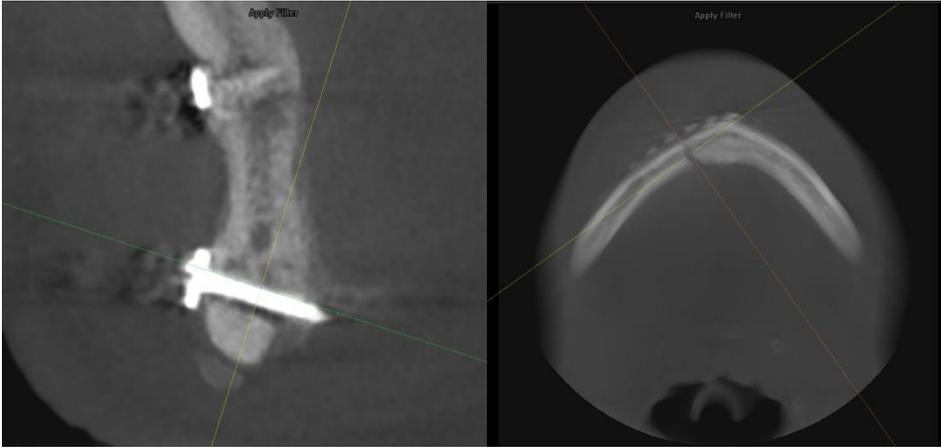
المتابعة الشعاعية للشفاء العظمي:

تم تقييم شفاء خط الكسر شعاعياً باستخدام المقطع التاجي في التصوير المقطعي المحوسب مخروطي الحزمة CBCT حيث تم إجراء ثلاث صور شعاعية حيث كانت الصور بعد أسبوع وبعد شهرين وبعد أربع أشهر وتم إجراء توحيد قياسي (standardization) للصور الشعاعية قبل البدء بدراستها وذلك لتفادي أية تغيرات قد تكون ناتجة عن تغير وضعية رأس المريض خلال التصوير وتم ذلك كما يلي:

في المستوى المحوري (Axial plane): تم تحديد سماكة المقطع بـ 10 ملم ثم تم توجيه

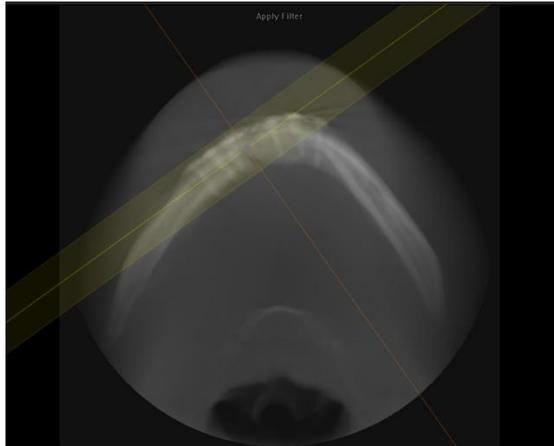
الصورة بحيث يمر المحور الشاقولي بشكل مواز تقريباً لخط الكسر وتم تثبيته عند كل مريض لمطابقته مع الصور التالية التي سوف تكون في أزمناة ذكرت سابقاً كما في الشكل (1).
في المستوى السهمي (sagittal plane): تم تحديد سماكة المقطع بـ 0.5 ملم ثم تم توجيه الصورة بحيث يمر المحور الأفقي موازياً لحافة أحد البراغي كما في الشكل (1).
وحددت سماكة المقطع التاجي بحيث تشمل كامل خط الكسر والعظم المجاور له كما في الشكل (2).

