

# مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 44 . العدد 6

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 : 2138071 31 963 ++

. موقع الإنترنت : [www.albaath-univ.edu.sy](http://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. شعيب الأحمد<br>د. أمين سويد<br>د. ديما ابراهيم | تقييم التغيرات الحاصلة على دواء الأموكسيسيلين عند مزجه مع حليب الأطفال باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء   |
| 50-25  | الدكتور: فراس زريقا                               | الجديد في علاج قصور القلب  |
| 68-51  | أ.د. حكمت يعقوب<br>احمد خطاب                      | تقييم فعالية الطريق المغلق في الإصلاح الثانوي للأنف لدى مرضى شقوق الشفة وقبة الحنك في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية |
| 88-69  | د. تهامة يوسف<br>د. منيف المرعي<br>آلاء الخالد    | التقييم السريري والشعاعي للحقن الموضعي لمحلول الكالسيوم والكالسيوم لتعويض فقد العظمي لدى مرضى التهاب النسيج حول السنبة |







## تقييم التغيرات الحاصلة على دواء الأموكسيسيلين عند مزجه مع حليب الأطفال باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء

د. ديماء ابراهيم: عضو هيئة تدريسية، قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة البعث.  
د. أمين سويد: عضو هيئة تدريسية، قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة البعث.  
د. شعيب الأحمد: عضو هيئة تدريسية، كلية الصيدلة، الجامعة الوطنية الخاصة.

### الملخص

يعد نقص تقبل الأطفال للعلاج من أهم التحديات التي تواجه أطباء الأطفال عند وصف الأدوية من أجل معالجة مختلف الأمراض. يعتبر مزج الأدوية مع حليب الأطفال أحد الوسائل المتبعة لتحسين تقبل الأطفال للعلاج، لكن في كثير من الحالات ينجم عن هذا المزج تنافرات قد تؤدي إلى تغيير خواص الدواء نتيجة تشكيل معقدات مع الحليب وبالتالي تؤثر على توافره الحيوي وعلى فعاليته العلاجية. لذلك عند مزج الدواء مع حليب الأطفال لا بد من إجراء بعض الفحوصات باستخدام طرائق تحليلية للتأكد من إمكانية عملية المزج وعدم وجود تنافرات فيزيائية أو كيميائية يمكن أن تؤثر على فعالية الدواء. من هنا تأتي أهمية هذا البحث في التأكد من أن مزج دواء الأموكسيسيلين مع حليب الأطفال، بهدف تحسين تقبل الأطفال لتناول الدواء، لا يؤثر على فعاليته خاصة أن الأموكسيسيلين يعتبر من الأدوية التي توصف بكثرة من قبل أطباء الأطفال لعلاج العديد من الانتانات الجرثومية. تم استخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء في هذا البحث كطريقة تحليلية للتأكد من عدم وجود أي تنافرات ناتجة عن عملية مزج الأموكسيسيلين مع حليب الأطفال. تبين النتائج أن إضافة الأموكسيسيلين إلى حليب الأطفال لا تؤدي إلى حدوث أي تعديلات في مواصفات الدواء وبالتالي لا تغير من فعاليته العلاجية. إن هذه النتائج تمكن طبيب الأطفال من وصف دواء الأموكسيسيلين والسماح بمزجه مع الحليب عند الاستخدام بهدف تحسين تقبله من قبل الأطفال.

### الكلمات المفتاحية

أموكسيسيلين، حليب الأطفال، تنافرات، الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء.

