

مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 44 . العدد 2

1443 هـ - 2022 م

الأستاذ الدكتور عبد الباسط الخطيب

رئيس جامعة البعث

المدير المسؤول عن المجلة

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

مديرة مكتب مجلة جامعة البعث
بشرى مصطفى

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

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

الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة البعث

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

. هاتف / فاكس : ++ 963 31 2138071

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

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

ISSN: 1022-467X

شروط النشر في مجلة جامعة البعث

الأوراق المطلوبة:

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

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

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

تكتب جميع المراجع باللغة الانكليزية (الأحرف الرومانية) وفق التالي:

آ . إذا كان المرجع أجنبياً:

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

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

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

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

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

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

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

رسوم النشر في مجلة جامعة البعث

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

المحتوى

الصفحة	اسم الباحث	اسم البحث
24-11	د. ملهم سالم الحسن	تقييم تأثير تطبيق محلول الكلور هكسيداتين 2% على قوى القص للراتنج المركب مع عاج الأسنان المؤقتة
46- 25	د. ملهم سالم الحسن	تقييم تأثير تطبيق محلول الكلور هكسيداتين 2% على التسرب الحفافي للراتنج المركب مع عاج الأسنان المؤقتة
72-47	مروة حمدان د. سلاف الوسوف د. عاطف بلال	دراسة الارتباط بين مستويات البروتين المتفاعل C وفقر الدم عند مرضى الديال الدموي في مدينة حمص- سوريا
98-73	د. رباب الصباغ معتصم أمين الفتوى	دراسة فعالية الشد بين الفكى المرسى هيكلياً بالصفائح في معالجة حالات الصنف الثالث الهيكلي باستخدام مستويات مختلفة من القوة التقويمية
132-99	هيا الجزماتي د. أمين سويد أ.م. يوسف الأحمد	دراسة زمن الحجر لمضغوطات أسبرين/كلوبيدوغريل النواة قبل تلبسها

مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 44 . العدد 2

1443 هـ - 2022 م

الأستاذ الدكتور عبد الباسط الخطيب

رئيس جامعة البعث

المدير المسؤول عن المجلة

رئيس هيئة التحرير

أ. د. ناصر سعد الدين

رئيس التحرير

أ. د. درغام سلوم

مديرة مكتب مجلة جامعة البعث

بشرى مصطفى

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

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

الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة البعث

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

. هاتف / فاكس : ++ 963 31 2138071

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

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

ISSN: 1022-467X

شروط النشر في مجلة جامعة البعث

الأوراق المطلوبة:

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

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

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

تكتب جميع المراجع باللغة الانكليزية (الأحرف الرومانية) وفق التالي:

آ . إذا كان المرجع أجنبياً:

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

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

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

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

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

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

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

رسوم النشر في مجلة جامعة البعث

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

المحتوى

الصفحة	اسم الباحث	اسم البحث
28-11	د. عاطف بلال	تقييم معرفة الكادر التمريضي حول أخلاقيات مهنة التمريض في مشفى بانياس الوطني
66- 29	نوار بدور د. هيفاء العلي	تقييم جودة الواقيات الشمسية الحاوية على البنزوفينون والمسوقة محلياً
86-67	باسل حمد أ.م.د حسان حسن أ.د وديع شديد	دراسة بيوكيميائية ونسجية لتأثير الكيرسيتين عند الأرانب المعرضة للإجهاد التأكسدي
112-87	صبا نزار الجمعة د. جمانة الصالح	تعيين مستويات Ki67 المصلية لدى مريضات سرطان ثدي قبل وبعد المعالجة الكيميائية في مستشفيات جامعة دمشق
136-113	أحمد البصال أ.د. منير حرفوش	التقييم الشعاعي لتأثير التطبيق الموضعي للسيمفاستاتين في تحسين شفاء كسور الفك السفلي

150-137	أ. د. نادر اسكندر حموي حمام التاجر د. عبد اللطيف علي	تقييم الإباضة والخصوبة عند إناث الكارب العام <i>Cyprinus carpio</i> المعاملة بموجهة الغدد التناسلية المشيمانية البشرية (HCG) خلال موسم التكاثر
---------	--	---

تقييم تأثير تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% على قوى القص للراتنج المركب مع عاج الأسنان المؤقتة "دراسة مخبرية"

الباحث: د. ملهم سالم الحسن

كلية طب الأسنان - جامعة البعث

الملخص :

تقييم تأثير تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% على قوى القص للراتنج المركب مع عاج الأسنان المؤقتة.

الهدف من الدراسة (Aim of the study): تقييم تأثير تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% على قوى ارتباط الراتنج المركب مع عاج الأسنان المؤقتة ، وذلك من خلال تقييم مقدار قوى القص .

المواد والطرائق: شملت الدراسة 40 رحي مؤقتة بشرية سليمة ، مقلوعة حديثاً ، وزعت بالتساوي وبشكل عشوائي على مجموعتين ، المجموعة (1) رمت بالراتنج المركب من دون تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2%

أما المجموعة (2) فرمت بالراتنج المركب مع تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% لمدة 60 ثانية بعد التخريش الحمضي وتم من خلالها دراسة قوى القص

تم اجراء ترميم الراتنج المركب وحفظت الأسنان بعد ذلك لمدة 6 أشهر بالماء المقطر ، تم إجراء قوى القص بواسطة جهاز الاختبارات الميكانيكية

أظهرت نتائج هذه الدراسة تحسن في ارتباط الراتنج المركب مع عاج الأسنان المؤقتة عند تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% بعد التخريش الحمضي وكانت الفروق ذات دلالة إحصائية.

الكلمات المفتاحية : أسنان مؤقتة - عاج الأسنان المؤقتة - الراتنج المركب - قوى القص - كلورهكسيدين.

Evaluate the Effect of 2% Chlorhexidine Solution Application on the Shear bond strength of resin composite with Primary Teeth Dentine " In Vitro Study"

Abstract

The aim of the study (Aim of the study)): To evaluate the effect of applying a 2% chlorhexidine solution on the bonding strength of the composite resin with the temporary dentin, by evaluating the amount of shear forces

Materials and Methods: The study included 40 healthy, newly extracted human temporary molars, distributed equally and randomly to two groups, group (1) restored with composite resin without applying 2% chlorhexidine solution.

As for the group (2), it was repaired with the composite resin with the application of 2% chlorhexidine solution for 60 seconds after acidic scratching, through which the shear forces were studied.

The composite resin restoration was performed and the teeth were kept for 6 months with distilled water. Shear forces were performed by a mechanical testing device.

The results of this study showed an improvement in the bonding of the composite resin with the temporary dentin when applying 2% chlorhexidine solution after acid scratching.

Key words: primary teeth – primary dentine - composite resin – Microleakage - Chlorhexidine

1- مقدمة البحث: Introduction

تُعتبر الترميمات اللصّاقة مواد كارهة للماء ، ولذلك فهي لا تمتلك القدرة الذاتية على الارتباط بالنسج السنيّة ، وبالتالي فإن تأمين الارتباط يجب أن يتمّ من خلال مادة رابطة وسيطة تختلف من حيث طبيعتها باختلاف النسج السنيّ عاجاً كان أم ميناءً ، ومع ذلك فهناك بعض الانظمة التي يُمكن استخدامها لكلاً النسجين المينائيّ والعاجيّ معاً . ونظراً لوجود اختلاف جوهريّ بنيويّ بين بنية العاج والميناء ، فإن ذلك يتطلّب إيجاد طرق مختلفة لتأمين الارتباط مع كلّ منهما .

لقد تمّ تطوير انظمة الرّبط العاجيّ لتعزيز متانة الترميمات الراتنجيّة ، وانقاص احتمال الفشل الناتج عن تطبيقها [4].

يستخدم الراتنج المركّب كمادّة مُرمّمة على نطاقٍ واسعٍ في الوقت الرّاهن ، ويعتمد عمر ترميماته بشكلٍ كبيرٍ على جودة الارتباط بين السنّ والترميم ، لقد توفرت الكثير من الدّراسات عن آليّة ارتباط أنظمة الرّبط العاجيّ مع الأسنان الدائمة مقارنة مع القليل المتوفر منها عن الأسنان المؤقتة ، ومع الأخذ بحقيقة أنّ الأسنان المؤقتة تكون أصغر حجماً وذات ثخانة ميناويّة / عاجيّة أقلّ ، وانتشار أسرع للنخر السنّي ، فإنّ الحصول على ارتباط دائم خالٍ من الفجوات ومستمر للراتنج المركّب مع العاج يعتبر ذو أهميّة خاصّة تسعى الدّراسات بشكلٍ مستمرٍ للكشف عن تفاصيله [9].

لخصّ Wagner و Baszczyk من خلال دراستهما العوامل الأساسيّة المؤثّرة في قوة ونوعيّة الالتصاق وهي :

a. اتّساع سطح التماس .

b. شكل سطح التماس .

c. التّركيب الكيميائيّ للأسطح المتجاورة [11]

يكون ترميم الأسنان المؤقتة صعباً عادةً ، وذلك بسبب حجمها الصّغير، ورقّة الميناء، والشكل التّشريحي للميناء والعاج واللّب ، والانتشار السريع للنخر [1].

يمكن أنّ نفهم ممّا سبق سبب اهتمام أطباء أسنان الأطفال والشركات بتطوير واستخدام مواد سنيّة ترميميّة لصّاقة كالكومبوزيت والإسمنت الزجاجي الشاردي التي تتطلب تحضيراً بالحدّ الأدنى من بنية السنّ [6].

استخدم (Manfro) محلول الكلورهكسيداتين بتركيز 0,5% و 2% لتطبيقه على عاج الأسنان المؤقتة بعد التخريش الحمضي ، وقبل تطبيق المادة الرابطة للاستفادة من دوره المعقم من جهة، ولإعادة ترطيب العاج المخرش rewetting، ولإلغاء تفعيل انزيمات (MMPs) المتفعلة بعد التخريش الحمضي، لم يكن لتطبيق الكلورهكسيداتين بالتركيزين السابقين أي تأثير سلبي على ارتباط المادة الراتنجية مع العاج عند إجراء اختبار إجهادات قوى الشد microtensil bond strength test . [8].

وفي دراسة (Khalil and Al-Shamma) حول التأثير المبكر والمتأخر لتطبيق محلول الكلورهكسيداتين 2% على عاج الضواحك المقلوعة لمدة 60 ثانية بعد التخريش الحمضي ، وقبل تطبيق المادة الرابطة على إجهادات قوى القص، حيث وُجد أنّ تطبيق الكلورهكسيداتين لم يكن له تأثير سلبي على إجهادات قوى القص بعد 24 ساعة من الحفظ بالماء، إلا أنه حفظ وبشكل فعال الارتباط بعد ثلاثة أشهر من الحفظ في الماء بالمقارنة بالمجموعة الشاهدة التي تناقصت فيها إجهادات قوى القص، وبفارق دال إحصائياً عن مجموعة تطبيق الكلورهكسيداتين. [5].

2- مشكلة البحث:

نظراً للإقبال المتزايد على استخدام المواد الترميمية المشابهة للون السن عند الأطفال فإن عملية ارتباط المادة الراتنجية مع عاج الأسنان المؤقتة تشكل عائق أمان أطباء أسنان الأطفال.

3- الهدف من الدراسة (Aim of the study):

تقييم تأثير تطبيق محلول الكلورهكسيداتين 2% على قوى ارتباط الراتنج المركب مع عاج الأسنان المؤقتة ، وذلك من خلال دراسة قوى القص .
المواد المستخدمة في البحث:

1) محلول الكلورهكسيداتين 2% (2% HEXIDINE - YG) من شركة YG - Dent ضمن عبوة تحتوي على 60 مل من المنتج، يتركب من ديكلوكونات كلورهكسيداتين 2% Chlorhexidine Digluconate بالإضافة إلى Methylparaben (مادة حافظة) وماء منزوع الايونات Deionized Water. تعتبر هذه المادة قاتلاً جرثومياً قوياً strong

bactericide agent ضمن هذا التركيز وتستخدم حسب الشركة المصنعة لإرواء الأفنية الجذرية ولتطهير الحفر قبل تطبيق المواد المرممة المختلفة.

(2) مجموعة الراتنج المركب :

➤ الحمض المخرش Tetric N- Etch من شركة Ivoclar Vivadent وهو حمض الفوسفور هلام بتركيز 37%، مخرش لميناء والعاج.

➤ المادة الرابطة Tetric N-Bond من شركة Ivoclar Vivadent وتصنف على انها مادة رابطة لكل من الميناء والعاج من الجيل الخامس، تتماثر ضوئياً، وحيدة العبوة

➤ المادة المرممة : راتنج مركب Tetric N-Ceram من شركة Ivoclar Vivadent وهو

من الراتنجات المركبة الهجينة النانومترية Nanohybrid متمائة ضوئياً بضوء أزرق وبطول موجة (400 - 500) نانومتر. وهي مادة ظليلة على الاشعة تتكون من :

• ديميثاكريلات Dimethacrylates وتشكل 19 - 20 % من الوزن

• مواد مألثة تضم زجاج الباريوم و ثلاثي فلورايد الايتيربيوم و كوبوليميرات وتشكل 80 - 81 % من الوزن.

• اضافات أخرى تشمل المسرعات والمواد الحافظة و الاصبغة الملونة وتشكل أقل من 1% من الوزن.

(3) مسحوق الكلورامين T من شركة (Medex) حيث جهز منه محلول بتركيز 5% بحل 5 غ ضمن لتر من الماء.

(4) أزرق الميثيلين (methelyne blue) من شركة (Dako) ، مسحوق بلون بني مزرق يعطي صباغاً بلون أزرق عند حله في الماء وبتركيز 1%

(5) ماء مقطر.

(6) عبوات بلاستيكية محكمة الاغلاق

(7) شمع الصاق - طلاء اظافر - مؤقت زمني

(8) قرص فاصل محمول على قبضة بطيئة السرعة

(9) أوراق زجاج

(10) ملزمة - فازلين - اكريلك ذاتي التماثر - فراشي تنظيف

*تم التعامل مع جميع المواد حسب تعليمات الشركة المصنعة

أجهزة البحث

- 1) جهاز التصليب الضوئي **DB 685 LED** لشركة (COXO) يُصدر ضوءاً أزرقاً بموجةٍ قدرها 440-480 نانومتراً وبعده انظمة (مستمر، نبضي، متدرج الشدة). يُصدر الأشعة الضوئية بنظام الإصدار المستمر لمدة 10 ثوان وبنفس الشدة (1000 ميلي واط / سم²) مع تنبيه صوتي كل 5 ثوان (وهو النمط المستخدم بهذا البحث)
- 2) قبضة توربينية ذات سرعة عالية مع سنابل ماسية DIA-BURS شاقة وقمعية بقياسات متنوعة وسنابل
- 3) قبضة مستقيمة من نوع Appledental
- 4) جهاز الاختبارات الميكانيكية universal testing machine جهاز إنكليزي الصنع شركة (Tinius Olsen)

عينة البحث

تضمنت عينة البحث 40 رحي مؤقتة سفلية وعلوية سليمةً مقلوعةً لسبب تقويمي أو اقتراب موعد سقوطها الفيزيولوجي، حيث تراوحت أعمار الأطفال الذين جمعت منهم العينة من 9 سنوات إلى 11 سنة، تم جمعها من عيادات أطباء الأسنان ومن كلية طب الأسنان جامعة حماه.

معايير اختيار عينة البحث :

- 1- أن تكون تيجان الارحاء المؤقتة سليمة خالية من أي نخر أو ترميم.
- 2- أن تكون التيجان خالية من عيوب التطور والتصنع وعيوب التكلس.
- 3- أن تكون خالية من أي كسر أو صدع مرئي.

تحضير العينة :

تم اعتماد تعليمات هيئة المواصفات و المقاييس العالمية **ISO/TS (E) 11405:2003** الخاصة بدراسة الالتصاق بالبنى السنّية، و هي كالتالي: بداية تمّ غسل الأسنان بالماء الجاري مباشرة بعد القلع، ثم إزالة بقايا النّسج الرخوة الملتصقة بالأسنان بأداة تقليح، لتحفظ بعد ذلك هذه الأسنان بعبوات بلاستيكية محكمة الإغلاق تحوي على محلول الكلورامين T 0,5% لمدة أسبوع، ثم نقلت الأسنان بعدها إلى عبوات

بلاستيكية تحوي ماء مقطر، وحفظت بدرجة حرارة 4 مئوية في البراد لمدة شهر ، مع مراعاة تجديد وسط الحفظ دورياً كل أسبوع ولحين اكتمال العينة.

تمّ بعد ذلك سحل ميناء السنّ باستخدام سنبلّة ماسيّة محمولة على قبضة توربين لكشف العاج السطحي مع الترتيب المستمر بالماء ، وبهدف تشكيل طبقة لطاخة ذات معايير موحّدة مخبرياً

[2] تمّ تنعيم السطح العاجي الذي تمّ كشفه بقطر لا يقل عن 5ملم باستخدام أوراق الزجاج المتدرّج النعومة (120-240-400-600) المرطّب والمثبت على سطح مستوٍ وصلب حتى الحصول على سطح عاجي مستوٍ وصقيل ، مع مراعاة غمر السنّ بالماء المقطر بعد الاستخدام المباشر لكلّ قياس من قياسات ورق الزجاج سابقة الذكر ؛ بهدف المحافظة على رطوبة العاج ومنع جفافه .

طريقة العمل :

تضمن العمل المراحل التالية:

دراسة تأثير تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% لمدة 60 ثانية بعد التخريش الحمضي وقبل إجراء حشوة الراتنج المركّب على عاج الأسنان المؤقتة من خلال دراسة قوى القص. تمّ اختيار 40 رحي مؤقتة عشوائياً لإجراء اختبار قوى القصّ . حيث تمت دراسة قوى القصّ من خلال مجموعتين .

بدون تطبيق محلول الكلوروكسيدين	20 رحي مؤقتة	المجموعة الأولى
مع تطبيق محلول الكلوروكسيدين	20 رحي مؤقتة	المجموعة الثانية

■ **المجموعة الأولى :** تمّ تطبيق الكومبوزيت بالطريقة التقليدية من دون تطبيق محلول الكلوروكسيدين وفق التالي:

تمّ تخريش عاج الأسنان بحمض الفوسفور هلام 37% لمدة 15 ثانية (حسب تعليمات الشركة المصنعة) ، ثمّ غسل الأسنان بالماء تحت ضغط الهواء لمدة 15 ثانية، ثمّ تجفيف سطح العاج حتى رؤية المظهر الطبشوري، ثمّ بعدها تطبيق مادة الربط وتصليبها لمدة 20 ثانية ، ومن ثمّ تطبيق حشوة الكومبوزيت ضمن قوالب موحدة لجميع أسنان العينة بحيث تراوح قطر الحشوة 3مم وبطول 5مم ، ثمّ تتم عملية تصليب الحشوة باستخدام

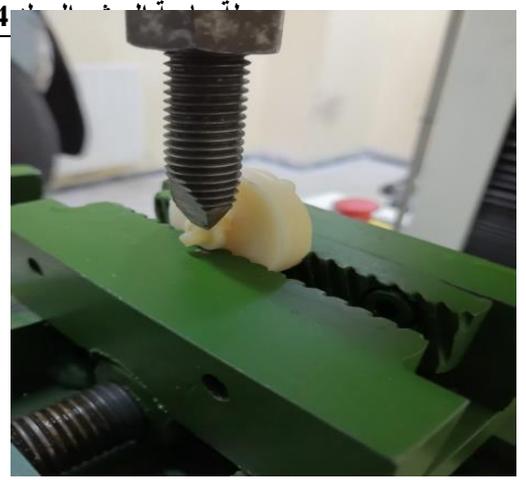
جهاز التصليب الضوئي **DB 685 LED** لشركة (COXO) يُصدر ضوءاً أزرقاً بموجةٍ قدرها 440-480 نانومتراً ، وبنظام التصليب المستمر ولمدة 40 ثانية بحيث يكون رأس الجهاز أقرب ما يمكن من المادة الراتنجية وعمودي عليها، بعد الانتهاء من عمل جميع أسنان العينة المذكورة حفظت الأسنان بالماء المقطر لمدة 6 أشهر.

المجموعة الثانية : تم تطبيق الكومبوزيت بالطريقة التقليدية بالإضافة الى تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% لمدة 60 ثانية بعد التخریش الحمضي وفق التالي:

تم تخریش عاج الأسنان بحمض الفوسفور هلام 37% لمدة 15 ثانية (حسب تعليمات الشركة المصنعة)، ثم غسل الأسنان بالماء تحت ضغط الهواء لمدة 15 ثانية، ثم تجفيف سطح العاج حتى رؤية المظهر الطبشوري، ثم بعدها تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% ولمدة 60 ثانية، ثم إجراء الغسيل المائي المستمر مع ضغط الهواء ولمدة 15 ثانية ، ثم تجفيف سطح العاج وتطبيق مادة الربط وتصلبها لمدة 20 ثانية ، ثم تطبيق حشوة الكومبوزيت ضمن قوالب موحدة لجميع أسنان العينة بحيث تراوح قطر الحشوة 3مم وبطول 5مم ، ثم تتم عملية تصليب الحشوة باستخدام جهاز التصليب الضوئي **DB 685 LED** لشركة (COXO) يُصدر ضوءاً أزرقاً بموجةٍ قدرها 440-480 نانومتراً ، وبنظام التصليب المستمر ولمدة 40 ثانية بحيث يكون رأس الجهاز أقرب ما يمكن من المادة الراتنجية وعمودي عليها، بعد الانتهاء من عمل جميع أسنان العينة المذكورة حفظت الأسنان بالماء المقطر لمدة 6 أشهر.

طريقة إجراء قوى القص :

تم إجراء الاختبار عن طريق استخدام جهاز الاختبارات الميكانيكية وفق الآتي : وضعت العينات ضمن قالب معدني في وسط طاولة عمل الجهاز، ثم إنزال رأس أداة تطبيق الجهاز على المنطقة الفاصلة بين السن والترميم ،حيث طبقت القوة بسرعة (0,5ملم) حتى حدوث فك الارتباط بين الحشوة وسطح العاج ، وبذلك تم الحصول على قيمة القوة اللازمة لفك الارتباط بالنيوتن ،التي أدت الى انفصال الكومبوزيت عن السن وذلك في كل عينة من عينات الدراسة وتم تسجيل النتائج في السجل الخاص بالبحث .



الشكل (14) إجراء اختبار قوى القص (عينة 2)

الشكل (13) إجراء اختبار قوى القص (عينة 1)



الشكل (15) فك الارتباط

-النتائج

تمّ قياس قوّة القصّ (بالنيوتن) لكلّ رحي مؤقتة من الأرحاء المؤقتة المدروسة في عينة دراسة قوى القصّ، ثم تمت دراسة تأثير طريقة الترميم المتبعة في قيم قوى القصّ في عينة دراسة قوى القصّ كما يلي:

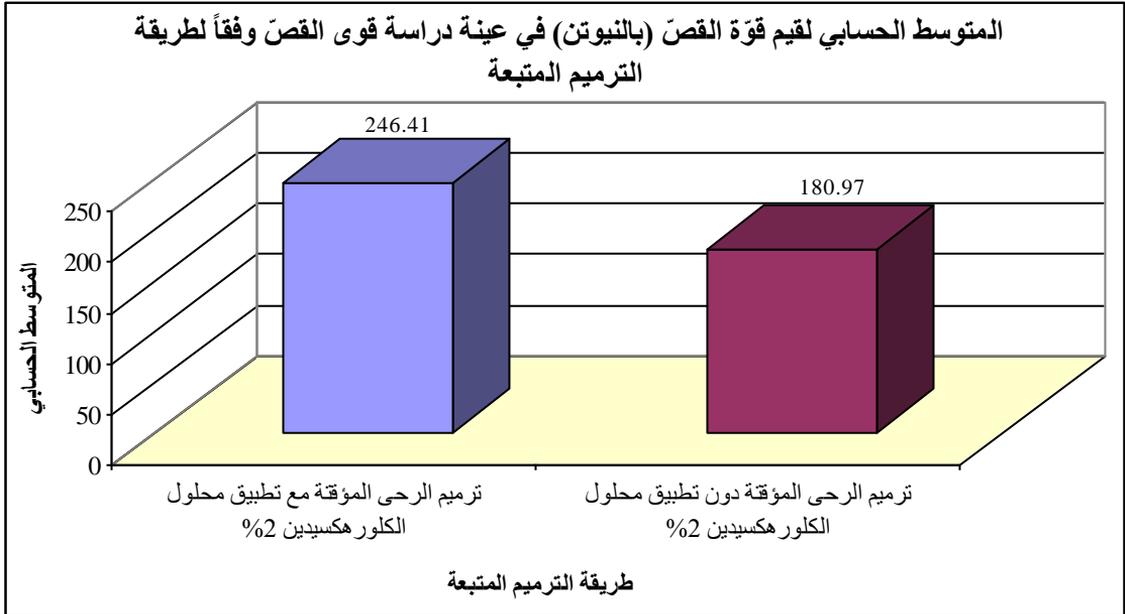
◀ دراسة تأثير طريقة الترميم المتبعة في قيم قوة القص:

- تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم قوة القص (بالنيوتن) بين مجموعة الترميم مع تطبيق محلول الكلور هكسيدين 2% ومجموعة الترميم دون تطبيق محلول الكلور هكسيدين 2% في عينة دراسة قوى القص كما يلي:

- إحصاءات وصفية:

جدول رقم (1) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم قوة القص (بالنيوتن) في عينة دراسة قوى القص وفقاً لطريقة الترميم

المتغير المدروس = قوة القص (بالنيوتن)						
الحد الأعلى	الحد الأدنى	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد الأرحاء المؤقتة	طريقة الترميم المتبعة
337.00	185.60	9.42	42.12	246.41	20	ترميم الرحي المؤقتة مع تطبيق محلول الكلور هكسيدين 2%
219.80	147.20	4.37	19.56	180.97	20	ترميم الرحي المؤقتة دون تطبيق محلول الكلور هكسيدين 2%



مخطط رقم (1) يمثل المتوسط الحسابي لقيم قوة القص (بالنيوتن) في عينة دراسة قوى القص وفقاً لطريقة الترميم المتبعة.

- نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:

جدول رقم (2) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم قوّة القصّ (بالنيوتن) بين مجموعة الترميم مع تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% ومجموعة الترميم دون تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% في عينة دراسة قوى القصّ.

المتغير المدروس = قوّة القصّ (بالنيوتن)			
الفرق بين المتوسطين	قيمة t المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
65.44	6.301	0.000	توجد فروق دالة

يبين الجدول أعلاه أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0,05، أي انه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في متوسط قيم قوّة القصّ (بالنيوتن) بين مجموعة الترميم مع تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% ومجموعة الترميم دون تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% في عينة دراسة قوى القصّ، وبما أنّ الإشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين موجبة نستنتج أنّ قيم قوّة القصّ (بالنيوتن) في مجموعة الترميم مع تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% كانت أكبر منها في مجموعة الترميم دون تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% في عينة دراسة قوى القصّ.

مناقشة النتائج:

من خلال دراسة قوى القصّ تبين أنّ تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% لمدة 60 ثانية على عاج الأسنان المؤقتة وبعد التخريش الحمضي قد حسن الارتباط طويل الامد .

توافقت نتائج دراستنا مع دراسة (Frey, Yetkiner et al. 2012)) حول التأثير المبكر Early والمتأخر delayed لتطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% على عاج الأسنان المؤقتة لمدة 60 ثانية بعد التخريش الحمضي وقبل تطبيق المادة الرابطة على إجهادات قوى القصّ، حيث وجدوا أنّ تطبيق الكلوروكسيدين لم يكن له تأثير سلبي على إجهادات قوى القصّ بعد 24 ساعة من الحفظ بالماء، إلا انه حفظ وبشكل فعّال الارتباط بعد ثلاثة أشهر من الحفظ في الماء بالمقارنة بالمجموعة الشاهدة التي تناقصت فيها إجهادات قوى القصّ وبفارق دال إحصائياً عن مجموعة تطبيق الكلوروكسيدين.

وكذلك توافقت نتائج الدراسة مع دراسة (Leitune, Portella et al. 2011) وجدوا أنّ تطبيق محلول الكلوروكسيدين لمدة 30 ثانية على عاج الأسنان المؤقتة بعد التخرّيش الحمضي قد حسّن من الارتباط طويل الأمد - بعد 6 أشهر من الحفظ في الماء - للمادة الراتنجية المطبقة، حيث أظهرت مجموعة الدراسة قيم ارتباط أعلى من المجموعة الشاهدة باختبار إجهادات قوى القصر *Microshear bond strength*.

لم تتوافق نتائج دراستنا مع دراسة (Vieira Rde and da Silva) في تأثير استخدام محلول الكلوروكسيدين 2% قبل التخرّيش الحمضي لسطح عاج الأسنان الأرحاء المؤقتة بحمض الفوسفور 37% على قوى الارتباط الناتجة ، فوجدوا أنّ تطبيق المحلول على سطح العاج قبل التخرّيش كان له نتائج عكسية على شدة الارتباط وبفارق جوهري ، كما سهّلت 63% من عينة الدراسة فشلاً في الارتباط إلى العاج [10].

- الاستنتاجات:

في حدود هذه الدراسة وضمن النتائج التي حصلنا عليها يمكن استنتاج مايلي :

1- أنّ تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% بعد التخرّيش الحمضي قد حسّن عملية الارتباط مع عاج الأسنان المؤقتة.

2- لم يُؤثر تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% سلباً على قوى القصر للمادة الراتنجية بعد التخرّيش الحمضي.

7-التوصيات:

1- نوصي بتطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% على عاج الأسنان المؤقتة لما له من تأثير ايجابي في تحسين عملية الارتباط .

2- نوصي بتطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% بعد إجراء التخرّيش الحمضي .

3- التوسع في الدراسة لتشمل اختلاف مدة تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% على الأسنان المؤقتة ومدى تأثيره على قوى القصر .

4- التوسع في الدراسة لتشمل تطبيق محلول الكلوروكسيدين 0.5% وبيان مدى تأثيره على قوى القصر

:References المراجع

Basha, S., Mohamed, R. N., & Swamy, H. S. (2016). Association between enamel hypoplasia and dental caries in primary second molars and permanent first molars: A 3-year follow-up study. *Annals of Tropical Medicine and Public Health*, 9(1), 4.

Bengtson, C. R. G., Bengtson, A. L., Bengtson, N. G., & Turbino, M. L. (2010). Do the origins of primary teeth affect the bond strength of a self-etching adhesive system to dentin?. *Brazilian oral research*, 24(3), 355-360.

Frey, C., E. Yetkiner, et al. (2012). "Effects of different chlorhexidine pretreatments on adhesion of metal brackets in vitro." *Head & face medicine* 8(1): 1-5.

Hannig, M., Reinhardt, K. J., & Bott, B. (1999). Self-etching primer vs phosphoric acid: an alternative concept for composite-to-enamel bonding. *Operative dentistry*, 24, 172-180.

Khalil, R. J. and A. M. Al-Shamma (2015). "Early and delayed effect of 2% chlorhexidine on the shear bond strength of composite restorative material to dentin using a total etch adhesive." *Journal of Baghdad College of Dentistry* 27(2): 24-31.

Khalil, R. J. and A. M. Al-Shamma (2015). "Early and delayed effect of 2% chlorhexidine on the shear bond strength of composite restorative material to dentin using a total etch adhesive." *Journal of Baghdad College of Dentistry* 27(2): 24-31.

Kornblit, R., Trapani, D., Bossù, M., Muller-Bolla, M., Rocca, J. P., & Polimeni, A. (2008). The use of Erbium: YAG laser for caries removal in paediatric patients following Minimally Invasive Dentistry concepts. *European Journal of Paediatric Dentistry*, 9(2), 81.

Leitune, V. C. B., Portella, F. F., Bohn, P. V., Collares, F. M., & Samuel, S. M. W. (2011). Influence of chlorhexidine application on longitudinal adhesive bond strength in deciduous teeth. *Brazilian oral research*, 25(5), 388-392.

Manfro, A. R. G., A. Reis, et al. (2012). "Effect of different concentrations of chlorhexidine on bond strength of primary dentin." *Pediatric dentistry* 34(2): 11E-15E.

Manfro, A. R. G., A. Reis, et al. (2012). "Effect of different concentrations of chlorhexidine on bond strength of primary dentin." *Pediatric dentistry* 34(2): 11E-15E.

Mithiborwala, S. H., Chaugule, V., Munshi, A., & Patil, V. (2011). Comparative Evaluation of the Adhesive Properties of Two Generations of Dentin Bonding Agents by Checking the Microleakage in the Primary Teeth: An in vitro Study. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 4(3), 195.

Vieira, R., & Da Silva, I. A. (2003). Bond strength to primary tooth dentin following disinfection with a chlorhexidine solution: an in vitro study. *Pediatr Dent*, 25(1), 49-52.

Wagner, L., & Błaszczyk, A. (2015). Morphological changes in the surface of enamel of primary teeth after application of ozone gas. *Polimery*, 60.

تقييم تأثير تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% على التسرب الحفافي للراتنج المركب مع عاج الأسنان المؤقتة " دراسة مخبرية "

الباحث: د. ملهم سالم الحسن

كلية طب الأسنان - جامعة البعث

الملخص

تقييم تأثير تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% على التسرب الحفافي للراتنج المركب مع عاج الأسنان المؤقتة.

الهدف من الدراسة (Aim of the study): تقييم تأثير تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% على قوى ارتباط الراتنج المركب مع عاج الأسنان المؤقتة ، وذلك من خلال تقييم مقدار التسرب الحفافي .

المواد والطرائق: شملت الدراسة 40 رضى مؤقتة بشرية سليمة مقلوعة حديثاً ، وزعت بالتساوي وبشكل عشوائي على مجموعتين ، المجموعة (1) رمت بالراتنج المركب من دون تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% ، أما المجموعة (2) فرمت بالراتنج المركب مع تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% لمدة 60 ثانية بعد التخريش الحمضي وتم من خلالها دراسة التسرب الحفافي .

تم اجراء ترميم الراتنج المركب وحفظت الأسنان بعد ذلك لمدة 6 أشهر بالماء المقطر ، تم إجراء اختبار التسرب الحفافي بواسطة مجهر ستيريو بتكبير 20% .

أظهرت نتائج هذه الدراسة تحسن في ارتباط الراتنج المركب مع عاج الأسنان المؤقتة عند تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% بعد التخريش الحمضي وبالتالي التقليل من التسرب الحفافي .

الكلمات المفتاحية : أسنان مؤقتة - عاج الأسنان المؤقتة - الراتنج المركب - التسرب الحفافي - كلوروكسيدين

Evaluate the Effect of 2% Chlorhexidine Solution Application on the Microleakage of resin composite with Primary Teeth Dentine" In Vitro Study"

Abstract

Aim of the Study:

To assess the effect of applying chlorhexidine solution 2% on the forces of bonding compost with temporary dentine, by assessing the microleakage.