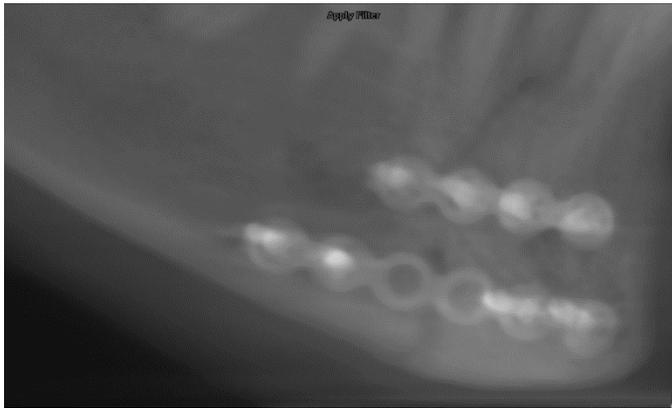
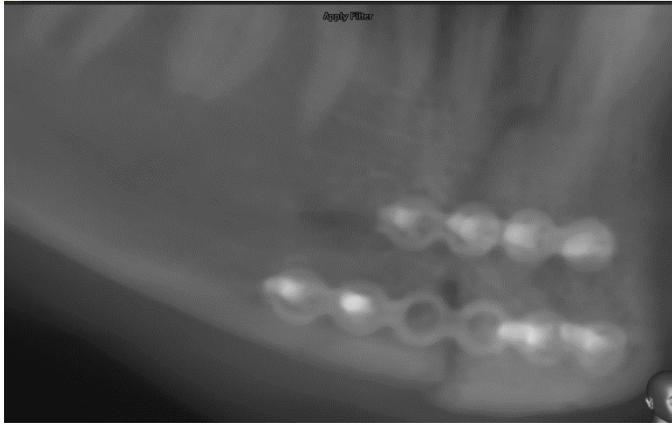
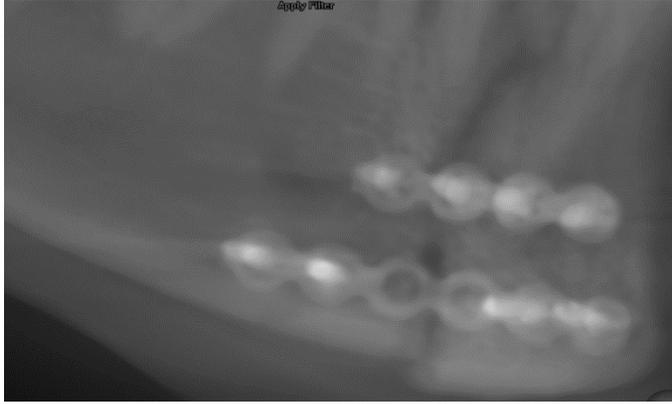
تم تقييم درجة شفاء الكسر اعتماداً على معيار كاواي وآخرون (kawai et al) [36] الدرجة من 1 إلى 4، ويُشير 1- خط الكسر لم يتغير، 2- حدث امتصاص في خط الكسر، 3- تكون العظم في خط الكسر، 4- التحام الكسر (انجبار الكسر). كما في الشكل (3) و (4).



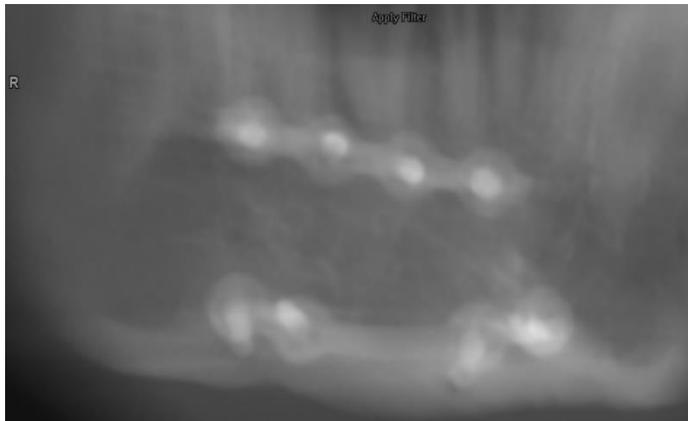
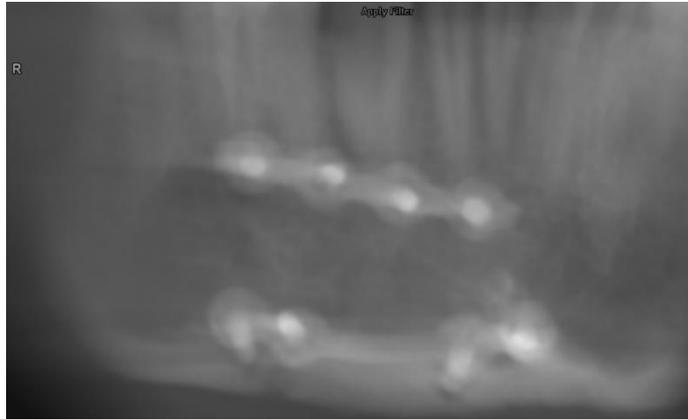
الشكل (1): يوضح توجيه المحاور على المقطع المحوري والسهمي.