## Evaluation of changes in amoxicillin when mixed with children milk using high performance liquid chromatography

**Dr. Dema Ibraheem**, Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Al-Baath University.

**Dr. Amin Swed**, Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Al-Baath University.

**Dr. Shuaib Alahmad**, Faculty of Pharmacy, Al-Wataniya Private University.

### Abstract

One of the most important challenges that pediatricians face when prescribing medications to treat various diseases is the lack of children's acceptance of treatment. Mixing medicines with children milk is one of the methods used to improve children's acceptance of treatment, but in many cases, this mixture results in incompatibilities that may lead to changing the properties of the drug because of forming complexes with milk and thus affecting its bioavailability and therapeutic efficacy. Therefore, when mixing the drug with children milk, some tests must be carried out using analytical methods to ensure the safety of the mixing process and the absence of physical or chemical incompatibilities that may affect the effectiveness of the drug. Hence the importance of this research in making sure that mixing amoxicillin with children milk, in order to improve children's acceptance of the drug, does not affect its effectiveness, especially since amoxicillin is one of the drugs that are frequently prescribed by pediatricians to treat many bacterial infections. In this research, high-performance liquid chromatography was used as an analytical method to ensure that there are no incompatibilities resulting from the mixing of amoxicillin with children milk. The results show that adding amoxicillin to children milk does not lead to any modifications in the drug's specifications, and therefore does not change its therapeutic efficacy. These results enable the pediatrician to prescribe amoxicillin and allow it to be safely mixed with milk when used in order to improve its acceptance in children.

**Key words:** Amoxicillin, children milk, incompatibilities, high-performance liquid chromatography

## 1- المقدمة Introduction

يعتبر الأموكسيسيلين amoxicillin من أهم الصادات الحيوية في علاج الانتانات الجرثومية كونه صاد حيوي واسع الطيف يشمل الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام. يصنف الأموكسيسيلين من مشتقات البنسلين نصف الصناعية حيث ينتمي لزمرة أمينو بيتا لاكتام الفعالة ضد معظم سلالات العنقوديات الذهبية *staphylococcus aureus*، 50% من سلالات الإشريشيا كولي *escherichia coli*، المستدميات النزلية *haemophilus influenzae*، المتقلبات الرائعة *proteus mirabilis*، السالمونيلا *salmonella*، الملتويات البوابية *helicobacter pylori* والمكورات الرئوية *pneumonia streptococcus*. يتفوق الأموكسيسيلين على البنسلين في علاج الليستيريا المستوحدة *listeria monocytogenes* والمكورات المعوية *enterococci*. يستعمل الأموكسيسيلين في علاج انتانات السبيل البولي، التهابات السحايا بالإضافة إلى انتانات الجهاز التنفسي العلوي مثل التهاب الجيوب والتهاب الأذن والتهاب القصبات المزمن [1-3]. يوصف الأموكسيسيلين على شكل معلق فموي بكثرة من قبل أطباء الأطفال بسبب طيف الجرثومي الواسع من جهة وأمانه للأطفال من جهة أخرى [4-6]. لكن أحد أهم التحديات التي تواجه أطباء الأطفال هي نقص تقبل الأطفال للعلاج وخاصة في الأعمار الصغيرة. يمكن للأطفال الصغار رفض تناول الدواء بسبب عدم استساغة الطعم أو الرائحة أو اللون بالرغم من محاولة تحسين هذه الخصائص عند صياغة المعلق الفموي. من أجل زيادة تقبل الأطفال لتناول الدواء وبالتالي الاستفادة من العلاج يتم اللجوء إلى وسائل عديدة أهمها مزج الأموكسيسيلين مع الحليب. يمكن في بعض الأحيان أن تؤدي عملية مزج الدواء مع حليب الأطفال إلى حدوث تفاعلات مثل تفاعلات ترسيب أو حلمهة أو تماكب أو تشكيل معقدات قد تسبب إعاقة امتصاص الدواء، كذلك من المحتمل أن ينتج عن عملية المزج هذه إعطاء مركبات جديدة منخفضة أو عديمة الفعالية العلاجية لا بل تمتلك أحياناً تأثيرات سمية [7].