Materials and Methods:

The study included 40 healthy, newly extracted, primary human molars, distributed equally and randomly to two groups, Group (1) restored with composite without applying chlorhexidine solution 2%, Group (2) was filled with composites with application of chlorhexidine solution 2% for 60 seconds and after acid scratching Through them, the Microleakage was studied.

The composite resin fillings are prepared and then kept it for 6 months with distilled water. The Microleakage test was done with a stereo microscope, with a 20% magnification.

The results of this study revealed an improvement in the bonding of the composite resin with primary teeth dentin when applying a 2% chlorhexidine solution after acid scratching , thus reducing Microleakage

Key words: Primary teeth – Primary dentine - Composite resin – Microleakage - Chlorhexidine

1- مقدمة البحث: Introduction:

تُعتبر طبيعة البنية المجهرية للعاج في المنطقة التي يتم ضمنها حدوث الارتباط ذات

أهمية كبيرة جداً في آلية حدوث ارتباط الراتنج إلى العاج [2]

كما يُعتبر الانطباق الحفافي التام والدائم ، والارتباط اليبني الخالي من الفراغات أمرين مهمين من أجل النجاح السريري طويل الأمد للترميمات الراتنجية. ومن المعروف أنّ ارتباط الترميمات الراتنجية إلى سطح الميناء المخرّش بالحمض إجراء علاجي يُعتمد عليه تماما في حقل المداواة الترميمية ، لكن الارتباط اللصّاق لتلك الترميمات إلى سطح العاج يعتبر أكثر تعقيداً وأقلّ إقناعاً [15]

ومع تزايد استخدام الراتنج المركّب كمادّة مرّمة تجميلية على مستوى الأسنان الخلفية ، تزايد توجّه الدّراسات السريرية والمخبرية لبحث الصّفات الميكانيكية والفيزيائية المتعلّقة بالراتنج المركّب والأنظمة الرابطة الحديثة المرافقة لاستخدامها ؛ وذلك بهدف الارتقاء بنتائج استخدام كلّ منهما نحو الأفضل [26]

فالمتطلّبات الأساسية للمادة المرّمة المثالية تأمين ارتباط كيميائيّ مع الميناء والعاج و أن تكون مشابهة فيزيائياً لبنية السنّ وملائمة حيويّاً له . كما أنّ الهدف الأساسي من الترميم الراتنجي هو الحصول على انطباق صميمي للمادة المرّمة مع جدران الحفرة بغية منع حدوث التسرب الحفافي ونفوذ العوامل الممرضة الفموية وخاصة المكورات العقدية الطافرة أو نواتجها الاستقلابية التي يمكن أنّ تقود إلى حساسية تالية للمعالجة ، وحدث نكس النخر [13] .

يتكوّن العاج بشكل عام من شبكةٍ غرائيةٍ مملوءةٍ ببُورات الأباتيت التي تتوزع بين

أسطوانات متوازية عالية التّمدن تدعى القنيات العاجية. وتشكّل الفلزات المعدنية 50% من حجمه من الناحية الكيميائية ، بينما يشكّل الماء 20 % ، أمّا الهيكلّ العضويّ فيتواجد بنسبة 30 % ، ومن المهم معرفة أنّ هذا التركيب يعتبر تركيب غير ثابت ، فهو يختلف من سنّ إلى آخر ، ومن موقع إلى آخر في نفس السنّ، فضلاً عن اختلافه بين الأسنان المؤقتة والدائمة [19].

وغالباّ ماتعزى صعوبات ارتباط مواد الترميم الراتنجية مع العاج إلى طبيعته القنوية وغير المتجانسة ، ومحتواه العالي من الماء ، ووجود طبقة اللّطاحة ، إلى جانب الحاجة إلى

إيجاد توافق حيويّ لتلك المواد المستخدمة مع اللبّ السنّي [1]. حيث تتوضع الكمية الكبرى من الماء المتواجد ضمن عاج الأسنان المؤقتة داخل الفينيات العاجية. وبما أنّ هذه الفينيات تزداد عدداً وحجماً مع الاقتراب من اللبّ السنّي ، فإن كمية الماء تكون قليلة في العاج السطحي مقارنةً بالعاج العميق، كما أنّ كمية الغراء تتناقص كلما اتجهنا عمقاً في العاج ، وذلك مع تزايد حجم الفينيات العاجية كلما اقتربنا من اللبّ، وبالتالي تتناقص كمية العاج ما بين القنيويّ الغنيّة بالغراء [25] .

ويرى الباحثون أنّ التطبيق الاستقرائيّ لنتائج المعلومات التي حصلوا عليها من دراساتهم على الأسنان الدائمة وإسقاطها على الأسنان المؤقتة يعتبر أمراً مشكوك به ، وذلك بسبب الاختلافات الشكلية والبنوية بين كلّ منهما [7].

فالميناء والعاج أكثر رقةً في الأسنان المؤقتة ، إذ تساوي ثخانة العاج في الأسنان المؤقتة حوالي نصف ثخانة العاج في الأسنان الدائمة ، كما يُظهر العاج في الأسنان المؤقتة قساوة ومتانة أقلّ من تلك المشاهدة في عاج الأسنان الدائمة ، بسبب كونه أقلّ تمعدنا [23]

كما وجد الباحثون أنّ العاج في المناطق المركزية لتيجان الأسنان الدائمة ، يكون أفسى من ذلك المشاهد عادةً في الأسنان المؤقتة . وقد أظهر تحليل تفعيل النيوترون Neutron activation analysis ومقياس طيف التبعثر Dispersive spectroscopy أنّ تركيز كلّ من الكالسيوم والفوسفات ينخفض في العاج حول وبين القنيويّ في الأسنان المؤقتة أكثر من الأسنان الدائمة. إنّ درجة تمعدن الرّكيزة العاجية ، ودرجة نفوذية العاج يؤثران حتماً على نوعية الإلصاق الذي يتمّ الحصول عليه [11] .

كما وجد أنّ أكثر من 70 % من الترميمات التجميلية في طبّ الأسنان ، يتمّ استبدالها كون الارتباط إلى النّسج السنّية الصّلبة ما يزال يعاني على المدى البعيد من فشل في السطوح البيئية للارتباط ، كما انه خلال 5 سنوات ، خضع 50 % من الأطفال الذين تلقوا معالجات تجميلية سابقة لإعادة ترميم أسنانهم بنسبة أكثر من الأطفال الذين تلقوا معالجات ترميمية باستخدام الأملغم [18]

يعتبر ارتباط ترميمات الراتنج المركب إلى سطح الميناء المخرّش بالحمض إجراء علاجياً معروفاً في حقل المداواة الترميمية، بينما يعتبر الارتباط اللصاق للراتنج المركب إلى سطح العاج أمراً أكثر تعقيداً وأقلّ إقناعاً [15]. إذ يشكّل غنى العاج بالمادة العضوية والماء، إلى جانب طبيعته القنوية تحدٍ كبير أمام ارتباط الراتنج الكاره للماء معه. فمن الناحية المثالية يجب على اللصق العاجي الذي يمثل المادة الرابطة الوسيطة بين الراتنج المركب الكاره للماء والنسج السنّية، أن يكون محبباً للماء ليتفاعل مع سطح العاج الرطب والسوائل المحيطة بالأقنية العاجية، إلى جانب تفاعله مع المكونات العضوية واللاعضوية الموجودة ضمنه، وفي نفس الوقت على اللصق العاجي أن يكون له جذور كارهه للماء لتتفاعل بدورها مع الراتنج الكاره [21]،

إلى جانب ذلك يشكّل عدم تجانس بنية وتركيب العاج، واختلاف خصائص سطحه بعد القطع بالسنايل، وتحضيره كيميائياً، واستراتيجيات الارتباط، والخصائص الفيزيائية المختلفة، عوامل لاتزال تجعل من آلية الارتباط مع العاج تحدياً كبيراً رغم التطور المتسارع في تقنية اللصاق السنّية، والتقدم الواضح في علم الإلصاق [3]. إن ديمومة الترميمات الراتنجية، يتأثر بشكل مباشر بسلامة الطبقة الهجينة hybrid layer. إذ أن تدهور الشبكات البوليميرية والألياف الكولاجينية بمرور الوقت من شأنه أن يضعف من الارتباط طويل الأمد لأنظمة الربط [4].

فالتبقة الهجينة Hybrid layer هي عبارة عن طبقة مؤلفة من مكونات عضوية من العاج المُختَرَق بمونوميرات الراتنج [8]، كما عُرِّفت هذه الطبقة أيضاً باسم منطقة الانتشار البيني (عاج/راتنج) Resin dentine inter diffusion zone، أو المنطقة المُخصَّبة بالراتنج Resin-impregnated layer [24] إن لمجموعة من الأنزيمات المعروفة بأنزيمات التدرّك البروتيني الداخلية المعدنية endogenous matrix metalloproteinase (MMPs) دورٌ في حلّ الألياف الكولاجينية للطبقة الهجينة.

تُعرّف أنزيمات التدرّك البروتيني الداخلية المعدنية: أنها مجموعة من الأنزيمات المعتمدة على الزنك و الكالسيوم والتي تقوم بتنظيم الآليات الفيزيولوجية والمرضية physiological and pathological للنسج المعتمدة على الكولاجين [8]، تتواجد هذه الأنزيمات في البيئة الفموية في كلّ من اللعاب وسائل الأقنية العاجية ومنتجات الجراثيم

[5] ، ومن أصل 23 أنزيماً ينتمي لهذه المجموعة ، فإن خمسةً منها تتواجد في القالب العاجي وهي : 20,9,8,3,2 [12] ، تتحرر هذه الأنزيمات في البداية على شكل طليعة غير فعالة proenzymes ، وتتحول إلى الشكل الفعال بآليات تفعيل مختلفة ، كالتفعيل من أنزيمات أخرى أو بالتحريض بالحرارة أو بدرجة الـ pH ، وهذا الأخير هو الذي يحدث خلال عملية التخريش الحمضي .

للكلورهكسيدين القدرة على تعطيل هذه الأنزيمات المتواجدة في القالب العاجي من خلال آلية الخلب الكيتونية cation chelating mechanism والتي تقوم بعزل الشوارد المعدنية كالزنك والكالسيوم الضرورية لهذه الأنزيمات ، بالإضافة إلى قدرته على التفاعل مع الجزء الفعال من هذه الأنزيمات وإبطال تفعيلها [14] . وبالتالي فإن تطبيق الكلورهكسيدين على العاج بعد التخريش الحمضي من شأنه أن يلغي تفعيل هذه الأنزيمات مما يحسن من الارتباط طويل الأمد للترميمات الراتنجية [17]

استخدم الكلورهكسيدين بغرض تطهير الحفر على كل من الأسنان المؤقتة والدائمة ، واختلف الباحثون في طريقة تطبيقه سواء قبل التخريش الحمضي أو بعده على كل من الميناء والعاج ، كما طبق مع أنظمة الربط العاجي المختلفة كأنظمة الربط التقليدية التي تشمل على إجراء تخريش منفصل ثم تطبيق المادة الرابطة ، وكذلك من أنظمة الربط ذاتية التخريش . كانت الدراسات متباينة في نتائجها حول تأثير الكلورهكسيدين على ارتباط المواد الترميمية الراتنجية مع البنى السننية المينائية والعاجية في كل من الأسنان الدائمة والمؤقتة

ففي دراسة [22] وجدوا أن تطبيق محلول الكلورهكسيدين 0,2% قبل التخريش الحمضي لحفر الصنف الخامس التي يقع كل من حدها القاطع واللثوي ضمن الميناء لم يزيد من قيم التسرب الحفافي على كل من الحافة القاطعة واللثوية للراتنج المركب (3M Espe) بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة التي لم تُطبق فيها أية مادة مطهرة .

في دراسة [14] وجدوا أن تطبيق محلول الكلورهكسيدين لمدة 30 ثانية على عاج الأسنان المؤقتة بعد التخريش الحمضي ، قد حسن من الارتباط طويل الأمد ، بعد 6 أشهر من الحفظ في الماء للمادة الراتنجية المطبقة ، حيث أظهرت مجموعة الدراسة قيم

ارتباط أعلى من المجموعة الشاهدة باختبار إجهادات قوى القصّ Microshear bond strength.

2- مشكلة البحث:

نظراً للاقبال المتزايد على استخدام المواد الترميميّة المشابهة للون السنّ عند الأطفال فإن عملية ارتباط المادّة الراتنجيّة مع عاج الأسنان المؤقتة تشكل عائق أمان أطباء أسنان الأطفال.

3- الهدف من الدراسة (Aim of the study):

تقييم تأثير تطبيق محلول الكلورهكسيداتين 2 % على قوى ارتباط الكومبوزيت مع عاج الأسنان المؤقتة ، وذلك من خلال تقييم مقدار قوى القصّ وقوى الشدّ والتسرب الحفافيّ

4- المواد والطرائق : Material and methods

المواد المستخدمة في البحث:

(1) محلول الكلورهكسيداتين 2% (YG - HEXIDINE 2%) من شركة YG - Dent ضمن عبوة تحتوي على 60 مل من المنتج، يتركب من ديكلوكونات كلورهكسيداتين Chlorhexidine Digluconate 2% بالإضافة إلى Methylparaben (مادة حافظة) وماء منزوع الايونات Deionized Water. تعتبر هذه المادة قاتلاً جرثومياً قوياً strong bactericide agent ضمن هذا التركيز وتستخدم حسب الشركة المصنعة لإرواء الأفنية الجذرية ولتطهير الحفر قبل تطبيق المواد المرممة المختلفة.

(2) مجموعة الراتنج المركّب :

➤ الحمض المخرش Tetric N- Etch من شركة Ivoclar Vivadent وهو حمض الفوسفور هلام بتركيز 37%، مخرش لميناء والعاج.

➤ المادّة الرابطة Tetric N-Bond من شركة Ivoclar Vivadent وتصنف على انها مادة رابطة لكلّ من الميناء والعاج من الجيل الخامس، تتماثر ضوئياً، وحيدة العبوة.

➤ المادّة المرممة : راتنج مركب Tetric N-Ceram من شركة Ivoclar Vivadent وهو من الراتنجات المركّبة الهجينة النانومترية Nanohybrid متمائة

ضوئياً بضوء أزرق وبطول موجة (400 – 500) نانومتر. وهي مادة ظليلة على الأشعة تتكون من :

- ديميثاكريلات Dimethacrylates وتشكل 19 – 20 % من الوزن
 - مواد مالئة تضم زجاج الباريوم و ثلاثي فلورايد الايتيريوم و كويوليميرات وتشكل 80 – 81 % من الوزن
 - اضافات أخرى تشمل المسرعات والمواد الحافظة و الاصبغة الملونة وتشكل أقل من 1% من الوزن
- (3) مسحوق الكلورامين T من شركة (Medex) حيث جهز منه محلول بتركيز 5% بحل 5 غ ضمن لتر من الماء
- (4) أزرق الميتيلين (methelyne blue) من شركة (Dako) ، مسحوق بلون بني مزرق يعطي صباعاً بلون أزرق عند حله في الماء وبتركيز 1%
- (5) ماء مقطر
- (6) عبوات بلاستيكية محكمة الاغلاق
- (7) شمع الصاق - طلاء اظافر - مؤقت زمني
- (8) قرص فاصل محمول على قبضة بطيئة السرعة
- (9) أوراق زجاج
- (10) ملزمة - فازلين - اكريك ذاتي التماثر - فراشي تنظيف
- *تمّ التعامل مع جميع المواد حسب تعليمات الشركة المصنعة

أجهزة البحث

- (1) جهاز التصليب الضوئي **DB 685 LED** لشركة (COXO) يُصدر ضوءاً أزرقاً بموجة قدرها 440-480 نانومتراً وبعده انظمة (مستمر،نبضي،متدرج الشدة) يُصدر الأشعة الضوئية بنظام الإصدار المستمر لمدة 10 ثوان وبنفس الشدة (1000 ميلي واط / سم²) مع تنبيه صوتي كل 5 ثوان (وهو النمط المستخدم بهذا البحث)
- (2) قبضة توربينية ذات سرعة عالية مع سنابل ماسية DIA-BURS شاقّة وقمعية بقياسات متنوعة وسنابل
- (3) قبضة مستقيمة من نوع Appledental

- (4) مكبرة ذات إضاءة علوية تعمل بتكبيرين X20 و X40
- (5) جهاز الدورات الحرارية (الحمام مائي) من شركة (Emmevi)
- (6) عينة البحث

تضمنت عينة البحث 40 رحي مؤقتة سفلية وعلوية سليمةً مقلوعةً لسبب تقويمي أو اقتراب موعد سقوطها الفيزيولوجي ،حيث تراوحت أعمار الأطفال الذين جمعت منهم العينة من 9 سنوات إلى 11 سنة ،تمّ جمعها من عيادات أطباء الأسنان ومن كلية طب الأسنان جامعة حماه.

معايير اختيار عينة البحث :

- 1- أن تكون تيجان الارحاء المؤقتة سليمة خالية من أي نخر أو ترميم.
- 2- أن تكون التيجان خالية من عيوب التطور والتصنع وعيوب التكلّس.
- 3- أن تكون خالية من أي كسر أو صدع مرئي.

تحضير العينة :

تمّ اعتماد تعليمات هيئة المواصفات و المقاييس العالمية ISO/TS 11405:2003(E) الخاصة بدراسة الالتصاق بالبنى السنّية، و هي كالتالي: بداية تمّ غسل الأسنان بالماء الجاري مباشرة بعد القلع ،ثم إزالة بقايا النّسج الرخوة الملتصقة بالأسنان بأداة تقليح، لتحفظ بعد ذلك هذه الأسنان بعبوات بلاستيكية محكمة الإغلاق تحوي على محلول الكلورامين T 0,5% لمدة أسبوع، ثم نقلت الأسنان بعدها إلى عبوات بلاستيكية تحوي ماء مقطر، وحفظت بدرجة حرارة 4 مئوية في البراد لمدة شهر ، مع مراعاة تجديد وسط الحفظ دورياً كلّ أسبوع ولحين اكتمال العينة.

تمّ بعد ذلك سحل ميناء السنّ باستخدام سنبلّة ماسيةً محمولة على قبضة توربين لكشف العاج السطحي مع الترطيب المستمر بالماء ، ويهدف تشكيل طبقة لطاخة ذات معايير موحّدة مخبرياً

[2] . تمّ تنعيم السطح العاجي الذي تمّ كشفه بقطر لايقبل عن 5ملم باستخدام أوراق الزجاج المتدرّج النعومة (120-240-400-600) المرطّب والمثبت على سطح مستوٍ وصلب حتى الحصول على سطح عاجي مستوٍ وصقيل ، مع مراعاة غمر السنّ بالماء

المقتر بعد الاستخدام المباشر لكلّ قياس من قياسات ورق الزجاج سابقة الذكر ؛ بهدف المحافظة على رطوبة العاج ومنع جفافه .

طريقة العمل :

تضمن العمل المراحل التالية:

دراسة تأثير تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% لمدة 60 ثانية بعد التخرش الحمضي وقبل إجراء حشوة الراتنج المركب على عاج الأسنان المؤقتة من خلال دراسة التسرب الحفافي .

أُجريت الدراسة بواسطة تحضير حفر صنف خامس على السطح الدهليزي للأسنان المقلوعة، وكانت جميع الحفر المحضرة متشابهة بالشكل والأبعاد والموقع قدر الامكان بغية توحيد المعايير ويستثنى منها ماكان مخالفاً.

حُضرت حفرة صنف خامس في منتصف السطح الدهليزي لكلّ مفردة من مفردات العينة بواسطة سنبل ماسية ذات رأس عامل أسطواني بطول 4 ملم وقطر 1ملم ، بحيث كان عمق الحفرة نصف طول الرأس العامل للسنبلية أي (2ملم) وبشكل لم يبلغ فيه الحجرة اللبية وكان القطر مساوٍ لقطر السنبلية أي (1ملم).

تمت دراسة التسرب الحفافي من خلال مجموعتين:

بدون تطبيق محلول الكلوروكسيدين	20 رحي مؤقتة	المجموعة الأولى
مع تطبيق محلول الكلوروكسيدين	20 رحي مؤقتة	المجموعة الثانية

المجموعة الأولى : تمّ تطبيق الراتنج المركب بالطريقة التقليدية من دون تطبيق محلول الكلوروكسيدين وفق التالي:

تمّ تخرش عاج الأسنان بحمض الفوسفور هلام 37% لمدة 15 ثانية (حسب تعليمات الشركة المصنعة) ،ثمّ غسل الأسنان بالماء تحت ضغط الهواء لمدة 15 ثانية،ثمّ تجفيف سطح العاج لمدة 3 ثوان ، ثم بعدها تطبيق مادة الربط وتصلبها لمدة 20 ثانية ،ومن ثمّ تطبيق حشوة الراتنج المركب ضمن قوالب موحدة لجميع أسنان العينة بحيث تراوح قطر الحشوة 3مم ويطول 5مم ، ثم تتم عملية تصليب الحشوة باستخدام جهاز التصليب الضوئي DB 685 LED لشركة (COXO) يُصدر ضوءاً أزرقاً بموجة

قدرها 440-480 نانومتراً ، وبنظام التصليب المستمر ولمدة 40 ثانية بحيث يكون رأس الجهاز أقرب ما يمكن من المادة الراتنجية وعمودي عليها، بعد الانتهاء من عمل جميع أسنان العينة المذكورة حفظت الأسنان بالماء المقطر لمدة 6 أشهر.

المجموعة الثانية: تم تطبيق الراتنج المركب بالطريقة التقليدية بالإضافة الى تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% لمدة 60 ثانية وبعد التخريش الحمضي.

تم تخريش عاج الأسنان بحمض الفوسفور هلام 37% لمدة 15 ثانية (حسب تعليمات الشركة المصنعة)، ثم غسل الأسنان بالماء تحت ضغط الهواء لمدة 15 ثانية، ثم تجفيف سطح العاج لمدة 3 ثوان، ثم بعدها تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% ولمدة 60 ثانية، ثم إجراء الغسيل المائي المستمر مع ضغط الهواء ولمدة 15 ثانية ،ثم تجفيف سطح العاج وتطبيق مادة الربط وتصلبها لمدة 20 ثانية ، ثم تطبيق حشوة الراتنج المركب ضمن قوالب موحدة لجميع أسنان العينة بحيث تراوح قطر الحشوة 3مم وبطول 5مم ، ثم تتم عملية تصليب الحشوة باستخدام جهاز التصليب الضوئي **DB 685 LED** لشركة (COXO) يُصدر ضوءاً أزرقاً بموجةٍ قدرها 440-480 نانومتراً ، وبنظام التصليب المستمر ولمدة 40 ثانية بحيث يكون رأس الجهاز أقرب ما يمكن من المادة الراتنجية وعمودي عليها، بعد الانتهاء من عمل جميع أسنان العينة المذكورة حفظت الأسنان بالماء المقطر لمدة 6 أشهر لأن الدراسة تقيّم تأثير محلول الكلوروكسيدين 2% على المدى البعيد[14]

وبهدف المقاربة بين الوضع المخبري والحالة السريرية من حيث تعرض المادة المرممة لتغيرات حرارية عندما يتم وضعها في البيئة الفموية كنتيجة لتناول الأطعمة والسوائل بدرجات حرارة مختلفة ، تم إجراء 500 دورة حرارية بين درجتي حرارة (5-55) درجة مئوية باستخدام المحم المائي ، وهو الإجراء المتبع بشكلٍ واسع في الأبحاث السنّية.

تم بعد ذلك إغلاق النقبة الذروية لكل مفردة من مفردات العينة بشمع الإلصاق ، ثمّ دهن سطح كلّ سن بطبقة أولى ، ثم طبقة ثانية من طلاء الأظافر ، ماعدا سطح الترميم و 1 ملم حول محيطه تمّ غمر الأسنان بعدها في محلول أزرق الميثيلين الذي تمّ تحضيره بتركيز 0,5% لمدة 24 ساعة ثمّ غسلت الأسنان بالماء الجاري، تمّ قص كلّ سن شاقولياً باتجاه قاطع عنقي ومن منتصف الحشوة باستخدام قرص فصل مع تبريد

مائي غزير بحيث نحصل على مقطع دهليزي حنكي يمر من منتصف الترميم، وتمّ صقل السطوح بقرص تعقيم ماسي دوّار مرطّب بواسطة التبريد المائي المستمر ؛ بهدف الحصول على سطح مستوٍ وصقيل يمكن قراءته تحت المجهر الضوئي، تمّ بعد ذلك غسل سطح العينات بالماء بشكلٍ جيد للتخلص من أي بقايا أو فضلات عالقة بها بعد الصقل، وتمّ تصوير العينات باستخدام مجهر ستريو Stereo Micro-scope الموجود في قسم علوم الحياة - كلية طب الأسنان - جامعة حماه. وقد تمّ تقييم التسرب الحفافي وفقاً لعمق نفوذ المادة الملونة على الشكل التالي:

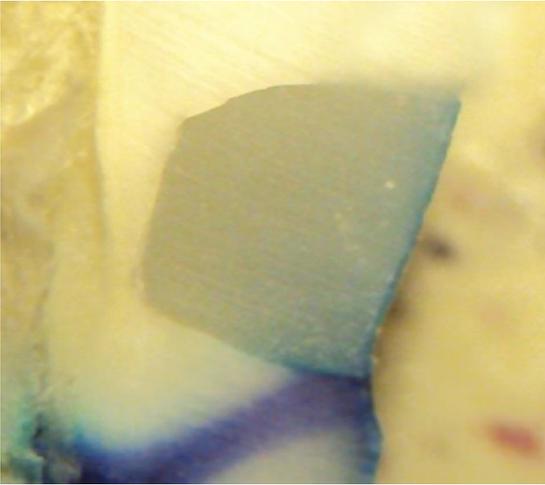
الدرجة 0 - لا يوجد تسرب حفافي

الدرجة 1 - يوجد تسرب حفافي ولم يتجاوز نصف الحشوة

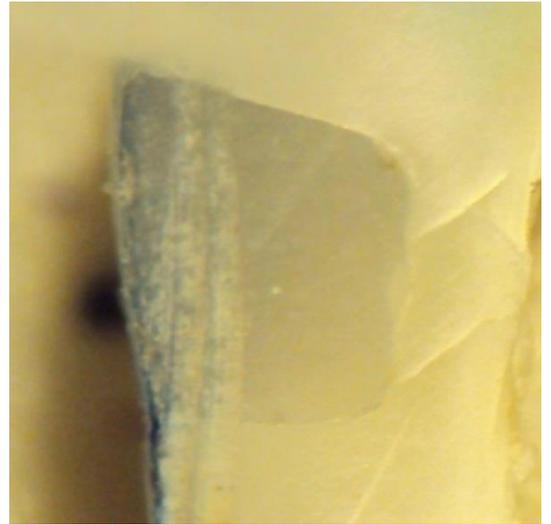
الدرجة 2 - يوجد تسرب حفافي وتجاوز نصف الحشوة ولم يتجاوز الحشوة كاملة

الدرجة 3 - التسرب الحفافي تجاوز طرفي الحشوة

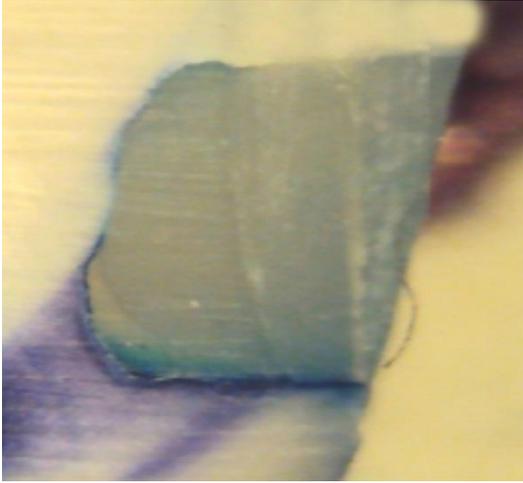
تمّت قراءة الصور من قِبَل باحثين في قسم طب أسنان الأطفال دون معرفة هوية المواد المستخدمة ، وتمّ تسجيل النتائج ضمن استمارة البحث الخاصة بدراسة شدة التسرب الحفافي .



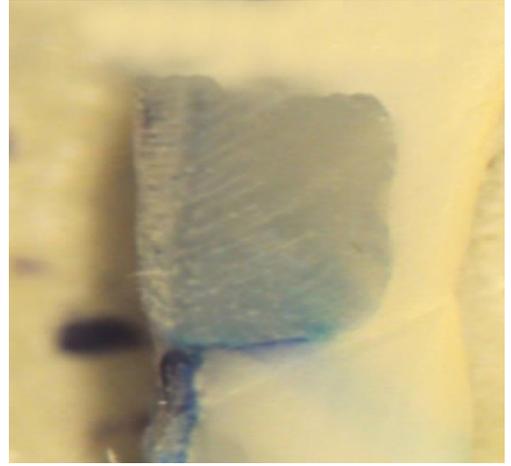
الشكل (2) الدرجة رقم 1 من التسرب الحفافي



الشكل (1) الدرجة رقم (0) من التسرب الحفافي



الشكل (4) الدرجة رقم 3 من التسرب الحفافي



الشكل (3) الدرجة رقم 2 من التسرب الحفافي

5- النتائج

- دراسة التسرب الحفافي:

تمت مراقبة درجة التسرب الحفافي لكل رحي مؤقتة من الأرحاء المؤقتة المدروسة في عينة دراسة التسرب الحفافي، وقد تم إعطاء كل درجة من درجات التسرب الحفافي قيمة متزايدة تصاعدياً وفقاً لشدة التسرب الحفافي المدروس كما هو موضَّح في الجدول التالي:

جدول رقم (1) يبين الدرجات المعتمدة للتسرب الحفافي في عينة دراسة التسرب

الحفافي والقيمة الموافقة المعطاة لكل درجة.

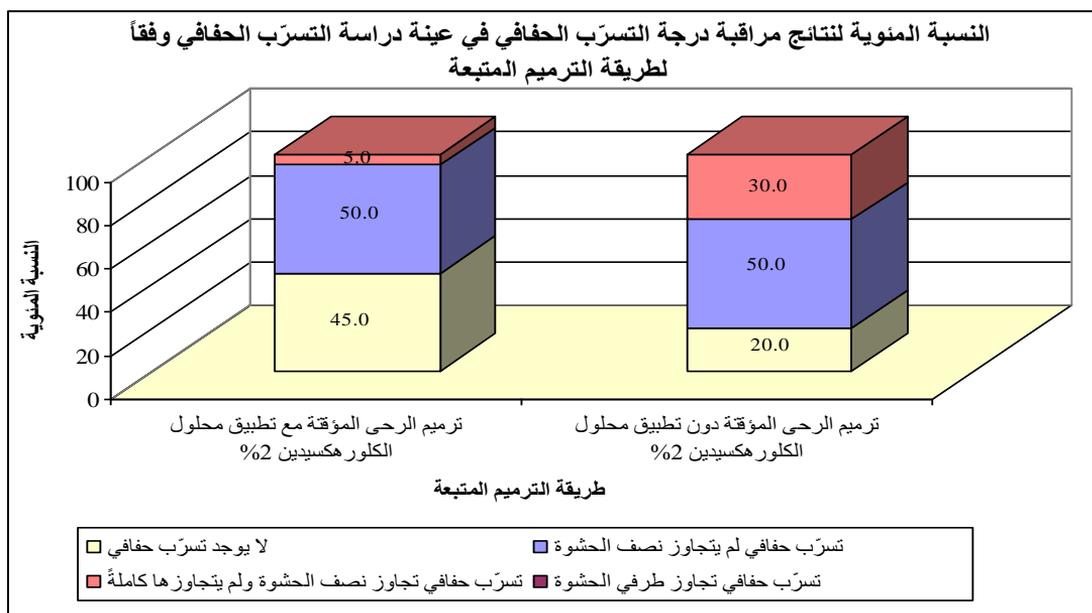
القيمة الموافقة المعطاة	درجة التسرب الحفافي
0	لا يوجد تسرب حفافي
1	تسرب حفافي لم يتجاوز نصف الحشوة
2	تسرب حفافي تجاوز نصف الحشوة ولم يتجاوزها كاملة
3	تسرب حفافي تجاوز طرفي الحشوة

ثم تمت دراسة تأثير طريقة الترميم المتبعة في تكرارات درجة التسرب الحفافي في عينة دراسة التسرب الحفافي وكانت نتائج التحليل كما يلي:

◀ نتائج مراقبة درجة التسرب الحفافي في عينة دراسة التسرب الحفافي وفقاً لطريقة الترميم المتبعة:

جدول رقم (2) يبين نتائج مراقبة درجة التسرب الحفافي في عينة دراسة التسرب الحفافي وفقاً لطريقة الترميم المتبعة.

النسبة المئوية					عدد الأرحاء المؤقتة					طريقة الترميم المتبعة
المجموع	تسرب حفافي تجاوز طرفي الحشوة	تسرب حفافي تجاوز نصف الحشوة ولم يتجاوزها كاملة	تسرب حفافي لم يتجاوز نصف الحشوة	لا يوجد تسرب حفافي	المجموع	تسرب حفافي تجاوز طرفي الحشوة	تسرب حفافي تجاوز نصف الحشوة ولم يتجاوزها كاملة	تسرب حفافي لم يتجاوز نصف الحشوة	لا يوجد تسرب حفافي	
100	0	5.0	50.0	45.0	20	0	1	10	9	ترميم الرحي المؤقتة مع تطبيق محلول الكلور هكسيداتين 2%
100	0	30.0	50.0	20.0	20	0	6	10	4	ترميم الرحي المؤقتة دون تطبيق محلول الكلور هكسيداتين 2%



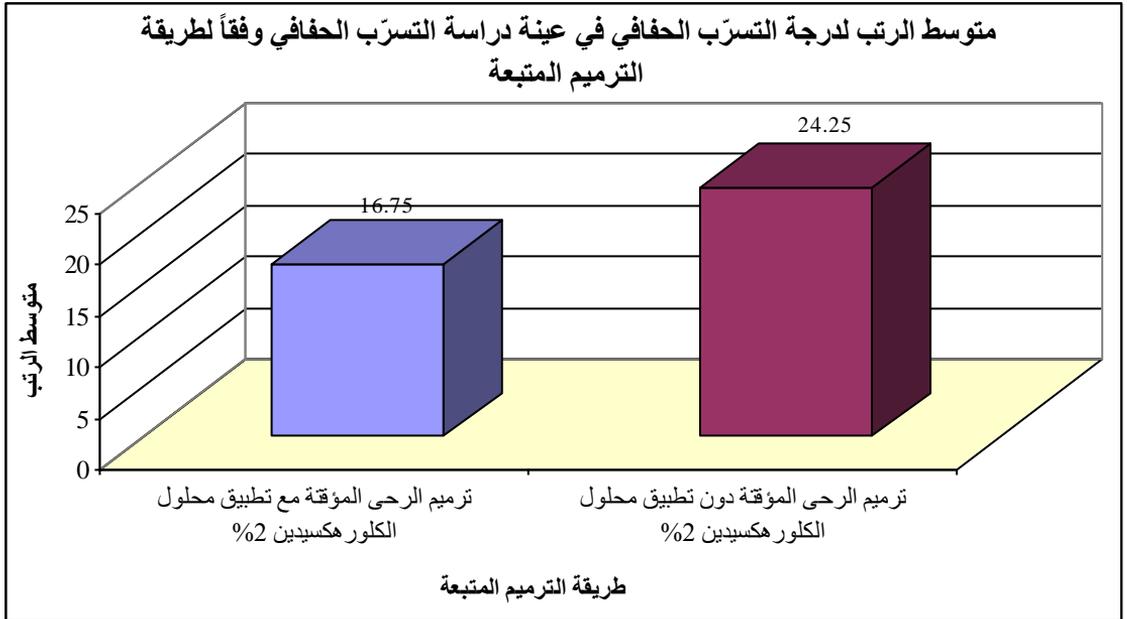
مخطط رقم (1) يمثل النسبة المئوية لدرجة التسرب الحفافي في عينة دراسة التسرب الحفافي وفقاً لطريقة الترميم المتبعة.