الشكل (2): يوضح سماكة المقطع التاجي موضحاً على المقطع المحوري وتُظهر شمول خط الكسر والعظم المجاور.





الشكل (3): يوضح تقييم درجة شفاء كسر نظير الارتفاق شعاعياً (بعد أسبوع وبعد شهرين وأربع أشهر من العمل الجراحي) حيث انه لم يتم تطبيق السيمفاستاتين في هذه الحالة.

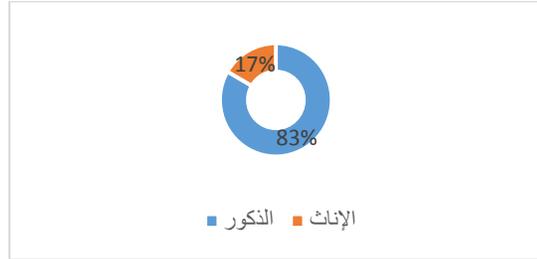


الشكل (4): يوضح تقييم درجة شفاء كسر نظير الارتفاق شعاعيا (بعد أسبوع وبعد شهرين وأربع أشهر من العمل الجراحي) حيث انه تم تطبيق السيمفاستاتين في هذه الحالة.

تم جمع البيانات وتسجيلها على برنامج Excel من شركة Microsoft. ومن ثم أُجريت الاختبارات الإحصائية باستخدام برنامج SPSS v.25 (IBM, USA) مع اعتماد مستوى الدلالة (0,05). تم استخدام اختبار Mann-Whitney U لدراسة الاختلاف في مشعر الشفاء العظمي بين مجموعتي الدراسة خلال كل من فترات المراقبة. كما استخدم اختبار Wilcoxon للرتب ذات الإشارة الجبرية لدراسة الاختلاف في درجات مشعر الشفاء العظمي بين فترتي المراقبة في كل من مجموعتي الدراسة.

4-النتائج:

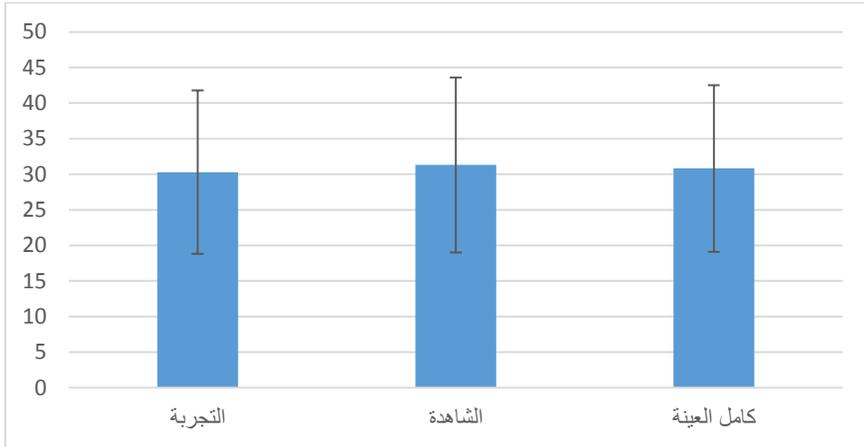
تألفت عينة البحث من 24 حالة كسر في الفك السفلي حيث تمت دراسة كسور ارتفاق الذقن ونظير الارتفاق فقط لـ 24 مريضاً (12 مريض لكل مجموعة) وكان توزع الذكور والإناث متساوٍ في كلا المجموعتين 10 ذكور و 2 إناث. وتراوحت أعمار المرضى في مجموعة التجربة بين 18 - 55 سنة بمتوسط حسابي 30.3 سنة، وفي المجموعة الشاهدة بين 18 - 54 سنة بمتوسط حسابي 31.3 سنة، وفي كامل العينة بين 18 - 55 سنة بمتوسط حسابي 30.8 سنة.



الشكل (5) نسبة الذكور والإناث في مرضى الدراسة.

المجموعة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
التجربة	30.3	11.5	18	55
الشاهدة	31.3	12.3	18	54
كامل العينة	30.8	11.7	18	55

جدول (1) الإحصاء الوصفي لعمر مرضى البحث.