لذلك كان لا بد من إجراء دراسات للكشف عن التغيرات الحاصلة على الدواء نتيجة عملية المزج وذلك بالاستعانة بالطرائق التحليلية [8-9]. تعتبر الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء *High-Performace Liquid Chromatography (HPLC)* من أهم الطرائق التحليلية المتبعة في التحليل الكمي والكيفي للمواد الدوائية [8]. يمكن بواسطة هذه الطريقة

الكشف عن أي انخفاض في تركيز الدواء بعد عملية المزج وبالتالي تعطي فكرة عن حدوث تفاعلات مع المواد الأخرى الموجودة في المزيج [9]. استخدمت في هذا البحث طريقة مرجعية تعتمد على الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء [9]، من أجل تقصي حدوث أي تناورات أو تغيرات على المادة الدوائية يمكن أن تنتج عن مزج الأموكسيسيلين مع حليب الأطفال خاصة في المرحلة الأولى من العمر من الشهر الأول إلى الشهر السادس حيث يعتبر الأموكسيسيلين من أكثر الصادات الحيوية استخداماً في هذه المرحلة، وبالتالي تقييم إمكانية عملية المزج بهدف زيادة تقبل المعلق الفموي للأموكسيسيلين من قبل الأطفال.

## 2- هدف البحث Research aim

دراسة التغيرات الحاصلة على الأموكسيسيلين عند مزجه مع حليب الأطفال باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء، من أجل التأكد من عدم وجود أي تناورات أو تغيرات في مواصفات الدواء، وبالتالي تقييم إمكانية عملية المزج بهدف تحسين تقبل الأطفال لتناول الدواء.

## 3- المواد والطرائق Materials and Methods

### 3-1- المواد والأدوات والأجهزة

حليب أطفال للمرحلة الأولى من العمر من الشهر الأول للشهر السادس (شركة سورية)، أموكسيسيلين تري هيدرات (شركة دوائية سورية) بشكل معلق جاف بعبارة 250 ملغ/5مل عند بعثته في 60 مل ماء مقطر، أسيتونتريل ACN بنقاوة 99.9% (شركة ميرك الألمانية)، فوسفات البوتاسيوم ثنائية الهيدروجين  $H_2KPO_4$ ، هيدروكسيد الصوديوم NaOH 0.1N (شركة BDH البريطانية)، ماء مقطر (من جهاز التقطير).

بوالين معايرة، بياشر، ممصات، ملوق، أسطوانات مدرجة، مراشح ميكروية  $0.45 \mu m$  ومراشح ضغط، ميزان حساس (ماركة Sartorius)، جهاز مقياس pH (ماركة Labinco)، مثقلة (ماركة Bioridge)، جهاز تقطير (شركة SG)، جهاز الأمواج فوق الصوتية (شركة ELMA)، محرك مغناطيسي (شركة VELP)، مثقلة (ماركة Sartorius, U8D)، جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (Agilent technologies, UV detector).

### 3-2- الطرائق

#### 3-2-1- تحضير المحاليل

#### 3-2-1-1- تحضير الوقاء الفوسفاتي

يوزن 27.218 غ من  $H_2KPO_4$  ويوضع ضمن بالون معايرة سعته 1 ليتر ونكمل الحجم بالماء المقطر حتى خط العيار للحصول على وقاء فوسفاتي تركيزه 0.2M، بعدها نضبط الـ pH باستخدام محلول 0.1M NaOH للوصول إلى pH=5 ثم نرشح تحت الضغط.

#### 3-2-1-2- تحضير الطور المتحرك

نضيف 1 مل ACN إلى 99 مل وقاء فوسفاتي في بالون معايرة سعته 100 مل.

#### 3-2-1-3- تحضير محلول الأموكسيسيلين الشاهد

يؤخذ محتوى 20 علبه معلق جاف من الأموكسيسيلين وتوزن بدقة وتمزج ثم يحسب الوزن الوسطي. تؤخذ عينة من المزيج السابق تعادل الوزن الوسطي 33.512 غ ثم يؤخذ منها وزنه 0.168 غ، توضع بعدها ضمن 25 مل طور متحرك وتعرض للأمواج فوق الصوتية حتى تمام الانحلال ثم ترشح بمراشح ميكروية للحصول على المحلول A (تركيز الأموكسيسيلين 0.6 ملغ/مل). يؤخذ 0.4 مل من المحلول A ويمدد حتى 20 مل بالطور المتحرك ثم يرشح للحصول على محلول الأموكسيسيلين الشاهد بتركيز 0.012 ملغ/مل.