◀ دراسة تأثير طريقة الترميم المتبعة في درجة التسرب الحفافي:

- تم إجراء اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة التسرب الحفافي بين مجموعة الترميم مع تطبيق محلول الكلور هكسيدين 2% ومجموعة الترميم دون تطبيق محلول الكلور هكسيدين 2% في عينة دراسة التسرب الحفافي كما يلي:
- إحصاءات الرتب:

جدول رقم (3) يبين متوسط الرتب لدرجة التسرب الحفافي في عينة دراسة التسرب الحفافي وفقاً لطريقة الترميم.

المتغير المدروس = درجة التسرب الحفافي		
متوسط الرتب	عدد الأرحاء المؤقتة	طريقة الترميم المتبعة
16.75	20	ترميم الرحي المؤقتة مع تطبيق محلول الكلور هكسيدين 2%
24.25	20	ترميم الرحي المؤقتة دون تطبيق محلول الكلور هكسيدين 2%



مخطط رقم (2) يمثل متوسط الرتب لدرجة التسرب الحفافي في عينة دراسة التسرب الحفافي وفقاً لطريقة الترميم المتبعة.

- نتائج اختبار Mann-Whitney U:

جدول رقم (13) يبين نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة التسرب الحفافي بين مجموعة الترميم مع تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% ومجموعة الترميم دون تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% في عينة دراسة التسرب الحفافي.

المتغير المدروس = درجة التسرب الحفافي		
قيمة U لـ Mann-Whitney	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
125.0	0.026	توجد فروق دالة

يبين الجدول أعلاه أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي انه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة التسرب الحفافي بين مجموعة الترميم مع تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% ومجموعة الترميم دون تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% في عينة دراسة التسرب الحفافي، وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أنّ درجة التسرب الحفافي في مجموعة الترميم مع تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% كانت أقل منها في مجموعة الترميم دون تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% في عينة دراسة التسرب الحفافي.

6- المناقشة :

أظهرت نتائج الدراسات التي أجريت على الأسنان المؤقتة باستخدام محلول الكلورهكسيدين وبطرائق مختلفة (كدراسة قوى الارتباط ، والتسرب الحفافي) نتائج متناقضة من حيث التأثير .

لكن أياً من تلك الدراسات المتعلقة بتقنيات الترميم باستخدام الراتنج المركب في الحفر (الاطباقية - الملاصقة) في الأرحاء المؤقتة والمذكورة في الأدب الطبي لم تكن قادرة على تحقيق المستوى (0) من درجة التسرب الحفافي في معظم النتائج

إذ غالباً ما ينتج عن تصلب الراتنج المركب نقصان في حجم المادة مقارنة بحجمها قبل التصلب الضوئي ، وهو ما يعرف بالتقلص التصلبي polymerization contraction . تتعرض المواد الراتنجية للتسرب الحفافي بسبب خواصها، حيث تعاني من حدوث التقلص التصلبي polymerization contraction عند إجراء التصلب الضوئي، وبسبب اختلاف معامل التمدد الحراري لها coefficient of thermal expansion عن البنى السنّية المطبّقة عليها، وامتصاص الماء والسوائل الفموية عند التعرض للوسط الفموي، وحساسية تقنية التطبيق للتلوث بالرطوبة [16] . هنالك العديد من التقنيات التي استُخدمت لقياس التسرب الحفافي ومنها تقنية الهواء المضغوط compressed air ، واستخدام الطريقة التي تعتمد على التسرب الجرثومي، أو استخدام العلامات المشعة في قياس التسرب الحفافي radioactive markers ، أو استخدام التحري الكهروكيميائي عن التسرب الحفافي electrochemical investigations ، أو استخدام المجهر الإلكتروني الماسح scanning electron microscopy ، بالإضافة إلى استخدام تقنية التسرب الصباغي (الاندخال الصباغي)

تتميز طريقة الاندخال الصباغي في قياس التسرب الحفافي بانها تقنية سريعة وسهلة العمل وغير مكلفة ولا تحتاج الى أدوات كثيرة ونتائجها جيدة [6] ويعتبر قياس مقدار التسرب الصباغي في المقاطع المجراة هو أكثر تقنيات قياس التسرب الحفافي استخداماً وشيوعاً .

تمّ استخدام صباغ أزرق المتلين بتركيز 1% حيث يعتبر أكثر الواسمات استخداماً في دراسات التسرب الحفافي التي تعتمد على الاندخال الصباغي [20] حيث يُعبّر عمق اندخال الصباغ في السطح البيئي بين السنّ والمادة الراتنجية عن درجة التسرب الحفافي فكّما اقترب الصباغ من عمق الحفرة كلّما زادت درجة التسرب الحفافي .

- أظهرت نتائج الدراسة الحالية تحسن في ارتباط الراتنج المركب مع عاج السن المؤقت وذلك من شأنه أن يقلل من التسرب الحفافي عند تطبيق محلول الكلوروكسيدين 2% على عاج الأسنان المؤقتة بالمقارنة مع المجموعة التي لم يطبق فيها الكلوروكسيدين .

توافقت نتائج دراستنا مع دراسة [9] وجدا أنّ تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% بعد التخرّيش الحمضي مع- أو بدون غسل إضافي لبقايا الكلورهكسيدين- وقبل تطبيق المادة الرابطة Excite لم يكن له تأثير سلبي، إذ لم يزد من قيم التسرب الحفافي عند الحافة المينائية والعاجية لحفر الصنف الخامس المرممة بالراتنج المركب tetric Ceram،، في حين كان لتطبيق محلول الكلورهكسيدين بعد التخرّيش الحمضي وقبل تطبيق المادة الرابطة ذاتية التخرّيش Adhese من دون القيام بغسيل إضافي بالماء لبقايا الكلورهكسيدين تأثير سلبي على الارتباط مع كل من الميناء والعاج حيث زادت قيم التسرب الحفافي عند كل من الحافة المينائية و العاجية للترميم عند مقارنتها مع المجموعة التي لم يطبق فيها الكلورهكسيدين مع نفس نظام الربط، وقد يعود ذلك إلى وجود تداخل سلبي بين بقايا الكلورهكسيدين ونظام الربط ذاتي التخرّيش Adhese توافقت نتائج دراستنا مع دراسة [22] وجدوا أنّ تطبيق محلول الكلورهكسيدين 0,2% قبل التخرّيش الحمضي لحفر الصنف الخامس التي يقع كل من حدها القاطع واللثوي ضمن العاج لم يزيد من قيم التسرب الحفافي على كل من الحافة القاطعة واللثوية للراتنج المركب (3M Espe) بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة التي لم تُطبق فيها أية مادة مطهرة.

في حدود هذه الدراسة وضمن النتائج التي حصلنا عليها يمكن استنتاج مايلي :

- 1- أنّ تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% بعد التخرّيش الحمضي قد حسن عملية الارتباط مع عاج الأسنان المؤقتة.
- 2- لم يؤثر تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% سلباً على التسرب الحفافي للمادة الراتنجية بعد التخرّيش الحمضي.
- 3- قدرة تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% على الحد من التسرب الحفافي.

7-التوصيات

- 1- نوصي بتطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% على عاج الأسنان المؤقتة لما له من تأثير ايجابي في تحسين عملية الارتباط .
- 2- نوصي بتطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% بعد إجراء التخريش الحمضي .
- 3- التوسع في الدراسة لتشمل اختلاف مدة تطبيق محلول الكلورهكسيدين 2% على الأسنان المؤقتة ومدى تأثيره على التسرب الحفافي .
- 4- التوسع في الدراسة لتشمل تطبيق محلول الكلورهكسيدين 0.5% وبيان مدى تأثيره على التسرب الحفافي .

8- المراجع الأجنبية:

1. Bansal, S., Pandit, I. K., Srivastava, N., & Gugnani, N. (2010). Technique-sensitivity of dentin-bonding agent application: the effect on shear bond strength using one-step self-etch adhesive in primary molars: an in vitro study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 28(3), 183.
2. Bengtson, C. R. G., Bengtson, A. L., Bengtson, N. G., & Turbino, M. L. (2010). Do the origins of primary teeth affect the bond strength of a self-etching adhesive system to dentin?. *Brazilian oral research*, 24(3), 355-360
3. Bottino, M. C., Batarseh, G., Palasuk, J., Alkathieri, M. S., Windsor, L. J., & Platt, J. A. (2013). Nanotube-modified dentin adhesive—Physicochemical and dentin bonding characterizations. *Dental Materials*, 29(11), 1158-1165.
4. Breschi, L., A. Mazzoni, et al. (2008). "Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface." *Dental Materials* 24(1): 90-101.
5. Breschi, L., Cammelli, F., Visintini, E., Mazzoni, A., Vita, F., Carrilho, M., ... & Di Lenarda, R. (2009). Influence of chlorhexidine concentration on the durability of etch-and-rinse dentin bonds: a 12-month in vitro study. *The journal of adhesive dentistry*, 11(3), 191.
6. Camps, J. and D. Pashley (2003). "Reliability of the dye penetration studies." *Journal of Endodontics* 29(9): 592-594.
7. Can-Karabulut, D. C., Oz, F. T., Karabulut, B., Batmaz, I., & Ilk, O. (2009)
8. Chaussain-Miller, C., Fioretti, F., Goldberg, M., & Menashi, S. (2006). The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in human caries. *Journal of dental research*, 85(1), 22-32.
9. Darabi, F. and M. Eftekhari (2009). "Effect of Chlorhexidine on Microleakage of Composite." *Journal of Dentistry of Tehran University of Medical Sciences* 6(1): 16-22.
10. De Munck, J., Van Meerbeek, B., Yoshida, Y., Inoue, S., Vargas, M., Suzuki, K., ... & Vanherle, G. (2003). Four-year water degradation of

- total-etch adhesives bonded to dentin. *Journal of dental research*, 82(2), 136-140.
11. Furuse, A. Y., Peutzfeldt, A., & Asmussen, E. (2008). Effect of evaporation of solvents from one-step, self-etching adhesives. *Journal of Adhesive Dentistry*, 10(1).
 12. Hannas, A. R., Pereira, J. C., Granjeiro, J. M., & Tjäderhane, L. (2007). The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. *Acta Odontologica Scandinavica*, 65(1), 1-13.
 13. Hickel, R., & Manhart, J. (2001). Longevity of restorations in posterior teeth and reasons for failure. *Journal of Adhesive Dentistry*, 3(1).
 14. Leitune, V. C. B., Portella, F. F., Bohn, P. V., Collares, F. M., & Samuel, S. M. W. (2011). Influence of chlorhexidine application on longitudinal adhesive bond strength in deciduous teeth. *Brazilian oral research*, 25(5), 388-392.
 15. Mithiborwala, S. H., Chaugule, V., Munshi, A., & Patil, V. (2011). Comparative Evaluation of the Adhesive Properties of Two Generations of Dentin Bonding Agents by Checking the Microleakage in the Primary Teeth: An in vitro Study. *International journal of clinical pediatric dentistry*, 4(3), 195.
 16. Nunes, M. C. P., E. B. Franco, et al. (2005). "Marginal microleakage: critical analysis of methodology." *Salusvita* 24(3): 487-502
 17. Osorio, R., Yamauti, M., Osorio, E., Ruiz-Requena, M. E., Pashley, D., Tay, F., & Toledano, M. (2011). Effect of dentin etching and chlorhexidine application on metalloproteinase-mediated collagen degradation. *European journal of oral sciences*, 119(1), 79-85.
 18. Osorio, R., Yamauti, M., Ruiz-Requena, M. E., & Toledano, M. (2013). MMPs activity and bond strength in deciduous dentine–resin bonded interfaces. *Journal of dentistry*, 41(6), 549-555.
 19. Perdigão, J. (2010). Dentin bonding—Variables related to the clinical situation and the substrate treatment. *Dental Materials*, 26(2), e24-e37.
 20. Prabhakar, A., S. A. Murthy, et al. (2011). "Comparative evaluation of the length of resin tags, viscosity and microleakage of pit and

- fissure sealants-an in vitro scanning electron microscope study." Contemporary clinical dentistry 2(4): 324.
21. Purk, J. H., DUSEVICH, V., GLAROS, A., SPENCER, P., & EICK, J. D. (2004). In vivo versus in vitro microtensile bond strength of axial versus gingival cavity preparation walls in Class II resin-based composite restorations. The Journal of the American Dental Association, 135(2), 185-193.
 22. Salama, F., H. Balto, et al. (2015). "The effect of cavity disinfectants on microleakage of composite restorations in primary teeth." European journal of paediatric dentistry: official journal of European Academy of Paediatric Dentistry 16(4): 295-300.
 23. Tulunoglu, O., & Ulker, A. (2007). Gap formation between different cavity walls and resin composite systems on primary and permanent teeth. J Contemp Dent Pract, 18(2), 60-9.
 24. Tyas, M. J., & Burrow, M. F. (2004). Adhesive restorative materials: a review. Australian Dental Journal, 49(3), 112-121.
 25. Van Meerbeek, B., Inokoshi, S., Braem, M., Lambrechts, P., & Vanherle, G. (1992). Morphological aspects of the resin-dentin interdiffusion zone with different dentin adhesive systems. Journal of dental research, 71(8), 1530-1540.
 26. Yaseen, S. M., & Reddy, V. S. (2009). Comparative evaluation of shear bond strength of two self-etching adhesives (sixth and seventh generation) on dentin of primary and permanent teeth: An in vitro study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 27(1), 33.

دراسة الارتباط بين مستويات البروتين المتفاعل

C وفقر الدم عند مرضى الديال الدموي في مدينة

حمص - سوريا

طالبة الماجستير: مروة محمد حمدان
كلية الصيدلة - جامعة
البعث

قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة/ ماجستير التشخيص المخبري

الدكتور المشرف: د. سلاف الوسوف

الملخص

خلفية الدراسة:

يُعد فقر الدم الناتج عن الأمراض المزمنة أو ما يُعرف بفقر الدم الناتج عن الالتهاب Anemia of Inflammation من أهم أنواع فقر الدم حول العالم والمُرتبط بالفشل الكلوي، ومنذ بدء العلاج بالإريثروبويتين المأشوب في بداية عام 1990م ازداد الاهتمام بتحقيق قيم الخضاب الهدف ودراسة العوامل المسؤولة عن ضعف الاستجابة للعلاج، وبشكل خاص عوز الحديد والالتهاب.

الهدف من الدراسة:

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم حالة الالتهاب عند مرضى الفشل الكلوي المعالجين بالديال الدموي، ودراسة وجود علاقة ارتباط بين البروتين المتفاعل C (CRP) كواسم التهابي ومعالم تقييم فقر الدم وحالة الحديد لدى المرضى.

طريقة العمل:

دراسة الارتباط بين مستويات البروتين المتفاعل C وفقر الدم عند مرضى الديال الدموي في مدينة حمص- سوريا

أجريت هذه الدراسة على 73 مريضاً من مرضى الفشل الكلوي الذين يخضعون للعلاج بالديال الدموي HD في قسم الكلية الصناعية في مشفى الباسل التخصصي في مدينة حمص، ويوجد عينة ضابطة شملت 25 فرداً من الأصحاء في نفس الفئة العمرية، وذلك في الفترة الممتدة بين شهري أيار وأيلول من عام 2020.

تم جمع عينات دم من المرضى والأصحاء، وأجريت التحاليل المخبرية، والتي شملت: تعداد الدم الكامل CBC بواسطة جهاز الدمويات الآلي (الخضاب Hb والهيماتوكريت Hct ومناسب الكريات الحمر وتعداد الكريات البيضاء WBC)، أما الاختبارات الكيميائية فكانت: البروتين المتفاعل C (CRP)، حديد المصل، السعة الكلية الرابطة للحديد TIBC وفيريتين المصل.

النتائج:

تبين بنتيجة الدراسة واعتماداً على قيم الخضاب Hb، وجود فقر الدم عند جميع مرضى الدراسة، حيث بلغت نسبة مرضى فقر الدم صغير الحجم Microcytic Anemia (32.9%)، أما نسبة مرضى فقر الدم سوي الحجم Normocytic Anemia فكانت (67.1%).

وُجدت مستويات البروتين المتفاعل C (CRP) أعلى وبفرق معنوي ($P < 0.05$) عند عينة المرضى مقارنة بالعينة الضابطة، وبمتوسط بلغ (9.43 mg/L) لعينة المرضى مما يُشير لوجود حالة من الالتهاب المزمن.

وجدنا ارتباطاً معنوياً سلبياً بين البروتين المتفاعل C والخضاب ($r^2 = 0.080$)، وارتباطاً معنوياً إيجابياً بين البروتين المتفاعل C وفيريتين المصل ($P = 0.015$)، وبالتالي يوجد تأثير لالتهاب على فقر الدم والقيمة التشخيصية لفيريتين المصل. ($r^2 = 0.132$, $P = 0.002$)

الخلاصة:

يوجد دور للالتهاب المزمن في تطوير فقر الدم عند مرضى الفشل الكلوي، فضلاً عن تأثيره على القيم المخبرية لتقييم حالة الحديد (الفيريتين والسعة الكلية الرابطة للحديد) مما يجعل تفسير النتائج مُربكاً بوجود الالتهاب عند المرضى، حيث إن فيريتين المصل يُمكن أن يرتفع بشكل مستقل وغير معبر عن الحديد.

الكلمات المفتاحية: الفشل الكلوي، فقر الدم، الالتهاب، الديال الدموي، البروتين المتفاعل C، الفيريتين.

Correlation Between C-Reactive Protein and Anemia in Hemodialysis Patients in Homs city - Syria

Abstract

Background: Anemia of Chronic Disease (or Anemia of Inflammation) is one of the most important types of anemia associated with kidney failure around the world. Since the start of recombinant erythropoietin therapy in the early 1990s, interest has increased in achieving target hemoglobin values and in studying the factors responsible for poor response to treatment, especially iron deficiency and inflammation.

Aim of the study: This study aims to evaluate chronic inflammation in hemodialysis patients, and to assess the correlation between serum C-reactive protein (CRP) as the marker of inflammation and anemia assessment parameters, and iron status in hemodialysis patients.

Methods: This study was conducted on 73 kidney failure patients who were undergoing on hemodialysis (HD) in the Department of Artificial kidney in Al-Basil Hospital in Homs, with the presence of a control sample that included 25 healthy people on the same age group, during the period from May to September of the year 2020.

Blood samples were collected from patients and healthy people, and laboratory measurements were performed, which included: C.B.C complete blood count by automated hematology analyzer (including: Hemoglobin, Hematocrit, Red blood cell (RBC) indices, and white blood cells count WBC), Serum C-reactive protein (CRP), serum iron, total iron binding capacity (TIBC) and serum ferritin.

Results: Depending on the Hemoglobin (Hb) values, We found that all the patients in the study had anemia, where (32.9%) of patients had Microcytic anemia, while the percentage of Normocytic Anemia patients was (67.1) %.

CRP levels were found to be significantly higher with a significant difference ($P < 0.05$) in the patient sample compared to the control sample, with an average of (9.43 mg/L).

We found a significant negative correlation between serum CRP and Hemoglobin ($r^2 = 0.080$, $P = 0.015$), a positive significant correlation between serum CRP and serum ferritin ($r^2 = 0.132$, $P = 0.002$), Thus there is an effect of inflammation on anemia and the diagnostic value of serum ferritin.

Conclusion: There is a role for chronic inflammation in the development of anemia in patients with renal failure, as well as its impact on the laboratory values for assessing iron status (ferritin and total iron-binding capacity), which makes The interpretation of

دراسة الارتباط بين مستويات البروتين المتفاعل C وفقر الدم عند مرضى الديال الدموي في مدينة حمص- سوريا

the results is confusing in the presence of inflammation, since serum ferritin can be elevated independently and not expressed by iron overload.

Key words: Kidney failure, anemia, inflammation, hemodialysis, C-reactive protein, ferritin.

المقدمة:

يُعرّف المرض الكلوي المزمن Chronic Kidney Disease بأنه متلازمة سريرية تتصف بوجود تدهور مُتدرّج تدريجي غير عكوس في وظيفة الكلى، ويُشخّص بوجود معدل ترشيح كبيبي أقل من ($60 \text{ ml/min/1.73m}^2$) لمدة ثلاثة أشهر متواصلة أو أكثر، وقد يترافق ذلك مع وجود شذوذات بنيوية في الكلى[1].

يُصنّف المرض الكلوي المزمن اعتماداً على مُعدل الترشّيح الكبيبيّ إلى خمس مراحل من G1 إلى G5، حيث ينخفض الترشّيح الكبيبيّ إلى أقل من ($15 \text{ ml/min/1.73m}^2$) في المرحلة G5 والتي تُعرف بالمرحلة النهائية للمرض الكلوي End Stage Renal Disease (مرحلة الفشل الكلويّ Kidney failure)، وعندها يصبح المرضى بحاجة للعلاج الكلوي البديل [2]. حيث يُعدّ الديال الدموي أشيع أنواع العلاج الكلوي البديل عند مرضى الفشل الكلوي حول العالم، حيث تُدرّ عدد المرضى المعالجين بالديال في نهاية عام 2016 بحوالي 3 مليون مريض ومعظمهم من المعالجين بالديال الدموي HD[3]. يُعدّ فقر الدم أشيع اختلالات الفشل الكلوي والمرتبطة بزيادة خطر الأمراض القلبية الوعائية والوفيات عند مرضى الفشل الكلوي، ويعزى السبب الأساسي لفقر الدم إلى انخفاض إنتاج هرمون الإريثروبويتين من الكلى نتيجة فقدان الوظيفة الكلوية. وهناك أسباب أخرى لتطور فقر الدم مثل (عوز الحديد والالتهاب ومقاومة الإريثروبويتين الناتجة عن السموم اليوريمية وقصر عمر كريات الدم الحمراء في الدوران). وقد شكّل توافر الإريثروبويتين البشري المأشوب في أواخر الثمانينات، نظرةً وفهماً جديداً لعلاج فقر الدم لدى مرضى الكلى المزمنين ومرضى الفشل الكلوي، وأثبتت فعالية في زيادة نسبة الخضاب عند المرضى وتقليل الحاجة إلى عمليات نقل الدم المتكرر[4].

لكن نظراً لشيوع فقر الدم عند مرضى الفشل الكلوي حتى في المراحل المبكرة، تم دراسة وجود أسباب أخرى لتطویر فقر الدم، حيث يُعتقد بأنه من أهم العوامل المساهمة في إحداث فقر الدم هي الالتهاب وعدم تنظيم حالة الحديد في الجسم (أو ما يُعرف بعوز الحديد الوظيفي) [5].

حيث ازداد الاهتمام على مدى الخمسة عشر عاماً السابقة بدراسة الالتهاب عند مرضى الفشل الكلوي، وأصبح الالتهاب المزمن مُنخفض الدرجة Low grade-chronic inflammation أحد أهم الموجودات المرضية وأحد أهم عوامل الخطورة للإمراضية والوفيات عند مرضى الفشل الكلوي، حيث تم ربطه مع كل من الأمراض القلبية الوعائية وسوء التغذية وضياح البروتين [6].

يُعزى الالتهاب المزمن عند مرضى الفشل الكلوي إلى عدة أسباب، تنقسم إلى أسباب غير متعلقة بالديال (وأهمها زيادة إنتاج السيتوكينات الالتهابية ونقصان تصفيتها من الدوران نتيجة انخفاض الوظيفة الكلوية، والإجهاد التأكسدي والحمض الاستقلابي والإنتانات المزمنة والمتكررة)، وأسباب متعلقة بعملية الديال بحدّ ذاتها (مثل وجود شوائب في سائل الديال، والحمل البيولوجي لسائل الديال وعدم التوافق الحيوي مع أغشية المراشح المستخدمة في أجهزة الديال) حيث يكون الدم على تماس مباشر مع سطوح هذه الأغشية، وكل ذلك يلعب دوراً إضافياً في تطویر الالتهاب المزمن عند مرضى الديال الدموي.

تم التوجه لدراسة الارتباط بين الالتهاب وفقر الدم نظراً لأن الالتهاب قد يلعب دوراً مهماً في الفيزيولوجيا المرضية لفقر الدم، وذلك من خلال دوره في إحداث مقاومة على العلاج بالإريثروبويتين المأشوب وتثبيط فعالية الارتباط مع سلائف الكريات الحمر في النقي، ومن جهة ثانية من خلال دور الالتهاب في اختلال تنظيم وتوازن الحديد في الجسم، حيث يرتفع الإنتاج الكبدي لبروتين الهبيسيدين بتأثير الالتهاب، مما يقود إلى تثبيط امتصاص الحديد من الامعاء ومنع تحرره من البالعات في الشبكة البطانية، أي يحدث

عوز وظيفي في الحديد يتمثل بوجود فيريتين مرتفع وسعة كلية رابطة للحديد منخفضة. [6]

ومن هنا أصبح مرضى الديال الدموي هدفاً ومحط أنظار للباحثين في جميع أنحاء العالم، بهدف محاولة تحسين جودة عملية الديال الدموي وتخفيف المضاعفات الناجمة وتحسين نوعية حياة المرضى ومطاوعتهم للعلاج. [3]

هدف البحث:

يهدف البحث إلى تقييم حالة الالتهاب المزمن عند مرضى الفشل الكلوي والمعالجين بالديال الدموي، ودراسة وجود علاقة ارتباط بين البروتين المتفاعل C كواسم التهابي ومعالم تقييم فقر الدم وحالة الحديد عند المرضى، وذلك من أجل التأكيد على أهمية التقييم المخبري الصحيح لفقر الدم عند مرضى الديال الدموي.

المواد وطرائق العمل:

العينات المدروسة:

تم إجراء هذا البحث في قسم الكلية الصناعية في مشفى الباسل التخصصي في حمص ومخابر مديرية صحة حمص، وذلك في الفترة الممتدة بين شهر أيار 2020 وحتى نهاية شهر أيلول 2020. حيث شملت الدراسة مجموعتين هما المرضى والأصحاء (الشكل 1)، وكانوا كالتالي:

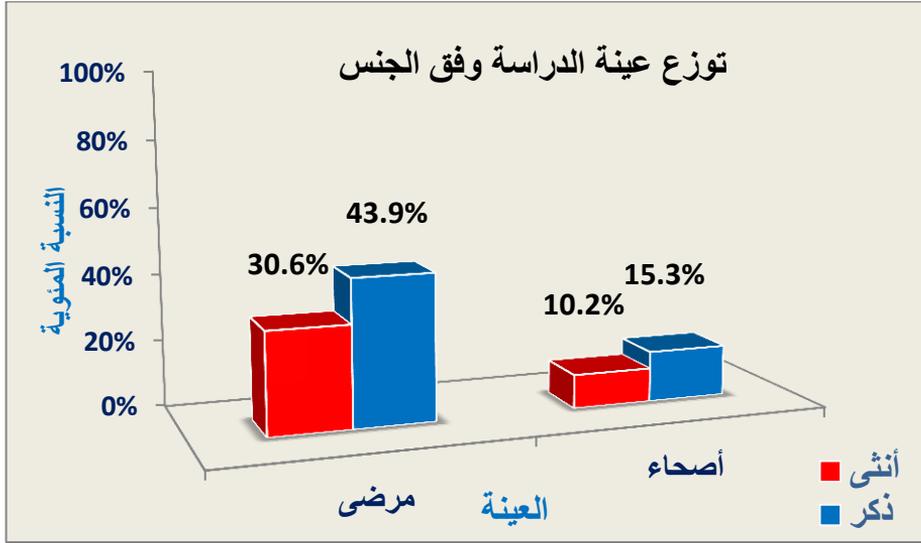
- شملت مجموعة المرضى (73) عينة دم لمرضى معالجين بالديال الدموي، كان منهم (43) مرضى ذكور و(30) مريضات إناث، وتراوحت أعمارهم بين (36-65) سنة بمتوسط 50 سنة.

دراسة الارتباط بين مستويات البروتين المتفاعل C وفقر الدم عند مرضى الديال الدموي في مدينة حمص- سوريا

- شملت المجموعة الضابطة (25) عينة دم لأشخاص أصحاء، كان منهم (15) ذكور و (10) إناث، وبنفس الفئة العمرية حيث تراوحت الأعمار بين (38-62) سنة، لغرض إجراء المقارنة مع مجموعة المرضى.

معايير الاستبعاد: تضمنت معايير الاستبعاد في الدراسة التالي:

1. وجود إنتان حاد في وقت الدراسة.
2. تعرض المريض لنقل دم قبل أسبوعين على الأقل من وقت الدراسة.
3. أن لا تقل مدة العلاج بالديال الدموي عن 6 أشهر على الأقل قبل الدراسة.
4. تناول بعض أنواع الأدوية مثل مثبطات المناعة ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs.



الشكل (1): توزع العينة وفق الإصابة بالفشل الكلوي والجنس.

الأجهزة والأدوات المستخدمة:

- جهاز الدمويات الآلي (mindray, BC-5000)
- جهاز مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer

- جهاز I-chroma/Korea
- مثقلة أنابيب
- حمام مائي
- محاقن 5ml، أنابيب جافة سعة 5ml، أنابيب EDTA، ميكروبييت بسعات مختلفة.

المواد المستخدمة:

- عتيدة لمعايرة البروتين المتفاعل C (Spanish/Biosystem)
- عتيدة لمعايرة حديد المصل (Spanish/Biosystem)
- عتيدة لمعايرة السعة الكلية الرابطة للحديد TIBC (Spanish/Biosystem)
- عتيدة لمعايرة الفيريتين (I-chroma/Boditech Med Inc.)

طريقة العمل:

جُمعت عينات الدم من الأصحاء والمرضى (بالنسبة للمرضى تم الجمع قبل بدء جلسة الديال الدموي وبعد تعبئة الاستمارة والتأكد من عدم وجود أحد معايير الاستبعاد)، حيث تم جمع 5 ml من الدم الوريدي، وقُسم الدم إلى جزأين:

- الجزء الأول (2.5 ml) تم جمعه في أنابيب EDTA لإجراء تعداد الدم الكامل CBC.
 - الجزء الثاني تم جمعه في أنابيب معقمة جافة ووضعها في الحمام المائي بدرجة 37°C لمدة نصف ساعة، بعد ذلك تم فصل المصل Serum باستخدام مثقلة الأنابيب بسرعة 3000 دورة/الدقيقة لمدة 10 دقائق.
- تم إجراء الفحوص الكيميائية الحيوية على المصل بعد جمعه مباشرةً.

التحليل الإحصائي:

تم إجراء التحليل الإحصائي بمساعدة البرنامج الإحصائي Statistical Package for Social Sciences (SPSS 24)، باستخدام الاختبارات الإحصائية التالية: اختبارات لعينيتين مستقلتين للمقارنة بين متوسطي عينيتين مستقلتين، تحليل التباين الأحادي للمقارنة بين متوسطات عينات مستقلة، ارتباط بيرسون لتحديد قيمة ومعنوية الارتباط بين متغيرات كمية، والانحدار الخطي من أجل إيجاد نموذج تنبؤي للعلاقة بين متغير مستقل ومتغير تابع. حيث تم اعتبار الفروق عند عتبة الدلالة ($p \text{ value} < 0.05$) مهمة إحصائياً.

النتائج:

• توصيف عينة الدراسة:

أجريت هذه الدراسة في مشفى الباسل التخصصي في حمص في الفترة الممتدة بين شهري أيار وأيلول من عام 2020، وشملت الدراسة على (73) مريضاً من مرضى الفشل الكلوي والمعالجين بالديال الدموي و(25) فرداً من الأصحاء كعينة ضابطة.

يبين الجدول (1) توصيف كمي لمعالم المتغيرات المدروسة.