مخطط (1) المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية لعمر مرضى البحث.

مُشعر درجة شفاء خط الكسر:

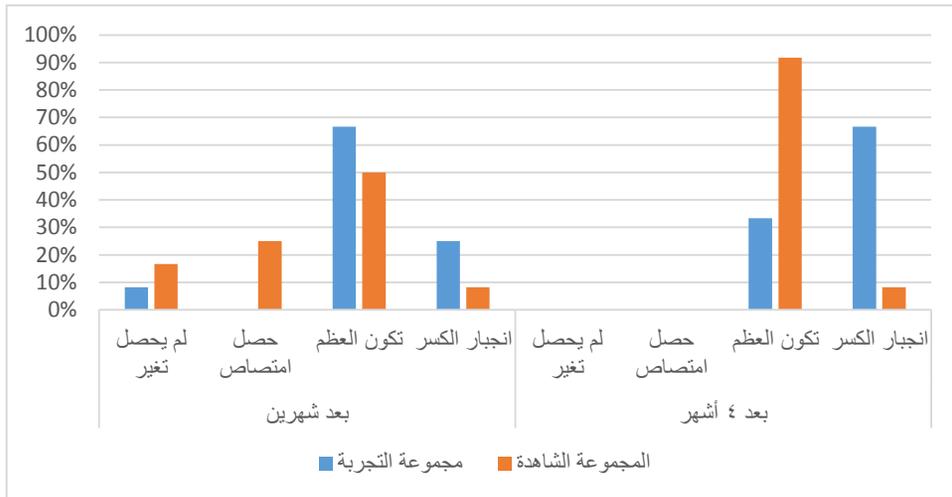
أظهرت النتائج أنه بعد شهرين من العمل الجراحي في مجموعة التجربة لم يحصل تغير في خط الكسر في 8.3% من الحالات وحصل تكون للعظم في 66.7% وانجبار (التحام) للكسر في 25%، وفي المجموعة الشاهدة لم يحصل تغير في خط الكسر في 16.7% من الحالات وحصل امتصاص في خط الكسر في 25% وتكون للعظم في 50% وانجبار للكسر في 8.3% دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائياً بين المجموعتين ($p = 0.114$).

وبعد 4 أشهر في مجموعة التجربة حصل تكون للعظم في 33.3% من الحالات وانجبار للكسر في 66.7% منها، وفي المجموعة الشاهدة حصل تكون للعظم في 91.7% وانجبار للكسر في 8.3%، وقد كانت درجات مُشعر الشفاء الشعاعي للعظم في مجموعة التجربة أكبر منها في المجموعة الشاهدة بفارق جوهري إحصائياً ($p = 0.014$).

كما كانت درجات مُشعر الشفاء بعد 4 أشهر من الجراحة أكبر بفارق جوهري إحصائياً منها بعد شهرين سواءً في مجموعة التجربة ($p = 0.020$) أو في المجموعة الشاهدة ($p = 0.038$).

p	المجموعة الشاهدة		مجموعة التجربة		مشعر الشفاء عند خط الكسر	الفترة الزمنية
	%	التكرار	%	التكرار		
0.114	16.7%	2	8.3%	1	لم يحصل تغير	بعد شهرين
	25%	3	0%	0	حصل امتصاص	
	50%	6	66.7%	8	تكون العظم	
	8.3%	1	25%	3	انجبار الكسر	
0.014	0%	0	0%	0	لم يحصل تغير	بعد 4 أشهر
	0%	0	0%	0	حصل امتصاص	
	91.7%	11	33.3%	4	تكون العظم	
	8.3%	1	66.7%	8	انجبار الكسر	
	0.038		0.020		p	

جدول (2) يبين التكرار والنسبة المئوية وقيمة مستوى الدلالة لمشعر درجات الشفاء الشعاعي



للعظم عند خط الكسر في مجموعتي الدراسة.

مخطط (2) يبين النسب المئوية لدرجات مشعر الشفاء الشعاعي للعظم في مجموعتي الدراسة بعد شهرين وبعد 4 أشهر من التداخل الجراحي.