#### 3-2-1-4- تحضير محلول الحليب

يحل 2.268 غ من محتوى ظرف حليب في 25 مل من الطور المتحرك ثم يعرض للأمواج فوق الصوتية حتى تمام الانحلال، ترشح بعدها بمراشح ميكروية وتثقل بسرعة 1800 دورة/دقيقة لمدة 20 دقيقة ثم ترشح مرة أخرى للحصول على المحلول B. يؤخذ 0.4 مل من المحلول B ويمدد حتى 20 مل بالطور المتحرك ثم يرشح.

### 3-2-1-5- تحضير محلول مزيج الأموكسيسيلين مع الحليب

يتم مزج 0.4 مل من المحلول A مع 0.4 مل من المحلول B ويمدد حتى 20 مل بالطور المتحرك ثم يرشح بمراشح ميكروية.

### 3-2-2-2- حقن العينات ضمن جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء

يتم حقن عينات كل من محلول الأموكسيسيلين ومحلول حليب الأطفال ومحلول مزيج الأموكسيسيلين مع حليب الأطفال ضمن جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء ضمن الشروط التالية: عمود: C18 (4.6x150 ملم، 5 ميكرومتر)، الطور المتحرك: ACN:  $H_2KPO_4$  pH=5 (99:1)، معدل التدفق: 1 مل/دقيقة، الكاشف: UV بطول موجة 254 نانومتر، زمن التدفق: 20 دقيقة، حجم الحقنة: 50 ميكروليتر.

### 3-2-2-1- حقن محلول الأموكسيسيلين الشاهد والتأكد من ملائمة النظام الكروماتوغرافي

يتم حقن محلول الأموكسيسيلين الشاهد 5 مرات ضمن جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء وتقصى كروماتوغرام الأموكسيسيلين. يجب أن يكون الانحراف المعياري النسبي (RSD: Relative Standard Deviation) لكل من المساحة تحت المنحني (AUC: Area Under Curve) وزمن الاحتباس (Rt: Retention Time) أقل من 2% لكي تكون النتائج مقبولة من حيث ملائمة النظام حسب توصيات المؤتمر العالمي للمواءمة (ICH).

### 3-2-2-2- حقن محلول الحليب

يتم حقن 5 عينات من محلول الحليب ضمن جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء وتقصى كروماتوغرامات مكونات الحليب التي تظهر ضمن شروط العمل المطبقة.

### 3-2-2-3- حقن محلول مزيج الأموكسيسيلين مع الحليب

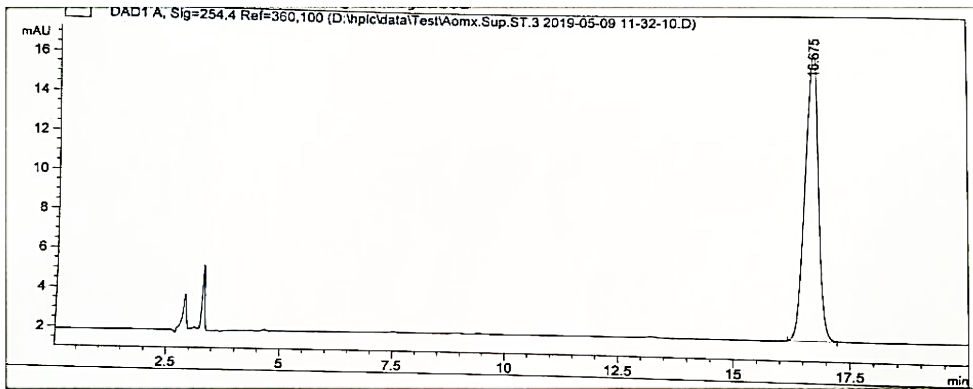
يتم حقن 5 عينات من محلول مزيج الأموكسيسيلين مع الحليب ضمن جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء وتقصى الكروماتوغرامات التي تظهر ضمن شروط العمل المطبقة.