الجدول (1): توصيف العينات المدروسة وفق المجموعات (أصحاء-مرضى)

انحراف معياري	متوسط	أعلى قيمة	أدنى قيمة	عدد	نوع العينة	المتغيرات
7.23	50.20	62	38	25	أصحاء	العمر (سنة)
7.57	50.58	65	36	73	مرضى	
1.16	14.31	17	12.6	25	أصحاء	الخصاب (g/dL)
0.85	8.13	10.3	6.3	73	مرضى	
3.84	44.47	52	39	25	أصحاء	الهيماتوكريت (%)
2.79	26.12	32.7	20	73	مرضى	
7.45	83.67	95	72	25	أصحاء	الحجم الوسطي للكريات الحمراء (fL) MCV
4.99	81.77	93.3	68.6	73	مرضى	
0.50	32.72	34.4	32.2	25	أصحاء	التركيز الوسطي للخصاب MCHC (%)
0.77	31.08	32.4	27.7	73	مرضى	
0.43	7.26	7.8	6.4	25	أصحاء	تعداد الكريات البيضاء (X10 ³ /μL)
0.64	7.49	9.2	6.5	73	مرضى	
9.94	84.16	112	67	25	أصحاء	حديد المصل (μg/dL)
7.12	57.10	63	41	73	مرضى	
17.91	318.36	351	284	25	أصحاء	السعة الكلية الرابطة للحديد (%)
19.28	238.64	305	198	73	مرضى	
0.23	1.57	1.88	1.22	25	أصحاء	البروتين المتفاعل C (mg/L)
4.30	9.43	19.3	3.6	73	مرضى	
29.74	115.10	170	78.9	25	أصحاء	فيريتين المصل (ng/mL)
152.64	539.64	870.2	182.5	73	مرضى	

• فروق المتوسطات للمعالم المدروسة:

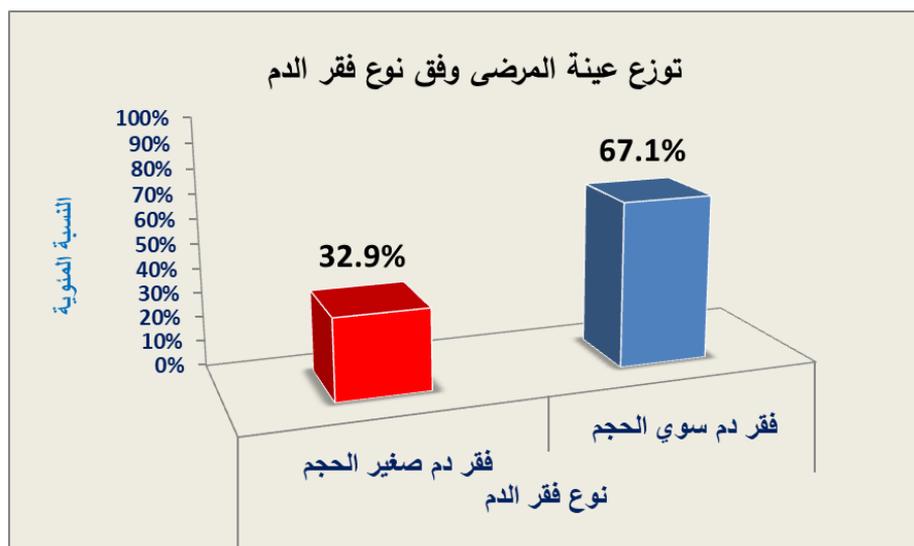
دراسة الارتباط بين مستويات البروتين المتفاعل C وفقر الدم عند مرضى الديال الدموي في مدينة حمص- سوريا

يبين (الجدول 2) فروق متوسطات المعالم المخبرية المدروسة عند كل من عينة المرضى وعينة الأصحاء. حيث نلاحظ أن متوسط قيم الخضاب عند مجموعة المرضى في الدراسة بلغ (8.13 g/dL) وبمجال تراوح بين (6.3 - 10.3 g/dl)، أي أن جميع مرضى الدراسة كانوا يعانون من فقر الدم (حيث اعتماداً على معايير WHO، يُشخص فقر الدم عندما يكون تركيز الخضاب أقل من 13 g/dl عند الذكور وأقل من 12 g/dl عند الإناث). [7].

الجدول (2): فروق متوسطات المعالم المخبرية المدروسة عند كل من عينة المرضى وعينة الأصحاء						
الفرق لصالح عينة	p-value	مرضى (73)		أصحاء (25)		المجموعة المتغيرات
		انحراف معياري	متوسط	انحراف معياري	متوسط	
الأصحاء	0.000	0.85	8.13	1.16	14.31	الخضاب (g/dL)
الأصحاء	0.000	2.79	26.12	3.84	44.47	الهيماتوكريت (%)
لا يوجد فروق	0.154	4.99	81.77	7.45	83.67	الحجم الوسطي للكريات الحمراء MCV (fL)
الأصحاء	0.000	0.77	31.08	0.50	32.72	التركيز الوسطي للخضاب MCHC (%)
لا يوجد فروق	0.103	0.64	7.49	0.43	7.26	تعداد الكريات البيضاء ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
الأصحاء	0.000	7.12	57.10	9.94	84.16	حديد المصل ($\mu\text{g/dL}$)
الأصحاء	0.000	19.28	238.64	17.91	318.36	السعة الكلية للرابطة للحديد (%)
المرضى	0.000	4.30	9.43	0.23	1.57	البروتين المتفاعل C (mg/L)

المرضى	0.000	152.64	539.64	29.74	115.10	فيريتين المصل (ng/mL)
--------	-------	--------	--------	-------	--------	--------------------------

وبالاعتماد على قيمة الحجم الوسطي للكريات الحمراء MCV، وجدنا أنّ غالبية المرضى كان لديهم فقر دم سوي الحجم بنسبة 67.1%، أما مرضى فقر الدم صغير الحجم كانت نسبتهم 32.9% من العينة المدروسة (الشكل 2) علماً أنه لم نجد فرقاً معنوياً بين العينيتين بالنسبة للحجم الوسطي للكريات الحمراء MCV.



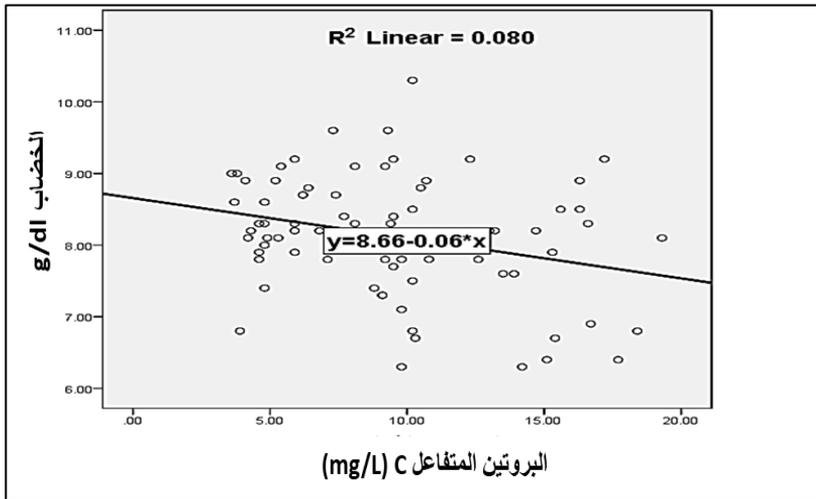
الشكل (2): توزع المصابين بالفشل الكلوي والمعالجين بالديال الدموي وفق نوع فقر الدم. يوضح (الجدول 2) أن مستويات البروتين المتفاعل C كانت مُرتفعة عند عينة المرضى ويفارق معنوي ($P < 0.05$) مقارنة بعينة الأصحاء، حيث بلغ متوسط البروتين المتفاعل C عند عينة المرضى (9.4 mg/L)، بينما لم يكن هناك فرق معنوي بالنسبة لتعداد الكريات البيضاء WBC بين عينة المرضى وعينة الأصحاء. أيضاً يبين (الجدول 2) ارتفاع مستويات الفيريتين عند عينة المرضى ويفارق معنوي ($P < 0.05$) عن عينة الأصحاء، وتزامن ذلك مع وجود مستويات منخفضة من السعة الكلية الرابطة للحديد TIBC ويفارق معنوي عن عينة الأصحاء.

• علاقات الارتباط:

عند دراسة علاقة ارتباط بيرسون بين البروتين المتفاعل C وباقي متغيرات الدراسة، كانت النتائج كالتالي:

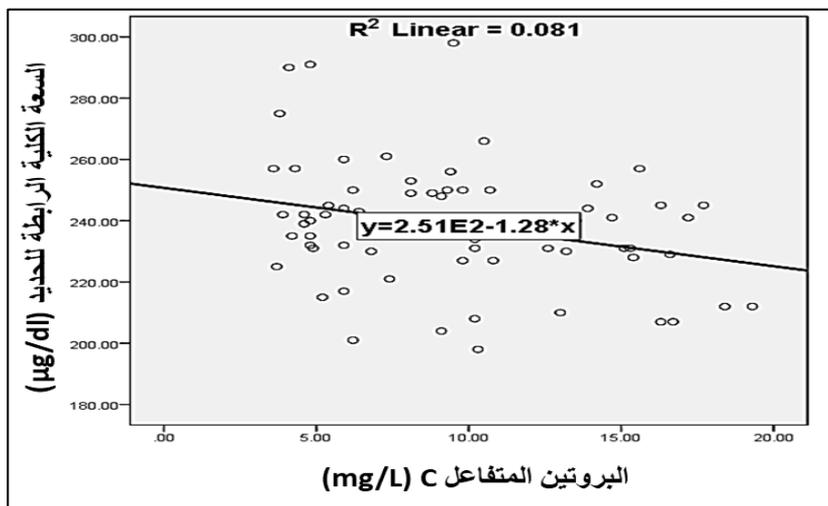
الجدول (3): نتائج ارتباط بيرسون بين البروتين المتفاعل C وباقي المتغيرات المدروسة				
الارتباط	p-value	معامل ارتباط بيرسون	العدد	المرضى المتغيرات
-	-	-	73	البروتين المتفاعل C (mg/L)
سلبى معنوي	0.015	-0.283*	73	الخصاب (g/dL)
غير معنوي	0.150	-0.170	73	الهيماتوكريت (%)
سلبى معنوي	0.014	-0.285*	73	السعة الكلية الرابطة للحديد (%)
إيجابي معنوي	0.002	0.363**	73	فيريتين المصل (ng/ml)

• وجود ارتباط معنوي سلبى $p < 0.05$ ومعامل الارتباط $(r = -0.283)$ بين البروتين المتفاعل C والخصاب لدى عينة المرضى، حيث أنه مع ازدياد البروتين المتفاعل C يتناقص الخصاب (الشكل 3).



الشكل(3): العلاقة بين البروتين المتفاعل C والخضاب ضمن مجموعة المرضى.

- وجود ارتباط معنوي سلبى $p < 0.05$ ومعامل الارتباط $(r = -0.285)$ بين البروتين المتفاعل C والسعة الكلية الرابطة للحديد TIBC لدى عينة المرضى، حيث أنه مع ازدياد البروتين المتفاعل C تتناقص السعة الكلية الرابطة للحديد TIBC (الشكل 4).

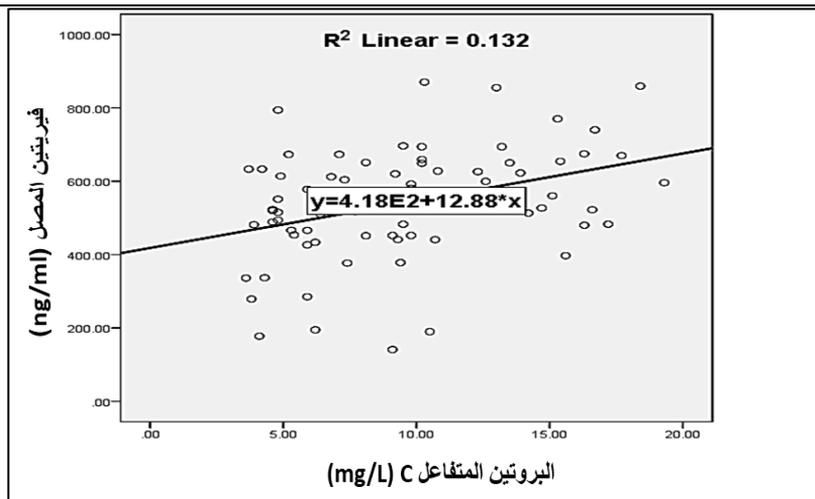


الشكل(4): العلاقة بين البروتين المتفاعل C والسعة الكلية الرابطة للحديد TIBC ضمن

مجموعة المرضى.

- وجود ارتباط معنوي إيجابي $p < 0.05$ ومعامل الارتباط $(r = 0.363)$ بين البروتين المتفاعل C وفيريتين المصل لدى عينة المرضى، حيث أنه مع ازدياد البروتين المتفاعل C يزداد فيريتين المصل (الشكل 5).

دراسة الارتباط بين مستويات البروتين المتفاعل C وفقر الدم عند مرضى الديال الدموي في مدينة حمص- سوريا



الشكل (5): العلاقة بين البروتين المتفاعل C وفيريتين المصل ضمن مجموعة المرضى.

المناقشة:

- أظهرت نتائج قيم الخضاب والهيماتوكريت في (الجدول 2) أن جميع مرضى الدراسة يعانون من فقر الدم، والذي يعد أهم مضاعفات الفشل الكلوي، حيث يعرف فقر الدم كلوي المنشأ بأنه فقر دم سوي الحجم سوي الصباغ مع عدم وجود قلة كريات بيضاء أو قلة صفيحات.
- وجدنا أن غالبية عينة المرضى كان لديهم فقر دم سوي الحجم، وبالتالي يمكن أن يُعزى فقر الدم هنا بشكل أساسي إلى الفشل الكلوي وانخفاض إنتاج هرمون الإريثروبويتين من الكلى، والمعروف بدوره في تحفيز تكوّن الكريات الحمراء في نقي العظم. أما مرضى فقر الدم ناقص الحجم فقد يعزى سببه إلى عوز الحديد، حيث نلاحظ في (الجدول 2) أن كلاً من قيم حديد المصل والسعة الكلية الرابطة للحديد كانت أقل ويفارق معنوي عند عينة المرضى، على الرغم من تزامن ذلك مع وجود قيم فيريتين مرتفعة لدى عينة المرضى وبمتوسط بلغ (539.6 ng/ml) وهنا نجد هذه المفارقة التشخيصية التي قد تعود لوجود حالة عوز الحديد الوظيفي.

- يُبين (الجدول 2) أنه يوجد فرق معنوي في مستويات البروتين المتفاعل C بين كل من عينة المرضى وعينة الأصحاء، وبمتوسط بلغ (9.4 mg/L) عند عينة المرضى، يُشير هذا الارتفاع الطفيف إلى وجود حالة من الالتهاب المزمن عند مرضى الدراسة حيث يُعرف البروتين المتفاعل CRP بأنه أحد متفاعلات الطور الحاد ويتم إنتاجه في الكبد بتحفيز من السيتوكينات الالتهابية بشكل خاص IL-1b و TNF-a. يُعدّ الالتهاب جزءاً أساسياً من الموجودات المرضية عند مرضى الفشل الكلوي والمرضى المُعالجين بالديال الدموي HD، ترتفع فيه مستويات البروتين المتفاعل C (CRP) والسيتوكينات الالتهابية في البلازما بشكل مزمن مع تقدم الإصابة [8]. ويُعزى الالتهاب عند مرضى الديال الدموي إلى أسباب متعلقة بعملية الديال بحدّ ذاتها، والتي تنطوي على ملامسة الدم لأجزاء جهاز الديال خارج الجسم، مما يحمل خطورة التعرض للملوثات والبيروجينات، فضلاً عن الغشاء المستخدم في الديال والذي قد يكون مسؤول بشكل كبير عن إحداث الالتهاب المزمن نتيجة عدم التوافق الحيوي للغشاء. [6]
- جاء ذلك متوافقاً مع نتائج عدة دراسات، منها دراسة (Rubab) وزملائه التي نُشرت في المجلة السعودية لأمراض وزرع الكلى عام 2015، ووجدت الدراسة أنه في مجموعة المرضى كانت مستويات كل من الخضاب والهيماتوكريت وحديد المصل والسعة الكلية الرابطة للحديد أقل وبفارق معنوي مما كانت عليه في المجموعة الضابطة، أما مستويات الفيريتين والبروتين المتفاعل C كانت أعلى في عينة المرضى ويفرق معنوي مقارنة بالمجموعة الضابطة. [9]
- وتدعم هذه النتائج أيضاً نتائج دراسة (Elmenyawi) وزملائه والتي أُجريت في المعهد الوطني لأمراض الكلى في مصر عام 2017، ووجدت الدراسة أن مستويات كل من الخضاب والفيريتين والبروتين المتفاعل C عند عينة المرضى كانت أعلى وبفارق معنوي مقارنة بالعينة الضابطة، ولم يكن هناك فرق معنوي من حيث تعداد الكريات البيضاء WBC بين عينة المرضى وعينة الأصحاء. [10]

- وجدنا عند دراسة علاقة البروتين المتفاعل C (CRP) مع باقي المتغيرات المدروسة (الجدول 3) أنه يوجد ارتباط عكسي معنوي بين الـ CRP والخضاب، وارتباط معنوي إيجابي بين الـ CRP والفيبريتين عند مرضى الديال الدموي. حيث إن ارتفاع الواسم الالتهابي CRP يتزامن مع انخفاض قيم الخضاب وارتفاع قيم فيبريتين المصل، ويُعد هذا النمط من فقر الدم مُشابهًا لفقر الدم الناتج عن الأمراض المزمنة ACD (أو ما يُعرف بفقر الدم الناتج عن الالتهاب Anemia of Inflammation).
- ويمكن تفسير ما سبق بأنه في حالة الالتهاب المزمن ترتفع مستويات السيتوكينات المعززة للالتهاب (مثل الإنترلوكين 6)، والتي تقوم بدورها بتنشيط فعالية ارتباط هرمون الإريثروبويتين مع مستقبلاته في الخلايا سليفة الأرومة الحمراء في نقي العظم، وبالتالي تحدث مقاومة للإريثروبويتين وينخفض إنتاج الكريات الحمراء من النقي ويتطور فقر الدم. [11]
- ومن جهة أخرى، إن هذه السيتوكينات الالتهابية المرتفعة تُحفّز التعبير الجيني عن بروتين الهيبسيدين الذي يعد المنظم الأساسي لاستتباب الحديد في الجسم، وكنتيجة لمستويات الهيبسيدين المرتفعة يحدث تثبيط لامتصاص الحديد من الخلايا المعوية، ويتم احتباس الحديد ضمن المخازن والبالعات في النسيج الشبكي البطاني للطحال، أي يحدث انخفاض في توافر الحديد في نقي العظم (عوز الحديد الوظيفي) مما يؤثر سلبيًا أيضًا على تصنيع الكريات الحمراء ويقود لفقر الدم بعوز الحديد. [12]
- يُعتبر الفيبريتين هو البروتين الرئيسي المُخزن للحديد في الأنسجة، وهو واسم لتقييم حالة الحديد، ولكن تجدر الإشارة إلى أن الفيبريتين هو أيضًا أحد بروتينات الطور الحاد والذي ترتفع مستوياته بوجود الالتهاب. بالتالي هذا يفسر ارتفاع مستوى الفيبريتين في دراستنا، حيث يتركب الفيبريتين من تحت وحدتين ثقيلة H وخفيفة L، وفي حالة الالتهاب يتم تفعيل تصنيع السلسلة الثقيلة والسلسلة الخفيفة من الفيبريتين بواسطة السيتوكينات الالتهابية مثل الإنترلوكين 1β -(IL) وعامل

- الناخر للورم α -(TNF) والإنترلوكين IL-6 بشكل غير معتمد على الحديد، بالتالي ترتفع مستويات الفيريتين بشكل مستقل وغير معبر عن الحديد. [13][14]
- وتتفق النتائج السابقة مع نتائج عدة دراسات منها دراسة (Owen & Lowrie) في عام 1998، ودراسة (Heidari) وزملائه في عام 2015 في إيران، حيث تم إيجاد علاقة ارتباط عكسية بين البروتين المتفاعل C والخضاب، بالتالي وجود ارتباط بين الالتهاب وفقر الدم عند المرضى. [12][15]
 - أيضا تتفق نتيجتنا مع نتائج دراسة (Bradbury) وزملائه في عام 2008، حيث قيمت الدراسة التأثير المحتمل للالتهاب على الاستجابة للعلاج بهرمون الإريثروبويتين، وخلصت الدراسة إلى أن المرضى الذين كانت لديهم مستويات أعلى من البروتين المتفاعل CRP (كواسم للالتهاب)، احتاجوا لجرعات أعلى من الإريثروبويتين المأشوب للوصول إلى الخضاب الهدف. وأيضًا وجدت الدراسة ارتباطًا بين المستويات المرتفعة من الـ CRP مع مستويات الخضاب الأقل. والآلية المتوقعة هي أن الالتهاب قد يؤدي إلى إبطاء تطور ونضج خلايا سليفة الارومة الحمراء، وقد يلعب الالتهاب دورًا في قصر عمر الكرية الحمراء في الدوران. بالإضافة إلى أن الالتهاب قد يسبب نقص الحديد الوظيفي، حيث من المعروف أن السيتوكينات تزيد من مستويات الهيسيدين، والذي بدوره ينظم امتصاص الحديد من الأمعاء، وتحريره في الدوران ونقل الحديد المخزن من خلايا الكبد.
 - ونجد أيضًا هذه النتائج متفقة مع نتائج دراسة (Ali & Salih) التي نشرت في المجلة السعودية لأمراض وزرع الكلى عام 2018، حيث وجدت الدراسة ارتباط مستويات البروتين المتفاعل CRP الأعلى مع حدوث عوز الحديد الوظيفي، مما يشير لارتباط الـ CRP مع فقر الدم الناتج عن الالتهاب عند مرضى الديال. [16]

الاستنتاجات والتوصيات:

يعدّ الالتهاب المزمن منخفض الدرجة من أهم الموجودات المرضية عند مرضى الفشل الكلوي الخاضعين للعلاج بالديال الدموي. وإنّ وجود الالتهاب المزمن يرتبط بتطوير فقر الدم وذلك من خلال عدّة آليات منها على مستوى مستقبلات الإريثروبويتين في الخلايا سليفة الكريات الحمراء في النقي، ومن جهة أخرى عبر اختلال توازن الحديد في الجسم وإحداث عوز الحديد الوظيفي. إن وجود الالتهاب المزمن يُنقص من القيمة التشخيصية لفيريتين المصل حيث يمكن أن يرتفع عيار الفيريتين بتواسط السيتوكينات الالتهابية وبشكل مستقل وغير مُعبّر عن الحديد. بالتالي نوصي بعدم الاعتماد على قيمة فيريتين المصل لوحده كاختبار رئيسي لتشخيص فرط حمل الحديد عند مرضى الديال الدموي بل يجب ربط نتيجة الفيريتين مع قيمة كل من حديد المصل والسعة الكلية الرابطة للحديد لإعطاء التشخيص الصحيح.

المراجع:

- 1) Ammirati A. L. (2020). Chronic Kidney Disease. **Revista da Associacao Medica Brasileira (1992)**, 66Suppl 1(Suppl 1), s03–s09.
- 2) Chen, T. K., Knicely, D. H., & Grams, M. E. (2019). Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. **JAMA**, 322(13), 1294–1304.
- 3) Shahgholian, N., & Yousefi, H. (2018). The lived experiences of patients undergoing hemodialysis with the concept of care: a phenomenological study. **BMC nephrology**, 19(1), 338.

- 4) Evans, M., Suttorp, M. M., Bellocco, R., Hoekstra, T., Qureshi, A. R., Dekker, F. W., & Carrero, J. J. (2016). Trends in haemoglobin, erythropoietin-stimulating agents and iron use in Swedish chronic kidney disease patients between 2008 and 2013. **Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, 31(4), 628–635.
- 5) Wagner, M., Alam, A., Zimmermann, J., Rauh, K., Koljaja-Batzner, A., Raff, U., Wanner, C., & Schramm, L. (2011). Endogenous erythropoietin and the association with inflammation and mortality in diabetic chronic kidney disease. **Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, 6(7), 1573–1579.
- 6) Akchurin, O. M., & Kaskel, F. (2015). Update on inflammation in chronic kidney disease. **Blood purification**, 39(1-3), 84–92.
- 7) JOHNSON, R. J., FEEHALLY, J., FLOEGE, J., & TONELLI, M. (2018) - **Comprehensive Clinical Nephrology**. Elsevier Health Sciences, London, 1333p.
- 8) Miyamoto, T., Carrero, J. J., & Stenvinkel, P. (2011). Inflammation as a risk factor and target for therapy in chronic kidney disease. **Current opinion in nephrology and hypertension**, 20(6), 662–668.
- 9) Rubab, Z., Amin, H., Abbas, K., Hussain, S., Ullah, M. I., & Mohsin, S. (2015). Serum hepcidin levels in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. **Saudi journal of**

kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia, 26(1), 19–25.

- 10) Elmenyaw, A., Hassan, A., Said, S., Sawar, S. (2017). Relationship Between Hepcidin, Ferritin and C-Reactive Protein in Hemodialysis Patients. **The Egyptian Journal of Hospital Medicine**, 69(2), 1786-1793.
- 11) Schooley, J. C., Kullgren, B., & Allison, A. C. (1987). Inhibition by interleukin-1 of the action of erythropoietin on erythroid precursors and its possible role in the pathogenesis of hypoplastic anaemias. **British journal of haematology**, 67(1), 11–17.
- 12) Owen, W. F., & Lowrie, E. G. (1998). C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. **Kidney international**, 54(2), 627–636.
- 13) Nakanishi, T., Kuragano, T., Nanami, M., Otaki, Y., Nonoguchi, H., & Hasuiki, Y. (2010). Importance of ferritin for optimizing anemia therapy in chronic kidney disease. **American journal of nephrology**, 32(5), 439–446.
- 14) Torti, F. M., & Torti, S. V. (2002). Regulation of ferritin genes and protein. **Blood**, 99(10), 3505–3516.
- 15) Heidari, B., Fazli, M. R., Misaeid, M. A., Heidari, P., Hakimi, N., & Zeraati, A. A. (2015). A linear relationship between serum high-sensitive C-reactive protein and hemoglobin in hemodialysis patients. **Clinical and experimental nephrology**, 19(4), 725–731.
- 16) Ali, A., & Salih, R. M. (2018). Renal anemia syndromes in iraqi hemodialysis patients according to iron status. **Saudi**

journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia, 29(1), 127–135.

دراسة فعالية الشد بين الفك المرسى هيكلياً بالصفيحات في معالجة حالات الصنف الثالث الهيكلي باستخدام مستويات مختلفة من القوة التقويمية

طالب الدراسات العليا: معتصم أمين الفتوى
كلية: طب الأسنان – جامعة: حماه
الدكتورة المشرفة: رباب الصباغ

الملخص

هذه الدراسة هي تجربة سريرية تطلعية تهدف إلى تحري المستوى الأمثل من القوة التقويمية عن طريق استخدام تقنية الشد المطاطي بين الفك المرسى هيكلياً بالصفيحات باستخدام مستويات مختلفة من القوة التقويمية. تمت معالجة 20 مريضاً (9 إناث ، 11 ذكور) في هذه الدراسة يعانون من صنف ثالث هيكلية. تم تطبيق الصفيحات في منطقة النائي تحت الوجني على الفك العلوي وتم تطبيقها بين الناب والضاحك الأول على الفك السفلي ، استخدم الشد المطاطي بين الفك بين الصفيحات حيث طبقت قوى شد مطاطي بين فكي خفيفة الشدة مقدارها (150-250g) في المجموعة الأولى، وتم تطبيق قوى شد مطاطي بين فكي متوسطة الشدة في المجموعة الثانية بمقدار (250-400g) أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود فروق جوهرية بين مستويي القوة التقويمية المستخدمة حيث لوحظ تحسن زاوية التصنيف الهيكلي (ANB) بشكل أكبر في المجموعة الثانية وكان الدوران الخلفي للفك السفلي أقل في المجموعة الأولى ($P<0.001$). كما تحسن البروز بشكل أكبر في المجموعة الثانية بينما تناقصت التغطية بشكل أكبر في نفس المجموعة.

الكلمات المفتاحية: الصنف الثالث الهيكلي، الصفيحات التقويمية، جر الفك العلوي المرسى هيكلياً، الشد المطاطي بين الفك، الإرساء الهيكلي بالصفيحات.

" A Study of Efficiency of Skeletal Anchored Intermaxillary Traction with Miniplates in Treating Skeletal Class III Using Different Levels of Orthodontic Force "

Abstract

This study is a prospective clinical trial that aims to investigate the optimum level of orthodontic force by using the intermaxillary elastomer traction technique that is skeletally anchored with miniplates using different levels of orthodontic force. In this study, 20 patients (9 females, 11 males) with skeletal class III were treated. The miniplates were applied in the area of the infrazygomatic process in the maxilla and were applied between the canine and the first premolar in the mandible. The intermaxillary traction was applied between the miniplates, where the elastic tension forces were applied of light intensity of (150-250g) in the first group, and tensile forces were applied between the jaws of medium intensity in the second group by (250-400g). The results of this study showed that there are significant differences between the two levels of orthodontic force used, where it was observed that the skeletal classification angle (ANB) improved more in the second group and the posterior rotation of the mandible was less in the first group ($P < 0.001$) overjet also improved more in the second group while overbite decreased more in the same group.

Key Words: Class III skeletal, orthodontic minplates, skeletal anchored maxillary traction, intermaxillary traction, skeletal anchored with miniplates.

مقدمة Introduction:

- مع تطور وسائل التشخيص التقويمي وخاصة بعد ظهور التصوير الشعاعي السيفالومتري درس الباحثون أهم الصفات الهيكلية المرافقة للعلاقة الأنسية (Proffit et al 2007)، حيث وجد أن الصنف الثالث الهيكلية ينتج عن طيف واسع من الأسباب المتعلقة بقاعدة القحف، الفك السفلي، الفك العلوي، ويتظاهر سريرياً ببروز فك سفلي وتقر البروفيل الوجهي (Battagel JM 1993).
- ظهرت العديد من الوسائل العلاجية لمعالجة الصنف الثالث الهيكلية، إلا أنها تراكفت بعدد من المشاكل منها أن استخدامها بقي محصوراً بمرحلة الإطباق المؤقت وبداية الإطباق المختلف كما في القناع الوجهي (Westwood 2003) والأجهزة الوظيفية (Proffit et al 2007)،
- بالإضافة لنقص تعاون المريض بسبب المظهر الخارجي وكبر حجم الجهاز كما في كاج الذقن والقناع الوجهي (Suda 2000)، والتأثيرات الجانبية غير المرغوبة والتي تميل للنكس كالتغيرات السنوية السخية كما في القناع الوجهي والأجهزة الوظيفية (Proffit et al 2007)، والدوران الخلفي للفك السفلي كما في كاج الذقن (Proffit et al 2007).
- حديثاً ظهر ما يسمى الإرساء الهيكلية المؤقت (Temporary Skeletal Anchorage Devices) (TSADs) والتي تم تطويرها للاستخدامات التقويمية بشكل خاص، حيث يمكن للصفائح الصغيرة المصنوعة من التيتانيوم والمستخدمة للدعم أن تؤمن إمكانية تطبيق القوى الهيكلية على العظم بين الفكين لـ 24 ساعة في اليوم مانعة التأثيرات السنوية السخية (DeClerk et al 2010)، (Heymann 2010)، وباعتبار إمكانية استخدام هذه التقنية في نهاية الإطباق المختلط وبداية الإطباق الدائم فمن الممكن استخدامها مع الجهاز الثابت مما يقلل فترة المعالجة.
- أول ما ذكر الإرساء المطلق في جر الفك العلوي عام 1985 من قبل Kokich الذي أضاف قوى جر من القناع الوجهي للأنياب المؤقتة الملتصقة لتستخدم كزرعات طبيعية لدى المرضى المصابين بتراجع فك علوي (Shapiro et al 1984) واستطاعوا تقديم الفك العلوي 3 ملم خلال سنة مع تغيرات سنوية شبه معدومة.

- طور هذه الأسلوب من قبل Hugo J De Clerck وقد نشر للمرة الأولى في عام 2009 حيث قام بعرض ثلاثة حالات عولجت بهذا الأسلوب الذي يعتمد على تطبيق صفائح من التيتانيوم للإرساء الهيكلي على الفكين مما يؤدي إلى تطبيق قوى تقويمية محمولة عظمياً بشكل صاف بين الفك العلوي والسفلي و ذلك من خلال تطبيق مطاط بين فكي بين الصفائح العلوية والسفلية و سمي هذا الأسلوب اختصاراً بتقنية (BAMP) وهي الأحرف الأولى للكلمات الأربع التالية:

Bone-Anchored Maxillary Protraction

أي تقديم الفك العلوي المرسى عظمياً

- درس Heymann 2010 وزملاؤه فعالية هذا الأسلوب بشكل ثلاثي الأبعاد، وذلك على عينة من 6 مرضى (3 ذكور و 3 اناث) بعمر بين (10-13) سنة تم علاجهم بهذا الأسلوب، حيث تم إجراء مسح بتقنية (CBCT) في زمنين: الأول بعد وضع الصفائح والثاني بعد سنة من العلاج، و وجد أن النقطة A تحركت للأمام بالاتجاه الأفقي وأن الزاوية ANB قد ازدادت عند جميع المرضى
- قامت Cevidanes 2011 وزملاؤها بمقارنة هذا الأسلوب بالقناع الوجهي مع التوسيع الفكي السريع وذلك بمقارنة الصور السيفالومترية لمجموعة من 21 مريض عولجوا بهذا الأسلوب الجديد مع مثيلاتها عند مجموعة من 34 مريض تم علاجهم بالقناع الوجهي مع التوسيع الفكي السريع بمتوسط مدة علاج بلغت سنة واحدة، وقد وجدت أن الأسلوب الجديد حقق تقدماً أكبر للفك العلوي (باختلاف يبلغ 2-3 ملم)
- وقد نشر Kircelli and Pektas في عام 2008 أو ل دراسة تمهيدية لفعالية المعالجة بالقناع الوجهي مع إرساء هيكلي، حيث قام بتطبيقه على ستة مرضى، وقد تم وضع الصفائح على الجدار الأنفي الوحشي لعظم الفك العلوي وكان متوسط عمر المرضى 11.8 ± 1.1 سنة وقد تم الطلب من المرضى ارتداء قناع الوجه مع تثبيت المطاط على خطافات تم تصميمها في نهاية الصفائح. وقد أظهرت دراسة الصور السيفالومترية قبل وبعد العلاج تقدم النقطة A في المستوى الأفقي بمتوسط 4.8 ± 2 ملم خلال متوسط فترة علاج 10.8 ± 2.4 أشهر وأظهرت الحالات تحسناً واضحاً في البروفيل الجانبي (Kircelli BH and Pektas ZO,2008)

- تستخدم الصفيحات الجراحية في تأمين الدعم الهيكلي أثناء المعالجة التقويمية. حيث تستطيع تأمين دعم جيد وتتميز بنسبة فشل أقل بكثير من الزريعات التقويمية، كما أن وضعها على مسافة آمنة من الجذور يقلل من احتمال الاصطدام بجذور الأسنان المجاورة خلال وضع الزريعة أو حركة السن، الأمر الذي يلغي الحاجة لإعادة توضع الصفائح خلال المعالجة (Miyawaki et al 2003).
- تم تصنيع هذه الصفيحات من التيتانيوم النقي الملائم للاندماج الميكانيكي والالتئام النسيجي بالإضافة لاستخدام Class II pure titanium بسبب قدرته على تحمل القوى التقويمية وبنفس الوقت يمكن ثنيه بسهولة ليلائم تحذب العظم في منطقة التطبيق (Nanda and Tosun 2010).