5- المناقشة:

يحتوي التحريض العظمي (Bone induction) على مجموعة واسعة من التطبيقات السريرية، ومع ذلك لا تزال العديد من تقنيات تحريض العظم قيد البحث والنشاط ولها أوجه قصور خاصة بها. قام العديد من الباحثين في السنوات الأخيرة بالتحقق من فوائد استخدام الستاتين حيث إنه دواء يعمل على تشغيل الجينات لتحريض تكوين العظام ووجدوا أن هذا الدواء له تأثير مُمرض للتشكل العظمي وأنه مادة واعدة في الاستخدام الروتيني في مجال التطعيم العظمي في المنطقة القحفية الوجهية [37, 38, 39].

تم في هذا البحث اختبار فعالية السيمفاستاتين محمولاً بإسفنج جيلاتيني وتطبيقه مباشرةً على خط الكسر بعد رد الكسر وتثبيتته بالصفائح والبراغي حيث تم التقييم اعتماداً على درجة تعظم خط الكسر شعاعياً باستخدام معيار كاواي لمعرفة أثر السيمفاستاتين في الشفاء العظمي. أثبتت الدراسة الإحصائية أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في درجات مشعر الشفاء الشعاعي للعظم بعد أربع أشهر بين مجموعة الدراسة والمجموعة الشاهدة في عينة البحث بينما لا توجد فروق من الناحية الإحصائية بعد شهرين بين المجموعتين. وهذا يدل على أن التطبيق الموضعي للسيمفاستاتين محمولاً بحامل جيلاتيني قابل للامتصاص على خط الكسر قد حسن من الشفاء العظمي للكسر بشكل واضح وملحوظ مقارنة بشفاء الكسر في المجموعة الشاهدة التي تم تطبيق الحامل الجيلاتيني القابل للامتصاص فقط والتفسير لذلك تأكيد الدراسات السابقة التي أثبتت تحريض السيمفاستاتين لتحريض البروتين المخلق للعظم-2 وعامل النمو البطاني الوعائي.

وبالمقارنة مع الدراسات السابقة وجدنا ما يلي:

- توافقت النتائج مع دراسة (Degala et al.) [34] التي بينت أن التطبيق الموضعي

للسيمفاستاتين غير مكلف وطريقة بسيطة لتحريض وتسريع التجدد العظمي.

- كما اتفقت النتائج مع دراسة (Chauhan et al.) [35] والتي أظهرت أن التجدد العظمي

أسرع في مواقع التطبيق الموضعي للسيمفاستاتين باستخدام التصوير الشعاعي.

- كما توافقت نتائج هذا البحث مع دراسة (Mouhamed et al.) [22] والتي بينت أن كلا الفحص الرقمي الشعاعي والتحليل النسيجي أثبت أن إضافة السيمفاساتين إلى فوسفات ثلاثي الكالسيوم يحسن التكون العظمي.

- كما توافقت النتائج مع دراسة (Hassan et al.) [40] والتي أظهرت أن استخدام السيمفاساتين يسرع شفاء الطعوم العظمية والنضج ويحافظ على حجم الطعم العظمي إلى حدٍ كبير ويقلل من امتصاصه، وكما أنه يزيد من كثافة الطعم العظمي مقارنة بالعظم الأصلي أو الطعم العظمي الذاتي في إعادة قولبة الطعوم العظمية عند الإنسان بعد إعادة بناء الحافة السنخية.

- بينما اختلفت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة (Noronha Oliveira et al.) [41] والتي أظهرت أن الدراسة فشلت في ملاحظة التأثير المفيد للسيمفاساتين وقد يعود سبب الاختلاف لاستعمال حامل مختلف عن الدراسة الحالية ذو مسامية منخفضة مما أدى لانحلال بطيء للحامل مما أثر على الشفاء العظمي.

6-الاستنتاجات والتوصيات:

نستخلص ضمن حدود هذه الدراسة أن التطبيق الموضعي للسيمفاساتين ذو التركيز 10 مليجرام مع اسفنج جيلاتيني قابل للامتصاص كحامل للدواء قد ساهم في تحسين الشفاء العظمي لكسور الفك السفلي ونوصي باستخدام السيمفاساتين موضعياً عند المرضى المؤهين لتأخر الشفاء العظمي لسبب جهازي وعند مرضى كسور الفك الأدرد.