#### 4- النتائج والمناقشة Results & Discussion

##### 4-1 نتائج حقن محلول الأموكسيسيلين والتأكد من ملاءمة النظام الكروماتوغرافي

بعد حقن محلول الأموكسيسيلين الشاهد ضمن جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء، نحصل على كروماتوغرام خاص بالأموكسيسيلين مطابق للدراسات المرجعية السابقة كما هو موضح في الشكل (1).



الشكل (1): كروماتوغرام محلول الأموكسيسيلين الشاهد

إن قيم زمن الاحتباس (Rt) والمساحة تحت المنحني (AUC) لكروماتوغرام الأموكسيسيلين الشاهد مبينة في الجدول (1).

الجدول (1): قيم زمن الاحتباس والمساحة تحت المنحني لكروماتوغرام الأموكسيسيلين

| زمن الاحتباس<br>(دقيقة) | المساحة تحت المنحني<br>(غ.سا/100مل) |
|-------------------------|-------------------------------------|
| 16.675                  | 285.512                             |
| 16.576                  | 285.684                             |
| 16.727                  | 286.031                             |
| 16.725                  | 287.690                             |
| 16.796                  | 287.712                             |

بالحساب نجد: متوسط قيم المساحة تحت المنحني = مجموع قيم المساحة تحت المنحني/عددها = 286.526 غ.سا/100مل.

الانحراف المعياري النسبي لقيم المساحة تحت المنحني = (الانحراف المعياري/المتوسط) x 100 = 0.38%، نلاحظ أن هذه القيمة أقل من 2% وبالتالي فهي مقبولة.

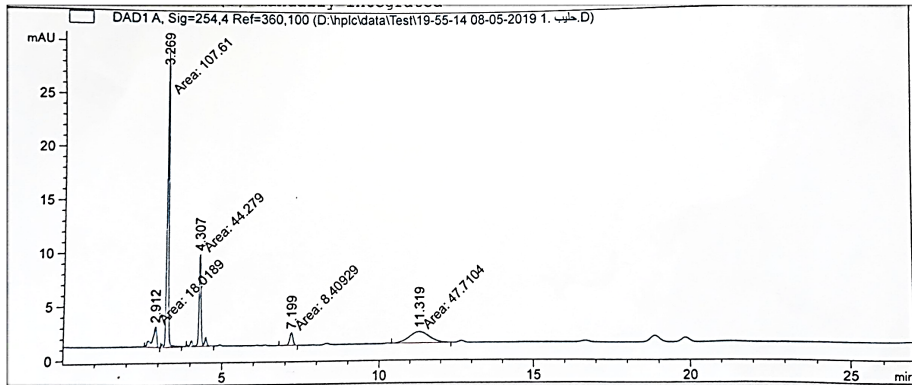
بنفس طريقة الحساب نجد: متوسط قيم زمن الاحتباس = مجموع قيم زمن الاحتباس/عددها = 16.7 دقيقة.

الانحراف المعياري النسبي لقيم زمن الاحتباس = (الانحراف المعياري/المتوسط) x 100 = 0.488%، نلاحظ أن هذه القيمة أقل من 2% وبالتالي فهي مقبولة.

تؤكد النتائج السابقة ملائمة النظام الكروماتوغرافي المتبع وبالتالي فإن طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء ملائمة للتحديد الكمي والكيفي للأموكسيسيلين.

#### 4-2- نتائج حقن محلول الحليب

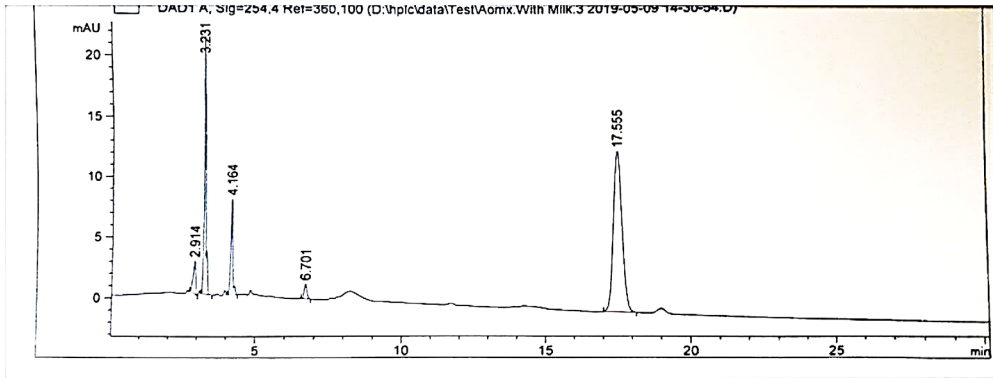
بعد حقن محلول الحليب ضمن جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء، نلاحظ عدم ظهور أي قمة قريبة من قمة الأموكسيسيلين. إن أقرب قمة عند 11.3 دقيقة بينما قمة الأموكسيسيلين كانت عند 16.7 دقيقة وبالتالي لن تتداخل القمتين مع بعضهما البعض كما هو موضح في الشكل (2).