تبيان المشكلة :

- لطالما احتاجت الحركات التقويمية المختلفة إلى الدعم والإرساء لتفادي التأثيرات الجانبية الغير مرغوبة للوحدات السنية فكان لابد من الوصول لطريقة ما تمكنا من نقل مصدر الدعم والإرساء هذا من الأسنان إلى القواعد الهيكلية الأكثر تحملا وقوة وهذا ما حققته تقنية الشد بين الفكي المرسى هيكليا بالصفيحات وقد استخدمت هذه التقنية في دراستنا الحالية لمعالجة حالات الصنف الثالث الهيكلي.
- أثبتت حالات الصنف الثالث الهيكلي عبر الأدبيات الطبية الكثيرة أنها من أكثر الحالات صعوبة في التدبير في العيادة السنية وكان لا بد من إجراء طريقة فعالة لمعالجة هذا النوع من أسوء الإطباق ومحاولة ضبطه.
- على الرغم من تعدد الدراسات التي تناولت موضوع معالجة الصنف الثالث المعتمد على الشد بين الفكي المرسى هيكليا بالصفيحات يبدو أنه لا توجد دراسة قارنت بين مستويات مختلفة من القوة التقويمية لتقييم فعالية الشد بين الفكي.
- جاءت هذه الدراسة أيضا لتقييم تقبل المرضى في المجتمع السوري لتقنية الشد بين الفكي المرسى هيكليا بالصفيحات في معالجة حالات الصنف الثالث الهيكلي باعتبارها تقنية معاصرة وجديدة.

الهدف من البحث Aim of the study:

معرفة أهم التغيرات الهيكلية والسنية السنخية وتغيرات النسخ الرخوة الناجمة عن الشد المطاطي بين الفك المعتمد على صفائح الإرساء الهيكلي باستخدام مستويات مختلفة من القوة التقويمية في معالجة حالات الصنف الثالث الهيكلي.

المواد والطرائق **Materials and Methods**:

عينة الدراسة:

تألفت عينة البحث من 20 مريضاً (11 ذكر، 9 إناث) تراوحت أعمارهم بين 10 - 14 سنة. تم تسجيل القصة المرضية الكاملة والتاريخ الطبي والسني لكل مريض ضمن بطاقة فحص خاصة معتمدة من قبل قسم تقويم الأسنان والفكين في كلية طب الأسنان بجامعة حماه وتم أخذ السجلات الأولية بطبعات الألجينات وتسجيل العضة الشمعية ومن ثم صب طبقات الألجينات بالجبس وصنع أمثلة الدراسة.

- معايير الإدخال :

يتمتع جميع المرضى المشاركين بالدراسة بالمواصفات التالية:

- سوري أو سورية الجنسية من أب وأم سوريين.
- سوء إطباق صنف ثالث هيكلي
- علاقة صنف ثالث رحوية حسب أنجل.
- عضة معكوسة أمامية على سنين أو أكثر بدون وجود انزلاق أمامي للفك السفلي أثناء الإغلاق.
- صنف ثالث هيكلي والمقيم سريراً من خلال الفحص السريري، والمثبت لاحقاً شعاعياً من خلال الفحص الشعاعي: الزاوية (ANB يجب أن تكون بين + 1 إلى - 4 درجة) وتقدير ويتز بين (-1 إلى - 6,3 ملم).
- ميلان ضمن الطبيعي للقواطع السفلية أي أن زاوية IMPA لا تتجاوز قيمتها 100 درجة وألا تقل عن 85 درجة.
- المريض في فترة الإطباق المختلط المتأخر (وهي المرحلة الأخيرة من الإطباق المختلط والتي تبرز فيها معظم الأسنان الدائمة) أو بداية الإطباق الدائم (العمر بين 9-14).

- معايير الإخراج :

- تم استبعاد المرضى الذين لديهم واحدة أو أكثر من المشاكل التالية:
- الحالات الشديدة من الصنف الثالث الناجمة عن بروز الفك السفلي (أي زاوية ANB تقل عن - 4 مع عدم وجود انزلاق وظيفي).
 - المرضى المصابين بأي مرض يمنع تطبيق الصفيحات التقويمية (تخلخل عظمي - المعالجين بالكورتيزون ومشتقاته - المعالجين شعاعياً.....).
 - وجود تقارب بين جذور الناب والضاحك الأول السفليين.
 - وجود استطباب لإجراء توسيع فكي سريع للفك العلوي.
 - زاوية الانفرج الفكي MM أكبر من 35 درجة أو زاوية SN-MP أكبر من 40 درجة .147.

- وجود عدم تناظر وجهي (انحراف الخط الأوسط الفكي السفلي أكثر من 2 مم عن الخط الأوسط الوجهي).

مراحل إنجاز البحث في عينة الدراسة

المواد والأدوات المستخدمة في البحث:

- أدوات الفحص السريري وقفازات مطاطية وكمامات
- فاتح فم بلاستيكي ومرآيا تصوير داخل فموي
- المواد اللازمة لأخذ الطبغات (كجة-ملوقة -طوابع)
- صفيحات دعم هيكلي عدد 80 صفيحة، لكل مريض (أربع صفائح، صفيحتين لكل فك) هذه الصفيحات مصنوعة من التيتانيوم النقي وتكون الصفائح بشكل Y أو I بثخانة 1 ملم وعرض 2 ملم سطحها المرمل يسمح بثبات ميكانيكي أكبر مع العظم وباقي السطوح صقيلة لتمنع تجمع اللويحة

حيث تتألف كل صفيحة من:

- ذراع بطول 10 ملم
- جسم يحوي ثقبين أو ثلاثة ثقوب حيث قطر كل ثقب 2 ملم والمسافة بين الثقوب 2 ملم

دراسة فعالية الشد بين الفك المرسى هيكلياً بالصفائح في معالجة حالات الصنف الثالث الهيكلي باستخدام مستويات مختلفة من القوة التقويمية

- براغي تثبيت للصفائح ذاتية الإدخال عدد 160 برغي بحيث يتم تطبيق 8 براغي لكل مريض مصنوعة من التيتانيوم قطر البرغي 2 ملم وطوله 6 ملم
- مفتاح لتثبيت براغي الصفائح
- أوراق ترسيم صور شعاعية شفاقة (أسيئات) بأبعاد (24*30سم) باستخدام قلم رصاص بثخانة 0.5 ملم
- الأدوات اللازمة لإجراء القياسات على الصور الشعاعية (مسطرة، منقلة)
- كاميرا رقمية لإجراء التصوير السريري
- مطاط بين فكي

أدوات العمل الجراحي:

- محقنة تخدير معدنية.
- مخدر موضعي من نوع Lidocaine HCL 2% + Epinephrine.
- شفرة جراحية من قياس (15) مع حامل شفرة.
- رافعة سمحاق.
- خيط جراحي من نوع (Silk 0.3).
- حامل إبر مستقيم.
- سيروم ملحي، شاش جراحي، ماصات لعاب.

مراحل إنجاز البحث

- تم تطبيق 4 صفائح إرساء هيكلي لتستخدم لاحقاً كنقاط دعم للشد المطاطي بين الفك (صنف ثالث) في قسم تقويم الأسنان والفكين في كلية طب الأسنان جامعة حماه تم إجراء العمل الجراحي في قسم جراحة الوجه والفكين.
- تم تثبيت الصفائح من قبل الجراح حيث أنها تحتاج لإجراءات جراحية لا يمكن للمقوم إجرائها بنفسه وتجرى العملية تحت التخدير الموضعي، حيث يتم أولاً إجراء شق مخاطي سمحاق في منطقة العمل، ترفع بعدها شريحة مخاطية سمحاقية ويتم إجراء تسليخ تحت السمحاق وكشف سطح العظم القشري.
- يطلب من المريض إجراء غسول فموي بمحلول كلور هيكسيدين عيار 0.12%

- يتم إجراء تخدير موضعي فوق غشاء مخاطي بالارتشاح لمنطقة العمل الجراحي بمخدر موضعي Lidocaine HCl 2% - Epinephrine 1:100,000
- بمقدار أمبولة في كل نصف فك بعدها يتم الانتظار حتى يبدأ مفعول المادة المخدرة (7-9) دقائق.
- تم البدء بالعمل الجراحي بالفك العلوي قبل السفلي وذلك لتجنب شد صوار الفم بشكل راض بعد العمل الجراحي على الفك السفلي في حال تم البدء به .

في الفك السفلي

- بالفك بالسفلي فيمكن استخدام الصفيحات بشكل حرف T أو L أو Y التي يمكن تثبيتها باستخدام البراغي على جسم الفك السفلي أو الحافة الأمامية للراد، حيث تسمح ثخانة الفك السفلي بتطبيق الصفيحات في أي نقطة من الفك السفلي باستثناء المنطقة ما حول الثقبية.

1- يتم إجراء شق جراحي للغشاء المخاطي والسماقي إلى الأسفل من الملتقى المخاطي اللثوي بحوالي (5) ملم ويشكل موازي للملتقى المخاطي اللثوي يمتد الشق من وحشي الرباعية وحتى أنسي الضاحك الثاني. وترفع الشريحة المخاطية السماقية كاملة الثخانة بشكل تال للتسليخ تحت السماقي ويكشف سطح العظم في مكان تثبيت الصفيحة.



- 2- تغسل المنطقة بمصل فيزيولوجي ثم تجفف بواسطة شاش معقم
- 3- تكيف الصفيحة لتلائم سطح العظم في مكان توضعها بواسطة مطاوي تقويمية مناسبة بحيث نضمن تماس جيد بين جسم الصفيحة وسطح العظم مع غياب أي

توتر في الصفيحة قبل تثبيتها بواسطة البراغي ويكون ذراع الصفيحة موازياً للعظم
السنخي.



4- تثبت الصفيحة مع العظم بواسطة البرغي الذي يدخل ضمن أحد ثقب جسم

الصفيحة وهنا يجب مراعاة ما يلي:

يجب أن يكون الثقب الأوسط أحد الثقوب المستخدمة للتثبيت وذلك لاعتبارات ميكانيكية
تضمن تماس الصفيحة مع العظم بشكل أفضل، وتقلل من المسافة بين نقاط التثبيت
ونقطة الشد الأمر الذي يقلل من احتمال تعرض الصفيحة للالتواء أو الحركة.

خط إدخال البرغي يجب أن يكون بشكل عمودي على الثقب وذلك لتجنب حدوث توتر
في الصفيحة يقلل من انطباقها ويسبب إجهادات مقلقلة لثبات البرغي.

أثناء تثبيت البرغي الأول يجب ألا يكون التثبيت بشكل تام للسماح ببعض الحركة
للصفيحة، ثم يدخل البرغي الثاني في الثقب الآخر (المناسب لزاوية العمل الجراحي)
ويثبت بشكل تام، بعدها يثبت البرغي الأول بشكل تام ويذبك ضمن ثبات واستقرار
الصفيحة بشكل جيد.



5- يغلق الجرح ويخاط بخيوط غير قابلة للامتصاص (Silk3/0) بعد ضمان خروج رأس الصفيحة -مقابل المنطقة بين الناب والضاحك الأول- من الجرح ويغلق الجرح بشكل محكم حول الصفيحة وذلك للتقليل من احتمال الإصابة بالإنثان وانفتاح الجرح وضمان شفاء جيد للمخاطية الفموية حول ذراع الصفيحة.



في الفك العلوي :

- تعاد نفس الخطوات بالنسبة للفك العلوي مع اختلاف المكان الذي توضع فيه الصفيحات حيث يتم تطبيقها تحت الناتئ الوجني في كل جهة من الفك العلوي.
- في الجلسة الثانية بعد 7-10 أيام تزال القطب الجراحية في منطقة العمل الجراحي ويصبح المريض جاهزاً لبدء المعالجة الهيكلية باستخدام الشد المطاطي بين الفكين - صنف ثالث -
- بعد شهر من تطبيق الصفيحات وضع تطبيق رفع عضة، والبدء بتطبيق شد مطاطي حسب المجموعة المجرى علاجها حتى الوصول لبروز طبيعي.



التحالييل الإحصائية :

دراسة فعالية الشد بين الفكى المرسى هيكلياً بالصفائح في معالجة حالات الصنف الثالث الهيكلي باستخدام مستويات مختلفة من القوة التقويمية

تم إدخال جميع القياسات الخطية والزوية إلى الحاسوب، وإجراء الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS الإصدار 22.0، كما تم اعتماد مستوى الثقة 95%.
بداية تم دراسة توزع البيانات المستخدمة في الدراسة لمعرفة إذا كان توزعها طبيعياً أو غير طبيعي باستخدام اختبار تحليل الطبيعية Anderson- Dalring Normality Test باستخدام برنامج التحليل الإحصائي SPSS .
تم تطبيق اختبار t للعينة المزاوجة Paired-sample t-test في حال توزع البيانات بشكل طبيعي ضمن المجموعة الواحدة في الأزمنة المختلفة.
تم تطبيق اختبار ما نويتتي Mann- Whitney U test بين المجموعتين في حال كان توزع البيانات غير طبيعي أو في حال كانت البيانات رتبية.
تم حساب كل من المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري للمتغيرات المدروسة على الصورة السيفالومترية الجانبية لكل من مجموعة الشد المطاطي بين الفكى المرسى هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة، ومجموعة الشد المطاطي بين الفكى المرسى هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة، كل على حدة وذلك بالأزمنة التالية T0 (قبل البدء بالشد المطاطي مباشرة) و T1 (بعد الوصول لبروز 1 ملم).
تمت مقارنة كل متغير في كل مجموعة مع مثيله في المجموعات الأخرى قبل المعالجة T0 بإجراء اختبار T ستودنت لدراسة وجود تجانس بين المتغيرات الموجودة في المجموعتين قبل المعالجة.

النتائج Results:

توزع عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة:

- تم توزيع المرضى بشكل متساوٍ بين المجموعتين حيث بلغ عددهم في كل مجموعة 10 مرضى. جدول (3-1)

جدول (3-1) يبين توزع عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة

النسبة المئوية	عدد الأطفال	طريقة المعالجة المتبعة
----------------	-------------	------------------------

50	10	الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة
50	10	الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة

النسبة المئوية لتوزع مرضى عينة
البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة



- مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة
- مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة

دراسة فعالية الشد بين الفكى المرسي هيكلياً بالصفائح في معالجة حالات الصنف الثالث الهيكلي باستخدام مستويات مختلفة من القوة التقويمية

دراسة تأثير المعالجة في المتغيرات الهيكلية في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة

جدول (3) التغيرات الهيكلية الحاصلة نتيجة المعالجة											
			الشد المطاطي بين الفكى المرسي هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة				الشد المطاطي بين الفكى المرسي هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة				التغير في نسبة الارتفاع
دلالة الفروق	قيمة مستوى الدلالة	قيمة F محسوبة	الحد الأعلى	الحد الأدنى	الانحراف المعياري المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	الانحراف المعياري المتوسط الحسابي			
-	0.553	0.599	5	0	1.30	1.70	6	-3	2.59	1.10	SNA
-	0.322	1.157	2	-3	1.47	-1.40	3	-6	2.35	-1.20	SNB
**	0.039	3.445	4	2	0.85	3.10	8	-2	2.45	2.30	ANB
-	0.452	0.805	6	-5	3.47	-1.30	5	-3	2.43	0.75	NS-SPp
-	0.075	2.718	12	-2	3.98	2.60	5	-4	2.91	0.95	NS-GoMe
-	0.230	1.507	8	-5	3.97	1.80	5	-4	2.14	0.20	SPp-GoMe
-	0.986	0.014	9	-4	3.86	0.80	8	-5	3.86	0.80	NSAr
-	0.270	1.340	8	-11	5.23	1.30	10	-9	4.44	0.25	SArGo
-	0.414	0.895	2	-6	2.73	-0.90	3	-6	2.50	-0.60	ArGoMe
**	0.004	0.871	18	-2	5.63	2.20	6	-5	3.15	0.60	Bjork Sum
*	0.017	0.764	3	-16	5.62	-2.80	1	-6	1.61	-1.55	Ar-Go-N
*	0.048	0.291	4	-2	1.95	1.00	4	-3	2.15	0.75	N-Go-Me
-	0.841	0.174	10	-3	3.44	1.30	6	-4	2.75	1.00	NSGN
-	0.439	0.836	5	-1	1.94	1.80	6	-4	2.63	1.18	S-PNS
-	0.471	0.764	5	-2	2.52	1.40	8	-2.5	3.16	2.60	PNS-Go
-	0.772	0.260	10	-2	3.43	3.20	12.5	-3.5	4.75	3.83	S-Go
-	0.229	1.512	12	-2	4.57	3.40	12.5	-26	9.60	0.77	N-ANS
**	0.010	5.009	8	-2	3.05	4.70	18	1	5.21	4.38	ANS-Me
-	0.498	0.706	19	-4	7.28	7.20	22.5	-1	6.82	5.15	N-Me
*	0.041	2.026	1	-8	2.57	-1.60	4	-3.5	2.10	-0.73	نسبة ارتفاع الوجه
-	0.143	2.016	12	-2	3.81	4.00	11	-1	3.70	2.60	A-X
-	0.343	1.091	15	-3	4.79	3.35	10	-3	3.83	2.50	A-Y

-	0.850	0.163	20	-4	7.38	5.80	21	-2	6.84	2.70	Pog-X
-	0.347	1.077	11	-12	2.57	1.50	8	-10	5.58	-2.20	Pog-Y
-	0.192	1.698	21	-1	6.90	5.60	22	-0.5	6.58	3.30	B-X
-	0.788	0.240	10	-12	1.01	0.35	7	-8	4.78	-2.20	B-Y
-	0.537	0.628	5	-9	3.87	0.30	6	-5	3.00	0.68	Ar-X
-	0.254	1.404	2	-4	1.73	-1.40	2	-15	3.93	-2.33	Ar-Y
-	0.770	0.263	19	-3	7.19	6.50	22	-2	7.60	5.20	M-X
-	0.71	0.340	11	-15	7.54	0.80	10	-9	5.16	-0.53	M-Y

أظهرت نتائج اختبار T ستيودنت لدراسة الفروق في متوسط مقادير التغير في قيم كل من المتغيرات الهيكلية في المجموعتين المدروستين (الشدة المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة، الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة) وجود فروق دالة إحصائية عند مستوى دلالة 95% بين المجموعتين في مقدار التغير في طول الوجه الأمامي السفلي ومقدار التغير في الزاوية ANB، جدول (3).

أما بالنسبة لباقي المتغيرات المدروسة فيلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في قيم كل من المتغيرات المعنية بين مجموعات طريقة المعالجة المعنية في عينة البحث. جدول (3).

دراسة فعالية الشد بين الفكى المرسى هيكلياً بالصفائح في معالجة حالات الصنف الثالث الهيكلي باستخدام مستويات مختلفة من القوة التقويمية

دراسة تأثير المعالجة في قيم المتغيرات السنوية السنخية في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة

جدول (4) التغيرات السنوية السنخية نتيجة المعالجة											
			الشد المطاطي بين الفكى المرسى هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة				الشد المطاطي بين الفكى المرسى هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة				التغير في قيم المتغير
دلالة الفروق	قيمة مستوى الدلالة	قيمة F محسوبة	الحد الأعلى	الحد الأدنى	الإحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الحد الأعلى	الحد الأدنى	الإحراف المعياري	المتوسط الحسابي	
-	0.853	0.159	15	-14	7.17	1.60	7	-8	4.63	1.05	SN-OCP
*	0.037	4.048	14	-4	6.11	3.70	13	-7	8.21	1.65	U1-SN
*	0.042	3.184	16	-15	9.61	3.80	16	-6	8.77	2.45	U1-SPP
*	0.965	0.035	6	-8	4.75	-4.30	3	-11	4.10	-4.20	L1-GOMe
-	0.371	1.010	13	-21	10.40	-1.20	14	-6	6.82	1.50	U1-L1
*	0.043	2.712	2	-3	1.73	-0.40	4	-4	2.17	-0.78	Overbite
**	0.000	10.210	4	-0.5	1.34	2.65	6	1	1.42	3.53	Overjet
-	0.328	1.136	16	-4	5.51	4.30	16	-2	5.93	3.80	L1-X
-	0.711	0.343	11	-10	5.39	0.30	8	-9	5.08	-0.83	L2-Y
-	0.091	2.501	14	-3	5.23	4.70	14	-3	4.36	3.15	U1-X
-	0.244	1.445	16	-4	5.33	4.30	12	-6	5.48	2.48	U1-Y

أظهرت نتائج اختبار T ستيودنت لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقادير التغير في قيم كل من المتغيرات السنوية السنخية بين المجموعتين المدروستين (الشد المطاطي بين الفكى المرسى هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة، الشد المطاطي بين الفكى المرسى هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة) وجود فروق دالة إحصائية عند مستوى دلالة 95% بين المجموعات في مقدار التغير في زاوية التثنية العلوية مع مستوى قاعدة القحف ومستوى الفك العلوي، وفي مقدار التحسن في البروز، جدول (4).

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ثنائية ذات دلالة إحصائية

في متوسط مقدار التغير في قيم كل من المتغيرات المعنية بين مجموعات طريقة المعالجة المعنية في عينة البحث.

نتائج حساب مقادير التغير في قيم متغيرات البروفيل والنسج الرخوة في عينة البحث وفقاً لطريقة المعالجة المتبعة:

دلالة الفروق	قيمة مستوى الدلالة	قيمة F المحسوبة	الشد المطاطي بين الفك المرسى هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة			الشد المطاطي بين الفك المرسى هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة			مقدار التغير في قيم المتغير المدروس جدول (5)
			الإحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد الأطفال	الإحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد الأطفال	
**	0.004	6.122	14.12	-2.90	20	22.10	1.25	10	الزاوية الأنفية الشفوية
*	0.038	2.537	5.20	4.40	20	3.73	3.30	10	طول الثلث السفلي
-	0.057	3.020	2.36	2.90	20	3.71	0.80	10	هولداوي

دلالة الفروق	قيمة مستوى الدلالة	قيمة F المحسوبة	الشد المطاطي بين الفك المرسى هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة			الشد المطاطي بين الفك المرسى هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة			مقدار التغير في قيم المتغير المدروس
			الإحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد الأطفال	الإحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد الأطفال	
*	0.048	3.208	3.51	-4.90	20	3.50	-2.50	10	زاوية التحدب الوجهي
-	0.136	2.063	1.75	0.45	20	1.61	0.15	10	بعد Ls عن خط ريكتس
-	0.689	0.375	1.39	-1.10	20	2.36	-1.55	10	بعد Li عن خط ريكتس

أظهرت نتائج اختبار T ستيودنت لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقادير التغير في قيم كل من متغيرات النسج الرخوة بين المجموعتين المدروستين (الشد المطاطي بين الفك المرسى هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة، الشد المطاطي بين الفك المرسى هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة) وجود فروق دالة إحصائية بين المجموعتين في مقدار

التغير في زاوية التحذب الوجهي وفي مقدار التغير في الزاوية الأنفية الشفوية، جدول (5).

ولدى إجراء المقارنات الثنائية تبين وجود فرق دال إحصائياً في مقدار التغير في زاوية التحذب الوجهي بين مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسي هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة ومجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسي هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة عند مستوى ثقة 95%، حيث كان التغير أكبر في مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسي هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة.

المناقشة Discussion:

تصميم الدراسة:

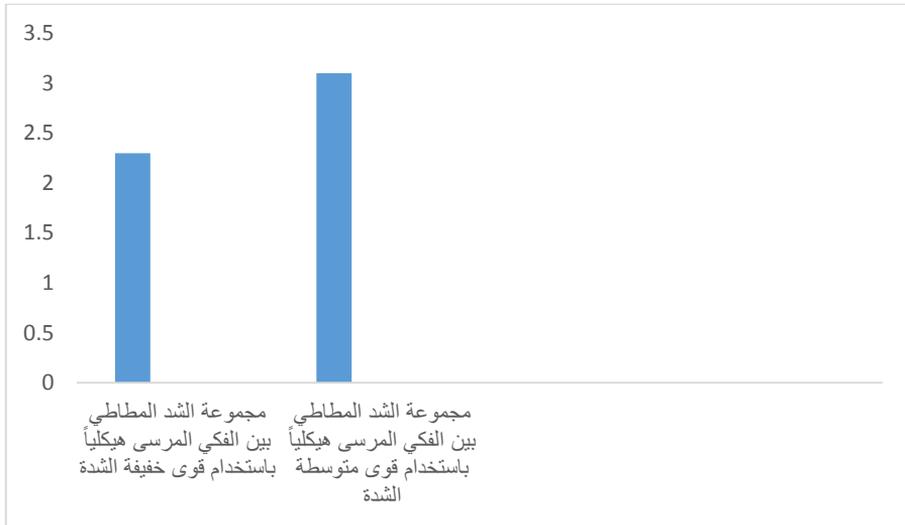
• تجربة سريرية معشاة أجريت على مرضى سوء الإطباق من الصنف الثالث. حيث قام الطبيب الباحث بفحص 128 طفلاً وطفلة ممن تتراوح أعمارهم بين 9-14 سنة وقد تم الفحص في عينة عشوائية بسيطة من مراجعي قسم تقويم الأسنان والفكين في جامعة حماه ومن ثم تم انتقاء الأفراد الذين يعانون من صنف ثالث هيكلي و الموسوم أساساً بوجود عضة معكوسة أمامية على سنين أو أكثر وبلغ عددهم 53 طفلاً وطفلة و تم الاتصال بذويهم و إعلامهم بوجود مشكلة تقويمية عند أطفالهم ودعوتهم للحضور إلى قسم تقويم الأسنان و الفكين في كلية طب الأسنان بجامعة حماه. وقد تضمنت عينة الدراسة 20 فرداً تم توزيعهم بشكل عشوائي إلى مجموعتين بالتساوي.

مناقشة نتائج تأثير طريقة المعالجة على التغيرات الهيكلية

• أظهرت نتائج المقارنة بين مجموعتي الدراسة (مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسي هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة، مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسي هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة) بين الفترتين الزمنيتين T0 و T1 أن اختلاف طريقة المعالجة أدت إلى تغيرات هيكلية في المستوى السهمي.

الزاوية ANB :

زادت الزاوية ANB بشكل نوعي بمقدار (2.3°) في مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسي هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة، كانت الزيادة أقل مما كانت في دراسة Sar et al (2011) ويعود ذلك إلى أنه في الدراسة المذكورة تم أخذ الصورة T1 عند الحصول على بروز (4mm) في حين بالدراسة الحالية تم أخذ الصورة عند الحصول على بروز (1mm)، كما كانت أقل مما كانت في دراسة (Heumann et al 2010) و(Celikolu et al 2015) بسبب طول فترة المراقبة في الدراستين المذكورتين. وازدادت أيضاً الزاوية ANB زيادة نوعية بمقدار (3.1°) في مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسي هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة متقنين بذلك مع (Mandall et al 2010) ودراسة (Sar et al 2011).

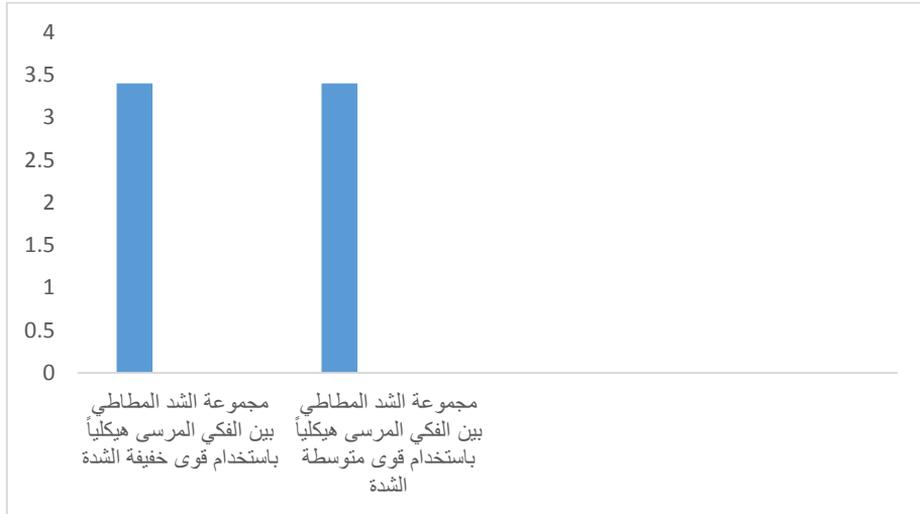


مخطط (1): مقدار التغير الحاصل على الزاوية ANB لمجموعتي الدراسة بين الزمنين T0, T1

مناقشة نتائج تأثير طريقة المعالجة على التغيرات السنوية السنخية :
التغير الحاصل على مقدار البروز :

دراسة فعالية الشد بين الفكي المرسى هيكلياً بالصفائح في معالجة حالات الصنف الثالث الهيكلي باستخدام مستويات مختلفة من القوة التقويمية

- كان تحسن البروز نوعياً في المجموعتين، فازداد بمقدار (2.65mm) في مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة اتفقنا بذلك مع (Declerk 2010) و (Cevidane 2010)، وكان أقل مما وُجد لدى (Sar et al 2011) وقد يعود ذلك إلى أن فترة المراقبة استمرت حتى الحصول على بروز إيجابي 4 ملم بالإضافة إلى أن القوة المطبقة في الدراسة المذكورة أكبر من الدراسة الحالية، كما تتفق الزيادة التي تم الحصول عليها في هذه الدراسة مع المراجعة المنهجية لـ (Morales-Fernandez et al 2013) والتي أشارت إلى أن تحسن البروز في سياق معالجة الصنف الثالث باستخدام الصفائح يتراوح بين (1.7-7.8mm).
- وكما زاد البروز بمقدار (3.53mm) في مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة اتفقنا بذلك مع دراسة (Yuksel 2013) ودراسة (Sar et al 2011) مخطط (2).



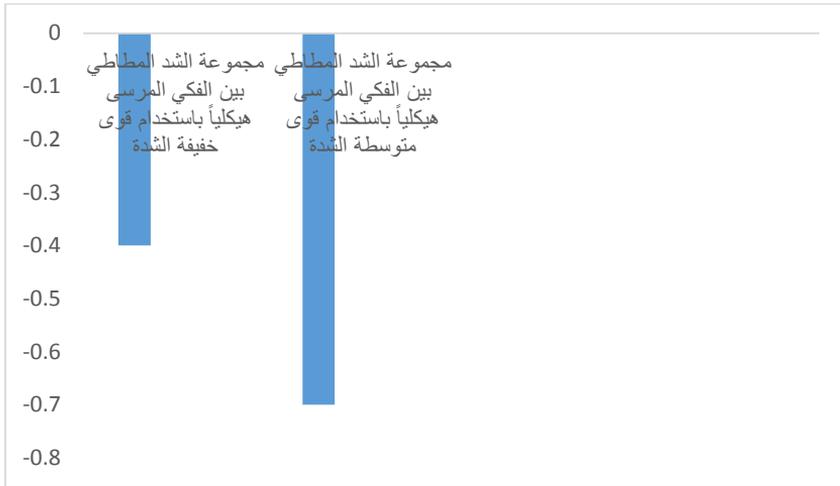
مخطط (2) مقدار التغير في البروز نتيجة المعالجة في المجموعتين بين الزمنين T0,T1

التغير الحاصل على مقدار التغطية :

- تناقصت التغطية بمقدار (0.4mm) بمجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة اتفقنا بذلك مع دراسة (Alnagar et al 2016)

ومع دراسة (DeClerk 2010) و (Cevidanés 2010) إلا أن هذا التناقص لم يكن نوعي.

- وكان التناقص في التغطية نوعي بمقدار (0.78mm) في مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة، كان التغيير الأكبر لمقدار التغطية في مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة تليها مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة. مخطط (3)



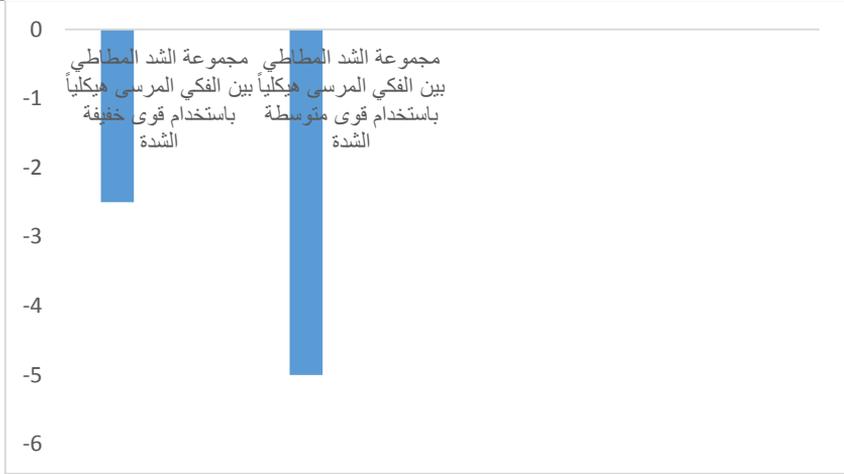
مخطط (3) مقدار التغيير في التغطية نتيجة المعالجة في مجموعتي المعالجة بين الزمنين T0,T1

مناقشة نتائج تأثير طريقة المعالجة على تغييرات النسج الرخوة :

التغييرات الحاصلة على زاوية التحذب الوجهي :

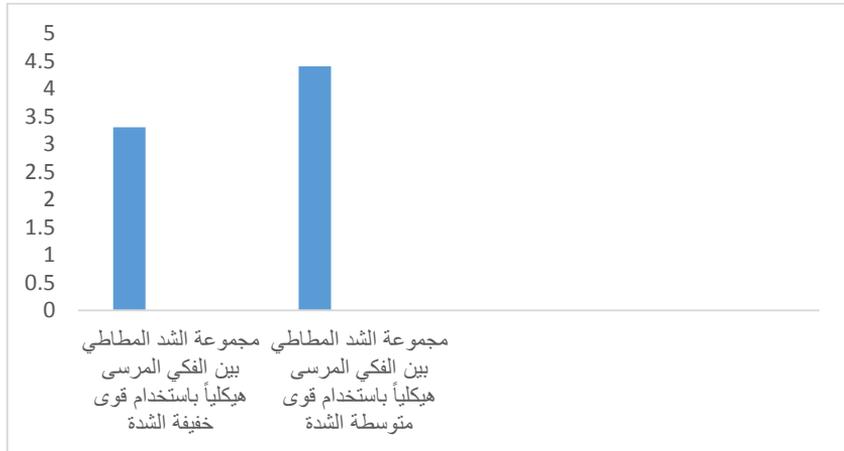
- بينت النتائج أن معالجة الصنف الثالث الهيكلي بأي من طرق المعالجة المستخدمة بالبحث تساعد في تحسن زاوية التحذب الوجهي وكان هذا التحسن نوعي، ففي مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة حدث تحسن في البروفيل الوجهي فتناقصت زاوية التحذب الوجهي بمقدار (2.5°)، وبمجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة تناقصت الزاوية (4.9°) وانفقنا بذلك مع كل من دراسة (Kilic et al 2010) ودراسة (Oktay et al2008).