7-المراجع:

1. Devadiga A, Prasad K 2008 Epidemiology of maxillofacial fractures and concomitant injuries in a craniofacial unit: a retrospective study. **Internet J Epidemiol**.vol. 5:1-7.
2. Sojat AJ, Meisami T, Sándor GK, Clokie CM 2001 Epidemiology of Mandibular Fractures Treated at the Toronto General Hospital: A Review of 246 Cases. **Journal-Canadian Dental Association**.vol. 67:640-5.
3. Andersson L, Kahnberg K-E, Pogrel MA 2010 **Oral and maxillofacial surgery**. Chichester, West Sussex, U.K.: Wiley-Blackwell; p. 883.
4. Fonseca RJ 2013 **Oral and Maxillofacial Trauma**.vol. 4: Elsevier/ Saunders; p. 14-6.
5. Ferguson C, Alpern E, Miclau T, Helms JA 1999 Does adult fracture repair recapitulate embryonic skeletal formation? **Mechanisms of development**.vol. 87:57-66.
6. Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA 2003 Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. **J Cell Biochem**.vol. 88:873-84.
7. Prakash S, Thakur A 2011 Platelet Concentrates Past, Present, and Future. **J Maxillofac Oral Surg**.vol. 10:45-9.
8. Rasubala L, Yoshikawa H, Nagata K, Iijima T, Ohishi M. Platelet-derived growth factor and bone morphogenetic protein in the healing of mandibular fractures in rats. **Br J Oral Maxillofac Surg**.vol. 20.8-41:173;03

9. Einhorn TA, Majeska RJ, Mohaideen A, Kagel EM, Bouxsein ML, Turek TJ, et al 2003 A single percutaneous injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates fracture repair. **J Bone Joint Surg Am**.vol. 85:1425-35.
10. Schachter M 2005 Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. **Fundam Clin Pharmacol**.vol. 19(1):117-25.
11. Ayukawa Y, Yasukawa E, Moriyama Y, Ogino Y, Wada H, Atsuta I, et al 2009 Local application of statin promotes bone repair through the suppression of osteoclasts and the enhancement of osteoblasts at bone-healing sites in rats. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**.vol. 107(3):336-42.
12. Moshiri A, Shahrezaee M, Shekarchi B, Oryan A, Azma K 2015 Three-Dimensional Porous Gelatin-Simvastatin Scaffolds Promoted Bone Defect Healing in Rabbits. **Calcif Tissue Int**.vol. 96(6):552-64.
13. Oryan A, Kamali A, Moshiri A 2015 Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. **J Control Release**.vol. 215:12-24.
14. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al 1999 Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. **Science**.vol. 286(5446):1946-9.
15. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N 2014 Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. **J Orthop Surg Res**.vol. 9(1):18.
16. Sousa DN, Santana WM, Ferreira VM, Duarte WR 2014 Behavioural and cognitive effects of simvastatin dose used in

- stimulation of bone regeneration in rats. **Acta Cir Bras**.vol. 29(3):151–7.
17. Yan Q, Xiao LQ, Tan L, Sun W, Wu T, Chen LW, et al 2015 Controlled release of simvastatin-loaded thermo-sensitive PLGA-PEG-PLGA hydrogel for bone tissue regeneration: in vitro and in vivo characteristics. **J Biomed Mater Res A**.vol. 103(11):3580–9.
18. Lima CE, Calixto JC, Anbinder AL 2011 Influence of the association between simvastatin and demineralized bovine bone matrix on bone repair in rats. **Braz Oral Res**.vol. 25(1):42–8.
19. Liu C, Wu Z, Sun Hc 2009 The effect of simvastatin on mRNA expression of transforming growth factor- β 1, bone morphogenetic protein- 2 and vascular endothelial growth factor in tooth extraction socket. **International journal of oral science**.vol. 1(2):90.
20. MARUO K, SATO D, MACHIDA T, KASUGAI S 2010 Effects of alpha-tricalcium phosphate containing simvastatin on alveolar ridge augmentation. **Journal of Oral Tissue Engineering**.vol. 7(3):143–52.
21. Stein D, Lee Y, Schmid MJ, Killpack B, Genrich MA, Narayana N, et al 2005 Local simvastatin effects on mandibular bone growth and inflammation. **J Periodontol**.vol. 76(11):1861–70.
22. Mouhamed A, Mouhamed AI, Sadek H 2009 Evaluation of the outcome of adding biological modifier (simvastatin) to bone grafting material. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**.vol. 38(5):455.
23. Saifi AM, Giraddi GB, Ahmed N 2017 Healing of extraction socket following local application of simvastatin: A split mouth prospective study. **J Oral Biol Craniofac Res**.vol. 7(2):106–12.