الشكل (2): كروماتوغرام محلول الحليب

#### 4-3- نتائج حقن محلول مزيج الأموكسيسيلين مع الحليب

بعد حقن من محلول مزيج الأموكسيسيلين مع الحليب ضمن جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء، نحصل على كروماتوغرام خاص بالأموكسيسيلين كما هو موضح في الشكل (3).



الشكل (3): كروماتوغرام محلول مزيج الأموكسيسيلين مع الحليب

إن قيم زمن الاحتباس (Rt) والمساحة تحت المنحني (AUC) لكروماتوغرام الأموكسيسيلين بعد مزجه مع الحليب مبينة في الجدول (2).

الجدول (2): قيم زمن الاحتباس والمساحة تحت المنحني لكروماتوغرام محلول مزيج الأموكسيسيلين مع الحليب

| زمن الاحتباس<br>(دقيقة) | المساحة تحت المنحني<br>(غ.سا/100مل) |
|-------------------------|-------------------------------------|
| 17.555                  | 273.793                             |
| 17.555                  | 273.788                             |
| 17.578                  | 275.269                             |
| 17.425                  | 275.263                             |
| 17.312                  | 277.112                             |

بالحساب نجد: متوسط قيم المساحة تحت المنحني = مجموع قيم المساحة تحت المنحني/عددها = 275.045 غ.سا/100مل.

بنفس طريقة الحساب نجد: متوسط قيم زمن الاحتباس = مجموع قيم زمن الاحتباس /عددها = 17.485 دقيقة.

#### 4-4- مقارنة نتائج كل من محلول الأموكسيسيلين ومحلول مزيج الأموكسيسيلين مع الحليب

تمت مقارنة متوسط قيم المساحة تحت المنحني ومتوسط قيم زمن الاحتباس لكل من محلول الأموكسيسيلين ومحلول مزيج الأموكسيسيلين مع الحليب.

إن متوسط قيم المساحة تحت المنحني لمحلول الأموكسيسيلين = 286.526، ولمحلول مزيج الأموكسيسيلين مع الحليب = 275.045، وبالتالي تكون النسبة المئوية للاختلاف  $(286.526 / 275.045 - 286.526) \times 100 = 4.006\%$ .

إن متوسط قيم زمن الاحتباس لمحلول الأموكسيسيلين = 16.7، ولمحلول مزيج الأموكسيسيلين مع الحليب = 17.485، وبالتالي تكون النسبة المئوية للاختلاف  $(17.485 / 16.7 - 16.7) \times 100 = 4.7\%$ .

نلاحظ أن النسبة المئوية للاختلاف بين محلول الأموكسيسيلين ومحلول مزيج الأموكسيسيلين مع الحليب، لكل من متوسط قيم المساحة تحت المنحني ومتوسط قيم زمن الاحتباس، كانت أقل من 5% وهذه القيم مقبولة حسب المؤتمر العالمي للمواءمة [10]. علماً أن إضافة الحليب إلى الطور المتحرك أدت إلى تغير ضئيل في الـ pH، مما أدى إلى تغير طفيف في زمن الاحتباس. بما أن المساحة تحت المنحني تشير إلى تركيز الأموكسيسيلين وزمن الاحتباس يدل على خواصه الفيزيوكيميائية، فإننا نستنتج أنه لا يحدث تغيير في تركيز الأموكسيسيلين ولا في خواصه الفيزيوكيميائية عند مزجه مع حليب الأطفال.