دراسة فعالية الشد بين الفكي المرسى هيكلياً بالصفحات في معالجة حالات الصنف الثالث الهيكلي باستخدام مستويات مختلفة من القوة التقويمية



مخطط (4) مقدار التغير في زاوية التحجب الوجهي نتيجة المعالجة في مجموعتي المعالجة بين الزمنين T0, T1 التغيرات الحاصلة على زاوية هولداوي:

- تناقصت زاوية هولداوي بشكل غير نوعي في مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى خفيفة الشدة بمقدار (0.8°)، وتناقصت بشكل أكبر ونوعي في مجموعة الشد المطاطي بين الفكي المرسى هيكلياً باستخدام قوى متوسطة الشدة بمقدار (2.9°) بسبب بروز الشفة العلوية وتراجع الذقن، اختلفنا بذلك مع (Rabie et al 2008). وذلك بسبب طول فترة المتابعة في الدراسة المذكورة.



مخطط (5) مقدار التغير في زاوية هولداوي نتيجة المعالجة في مجموعتي المعالجة بين الزمنين T0, T1

التوصيات: Recommendations

1. نوصي بعدم البدء بأي معالجة تقويمية، مهما كانت بسيطة قبل إنشاء صحة فموية عالية لدى المريض بالإضافة إلى طباعة استمارات خاصة للمرضى تحوي تعليمات الصحة الفموية الواجب اتباعها خلال مراحل العمل التقويمي توزع مع بداية المعالجة التقويمية.
2. تعتبر المعالجة بنظام الشد بين الفكي المرسى هيكليا بالصفائح هي معالجة فعالة ومهمة ومفيدة في تصحيح حالات الصنف الثالث الهيكلية خصوصا عند مراعاة التوقيت المثالي لإجرائها واستخدام الأدوات والطريقة المناسبين في ذلك.
3. تساعد تقنية المعالجة بنظام الشد بين الفكي المرسى هيكليا بالصفائح في تجنب الحاجة لتعاون المريض على خلاف الأجهزة خارج الفموية التي تحتاج تعاون المرضى والتزامهم بارتداء الجهاز خارج الفموي بالإضافة لنقص درجات الثقة بالنفس أمام المجتمع لدى هؤلاء المرضى.
4. نقترح استخدام نظام الشد بين الفكي المرسى عظيمياً لمعالجة حالات الصنف الثالث الهيكلية متوسطة الشدة في مرحلة الإطباق المختلط المتأخر والدائم المبكر نظراً لنتائجه الايجابية على المستوى الهيكلية والسني وعلى مستوى النسيج الرخوة.
5. نقترح إجراء دراسة طويلة الأمد لتقييم النكس وثبات النتائج العلاجية والتأثيرات التي يحدثها كل من النظامين المطبقين في الدراسة الحالية على المفصل الفكي الصدغي.

: مراجع References

1. Proffit WR and Fields HW, Sarver DM :**Contemporary Orthodontics**. 4th ed, St Louis: Mosby 2007;6-14,300-309.
2. Proffit WR and Fields HW Jr :**Contemporary Orthodontics**. 3rd ed, St Louis: Mosby Year Book, 2000;295-362.
3. Nanda R, Ghosh J: **Biomechanics in Clinical Orthodontics**. Philadelphia :W. B. Saunders 1997;188-217.
4. DeClerk, clinical study. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2010;103(5):464-7.
5. Westwood : **Synthetic elastomeric chains: A literature review**. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2003;105(6):536-542.
6. Nanda and Tosun 2010. A systematic review. Orthod Craniofac; 11(2):65-73.

7. Mihalik CA, Proffit WR, Phillips: **A Comparison with Orthognathic Surgery Outcomes.** Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2003;123:266-278.
8. Miyawaki : **A Study of the Periodontium during Orthodontic Rotation of Teeth.** Am J Orthod . 2010;54:441-59.
9. Heymann: Br Dent J. 2011;124:555-60.
10. Suda: Am J Orthod. 2010;441-59.
11. Kircelli BH and Pektas ZO, Am J Orthod Dentofac Orthop. 2008;26:930-40.
12. Simon JHS et al: **Clinical and Histological Evaluation of Extruded Endodontically Treated Teeth in Dogs,** J Orak Sur. 1980;50:361-71.
13. NiKura R et al: **A Consideration on the Vertical Tooth Movement in Orthodontics.** Nippon Dent revs. 2008;498:69-83.
- 14.- Melsen, B: **Tissue reaction following application of extrusive and intrusive forces to teeth in adult monkeys.** Am J Orthod 1986;89:469-75.
15. McCollum A, Preston CB: **Maxillary Canine Retraction , Periodental Surgery and Replase.** Am J Orthod Dentofacial Orthop. 1980;610-622.
16. Kuroda Sh, Yamada K, Deguchi T, Kyung H, Yamamotoe T: Am J Orthod Dentofacial Orthop . 2009;135(3):302-9.
17. Badri Thiruvengkatachari, Pavithranand Ammayappan, Rajasigamani Kandaswamyc: Am J Orthod Dentofac Orthop. 2008.
18. Battagel JM AA: **Orthodontic Treatment and Periodental Status.** J Periodont. 1993 ;665-671.

دراسة فعالية الشد بين الفكي المرسى هيكلياً بالصفائح في معالجة حالات الصنف الثالث الهيكلي
باستخدام مستويات مختلفة من القوة التقويمية

دراسة زمن الحجر لمضغوطات أسبرين/كلوبيدوغريل النواة قبل تلبسها

طالبة الماجستير: هيا محمد سعيد الجزماتي - كلية الصيدلة - جامعة البعث

اشراف الدكتور: أ.م. يوسف الأحمد ومشاركة د.أمين سويد

ملخص البحث:

يتلخص موضوع البحث بمعالجة مفهوم حديث في الصناعة الصيدلانية وهو دراسة زمن الحجر HTS Hold Time Study الذي يندرج تحت بند مراقبة الجودة أثناء التصنيع In Process Quality Control IPQC ضمن ممارسات التصنيع، وقد ازدادت أهمية دراسة زمن الحجر مع اهتمام سلطات تنظيم الدواء العالمية والمحلية به.

يهدف البحث إلى مراقبة الثبات أثناء زمن الحجر لمضغوطات نواة تحوي المشاركة الدوائية (أسبرين/كلوبيدوغريل 75/75 ملغ)، وذلك من أجل تحديد أطول فترة زمنية يمكن أن تحجر فيها في الظروف السائدة ضمن قسم الحجر مع المحافظة على جودتها وثباتها ضمن معايير القبول. تم التحقق من زمن الحجر لثلاثة تحضيرات دوائية من خلال اختبارها فيزيائياً وكيميائياً ومكروبيولوجياً خلال الأيام (1، 30، 45، 60، 90) كما هو محدد بتوصيات منظمة الصحة العالمية. تم استخدام طريقة كروماتوغرافية ذات مصدوقية لمراقبة الثبات الكيميائي عبر الزمن.

تم التوصل إلى أن المضغوطات التي حُجرت في تلك الفترات أعطت نتائج مطابقة لما جاء في دساتير الأدوية وللمعايير الخاصة بالتصنيع. وبناءً على ذلك تم وضع حدود زمنية لحجر هذه المضغوطات، بما يضمن بقاء جودتها ضمن معايير القبول وبالتالي إعطائها لمنتج نهائي مطابق لمواصفات الجودة. توصلت نتائج هذه الدراسة بناءً على الاختبارات المجراة إلى إمكانية حجر مضغوطات أسبرين/كلوبيدوغريل 75/75 ملغ النواة حتى تسعين يوماً.

الكلمات المفتاحية: زمن الحجر، مضغوطات نواة، أسبرين، كلوبيدوغريل، مراقبة الجودة أثناء التصنيع، الثبات.

Hold Time Study of Aspirin & Clopidogrel core tablets

Abstract:

The present work was concerned of hold time study HTS that is a new aspect in the pharmaceutical industry, which can be classified under In Process Quality Control that is considered one of Good Manufacturing Practices; HTS had become more important with the international and local organizations recommendation.

This study aims to control the stability of core tablets (containing 75 mg aspirin & 75 mg clopidogrel) during hold time, in order to determine the maximum allowable hold time under the prevailing conditions in quarantine area. Three batches were studied to validate the holding time by applying physical, chemical and microbiological tests at Initial, 30th, 45th, 60th and 90th days as defined in WHO guidelines. A validated chromatographic method was used to indicate chemical stability throughout the holding time.

Results were shown to be within the acceptance criteria (pharmacopeial limits and in house specifications) throughout these time intervals. Therefore, the study concluded, based on the applied tests, that Aspirin/ Clopidogrel core tablets can be held up to 90 day while staying within the acceptance limits and therefore will give finished products that apply to quality specifications.

Key words: Hold time, core tablets, Aspirin, Clopidogrel, In Process Quality Control, Stability.

1. المقدمة Introduction

يمكن اعتبار دراسة زمن الحجر مفهوماً جديداً نسبياً، وقد يكون مألوفاً سابقاً لدى المعامل بسبب متطلبات العمل لكن الدراسات المرجعية حوله بدأت بالظهور حوالي عام 2011. وأخذت دراسة زمن الحجر طابعاً رسمياً عندما بدأت إرشادات منظمة الصحة العالمية حولها بالظهور، حيث تم تحضير أول مسودة بناءً على الحاجة التي حددها فريق مفتشي WHO في عام 2012. خضعت الوثيقة لعدة مراجعات وتقيحات قبل تقديمها إلى لجنة الخبراء التي أقرت الدليل الإرشادي مع مراعاة التعديلات المقترحة [1, p.23].

وقد امتثلت وزارة الصحة السورية لهذه التنظيمات، وطالبت المعامل الدوائية بإجراء دراسات زمن الحجر من خلال التعميم الذي نشرته عام 2018، والموجود على موقع الوزارة www.moh.gov.sy.

عموماً تتدرج دراسة زمن الحجر ضمن دراسات الثبات حيث تدرس ثبات المنتج خلال زمن محدد وبشروط تخزين معينة، ويمكن اعتبارها أيضاً ضمن دراسات مراقبة الجودة أثناء التصنيع لأنها تجرى غالباً على المواد قيد التصنيع (الوسيطه وغير المعبأة) وكون عملية الحجر تحدث أثناء تصنيع الشكل الصيدلاني.

تُعرّف ممارسات التصنيع الجيد مفهوم زمن الحجر بأنه الفترة الزمنية المحددة التي يمكن خلالها الاحتفاظ بالمواد في ظل شروط معينة مع بقائها ضمن المواصفات المحددة. تتضمن هذه المواد: المواد الأولية التي تم إدخالها في الإنتاج (dispensed raw materials)، والمنتجات الوسيطة بانتظار مرحلة التصنيع اللاحقة - وهي موضوع بحثنا -، والمنتجات غير المعبأة (bulk product) بانتظار التعبئة النهائية [2]. يطلق مصطلح المنتج الوسيط Intermediate Product على أي منتج صيدلاني تمت معالجته جزئياً ويجب أن يخضع لخطوات تصنيع إضافية قبل أن يصبح منتجاً غير معبأ، كالمضغوطات النواة قبل تلبسها [2,3,4]. يجري تخزين هذه المنتجات قبل تعبئتها في حاويات خاصة IPC (In-process

(container). فالمحاليل والسوائل توضع ضمن خزانات، بينما تخزن المساحيق والأقراص في براميل قابلة للإغلاق بإحكام. وهذا ما يعرف بالحجر ريثما يتم التحقق من مواصفاتها قبل الدخول في مرحلة المعالجة التالية [3].

تعد مرحلة الحجر أساسية في التصنيع الصيدلاني، حيث ينبغي ألا يدخل أي منتج من مرحلة إلى أخرى حتى يتم التأكد من مطابقته للمواصفات عبر إجراء فحوصات الرقابة أثناء التصنيع IPQC. يوصى بتحديد زمن الحجر أثناء التصنيع للانتقال من عملية إلى أخرى لأن عملية التصنيع ليست خطأ مستمراً. وتكمن أهمية تحديد وقت مناسب بين العمليات بضمان ألا يكون المنتج في خطر يتعلق بالثبات الفيزيائي و/أو الكيميائي و/أو الميكروبيولوجي. وقد أوصت ممارسات التصنيع الجيد GMP Good Manufacturing Practices بأن تكون فترة الحجر للمنتجات بين المراحل التصنيعية أدنى ما يمكن خوفاً من تأثير هذه الفترة على الجودة [3،5].

لكن كثيراً ما تضطر المعامل لإطالة فترة حجر المواد قبل إدخالها في مرحلة تصنيعية تالية لأسباب مختلفة، منها حدوث أعطال أو مشاكل تقنية في الآلات أو المعدات (مثلاً في قسم التعبئة والتغليف)، أو تغيير الاستراتيجية التجارية بشكل غير متوقع [6،7]. وأحياناً يتم الاحتفاظ بالمواد لأقصى زمن حجر مسموح به، والذي ينبغي أن يتم تحديده للمنتجات الدوائية غير المعبأة والوسيط، مما يسمح بعدم هدر أي منتجات لمرحلة تصنيع معينة إذا تم حجرها إلى الحد الأقصى لزمن الحجر المدروس مسبقاً [5،8،9]. في مثل هذه الحالات، يجب على الشركة المصنعة تقديم بيانات كافية تثبت أن المنتج ثابت خلال الفترة الزمنية المذكورة، وسوف يفي بمواصفات التحرير للمنتج النهائي ويبقى ثابتاً طوال عمر الرف [10].

وهنا من المهم معرفة أن الوقت الذي يتم خلاله تخزين المنتج في حاوية IPC، قبل تعبئته في الحاوية المباشرة النهائية، يشكل جزءاً من عمر الرف، أي أن تاريخ انتهاء الصلاحية يبقى تابعاً لتاريخ التصنيع، وليس لتاريخ التعبئة. حيث أن عمر الرف للمنتج - بغض النظر عن أزمته الحجر - يجب أن يقاس من وقت مزج المواد الفعالة مع المكونات الأخرى [11،12].

تتطلب ممارسات التصنيع الجيد (GMP) اتخاذ إجراءات لضمان تخزين وحجر المواد الأولية ومواد التعبئة والتغليف والمنتجات الوسيطة وغير المعبأة والنهائية في ظل ظروف مناسبة، دون أن يكون لنظام التخزين أي تأثيرات ضارة في المعالجة اللاحقة، أو ثبات المواد، أو أمانها، أو فعاليتها أو جرعتها، أو جودتها [13،2]. ومن أجل ضمان جودة وثبات هذه المواد في جميع مراحل التصنيع، تتطلب GMP أيضاً أن يكون هناك حد أقصى مسموح به لزمان الحجر [12،1]. يتم تحديد هذا الزمن الأقصى عبر إجراء دراسات زمن الحجر، وتعرف بأنها التحقق من مدة الحجر للمواد خلال مراحل التصنيع المختلفة، لضمان إمكانية حفظ هذه المواد حتى الخطوة التالية من التصنيع دون أن تتأثر جودتها أو مواصفاتها [14،2]. تحدد أزمدة الحجر عادة أثناء تطوير المنتج، وإذا لم تُجرَ في مرحلة التطوير فيجب إجراؤها على الطبقات التجارية الثلاث الأولى [15].

تأتي أهمية دراسة زمن الحجر من تأثيرها على ثبات المنتج الوسيط أو غير المعبأ، وبالتالي على جودة المستحضر النهائي، بالإضافة لتأثير زمن الحجر على عمر الرف للشكل الصيدلاني، فهو يشكل جزءاً من عمر الرف ويجب أن يذكر في إضبارة التحضير [12،11]. يكتسب البحث أهمية خاصة في وقتنا الحالي في ظل ظروف الحرب وتوقف العمل لأيام في بعض الأحيان مما يستدعي تسليط الضوء على ثبات المنتجات أثناء التصنيع والاهتمام أكثر بإجراء هذه الدراسات.

من هذا المنطلق ولكون مفهوم زمن الحجر جديداً، واهتمام الهيئات التنظيمية العالمية والمحلية بدراسته، أردنا أن نناقش في هذا البحث دراسة زمن الحجر لأحد المستحضرات الموجودة في السوق السورية الذي يحوي مشاركة دوائية بين الأسبرين والكلوبيدوغريل لعل هذه الدراسة تكون مرجعاً للمعامل المصنعة للتركيبية ونموذجاً عاماً لإجراء دراسة زمن الحجر لأي دواء لأنها الدراسة المحلية (المنشورة) الأولى التي تهتم بهذا الموضوع.

مما يعزز أهمية بحثنا كون المشاركة الدوائية المدروسة واسعة الانتشار ودراسات الثبات عليها قليلة كما لاحظنا سحب عدة طبخات من المشاركة لشركات مختلفة لأسباب تتعلق بالثبات، بالإضافة لندرة الدراسات حول زمن الحجر في التصنيع الصيدلاني كونه من المفاهيم الجديدة في الصناعة الدوائية وعدم وجود أي دراسة محلية منشورة بخصوصه. ونظراً لأن المستحضرات غير المعبأة من متغيرات الجودة Quality variables وهي من المراحل الحرجة بعملية التصنيع، فإن أهمية البحث تكمن بتجنب الحصول على مستحضرات نهائية غير مطابقة للمواصفات، وبالتالي الإقلال من كلفة الجودة quality cost [3]. كذلك فإن الأسبرين من المواد قليلة الثبات وسريعة التأثير بشروط التخزين بالتالي تم تتبع تأثير ذلك على ثبات الصيغة ضمن زمن الحجر الأقصى المحدد بتوصيات منظمة الصحة العالمية.

2. هدف البحث Aim of Research

يهدف البحث إلى دراسة ثبات مضغوطات المشاركة الدوائية أسبرين/كلوبيدوغريل النواة قبل تلبيسها، عند حفظها في حاويات المستحضرات الوسيطة In process containers ضمن الظروف السائدة في قسم الحجر في المعمل، وذلك عبر اختبارات الرقابة الحسية والفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية ضمن جدول زمني يمتد إلى ثلاثة أشهر. ومن ثم تحديد الحدود الزمنية الأعلى لحجر هذه المضغوطات بما يضمن مطابقتها لمواصفات الجودة، وتسهيل الضوء على الاحتياطات الواجب أخذها أثناء تخزين هذه المضغوطات.

3. المواد والطرائق Materials and Methods

1.3 المواد

1.1.3 المواد والكواشف المستخدمة في البحث:

أسبرين عياري بنقاوة 99.9% وحمض صفصاف عياري بنقاوة 99.29% من Shanghai Fine Chemicals CO,LTD, China، كلوبيدوغريل ببسلفات عياري بنقاوة 98.6% من Lantech Pharmaceuticals Limited,India

ميثانول (MeOH) نقاوة HPLC، حمض الفوسفور الممدد، ماء مقطر (Purified water) نقاوة HPLC، حمض كلور الماء HCl0.1N من Merck, Germany كلور البوتاسيوم، ماء مقطر حديثاً

تريتون صويا آغار (TSA)، سابورود دكستروز آغار (SDA)، وقاء فوسفاتي pH 7.2، كحول ايتيلي

2.1.3 العينات المدروسة Samples

تم تأمين العينات من أحد معامل الأدوية السورية بالاتفاق مع إدارة المعمل ومدير الإنتاج.

3.1.3 الأجهزة والأدوات Apparatuses and equipment

عمود كروماتوغرافيا (250*4.6 ملم) يحتوي على طور صلب (C18)، مراشح PTFE polytetrafluoroethylene (0.45 ميكرون) لترشيح عينات جهاز HPLC، جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC من شركة Shimadzu, Hitachi ميزان إلكتروني حساس من شركة Sartorius (Five Digital) دقة 0.01 ملغ، جهاز قياس درجة الحموضة Sartorius pH-11، جهاز التحريك بالأموح فوق الصوتية Ultrasonic WiseClean، سخانة مع محرك مغنطيسي Stuart CB162 جهاز تحديد أبعاد المضغوطات (Kinzo digital caliper)، جهاز قياس التفنت Electrolab ED-2L، جهاز قياس الهشاشة Electrolab EF-2، جهاز قياس القساوة Electrolab digital force gauge EI-500، جهاز الانحلالية Erweka مراشح جرثومية 0.45 ميكرون، أطباق بتري، حاضنة جرثومية وحاضنة فطرية، صاد موصل.

2.3 الطرائق

1.2.3 طريقة الاعتيان /بروتوكول دراسة زمن الحجر/

- استراتيجية ومعايير أخذ العينات

تمت مراعاة القواعد المطلوبة للاعتيان حيث جمعت عينات الاختبارات الفيزيوكيميائية والميكروبية بشكل منفصل. تم أولاً جمع عينات التحليل الميكروبي باستخدام أداة اعتيان عقيمة وعبوات معقمة، بعد اتخاذ الإجراءات الوقائية بوضع قناع للأنف واستخدام قفازات معقمة. أما أثناء جمع العينات للاختبارات الفيزيائية والكيميائية، فقد استخدمت أداة اعتيان نظيفة، وأكياس بلاستيكية. وهنا تم أيضاً ارتداء قفازات وقناع للأنف قبل الاعتيان [16].

• العينات والاختبارات المطبقة والنقط الزمنية لدراسة الحجر

الشكل الصيدلاني المدروس عبارة عن مضغوطات نواة تحوي المشاركة الدوائية أسبرين/كلوبيدوغريل 75/75 ملغ. كانت الطبختان الأولى والثانية محضرتين بطريقة الضغط المباشر، والثالثة محضرة بطريقة التحثير الرطب باستخدام الميثانول. تم ترميز العينات بالرموز Core 1, Core 2, Core 3 للدلالة على الطبقات 1،2،3 على التوالي.

تم إجراء اختبارات المراقبة على فواصل زمنية مختلفة كما هو محدد مرجعياً من قبل منظمة الصحة العالمية، للتأكد من ثبات المضغوطات غير المعبأة فيزيائياً وكيميائياً ومكروبيولوجياً طيلة فترة حرجها. يعرض الجدول (1) الاختبارات المطبقة وأزمنة الدراسة.

الجدول (1) الاختبارات المطبقة على المضغوطات النواة وأزمنة الدراسة [2]

الشكل الصيدلاني	الاختبارات المجرىة	زمن الدراسة
المضغوطات النواة- غير الملبسة	التوصيف، القساوة، السماكة، الهشاشة، التفتت، الذوبانية أو سلوك الانحلال، المقايسة، منتجات التخرب/المواد المشابهة، موحودية الوحدات الجرعية، الفحص المكروبي	بدئي، اليوم 30، اليوم 45، اليوم 60، اليوم 90

• مواقع وتواتر أخذ العينات

أثناء التصنيع يتم سحب عينات في بداية عمل آلة الضغط ومنتصفه ونهايته من المسريين الأيمن والأيسر (LHS) و(RHS). ثم يتم دمج العينات المسحوبة من مواقع وأزمنة مختلفة لصنع عينة مركبة-عبارة عن مزيج من العينات المأخوذة من عدة مواقع وعلى عدة فترات زمنية- تجرى عليها الاختبارات. يتم أخذ كمية مضاعفة من العينة اللازمة لإجراء جميع الاختبارات، بحيث إذا فشلت العينة الأولى تستخدم الثانية [16,14,12].

أما لاحقاً عند إجراء الاختبارات في الفواصل الزمنية المختلفة تؤخذ العينات من مواقع مختلفة من الحاويات كما في الشكل (1)



الشكل (1): نقاط الاعتيان من IPC [17]

• نوع الحاويات وشروط التخزين

تم تخزين العينات في حاويات منتج وسيط وغير معبأ من الفولاذ المقاوم للصدأ SS/IPC stainless steel/ in process containers، محكمة الإغلاق تحوي كيساً مضاعفاً من البولي إيثيلين، مع عنوانها بلصاقة تعريفية [14]. توضع هذه الحاويات في منطقة الحجر أثناء التصنيع ضمن ظروف بيئية مضبوطة مماثلة لتلك الخاصة بمنطقة التصنيع للطبخة [2]. (حرارة أقل من 25 مئوية، رطوبة نسبية منخفضة أقل من 30%، بعيداً عن الضوء والهواء).

2.2.3 الاختبارات المجراة

(أ) فحوص حسية (الفحص العياني)

تم اجراء الاختبار بأخذ عينة من 20 مضغوطة وفحصها عيانياً من حيث اللون والرائحة والتجانس.

ب) فحوص فيزيائية

ب.1. اختبار تحديد أبعاد المضغوطات (السماكة والقطر)

تم اجراء الاختبار باستخدام جهاز خاص لقياس أبعاد المضغوطات وهو جهاز Kinzo digital caliper. حيث يتم أخذ 10 مضغوطات وقياس سماكة وقطر كل مضغوطة على حدة ثم حساب متوسط القراءات والانحراف المعياري لكل منهما. حدود القبول +5% من المتوسط للاختبارين، ويتم التعبير عن كليهما بالمليمتر [18].

ب.2. اختبارات المقاومة الميكانيكية

i. اختبار القساوة

يتم إجراؤه بأخذ 10 مضغوطات وتحديد قساوة كل منها باستخدام جهاز القساوة -الذي يقيس القوة اللازمة لكسر المضغوطة- ومن ثم حساب متوسط القراءات والانحراف المعياري [19،3]. ليس للاختبار حدود دستورية.

ii. فحص الهشاشة

أجري الاختبار باستخدام جهاز الهشاشة ذي اللسان الواحد، وذلك بأخذ عينة من المضغوطات وزنها $6.5g \leq$ ، حيث نقيس الوزن بدقة ثم نضعها في جهاز الهشاشة الذي يدور لمدة 4 دقائق بمعدل 25 دورة بالدقيقة وبعد انتهاء الدوران يتم إخراج المضغوطات وتنظيفها جيداً من الغبار ومن ثم قياس الوزن من جديد.

يتم بعدها حساب الهشاشة وفق القانون: الهشاشة (%) = (وزن المضغوطات قبل الاختبار - وزن المضغوطات بعد الاختبار) / وزن المضغوطات قبل الاختبار * 100

ويجب ألا تتجاوز القيمة المفقودة 1 % حسب دستور الأدوية الأوروبي [20, p.298].

ب.3. اختبار التفقت

يتم الفحص باستخدام جهاز السلة الهزازة حيث يتم أخذ 6 مضغوطات ووضع كل منها في حجرة ضمن سلة التفقت ويوضع فوقها ثقالة، تتحرك السلة نحو الأعلى والأسفل بمعدل 28-32 حركة بالدقيقة ضمن وعاء يحوي ماءً مقطراً بحرارة 37 ± 2 درجة مئوية، وينتهي الفحص بتفقت كامل المضغوطات [18،6]. يجب ألا يتجاوز زمن التفقت لكل مضغوظة 15 دقيقة حسب دستور الأدوية الهندي IP مثلاً [21].

ب.4. موحودية الوحدات الجرعية

بما أن نسبة وزن المادة الفعالة لوزن المضغوظة أكثر من 25% بالنسبة للأسبرين وللكلوبيدوغريل فحسب الدستور الأوروبي 8 يطبق فحص تجانس الوزن [20]. يجرى الاختبار بأخذ 20 مضغوظة ووزن كل منها، ثم حساب الانحراف الإيجابي أو السلبي لوزن كل مضغوظة عن الوزن الوسطي المحدد سابقاً في إضبارة التحضير. يحدد الدستور الانحراف المسموح به بالنسبة للمضغوظات التي تزن أكثر من 250 ملغ - كما في المضغوظات المدروسة - ب 5%، ويسمح لمضغوظتين فقط أن تتجاوز هذا الانحراف 5% ولا يسمح لأي مضغوظة أن تتجاوز ضعف النسبة أي 10% [21].

ب.5. الذوبانية أو فحص الانحلال

لا يوجد ضمن الدساتير الحالية أفرودة للمشاركة الدوائية المدروسة ويجرى فحص الانحلالية لكل مادة في المضغوظات الفردية ضمن وسط مختلف وبشروط مختلفة [22]. لكن من المفضل استخدام طريقة مناسبة تمكن من إجراء اختبار انحلالية واحد لمنهج يحوي مشاركة دوائية لتقليل زمن التحليل والتكلفة بشرط ألا تؤثر الطريقة على ثبات وذوبان أي من المادتين [23].

أجرينا مسحاً للدراسات المرجعية واعتمدنا على الطريقة الآتية حيث أعطت هذه الشروط أفضل النتائج حسب دراسة سابقة [23].

الشروط: تم استخدام جهاز السلة الدوارة بسرعة تحريك 75 دورة بالدقيقة، ضمن وسط انحلالية من HCl ذو درجة حموضة pH=3 وحرارة 37 درجة مئوية بحجم 900 مل. [23] تحضير وسط الانحلالية: يحضر أولاً محلول من كلور البوتاسيوم بحل 14.91 غ في ليتر من الماء المقطر ونحرك باستخدام محرك مغناطيسي.

يحضر كل ليتر من وسط الانحلالية باستخدام 250 مل من محلول KCl السابق مع بضع قطرات من HCl ويتم الحجم بالماء المقطر إلى 1000 مل ونقوم بضبط pH بحدود 0.05 ± 3 .

طريقة الاختبار وتحليل العينات: تستخدم ست مضغوطات في الاختبار، حيث توضع مضغوظة واحدة ضمن سلة في كل حوالة. وبعد انقضاء 45 دقيقة يتم سحب العينات لتحليلها. تم ترشيح العينات بمراشح سيللوزية وتحليلها مباشرة دون الحاجة للتمديد وذلك باستخدام جهاز HPLC وبنفس الشروط المطبقة في اختبار المقايسة.

اعتمدنا في حدود القبول على دستور الأدوية البريطاني BP 2019 [24] الذي يحدد وجوب تحرر $Q+5\%$ خلال 45 دقيقة للمضغوطات غير معدلة التحرر. حيث $Q=75\%$ بالتالي كانت حدود القبول للمادتين ألا تقل نسبة الدواء المتحرر عن 80% خلال 45 دقيقة.

تم حساب النسبة المتحررة من المادتين لكل مضغوظة ومن ثم تحديد المتوسط للمضغوطات الست والانحراف المعياري.

(ج) فحوص كيميائية

المقايسة وتحديد المواد الناتجة عن التخرب Assay and Determining Related Substances:

يجب أن تكون الطريقة المستخدمة نوعية وكمية لتحري التغيرات الكيميائية مع الزمن حتى نعددها اختباراً محدداً للثبات Stability indicating test [6,25]. تم اختيار طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء لإجراء الاختبار، حيث تفيد هذه التقنية بمراقبة ثبات كمية

المواد الفعالة ورصد نواتج التخرّب بسبب دقتها العالية [26]. يجب أن تكون نسب المواد الفعالة حسب دستور الأدوية الأمريكي 90-110% من كلا المادتين [27]. أما بالنسبة للمواد الناتجة عن التخرّب قمنا بتحديد شائبة حمض الصفصاف فقط والتي يحدد الدستور الأمريكي نسبتها بالنسبة للمضغوطات الملبسة بحيث لا تتجاوز 3% [27].

اعتمدنا في إجراء الاختبار على الطريقة المطبقة في المعمل المصنّع للتركيبية المدروسة، والتي تمّ التحقق من مصدوقيتها validation سابقاً. تمّ إجراء هذه التجربة خلال فترة الدراسة كلها في جميع الفواصل الزمنية وفي كل مرة تمّ تحضير محاليل عمل من العيارات الثلاث (أسبرين-كلوبيدوغريل وشائبة حمض الصفصاف) ومن عينات المضغوطات المدروسة وترشيح العينات بمراشح سيللوزية قبل حقنها في الجهاز.

شروط الكروماتوغرافيا المطبقة: تمّ استخدام عمود كروماتوغرافيا (250*4.6 ملم) يحتوي على طور صلب (C18) كعمود فصل، أما الطور المتحرك فهو مزيج من الميثانول بنسبة 80% والماء المقطر بنسبة 20%. يتمّ العمل بدرجة حرارة 40 م، ومعدل تدفق 1 مل بالدقيقة، ويكون حجم الحقنة 20 ميكروليتر. أما الكاشف المستخدم UV-spectrophotometer عند طول موجة 254nm.

ملاحظة: كل 75 ملغ من كلوبيدوغريل نقي تعادل 97.9 ملغ من كلوبيدوغريل ببسلفات.

تحضير محاليل العمل:

أولاً تحضير الطور المتحرك:

عبارة عن مزيج من الميثانول بنسبة 80% وماء مقطر 20% (نقاوة HPLC). تعدل درجة الحموضة للوسط عند $3.5 \pm 1\%$ بواسطة حمض الفوسفور الممدد. ثم يوضع الطور المتحرك على حمام الأمواج فوق الصوتية لنزع الهواء منه.

ثانياً تحضير المحاليل العيارية:

تحضر جميع المحاليل باستخدام الميثانول تمديداً أولاً والطور المتحرك تمديداً ثانياً، كما يأتي:

عياري أسبرين وكلوبيدوغريل بيسلفات: نزن 190 ملغ من مادة Aspirin العيارية و 250 ملغ من مادة Clopidogrel bisulfate العيارية إلى دورق معياري سعة 50 مل ثم نضيف إليها 40 مل من الميثانول ونضعها على حمام الأمواج فوق الصوتية مدة 10 دقائق ثم نمدد لخط العلام بواسطة الميثانول. ونضعها على حمام الأمواج فوق الصوتية بضع دقائق (التمديد الأول) لنحصل على المحلول الأم Stock Solution.

نأخذ 1 مل من التمديد الأول ونضعها في دورق 25 مل ونمدد بالطور المتحرك ثم نضعها على حمام الأمواج فوق الصوتية مدة 10 دقائق. يكون الناتج لدينا: Aspirin C= 152 mg/l و Clopidogrel bisulfate C=200mg/l وهو محلول العمل Working Solution.

عياري حمض الصفصاف: نزن 13 ملغ من Salicylic acid العياري إلى دورق معياري 100 مل، ثم نضيف إليها ميثانول ونضعها على حمام الأمواج الصوتية مدة 10 دقائق ثم نمدد لخط العلام بواسطة الميثانول. ونضعها على حمام الأمواج الصوتية بضع دقائق (التمديد الأول) لنحصل على المحلول الأم Stock Solution.

نأخذ 1 مل من التمديد الأول ونضعها في دورق 25 مل ونمدد بالطور المتحرك ثم نضعها على حمام الأمواج الصوتية مدة 10 دقائق. يكون الناتج لدينا: Salicylic acid C= 5.2 mg/l وهو محلول العمل Working Solution.

نقوم بتعديل التركيز الناتج بأن نضرب بنسبة نقاوة المادة الفعالة.

ثالثاً تحضير محاليل العينات:

تؤخذ ثلاث عينات في كل اختبار من مواقع مختلفة من حاوية IPC، وتفحص باستخدام HPLC. ثم يتم حساب المتوسط لكل من نسبة الأسبرين والكلوبيدوغريل وحمض الصفصاف وتحديد الانحراف المعياري.