24. Zhang Y, Bradley AD, Wang D, Reinhardt RA 2014 Statins, bone metabolism and treatment of bone catabolic diseases. **Pharmacol Res**.vol. 88:53–61.
25. Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV 2011 Bone regeneration: current concepts and future directions. **BMC Med**.vol. 9:66.
26. Tai IC, Fu YC, Wang CK, Chang JK, Ho ML 2013 Local delivery of controlled–release simvastatin/PLGA/HAp microspheres enhances bone repair. **Int J Nanomedicine**.vol. 8:3895–904.
27. Wong RW, Rabie AB 2005 Early healing pattern of statin–induced osteogenesis. **Br J Oral Maxillofac Surg**.vol. 43(1):46–50.
28. Kaji H, Naito J, Inoue Y, Sowa H, Sugimoto T, Chihara K 2008 Statin suppresses apoptosis in osteoblastic cells: role of transforming growth factor–beta–Smad3 pathway. **Horm Metab Res**.vol. 40(11):746–51.
29. Edwards CJ, Spector TD 2002 Statins as modulators of bone formation. **Arthritis Res**.vol. 4(3):151–3.
30. Ahn KS, Sethi G, Chaturvedi MM, Aggarwal BB 2008 Simvastatin, 3–hydroxy–3–methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, suppresses osteoclastogenesis induced by receptor activator of nuclear factor–kappaB ligand through modulation of NF–kappaB pathway. **Int J Cancer**.vol. 123(8):1733–40.
31. Wu Z, Liu C, Zang G, Sun H 2008 The effect of simvastatin on remodelling of the alveolar bone following tooth extraction. **Int J Oral Maxillofac Surg**.vol. 37(2):170–6.

32. Ozec I, Kilic E, Gumus C, Goze F 2007 Effect of local simvastatin application on mandibular defects. **J Craniofac Surg**.vol. 18(3):546-50.
33. Moshiri A, Sharifi AM, Oryan A 2016 Role of Simvastatin on fracture healing and osteoporosis :a systematic review on in vivo investigations. **Clin Exp Pharmacol Physiol**.vol. 43(7):659-84.
34. Degala S, Bathija NA 2018 Evaluation of the Efficacy of Simvastatin in Bone Regeneration after Surgical Removal of Bilaterally Impacted Third Molars—A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**.vol. 76(9):1847-58.
35. Chauhan AS, Maria A, Managutti A 2015 Efficacy of simvastatin in bone regeneration after surgical removal of mandibular third molars: A clinical pilot study. **Journal of maxillofacial and oral surgery**.vol. 14(3):578-85.
36. Kawai T, Murakami S, Hiranuma H, Sakuda M 1997 Radiographic changes during bone healing after mandibular fractures. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**.vol. 35(5):312-8.
37. Sonobe M ,Hattori K, Tomita N, Yoshikawa T, Aoki H, Takakura Y, et al 2005 Stimulatory effects of statins on bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Study of a new therapeutic agent for fracture. **Bio-medical materials and engineering**.vol. 15(4):261-7.
38. Wong RW, Rabie ABM 2005 Early healing pattern of statin-induced osteogenesis. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**.vol. 43(1):46-50.
39. Wong RW, Rabie ABM 2005 Histologic and ultrastructural study on statin graft in rabbit skulls. **Journal of oral and maxillofacial surgery**.vol. 63(10):1515-21.

40. Hassan S, Sadek H, Tantawi E 2011 Bone graft remodeling after ridge reconstruction with autogenous bone and statin.

International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.vol.

40(10):1047.

41. Oliveira MN, Rau LH ,Marodin A, Corrêa M, Corrêa LR, Aragoes A, et al 2017 Ridge preservation after maxillary third molar extraction using 30% porosity PLGA/HA/ β -TCP scaffolds with and without simvastatin: a pilot randomized controlled clinical trial. **Implant dentistry**.vol. 2.40-832:(6)6