## 5- الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and Recommendations

تم في هذا البحث التقصي عن إمكانية حدوث تنافرات ناتجة عن مزج دواء الأموكسيسيلين مع حليب الأطفال. استخدمت تقنية الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء للكشف عن وجود أي من هذه التنافرات بسبب إجراء هذا المزج. بعد التأكد من ملائمة النظام في طريقة التحليل المتبعة، بينت النتائج أن كروماتوغرام شاهد الأموكسيسيلين مطابق لكروماتوغرام الأموكسيسيلين الممزوج مع الحليب بانحراف معياري نسبي أقل من 5%. تشير نتائج هذا البحث بالتالي إلى عدم وجود أي تغيرات على الأموكسيسيلين نتيجة مزجه مع حليب الأطفال، مما يؤكد إمكانية عملية المزج دون التأثير على الفعالية العلاجية من جهة ويساعد على زيادة تقبل الأطفال لتناول الدواء من جهة أخرى. انطلاقاً من أهمية نتائج هذا البحث التطبيقية، نوصي بدراسة تأثير مزج حليب الأطفال مع مواد دوائية أخرى للتأكد من عدم تغيير مواصفات الدواء وبالتالي الحفاظ على أمان إعطائه وعلى فعاليته العلاجية.

## 6- المراجع References

- 1- HUNTER H. *et al*, 1972, Amoxicillin, a New Penicillin Antibiotic.
- 2- HAROLD C., 1975, Antimicrobial Activity and Human Pharmacology of Amoxicillin.
- 3- GUSTAFSSON I. *et al*, 2001, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters for Antimicrobial Effects of Cefotaxime and Amoxicillin in an In Vitro Kinetic Model.
- 4- CORRENE C. *et al*, 2003, Efficacy of Penicillin vs. Amoxicillin in Children with Group A Beta Hemolytic Streptococcal Tonsillopharyngitis.
- 5- HOLAS C. *et al*, 2005, A Pooled Analysis of Seven Randomized Crossover Studies of the Palatability of Cefdinir Oral Suspension Versus Amoxicillin/Clavulanate Potassium, Cefprozil, Azithromycin, and Amoxicillin in Children Aged 4 to 8 Years.
- 6- ADDO-YOBO E. *et al*, 2004, Oral amoxicillin versus injectable penicillin for severe pneumonia in children aged 3 to 59 months: a randomised multicentre equivalency study.
- 7- REIS A. *et al*, 2015, Drug interaction with milk and the relevance of acidifying/alkalizing nature of food.
- 8- SHULAMIT L., 2010, High performance liquid chromatography (HPLC) in the pharmaceutical analysis.

9- RAVI P. *et al*, 2019, Applications in HPLC in pharmaceutical analysis.

10- International council for harmonization (3AQ11a), specifications and control tests on the finished product. III/3324/89. December 1991.





## الجديد في علاج قصور القلب

الدكتور: فراس زريقا

كلية الطب البشري - جامعة البعث

ملخص:

كان عام 2021 حافلاً بالتوصيات في مجال قصور القلب ( HF: Heart Failure ) ، تتويجاً للتقدم العلمي الذي تم إحرازه على مدار السنوات الخمس الماضية ، حيث قدمت جمعيات أمراض القلب الأمريكية [1] والكندية [2] والأوروبية [3] على التوالي استنتاجات وتوصيات متقاربة بإدخال فئة مثبطات الناقل المشترك لحركة الصوديوم والغلوكوز من النوع 2 (SGLT2i) في مجموعات العلاج الأساسية لقصور القلب مع تدني في الوظيفة الانقباضية ( HFrEF ). كما تم نشر نتائج تجربة EMPEROR-Preserved [4] التي أظهرت لأول مرة في تاريخ علاج قصور القلب فائدة لمركب علاجي على مستوى المراضة والوفيات القلبية الوعائية في حالات قصور القلب مع وظيفة انقباضيه مصونة (HFpEF) وهو مركب الإمباغليفلوزين ، من مركبات SGLT2i مما يمنح هذه الفئة العلاجية دوراً أساسياً في جميع حالات قصور القلب. في الوقت نفسه، أدى التحليل الراجع لجميع التجارب السريرية التي أجريت على مرضى قصور القلب مع وظيفة انقباضيه مصونة HFpEF إلى إلغاء مفهوم قصور القلب مع وظيفة انقباضيه حدية iEFHF والذي يكون فيه الكسر القذفي (EF) بين 41 و 49٪، لتدخل