نأخذ من كل عينة ما يعادل وزن مضغوطة في دورق معياري 50 مل ثم نضيف إليها 40 مل من الميثانول ونضعها على حمام الأمواج فوق الصوتية مدة 10 دقائق ثم نكمل حتى العلام

بواسطة المحل ذاته ونضعها على حمام الأمواج الصوتية بضع دقائق. نأخذ 1مل ونضعها في دورق 10مل ونمدد بالطور المتحرك ثم نضعها على حمام الأمواج الصوتية بضع دقائق. يكون التركيز النهائي: Aspirin C=150 ppm Clopidogrel bisulfate C=195.8 ppm

حُسِبَت النسبة المئوية للمواد الفعّالة باستعمال العلاقة الآتية:

نسبة المادّة الفعّالة = (المساحة تحت قمة المادة المدروسة في العينة * تركيز العياري) / (المساحة تحت قمة المادة نفسها في المحلول العياري * التركيز النظري في العينة المقاسة) * 100

وتُحسب نسبة حمض الصفصاف من القانون التالي حسب دستور الأدوية الأمريكي [23]:

$$\text{Result} = (r_U/r_S) * (C_S/C_U) * 100$$

حيث r_U المساحة تحت المنحني لحمض الصفصاف في محلول العينة، r_S المساحة تحت المنحني لحمض الصفصاف في محلول العياري، C_S تركيز حمض الصفصاف في محلول العياري، C_U تركيز الأسبرين النظري في محلول العينة.

د) فحوص ميكروبيولوجية

يوضح دستور الأدوية الأمريكي USP 38 معايير القبول الميكروبية بالنسبة للمستحضرات الصلبة (غير المائية) غير العقيمة كما في الجدول (2):

الجدول (2): معايير القبول الميكروبية للأشكال الصلبة غير العقيمة وفقاً لـ USP38 [27]

طريق الإعطاء	التعداد الكلي للجراثيم الهوائية TAMC	التعداد الكلي للخمائر والفطور TYMC	غياب مكروبات معينة
فموي (لا مائي)	$\geq 2000 \text{ cfu}$	$\geq 200 \text{ cfu}$	الايشريشيا القولونية

د. 1. التعداد الكلي:

تم استخدام طريقة الترشيح الغشائي وهي الطريقة الأكثر حساسية للزرع [28]. وكانت الخطوات العامة كما يلي:

في كل اختبار تؤخذ ثلاث عينات كل منها تزن 10 غ. تذاب العينة في 100 مل من محل مناسب (وقاء فوسفاتي معقم ذو pH 7.2) بنسبة تمديد 10:1، يغلق الوعاء ويمزج جيداً ثم تؤخذ كمية تعادل 1 غ من المنتج (10 مل)، ونقوم بترشيحها على مرشحة جرثومية ذات مسامية 0.45 ميكرون بالتقريب. تغسل المرشحة عدة مرات بالوقاء وتنقل إلى طبق بتري يحوي وسطاً مغذياً مناسباً.

• **التعداد الجرثومي الكلي [28]:** يجرى الاختبار باتباع الخطوات السابقة ويتم الزرع ضمن وسط (Tryptone Soya Agar (TSA) مع وضع طبق شاهد يحوي TSA فقط (بدون عينة) وهو ما يسمى بالشاهد السلبي، ثم تحفظ الأطباق ضمن الحاضنة بدرجة حرارة 30-35م لمدة 3-5 أيام.

• **التعداد الفطري الكلي [28]:** يتم زرع العينات على وسط سابورو دكستروز آغار SDA، بعد تحضيرها بنفس الطريقة مع وضع طبق شاهد يحوي SDA فقط (بدون عينة) وهو ما يسمى بالشاهد السلبي. ويكون الحضان هنا بدرجة حرارة 20-25م لمدة 5-7 أيام.

يهدف الشاهد السلبي عموماً للتأكد من مراعاة شروط العقامة أثناء القيام بتحضير العينات وزرعها، حيث يخضع لنفس الخطوات باستثناء إضافة العينة الدوائية وبالتالي يكون عقيماً. ففي حال أعطى نمواً ميكروبياً يدل ذلك على أن عملية الزرع خاطئة وأدت لتلوث العينات مما قد يؤدي إلى نتيجة إيجابية كاذبة.

د. 2. الاختبارات النوعية

تجرى للتأكد من غياب العضيات الممرضة كالإيشريشيا القولونية [29].

4. النتائج والمناقشة Results and Discussion

1.4 نتائج الاختبارات الحسية

لم يلاحظ بالفحص العياني أي اختلاف في المواصفات الحسية للمضغوطات المدروسة (مضغوطات دائرية محدبة من الجهتين ذات لون أبيض)، حيث كان اللون أبيضاً طوال فترة الحجر (90 يوم)، كما لاحظنا تجانس سطح المضغوطات وخلوها من التبقعات أو أي تغييرات شكلية، بالإضافة لخلو العينات المدروسة من رائحة حمض الخل المميزة التي تدل على تخرب الأسبرين بنسبة عالية وذلك حتى آخر يوم من فترة الحجر.

تتوافق هذه النتيجة مع نتائج دراستين سابقتين عن زمن حجر مضغوطات السيتريزين النواة ومضغوطات نواة لدواء مضاد للسكري [16،30]، حيث حافظت المضغوطات على خواصها الحسية طوال فترة الدراسة عند حفظها بشروط مضبوطة.

2.4 نتائج الاختبارات الفيزيائية

1.2.4 نتائج اختبار تحديد الأبعاد

لا يوجد قيمة دستورية للاختبار حيث تعد الأبعاد من المواصفات التي تحدد ضمن المعمل، يهتم الاختبار بأن تكون القيم متقاربة ضمن الطبخة لضمان التجانس وتسهيل عملية التغليف. حسب بعض المراجع يجب ألا يتجاوز الانحراف $\pm 5\%$ عن القيمة الوسطية [18].

لكل مستحضر سماكة معينة، ويتم تحقيقها بتحضير المكابس، وبالتالي يحدد التناغم (Consistency) في عملية التصنيع بقياس السماكة [18]. تكمن أهمية تحديد أبعاد المضغوطة سواء القطر أو السماكة في تحري تجانس الطبخة، وهي مؤشر أولي لتجانس الوزن. كذلك تأتي أهمية دراستها عبر الزمن في إعطاء فكرة أولية عن امتصاص المضغوطة للرطوبة، لأن ذلك يؤدي لانتباها وزيادة الأبعاد.

تم تقييم النتائج بناء على تقاربها وقد كانت المعايير محققة في جميع الطبخات المدروسة طيلة فترة الدراسة حتى 90 يوماً كما هو موضح في الجدول (3). عموماً يشير الانحراف في حال

وجوده في البداية (اليوم الأول) إلى عدم ضبط آلة الضغط، أما في حال ظهر في الأزمنة التالية فقد يشير إلى امتصاص المضغوطة للرطوبة.

الجدول (3): نتائج فحص أبعاد المضغوطات طوال فترة الحجر (90) يوم

السماكة والقطر (مم)					رقم الطبخة	
عدد العينات = 3 (المتوسط ± الانحراف المعياري)						
90 يوم	60 يوم	45 يوم	30 يوم	بدئي		
4.65 ± 0.05	4.63 ± 0.06	4.66 ± 0.04	4.66 ± 0.03	4.62 ± 0.05	Core 1	السماكة
4.64 ± 0.03	4.66 ± 0.05	4.66 ± 0.03	4.67 ± 0.04	4.62 ± 0.02	Core 2	
4.25 ± 0.04	4.31 ± 0.04	4.25 ± 0.05	4.30 ± 0.06	4.26 ± 0.08	Core 3	
8.04 ± 0.01	8.02 ± 0.01	8.04 ± 0.01	8.06 ± 0.01	8.06 ± 0.04	Core 1	القطر
8.03 ± 0.01	8.05 ± 0.02	8.04 ± 0.01	8.05 ± 0.02	8.06 ± 0.01	Core 2	
9.06 ± 0.03	9.05 ± 0.02	9.07 ± 0.02	9.06 ± 0.02	9.04 ± 0.03	Core 3	

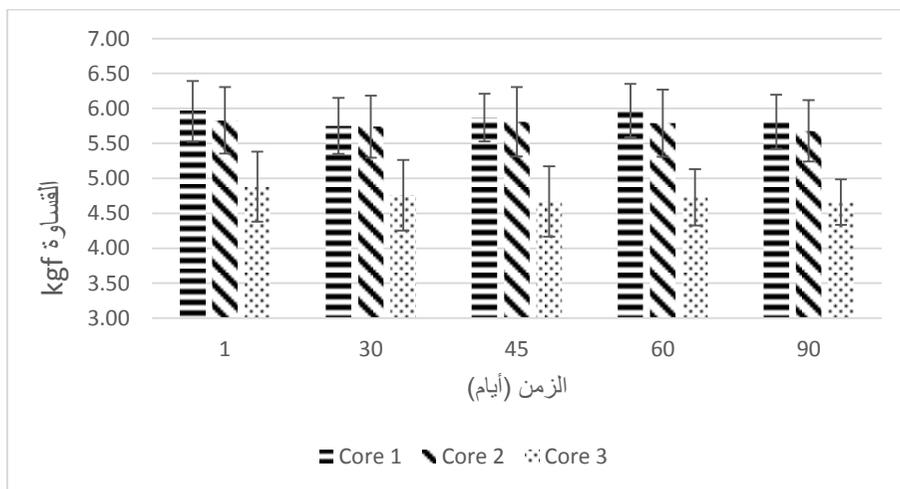
توافقت النتائج التي حصلنا عليها في قياس سماكة المضغوطات مع نتائج دراسة سابقة لزمن الحجر أجريت على مضغوطات نواة للسيتريزين [30].

2.2.4. فحوص المقاومة الميكانيكية

• نتائج اختبار القساوة

يعبر هذا الاختبار عن مقاومة المضغوطات للكسر أو التحطم [3]، لا توجد متطلبات دستورية لقساوة المضغوطات لكن يتم وضع حدود للقساوة ضمن المعمل بحيث تعطي المضغوطات نتائج هشاشة وتفتت مقبولة دستورياً. إذ أن القساوة المرغوبة تختلف حسب الاستخدام المقصود من المضغوطات، لكن عموماً يطلب من المضغوطات الملبسة قساوة أعلى لأنها ستقاوم مراحل تصنيعية أكثر. كانت معايير القبول للمضغوطات المدروسة بناءً على متطلبات التصنيع <4 كغ.ث وهي متوافقة مع الحدود المذكورة في مرجع Ansel للأشكال الصيدلانية وأنظمة التحرر الدوائي [31, p.271].

توافقت القيمة الوسطية لنتائج جميع الطبخات مع الحدود في كل الفواصل الزمنية كما هو موضح في الشكل (2). كما توافقت نتائج المضغوطات الفردية مع معايير القبول.



الشكل (2): قساوة المضغوطات النواة خلال فترة الحجر (90) يوم

بقيت القيم متقاربة عند الاختبار على فواصل زمنية مختلفة ضمن الطبخة الواحدة، وتوافقت هذه النتائج مع دراستي زمن حجر أجريتا على مضغوطات نواة للسيتريزيم ودواء مضاد للسكري [30،16].

لاحظنا أن مضغوطات الطبخة الثالثة أبدت قيم قساوة أقل عموماً، قد يكون السبب أن هذه الطبخة محضرة بتقنية الضغط بعد التحثير الرطب، وبالتالي تحتاج قوة ضغط أقل من الطبختين الأولى والثانية المحضرتين بطريقة الضغط المباشر للمساحيق، أو قد يعود الاختلاف في القساوة إلى اختلاف السواغات المستخدمة بين الطبخات.

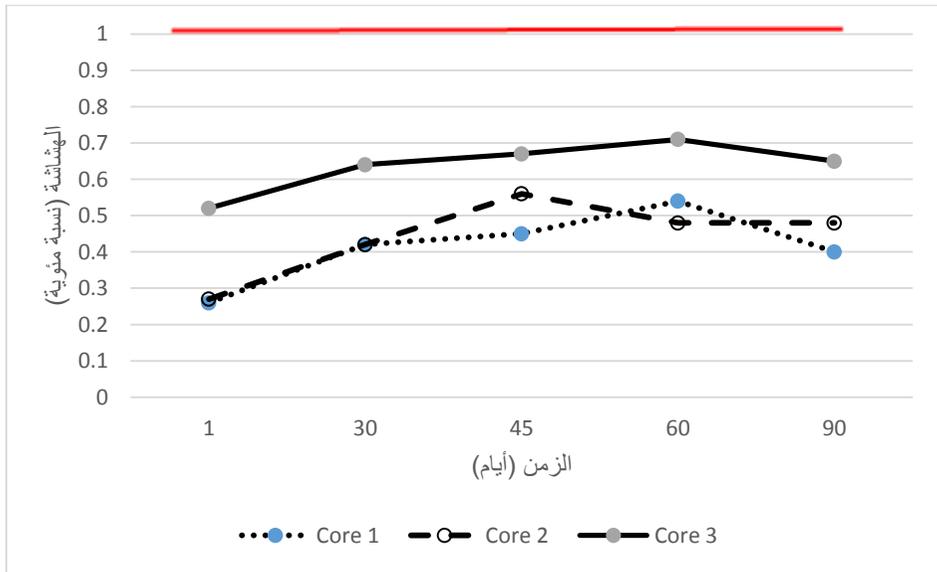
• نتائج اختبار الهشاشة

تعبر الهشاشة عن مقاومة المضغوطة للصدم أو التحريك، فقد تؤدي الهشاشة الزائدة للمضغوطة إلى خسارة أجزاء من كتلتها قد تتجمع على سطح الأقراص الملبسة فيصبح غير

أملس وهذا يؤثر في أناقة الشكل الصيدلاني وقبوله من المريض ويؤدي لخسارة جزء من المادة الفعالة [3].

كانت نتائج الطبخات الثلاث ضمن الحدود الدستورية (أقل من 1%) في الفترات الزمنية المختلفة كما هو موضح في الشكل (3). بمقارنة النتائج بين الطبخات نجد أن الطبخة 3 أبدت هشاشة أعلى نسبياً مع بقائها ضمن الحدود الدستورية ويعود ذلك إلى انخفاض قساوتها مقارنة مع الطبخات الأخرى.

بقيت النتائج متقاربة ضمن الطبخة الواحدة طوال فترة الدراسة وهذا يتوافق مع دراسة زمن الحجر لمضغوطات السيتريزين وخافض السكر غير الملبسة [16،30].



الشكل (3): هشاشة المضغوطات النواة خلال فترة الحجر (90) يوم

3.2.4 نتائج اختبار التفنت

يجب ألا يتجاوز زمن التفنت لكل مضغوة 15 دقيقة حسب دستور الأدوية IP مثلاً [21]. وقد بقي زمن التفنت ضمن الحدود الدستورية طيلة فترة الدراسة للطبخات الثلاث. كما هو موضح في الجدول (4).

الجدول (4): نتائج فحص تفتت المضغوطات النواة طوال فترة الحجر (90) يوم

زمن التفتت (ثانية: دقيقة)					رقم الطبخة
عدد العينات = 6 (الزمن الأقصى)					
90 يوم	60 يوم	45 يوم	30 يوم	بدئي	
12:08	14:35	13:11	14:20	10:40	1
13:25	12:22	14:08	14:50	14:47	2
6:05	5:23	6:43	9:12	9:04	3

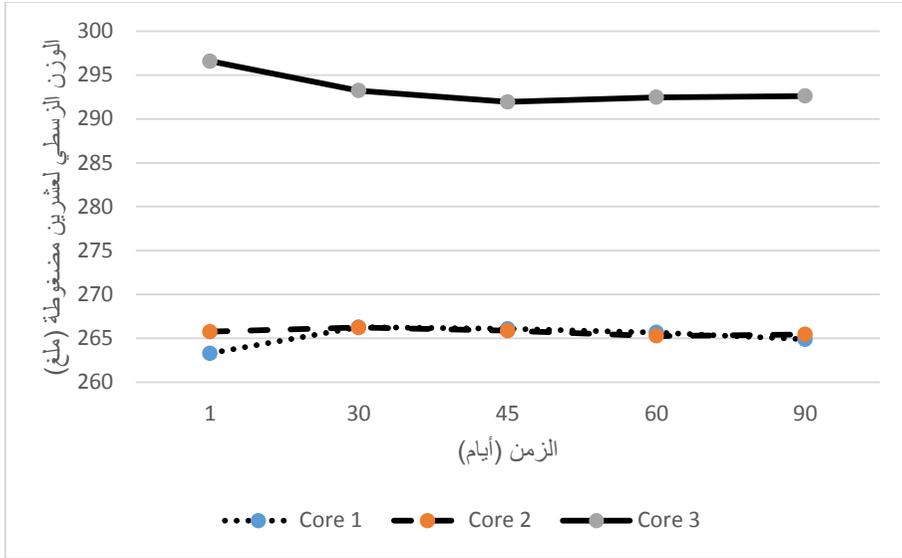
يتوافق هذا مع دراسات زمن الحجر التي أجريت على مضغوطات نواة للسيتريزيم ولدواء خافض للسكر [30،16].

بمقارنة الطبخات كانت الطبخة الثالثة هي الأسرع تفتتاً، وهذا يتوافق مع كون قساوتها أقل، كما قد يعود السبب لاختلاف السواغات.

4.2.4 نتائج اختبار موحودية الوحدات الجرعية (فحص تجانس الوزن)

تم تحديد الوزن الوسطي لعشرين مضغوطة عند كل نقطة زمنية ومقارنة المتوسطات الناتجة بالفترات الخمسة. أيضاً تم تحديد انحراف كل مضغوطة عن الوزن الوسطي من أجل التأكد أن جميع القيم للمضغوطات العشرين بكل مرة ضمن حدود القبول.

كانت نتائج المضغوطات العشرين لكل طبخة متوافقة مع الحدود الدستورية في كل مرة أجري فيها الاختبار على الفترات المختلفة. كما لاحظنا تقارب المتوسطات ضمن الطبخة الواحدة في الفترات المدروسة (الشكل 4).

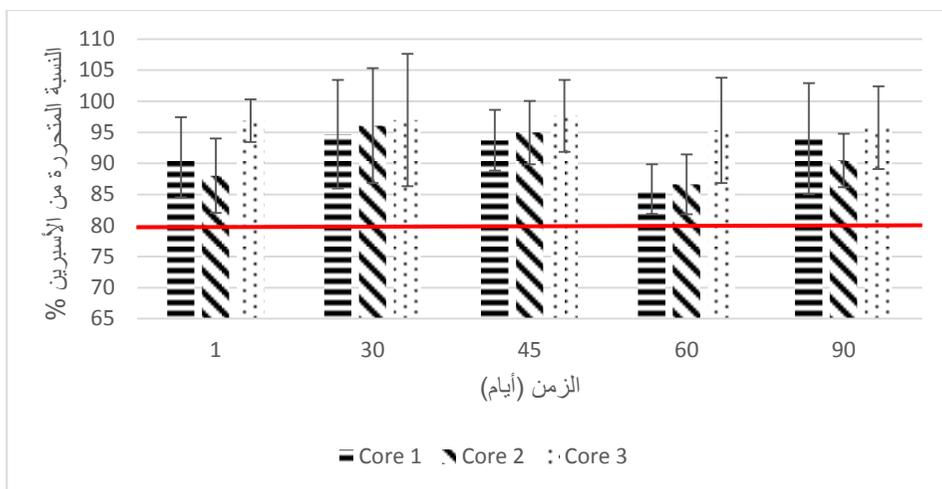


الشكل (4): تقارب الوزن الوسطي ضمن الطبخة الواحدة للمضغوطات النواة خلال فترة الحجر (90) يوم

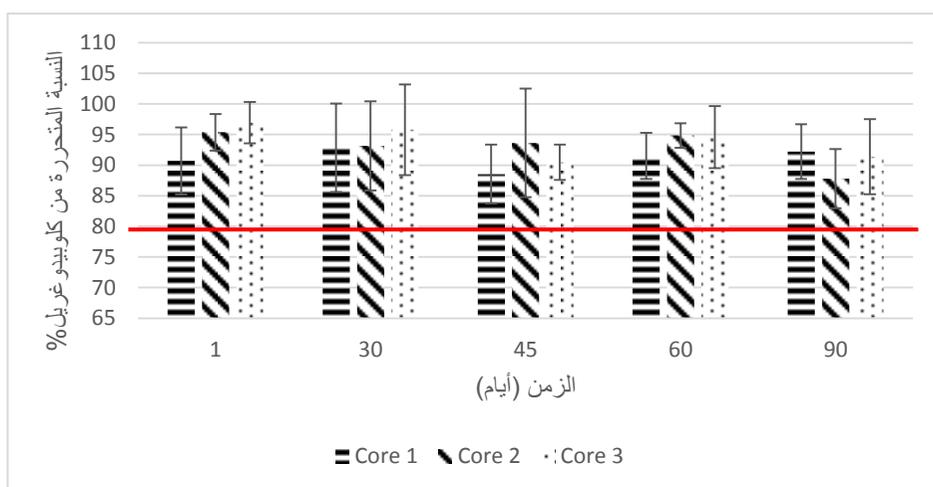
5.2.4. اختبار الذوبان

يستخدم اختبار الذوبان لقياس معدل تحرر الدواء من شكل جرعي صلب. يمكن أن تكون الانحلالية هي الخطوة المحددة لسرعة امتصاص الدواء وتستخدم لتقييم أداء الشكل الجرعي في مراحل مختلفة من دورة حياة المنتج، بدءاً من تطويره إلى مراقبة ما بعد التسويق. وهي أداة أساسية للتنبؤ بتأثير متغيرات الصياغة والعملية التصنيعية على أداء المنتج النهائي طوال عمر الرف [23].

كانت النتائج ضمن الحدود حيث تحرر أكثر من 80% من محتوى كل مضغوطة من الأسبرين وكلوبيدوغريل خلال 45 دقيقة مما يتفق مع معايير الدستور البريطاني. ولم تؤثر فترة الحجر في قدرة المضغوطات على تحرير محتواها كما هو موضح في الشكلين (5) و(6). يتوافق ذلك مع دراسة زمن الحجر التي أجريت على مضغوطات نواة مضادة للسكري حيث بقيت قيم الانحلالية ضمن الحدود الدستورية كل مدة الحجر [16].



الشكل (5): نسبة الأسبرين المتحررة من المضغوطات طوال فترة الحجر (90) يوم



الشكل (6): نسبة كلوبيدوغريل المتحررة من المضغوطات طوال فترة الحجر (90) يوم

3.4 نتائج الاختبارات الكيميائية

1.3.4 المقايسة وتحديد المواد المشابهة

قبل البدء بالعمل بالطريقة قمنا بتحضير محلول عياري من كل مادة على حدة: الأسبرين (Aspirin) Asp، وحمض الصفصاف (Salicylic Acid) SA، وكلوبيدوغريل (Clopidogrel) Clop، وحقن المحاليل لتحديد زمن الاحتباس Retention Time، ثم قمنا بتحضير

محلول عياري يحوي مزيجاً من المواد الثلاث (Asp, SA, Clop) لتحديد الميز Resolution (R_s)، كما تم تحديد معامل التذيل Tailing Factor.

كانت قيم الميز Resolution بين قمتي الأسبرين وحمض الصفصاف 2.344، وبين قمتي حمض الصفصاف وكلوبيدوغريل 11.748، وهي ضمن حدود القبول حيث تذكر بعض المراجع أن القيمة يجب أن تكون أعلى من 1.5 [32]، بينما تحدد مراجع أخرى أن تكون أعلى من 2 [33]. أما معاملات التذيل Tailing Factor فكانت 0.999، 1.402، 1.562 لقمم الأسبرين وحمض الصفصاف وكلوبيدوغريل على الترتيب. وهي ضمن حدود القبول حيث تذكر المراجع أن القيمة يجب أن تكون أقل أو تساوي 2 [33].

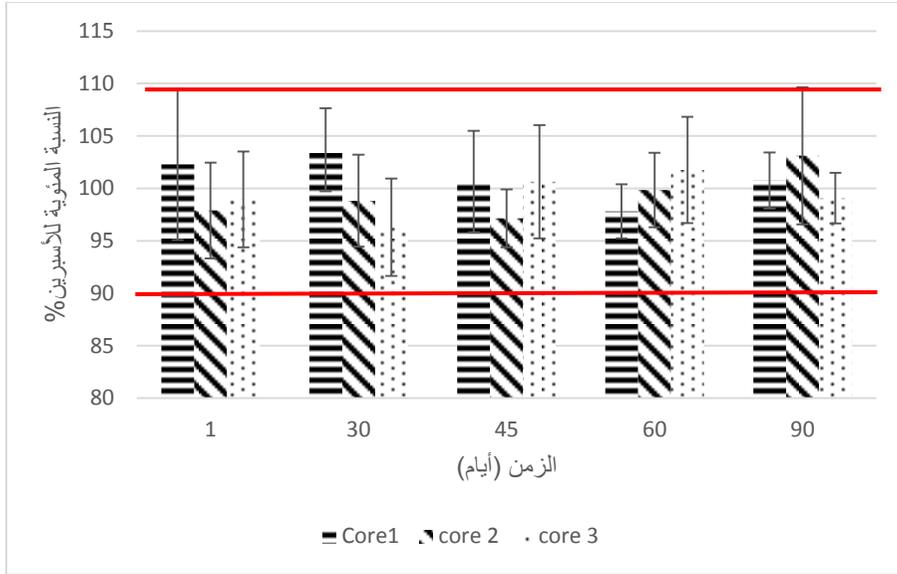
تم أيضاً التحقق من ملائمة النظام، وذلك عبر إجراء خمس حقنات متتالية وحساب المساحة تحت المنحني وزمن الاحتباس لكل من الأسبرين وحمض الصفصاف وكلوبيدوغريل وتحديد قيم الانحراف المعياري النسبي RSD.

الجدول (5): قيم RSD لكل من أسبرين وكلوبيدوغريل وحمض الصفصاف لكل من المساحة تحت المنحني AUC وزمن الاحتباس RT

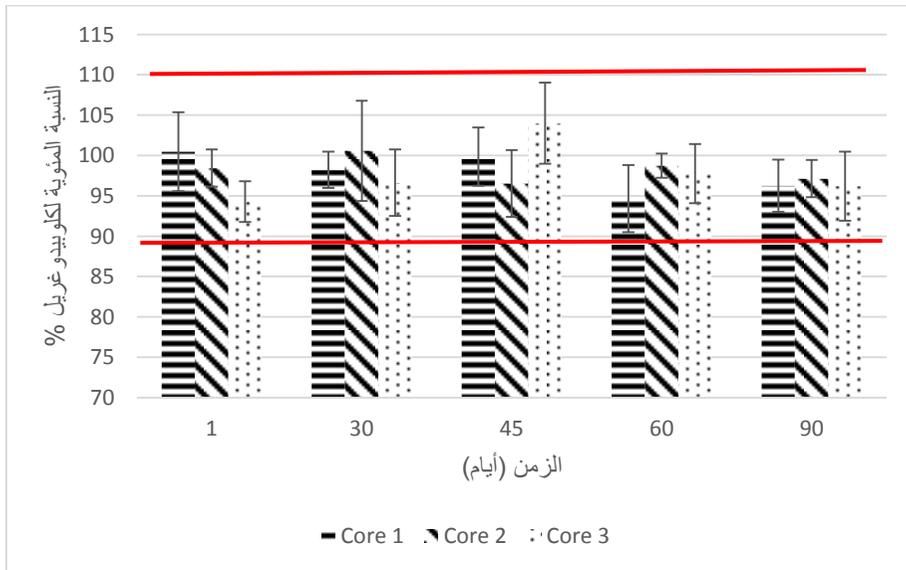
المادة	RSD% (AUC)	RSD% (RT)
Asp	0.289	0.127
SA	0.562	0.204
Clop	0.328	0.050

كانت RSD للمواد الثلاث أقل من 2%.

بقيت نسب المواد الفعالة ضمن الحدود الدستورية في كل فترات الدراسة حتى 90 يوماً، كما هو مبين في الشكلين (7) و(8). أيضاً كانت نسبة شائبة حمض الصفصاف ضمن الحدود ولم يلاحظ ارتفاع مهم طوال فترة الدراسة كما هو موضح في الشكل (9). يعزى ذلك إلى تخزين المضغوطات في شروط ملائمة من الحرارة والرطوبة. كذلك لم يلاحظ فرق بالثبات بين الطبقات الثلاث.

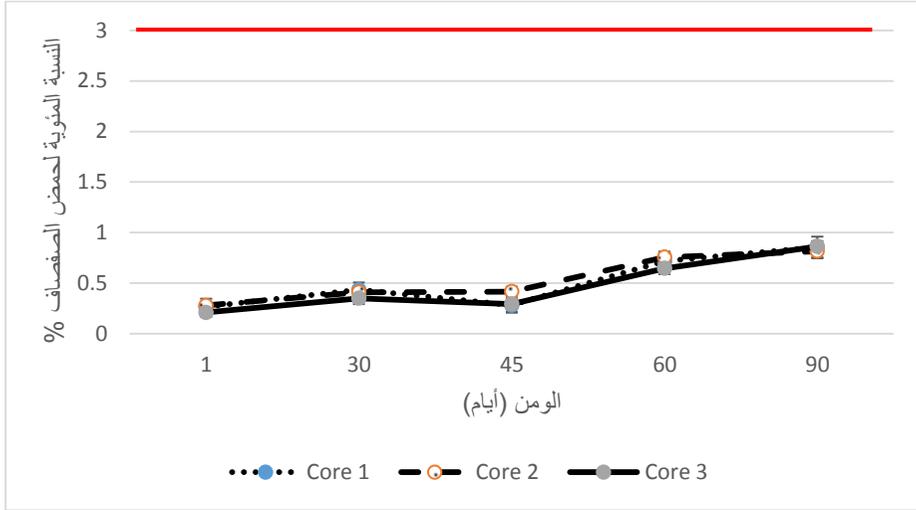


الشكل (7): محتوى الأسبرين في المضغوطات النواة طوال فترة الحجر (90) يوم



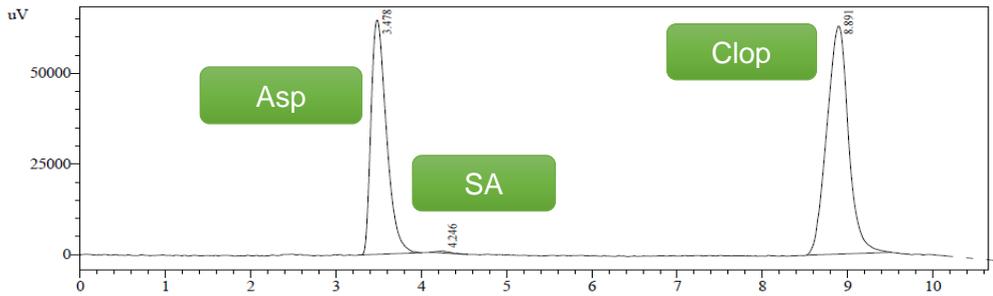
الشكل (8): محتوى كلويدوغريل في المضغوطات النواة طوال فترة الحجر (90) يوم

توافقت النتيجة مع دراسات زمن الحجر الأخرى المجراة على مضغوطات (سيتريزين وخافض السكر) حيث بقيت المواد الفعالة ضمن الحدود طيلة فترة الدراسة حتى 90 يوماً و30 يوماً على التوالي [16،30].



الشكل (9): نسبة شائبة حمض الصفصاف في المضغوطات طوال فترة الحجر (90) يوم

يعرض الشكل (10) كروماتوغرام لأحد عينات المضغوطات حيث تمثل القمة الأولى الأسبرين، والثانية حمض الصفصاف، أما الأخيرة فتعود للكلوبيدوغريل.



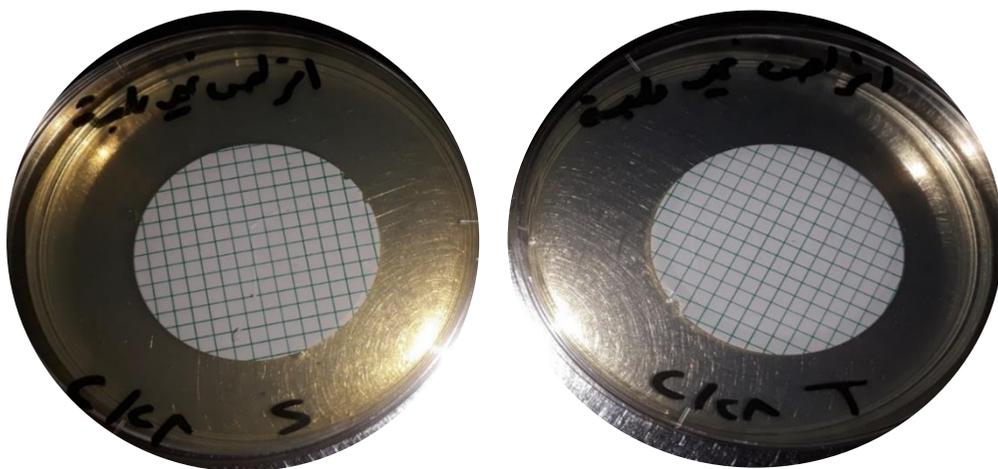
الشكل (10): كروماتوغرام لإحدى عينات المضغوطات النواة المأخوذة في اليوم 60 من الحجر

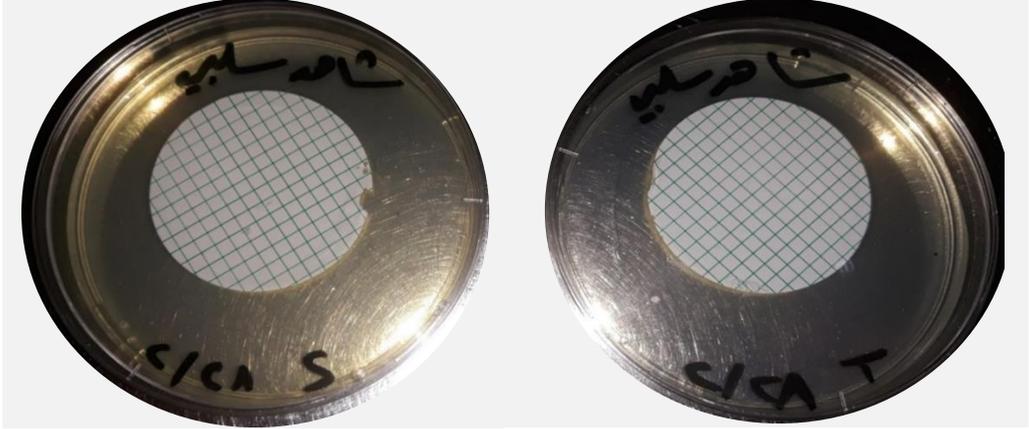
4.4 نتائج الاختبارات الميكروبيولوجية

1.4.4 التعداد الكلي: لم تظهر أي نموات جرثومية أو فطرية عند زرع العينات للطبقات 1 و 2 و 3 على أوساط الزرع المختلفة، وذلك طيلة فترة الدراسة بدءاً من العينات الأولية (المأخوذة في اليوم الأول) وحتى العينات المأخوذة بعد 90 يوماً من الحجر.

يمكننا تفسير النتيجة أولاً بأن الوسط الصلب غير ملائم لنمو الجراثيم، وأن محتوى الرطوبة في المضغوطات منخفض. من الأسباب الأخرى استخدام نظام تهوية عقيم (مراشح HEPA filters) في المعمل ضمن جميع أقسام التصنيع بما فيها قسم تصنيع المضغوطات وقسم الحجر أثناء التصنيع، وتدل النتيجة أيضاً على نقاوة المواد الأولية واتباع قواعد العقامة أثناء الاعتيان سواء من الطبخة الأساسية أو من حاوية المنتجات الوسيطة وغير المعبأة IPC. كما تدل النتيجة السلبية للشاهد السلبي على اتباع القواعد أثناء الزرع.

يوضح الشكل (11) أطباق زرع لإحدى عينات المضغوطات في وسطي TSA (T) و SDA (S) ولعينة شاهد سلبي في الوسطين TSA و SDA





الشكل (11): طبق زرعي لإحدى عينات المضغوطات النواة وأحد الشواهد السلبية في وسطي
(S) SDA و (T) TSA

2.4.4 الاختبارات النوعية

نظرا لعدم وجود نموات ميكروبية لم تستدع الحاجة إجراء اختبارات نوعية.

5. الخلاصة والتوصيات Conclusion and Recommendations

مقارنة مع الدراسات السابقة لزمن الحجر شملت الدراسة جميع الجوانب الحسية والفيزيائية والكيميائية والمكروبيولوجية في جميع الفواصل الزمنية المحددة من قبل WHO، في حين اقتصر معظم الدراسات على الجانب الفيزيائي والكيميائي ولم تراعى كل الفترات الزمنية.

كانت الدراسة الحالية الأولى محلياً التي طبقت مبدأ المراقبة أثناء التصنيع ودرست الشكل الصيدلاني بمرحلة الحجر. وقد تناولت الدراسة مشاركة دوائية هامة وجديدة نسبياً في السوق السورية لها خصوصيتها من حيث الثبات وأهميتها العلاجية كونها تعطى لمرضى بحالات خطيرة.

توضح من خلال دراستنا إمكانية حجر مضغوطات أسبرين/كلوبيدوغريل النواة قبل تلبسها دون أن تتأثر مواصفاتها مع مراعاة شروط التخزين، وذلك حتى 90 يوم -وهي الفترة المحددة لحجر المضغوطات بتوجيهات منظمة الصحة العالمية- كما تدل النتيجة على أن نظام

التخزين ضمن المعمل مضبوط مما ساهم بمحافظة المضغوطات على ثباتها وجودتها حتى عند حفظها دون تغليف نهائي رغم أن الشكل المدروس سريع التخرّب.

بقيت نسبة حمض الصفصاف ضمن الحدود خلال فترة الدراسة مما يشير إلى ثبات الأسبرين. ولم يلاحظ اختلاف في الثبات بين المضغوطات المحضرة بالطريقتين (الضغط المباشر والضغط بعد التحثير) خلال فترة الحجر.

كانت المضغوطات المحضرة بالتحثير أقل قساوة وأعلى هشاشة وأسرع تفتتاً مقارنة مع التحضير بالضغط المباشر.

تمكننا من إجراء اختبار انحلالية موحد للمادتين الدوائيتين معاً (أسبرين وكلوبيدوغريل) ضمن وسط HCl ذو درجة الحموضة 3 عوضاً عن إجراء اختبار منفرد لكل مادة مما يوفر التكلفة والوقت والجهد.

استنبطنا من هذه الدراسة بعض التوصيات والمقترحات:

1. إجراء دراسات ثبات طويلة الأمد للمنتجات النهائية المصنوعة من منتجات وسيطة أو غير معبأة خاضعة للحجر خاصة بحال أظهرت البيانات تغيرات أثناء النقاط الزمنية الوسيطة حتى نهاية عمر الرف.
2. التأكيد على ضرورة مراقبة جودة المنتجات الوسيطة وغير المعبأة، فالجودة يجب أن تبنى في المنتج لا أن تختبر في المنتج النهائي فقط.
3. تخزين المواد الوسيطة وغير المعبأة في شروط بيئية مضبوطة وباستخدام حاويات مناسبة للحفاظ على ثباتها وجودتها طيلة مدة حجرها، نظراً للتأثير السلبي للحرارة والرطوبة والضوء وغيرها من العوامل البيئية على معظم المواد الدوائية.
4. إجراء دراسات زمن الحجر لمنتجات دوائية أخرى خاصة التي تحوي مواد دوائية قليلة الثبات كالفيتامينات، حيث لا يمكن تعميم النتائج على كل المواد الدوائية نظراً لاختلاف ثبات كل مادة واختلاف طرائق التصنيع.

5. وضع تنظيمات لدراسة زمن الحجر للأشكال الصيدلانية الأخرى خاصةً التي قد تتأثر بشكل كبير بتوقعات عملية التصنيع والحجر.

6. وجوب تضمين أي فترة حجر في إضبارة التحضيرية واحتسابها من عمر الرف.

شكر: شكر خاص للمعامل الدوائية التي ساعدت في إنجاز البحث (معمل حماة فارما للصناعات الدوائية) بالإضافة لمعمل ميديكو للصناعات الدوائية، ومعمل ألمى للصناعات الدوائية.

المراجع References

- [1] "Forty-ninth report of the WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations," World Health Organization, 2015. [Online]. Available: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/176954>.
- [2] "Annex4-TRS992.pdf." Accessed: Apr. 02, 2021. [Online]. Available: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Annex4-TRS992.pdf.
- [3] M.A. Mardini. Drug Quality Control, Damascus University Publications 2008, in Arabic.
- [4] World Health Organization, Ed., *Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials. Volume 2: Good manufacturing practices and inspection*, 2nd updated ed. Geneva: World Health Organization, 2007.
- [5] Y. S. Echevarría, "In-Process Pharmaceutical Manufacturing Aqueous Coating Suspension Hold Time Study," p. 6.
- [6] R. Ma, E. Hg, E. Nr, E. Ha, and E. Ah, "Title: Quality Control Tests for Solid Dosage Forms (review article) Quality Control Tests for Solid Dosage Forms," p. 18.
- [7] Md. Uddin, A. Mamun, M. Rashid, and Md. Asaduzzaman, "In-process and Finished Products Quality Control Tests for Pharmaceutical Capsules According to Pharmacopoeias," *Br. J. Pharm. Res.*, vol. 9, no. 2, pp. 1–9, Jan. 2016, doi: 10.9734/BJPR/2016/22044.
- [8] J. M. Juran, *Juran on Quality by Design: The New Steps for Planning Quality into Goods and Services*, Revised edition. New York : Toronto : New York: Free Press, 1992.
- [9] L. X. Yu *et al.*, "Understanding Pharmaceutical Quality by Design," *AAPS J.*, vol. 16, no. 4, pp. 771–783, Jul. 2014, doi: 10.1208/s12248-014-9598-3.
- [10] R. M. Haleem, M. Y. Salem, F. A. Fatahallah, and L. E. Abdelfattah, "Quality in the pharmaceutical industry – A literature review," *Saudi Pharm. J.*, vol. 23, no. 5, pp. 463–469, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.jsps.2013.11.004.

- [11] H. Ali, A. M. Khatri, A. Jain, R. Modi, and A. Patel, "Standard Practice of sampling, storage and Holding Time for Pharmaceutical Tablet and Injection during manufacturing process," *Drug Invent. Today*, p. 3, 2011.
- [12] D. P. Pawar, P. B. Shamkuwar, and A. H. Hosmani, "Hold time study for pharmaceutical binders, lubricated granules, compressed tablets, coating suspension and coated tablets during manufacturing process," p. 5, 2012.
- [13] U. R. Mallu, "Hold Time Stability Studies in Pharmaceutical Industry: Review," vol. 1, no. 4, p. 8, 2012.
- [14] S. Y. Sayeed and A. Goyal, "Hold-time study for pharmaceutical tablet during manufacturing process: an innovative step," *asian j. pharm. clin. res.*, vol. 11, no. 1, p. 427, jan. 2018, doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i1.22669.
- [15] "Management Sciences for Health and World Health Organization. 2007. Drug and Therapeutics Committee Training Course. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Rational Pharmaceutical Management Plus Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health. Session 5. Pharmaceutical Quality Assurance" Available: https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/05-PG_Drug-Quality_final-08.pdf?ua=1.
- [16] S. Fava, M. P. Gowrav*, S. H. Kumar, and H. V. Gangadharappa, "Holding time stability study of intermediates of core and coated tablets," *Drug Invent. Today*, pp. 772–775, May 2020.
- [17] D. P. Pawar and P. B. Shamkuwar, "HOLD TIME STUDY OF CETIRIZINE DI HYDROCHLORIDE LUBRICATED GRANULES," vol. 5, p. 3, 2012.
- [18] Ghimire Prakash, Shrestha Abinash Chandra, Pandey Sandhya, Chapagain Bidur, and Dhakal Samir, "Pharmacopoeial comparison of in-process and finished product quality control test for pharmaceutical tablets," *GSC Biol. Pharm. Sci.*, vol.11, no. 3, pp. 155–165, Jun. 2020, doi: 10.30574/gscbps.2020.11.3.0174.
- [19] *British Pharmacopeia 2013*.
- [20] *European-Pharmacopoeia-8-0.pdf*.
- [21] *Indian Pharmacopeia 2019*.

- [22] N. M. Khalifa, "Empirical and Kinetic Models for the Determination of Pharmaceutical Product Stability," p. 111.
- [23] A. Khan and Z. Iqbal, "Dissolution testing of bilayer tablets: Method development, validation and application in post-marketing quality evaluation," *Dissolution Technol.*, vol. 24, no. 4, pp. 36–45, 2017, doi: 10.14227/DT240417P36.
- [24] G. Khasay, R. L. Dhulipalla, G. V. Nyen, X. Punie, A. V. Schepdael, and E. Adams, "Analysis of Purity of Clopidogrel and Acetylsalicylic Acid in Combined Oral Dosage Forms," p. 10.
- [25] S. Uddin, A. A. Mamun, and T. Tasnu, "In-process and finished products quality control tests for pharmaceutical tablets according to Pharmacopoeias," p. 6, 2015.
- [26] *Pharmaceutical Analysis by Watson BSc PhD PGCE, David G.. (Churchill Livingstone, 2012) [Paperback] 3rd EDITION.* .
- [27] *United States Pharmacopoeia, USP 38-NF33.* .
- [28] "Quality Control Analytical Methods: Microbial Limit Tests for Nonsterile Pharmaceuticals, Part 1," *Int. J. Pharm. Compd.*, vol. 18, no. 3, p. 9, 2014.
- [29] "Quality Control: Microbial Limit Tests for Nonsterile Pharmaceuticals, Part 2," *Int. J. Pharm. Compd.*, vol. 18, no. 4, p. 7, 2014.
- [30] D. P. Pawar and P. B. Shamkuwar, "Evaluation of Hold Time of Cetirizine Di-hydrochloride Compressed Tablets," *Drug Invent. Today*, p. 3, 2012.
- [31] "Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 10th Ed,"
- [32] "Factors Affecting Resolution in HPLC," *Sigma-Aldrich*. <https://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/analytical/factors-affecting-resolution-in-hplc.html>.
- [33] "Validation of Chromatographic Methods, Reviewer Guidance". [Online]. Available: <https://www.fda.gov/media/75643/download>.

تقييم الإباضة والخصوبة عند إناث الكارب العام *Cyprinus carpio* المعاملة بموجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (HCG) خلال موسم التكاثر

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

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

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

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

ملخص:

يعتبر هذا البحث الأول من نوعه الذي جرى في سوريا ويختبر الحقن الهرموني باستخدام موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (HCG) في إناث الكارب العام وبالتالي تقييم هذه العملية في تحفيز الإباضة والخصوبة. تم حقن إناث أسماك الكارب العام خلال موسم التكاثر بالتراكيز التالية من الـ HCG (250 و 500 و 750 و 1000 وحدة دولية/كغ). وقد بلغ معدل الإباضة 100% لدى جميع الإناث المحفزة بموجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (HCG). وسجلت أقل فترة تأخير لحدوث الإباضة 26 ساعة عند التركيز 750 وحدة دولية/كغ. وبلغ أقصى وزن للمبيض، وأكبر خصوبة مطلقة، وأكبر قطر للبويضة عند التركيز 750 وحدة دولية/كغ (1200 غ و 606000 بويضة و 1.50مم تباعاً على التوالي). ولم تسجل فروق معنوية بين التراكيز 500 و 750 و 1000 وحدة دولية/كغ بالنسبة لوزن المبيض وقطر البويضة ($P < 0.05$)، أما بالنسبة للخصوبة المطلقة فلم تسجل فروق معنوية بين التراكيز 500 و 750 وحدة دولية/كغ ($P < 0.05$). لقد أظهرت نتائج استخدام الـ HCG كفاءة في إحداث الإباضة وزيادة الخصوبة لدى إناث الكارب العام المحفزة مقارنة بتلك غير المحفزة هرمونياً.

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

تقييم الإباضة والخصوبة عند إناث الكارب العام *Cyprinus carpio* المعاملة بموجهة الغدد التناسلية المشيمانية البشرية (HCG) خلال موسم التكاثر

Evaluation of Ovulation and Fecundity of Common Carp Females (*Cyprinus carpio*) Treated with Human Chorionic Gonadotropin (HCG) during The Breeding Season

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

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

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

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

Abstract:

This research is the first of its kind to be conducted in Syria and tests hormonal injections using human chorionic gonadotropin (HCG) in Common Carp females, thus assessing this process in the stimulation of ovulation and fecundity. Common Carp females were injected during the breeding season with the following concentrations of HCG (250, 500, 750 and 1000 IU/kg). The ovulation rate was 100% for all females stimulated by HCG. The lowest latency time for ovulation was 26 hours at a concentration of 750 IU/kg. The maximum ovary weight, the largest absolute fecundity, and largest oocyte diameter at concentration 750 IU/kg were 1200 g, 606000 oocytes, and 1.50 mm, respectively. No significant differences between concentrations 500, 750, and 1000 IU/kg for ovary weight and oocyte diameter ($P < 0.05$), and for absolute fecundity, no significant differences between concentrations 500 and 750 IU/kg ($P < 0.05$). The results of using HCG showed efficiency in inducing the ovulation and increasing fecundity in stimulated Common Carp females compared to those of non-hormonal stimulated.

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

Introduction:

The culture of the Common Carp (*Cyprinus carpio*) has seen an increase in production and has gained importance in Syria's water farming sector. This is because it contains many advantages (high growth rate, low production cost, cultured under several systems, extreme resistance to diseases and stress) [8].

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

Human chorionic gonadotropin (HCG) works much faster by directly inducing the gonads to induce the synthesis and release of sexual steroidal hormones, which in turn play a key role in the final oocyte maturation (FOM) [8].

This research is the first of its kind to be conducted in Syria and tests hormonal injections using human chorionic gonadotropin (HCG) in Common Carp females, thus assessing this process in the stimulation of ovulation and fecundity.

Materials and methods:

The research was conducted at the Faculty of Veterinary Medicine at the University of Hama and the Production and Research Center in the Al-Sin area of the General Authority of Fisheries and Aquaculture from 15.04.2021 to 01.09.2021.

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

تقييم الإباضة والخصوبة عند إناث الكارب العام *Cyprinus carpio* المعاملة بموجهة الغدد التناسلية المشيمانية البشرية (HCG) خلال موسم التكاثر

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

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

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

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

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

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

7. When watching the large bulge in the abdominal area of the females, we have resorted to the light pressure on the abdomen with clutching to obtain the oocytes and confirm their formation, with the latency time for ovulation being finely determined (the period from injection until the onset of ovulation is estimated to be hourly), and the ovulation rate [Ovulation rate = (number of females with ovulation/number of females with hormonal treatment) * 100] [11], the ovary weighed after dissection of the fish, absolute fecundity was recorded (number of oocytes in 1 g / ovary weight), the oocyte diameter (mm) was recorded [took 1 g of stripping oocytes and count them under the microscope lens and

measured one micron in diameter at (40X) and subsequently converted to millimetres].

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

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

Results and Discussion:

The latency time to ovulation was set at 26 hours after injection in G_3 and ovulation was followed at the remaining concentrations from 32 hours at G_4 to 38 hours in G_2 and 44 hours for (G_1 ; C) (Table 1).

Table 1. Latency time for ovulation of Common Carp.

Group	Latency time (hours)
Control (C)	44
G_1	44
G_2	38
G_3	26
G_4	32

At all concentrations, the female's ovulation rate was 100%. The average of ovary weight after hormonal stimulation ranged from 586.7 to 1131.7 g (Table 2), with a clear significant difference in favour of groups G_2 , G_3 and G_4 compared to group G_1 and C, with ovary weights of 1054.7, 1131.7 and 1128.3 g, respectively (One-Way ANOVA; Tukey multi comparisons method, $P < 0.05$) (Figure 1), while no significant difference was observed between C and G_1 , with ovary weights of 605.7 and 586.7 g, respectively (Tukey, $P > 0.05$), as well as no significant difference between G_2 , G_3 and G_4 (Tukey, $P > 0.05$) (Tukey, $P > 0.05$) (Figure 1).

تقييم الإباضة والخصوبة عند إناث الكارب العام *Cyprinus carpio* المعاملة بموجهة الغدد التناسلية المشيمانية البشرية (HCG) خلال موسم التكاثر

The absolute fecundity of hormonally stimulated females ranged from an average rate of 245456 to 571492 oocytes (**Table 2**), with a clear significant difference in favour of G₂ and G₃ over the rest of

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

		Control	Group			
		C	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
No. Fish		6	6	6	6	6
Total Weight (kg)	min	3.1	3.5	3.4	3.5	3.5
	max	4.4	4.6	4.6	4.4	4.3
	mean	3.8±0.6	4.1±0.6	4±0.6	4±0.5	4±0.4
Ovary Weight (g)	min	592	550	1004	1050	1100
	max	625	610	1150	1200	1150
	mean	605.7 ±17.21	586.7 ±32.15	1054.7 ±82.62	1131.7 ±75.88	1128.3 ±25.66
Absolute Fecundity (Oocyte)	min	222987	230115	528355	530250	407916
	max	235417	255218	605188	606000	426458
	mean	228135 ±6484	245456 ±13449	555019 ±43477	571492 ±38321	418423 ±9515
Oocyte Diameter (mm)	min	1.17	1.44	1.47	1.48	1.48
	max	1.18	1.45		1.50	1.49
	mean	1.17±0.01	1.45±0.01	1.47	1.49±0.01	1.48±0.01

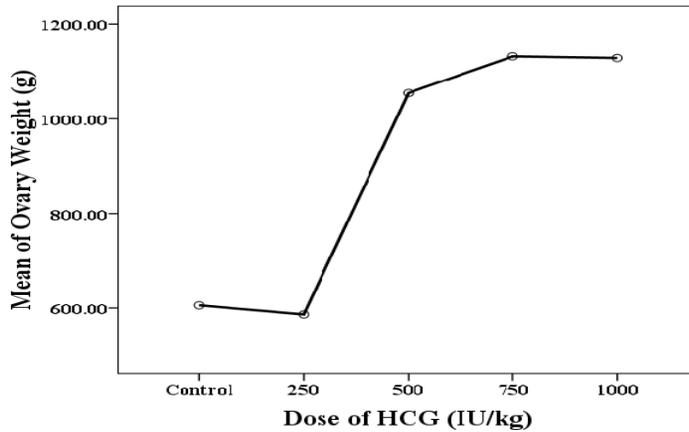


Figure 1. Ovary weight of Common Carp after induction by HCG.

both groups and control, with the absolute fecundity of 555019 and 571492 oocytes, respectively (Tukey, $P < 0.05$) (**Figure 2**), while the absolute fecundity at G_4 reached 418423 oocytes, and no significant difference was observed between the control (C) and G_1 , where the absolute fecundity reached 228135 and 245456 oocytes, respectively (Tukey $P > 0.05$) (**Figure 2**).

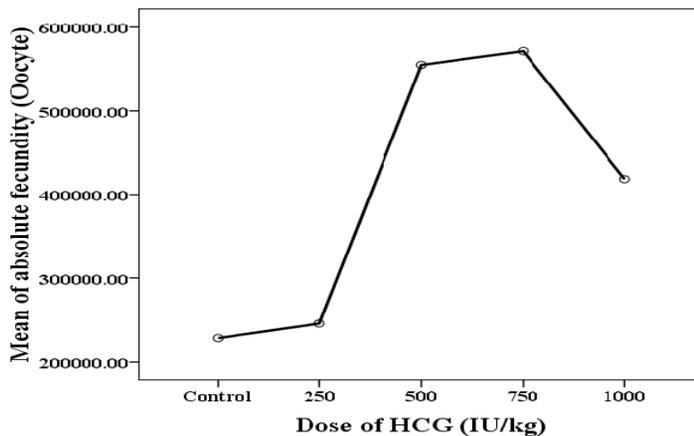


Figure 2. Absolute fecundity of Common Carp after induction by HCG.

The average of oocyte diameter recovered after the ovulation was 1.45 to 1.49 mm (**Table 2**), where it was recorded in groups G₂, G₃ and G₄; 1.47, 1.49 and 1.48 mm, respectively, without achieving a significant difference between them (Tukey P> 0.05) (**Figure 3**) but with a preference for G₁ and C (Tukey P< 0.05). While the oocyte of the control group (C) was 1.17 mm in diameter and G₁ 1.45 mm in diameter (**Table 2**).

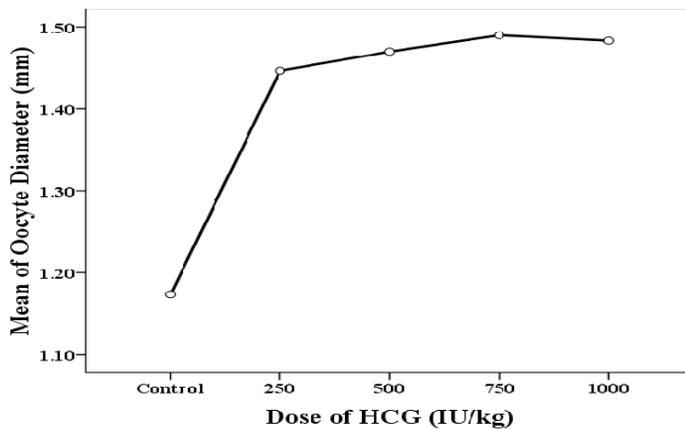
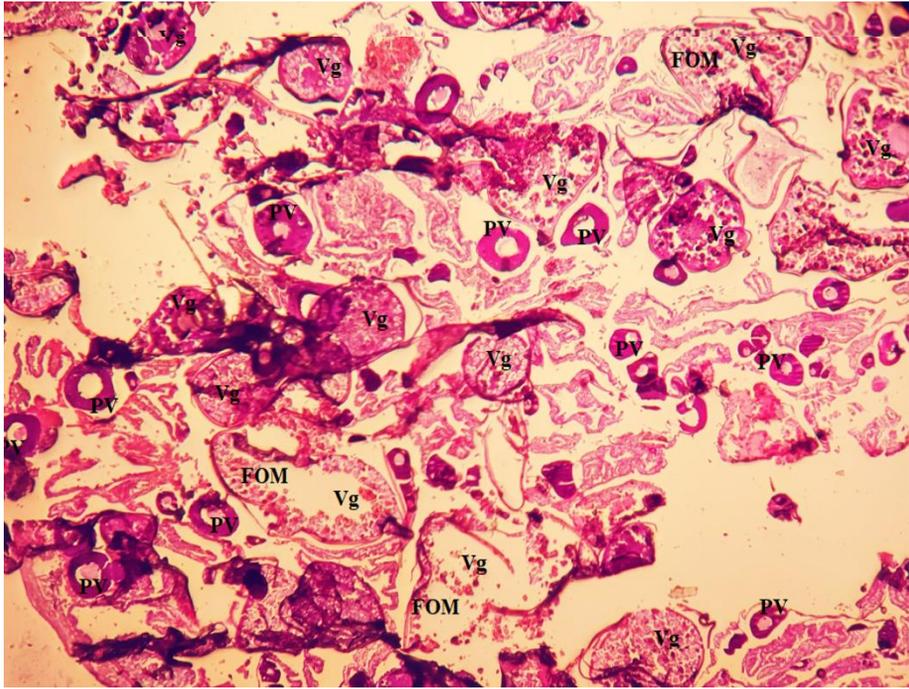


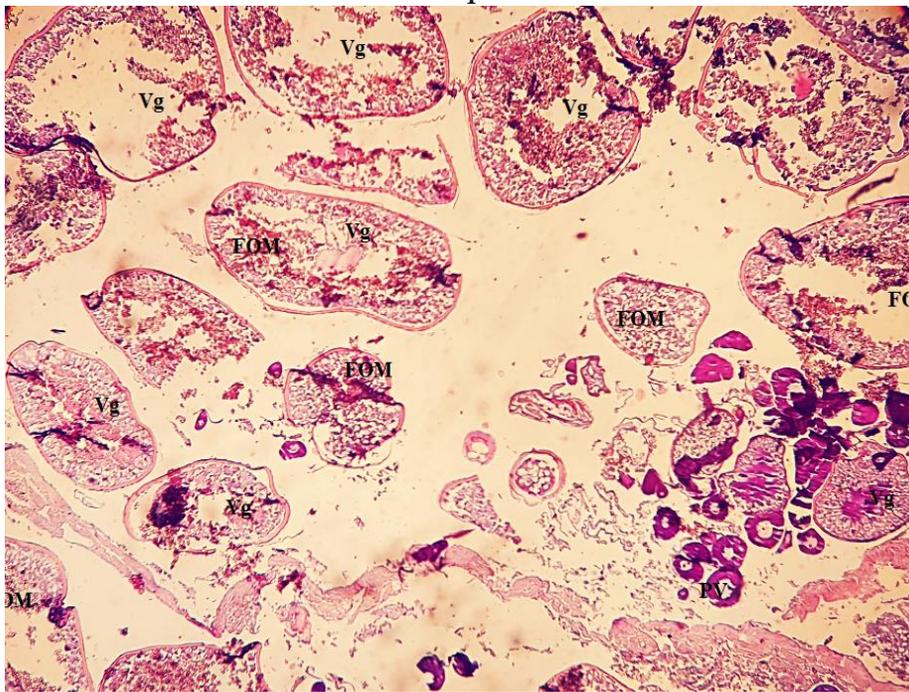
Figure 3. Oocyte diameter of Common Carp after induction by HCG.

Histological sections of female ovaries stimulated by human chorionic gonadotropin (HCG) showed a clear differentiation of mature oocytes formed in the vitellogenic growth stage, and very few oocytes in the previtellogenic growth stage [12] (**Figure 4**).

In the current study, it was found that the human chorionic gonadotropin (HCG) succeeded in accelerating ovulation in Common Carp (*Cyprinus carpio*), the lowest latency time for ovulation was recorded at the average value 26 hours after injection of 750 IU of HCG/kg compared to all other concentrations. The results in the current study did not correspond to those obtained by Assal and Salihe [3] when using the dose of 1000 IU of HCG/kg, which showed a latency time for ovulation of 15 hours compared to our result of 32 hours, while Faraj *et al.* [7] recorded 16 hours at the

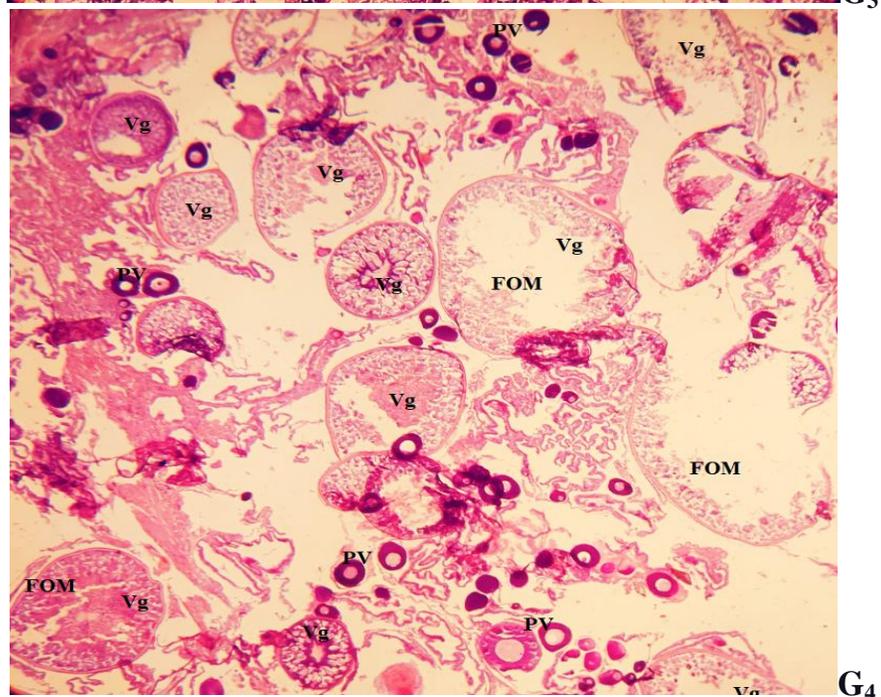
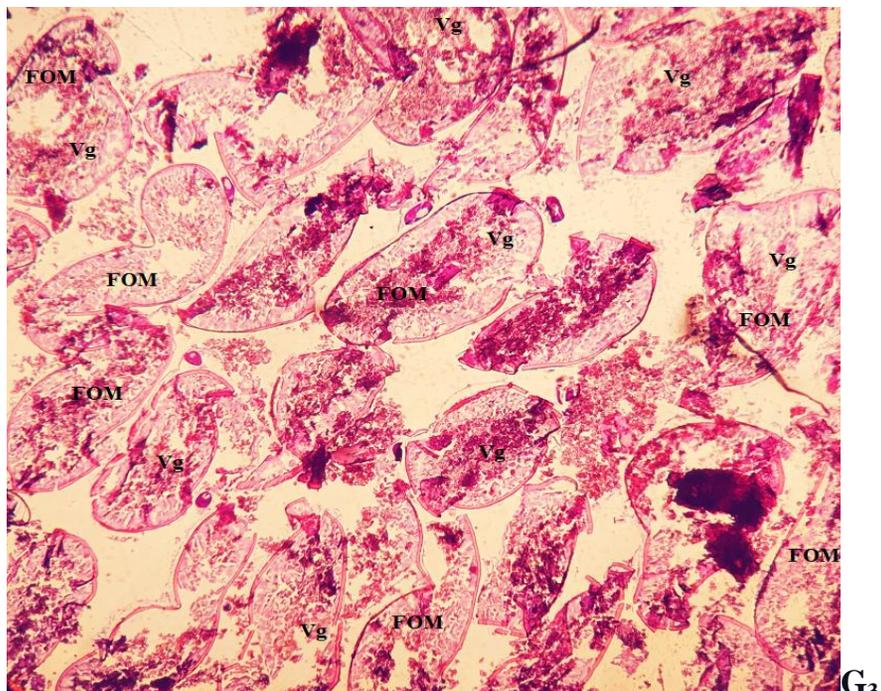


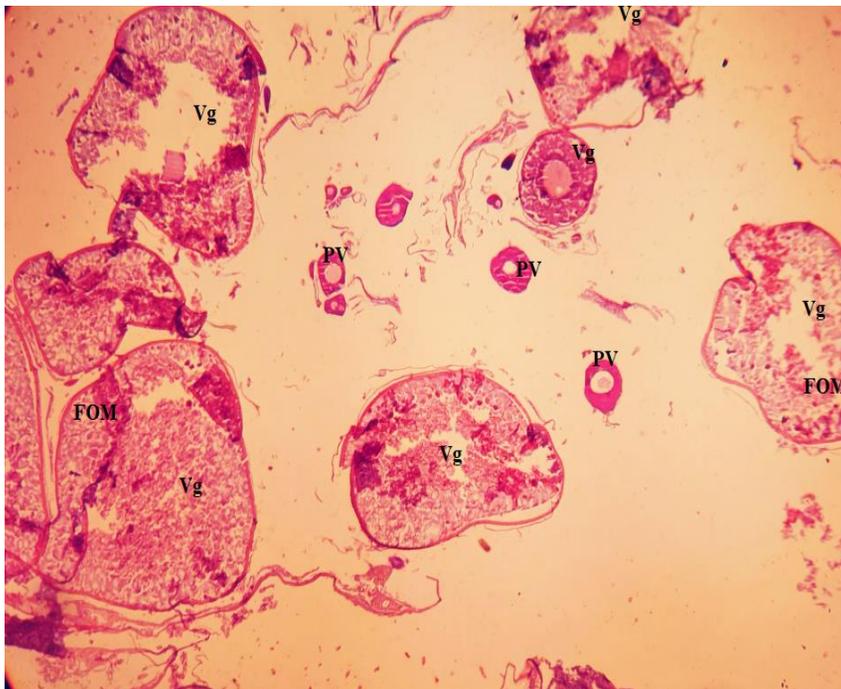
G₁



G₂

تقييم الإباضة والخصوبة عند إناث الكارب العام *Cyprinus carpio* المعاملة بموجهة الغدد التناسلية المشيمانية البشرية (HCG) خلال موسم التكاثر





C

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

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

Our results also showed a very good response to ovulation at a rate of 100% in all females (hormonal treatment) treated hormonally of previous concentrations of HCG, as opposed to what Yeasmin *et al.* [13] found with no effect of 400, 500 and 600 IU of HCG/kg in inducing ovulation.

تقييم الإباضة والخصوبة عند إناث الكارب العام *Cyprinus carpio* المعاملة بموجهة الغدد التناسلية المشيمانية البشرية (HCG) خلال موسم التكاثر

The higher latency time for ovulation may be due to insufficiency of gonadotropin in plasma, which is necessary for final maturity and ovulation [4; 10] the differences in the latency time may have been due to the type of commercial hormones circulating, the hormone injection doses used, the water temperature, injection time, and fish maturity.

Conclusions:

1. The lowest latency time for ovulation was recorded at an average value 26 hours after injection of 750 IU of HCG/kg.
2. The maximum ovary weight was 1200 g at 750 IU of HCG/kg. No significant difference between 500, 750 and 1000 IU of HCG/kg.
3. The maximum absolute fecundity was 606000 oocytes at 750 IU of HCG/kg. A clear significant difference in favour of 500 and 750 IU of HCG/kg over the rest of both groups and control.
4. The maximum Oocyte diameter was 1.50 mm at 750 IU of HCG/kg. No significant difference between 500, 750 and 1000 IU of HCG/kg.

References:

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

تقييم الإباضة والخصوبة عند إناث الكارب العام *Cyprinus carpio* المعاملة بموجهة الغدد التناسلية المشيمانية البشرية (HCG) خلال موسم التكاثر

With Worldfish), Cairo, Egypt, 20-22 November, Vol. 2, 325-346.

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