هذه الفئة ضمن مجموعة انخفاض الوظيفة الانقباضية وظهر مصطلح قصور القلب مع انخفاض معتدل في الكسر القذفي (HFmrEF) ، مما يعطي الفرصة لهؤلاء المرضى ، الذين يشكلون حوالي 20 ٪ من مرضى قصور القلب ، للاستفادة من نفس العلاجات الخاصة بـ HFrEF .

كلمات مفتاحية: قصور القلب- توصيات الجمعية الأوروبية لأمراض القلب 2021—SGLT2i - قصور القلب مع الانخفاض المعتدل في الوظيفة الانقباضية.

## Recent advanced in treatment of heart failure

### Abstract

For heart failure (HF), 2021 will remain the year of recommendations, as a result of the the progress made over the past 5 years in this field, the American [1], Canadian [2] and European [3] societies having successively presented their guidelines. these guidelines provide a Class I recommendation for the use of the sodium–glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors dapagliflozin and empagliflozin in HF with reduced ejection fraction HFrEF patients. As the first evidence-based treatment for HF with preserved ejection fraction HFpEF, in the EMPEROR-Preserved trial, empagliflozin reduced the composite endpoint of cardiovascular death and heart failure hospitalizations. [4], giving this therapeutic class a basic treatment for all types of heart failure.

At the same time, the prospective analysis of all the clinical trials carried out on HFpEF patients led to the disappearance of the concept of heart failure with

intermediate ejection fraction (EF), with EF between 41 and 49%, in favor of the term heart failure with mildly reduced ejection fraction, allowing these patients, representing up to 20% of HF, to benefit from the same treatments as those of HFrEF.

**Key words:**

Heart failure(HF), Guidelines, Sodium-glucose co-transporter inhibitors 2 (SGLT2i), HFmr EF.

## مقدمة

بالرغم من التحسن الكبير في إنذار المرضى الذين يعانون من قصور القلب منذ نشر التجارب العلاجية الأولى في هذا المجال قبل بضعة عقود لايزال هذا الإنذار سيئاً مع تراجع ملحوظ في نوعية الحياة وقد اقتصر التحسن في الإنذار على الأشخاص المصابين بـ قصور القلب مع تدني في الوظيفة الانقباضية (HFrEF) أما بالنسبة لقصور القلب مع وظيفة انقباضية مصونة (HFpEF) وحتى وقت قريب لم يكن هناك أي دليل على وجود علاج فعال في هذه المتلازمة.

سنستعرض في هذه المقالة جميع العلاجات التي تم تأكيد فائدتها والمصادقة عليها في قصور القلب خلال العام الفائت 2021 والتي تعتبر نقلة نوعية في علاج قصور القلب.

## تصنيف جديد لقصور القلب حسب وظيفة البطين الأيسر

أدى تصميم التجارب العلاجية في عام 2016 إلى ظهور نمط ثالث لقصور القلب حسب الوظيفة الانقباضية يتوسط الشكلين الكلاسيكيين ، HFrEF ( $EF \leq 40\%$ ) و HFpEF ( $EF \geq 50\%$ ) وهو قصور القلب مع وظيفة انقباضية حدية، الأمر الذي يتجاهل الفيزيولوجيا المرضية ووجود مرحلتين فقط في الدورة القلبية وهما مرحلة الانقباض ومرحلة الانبساط .

لكن بعد تقسيم المرضى لمجموعات فرعية وفقاً لمتوسط قيمة الـ EF في الدراسات الحديثة التي أجريت على HFpEF ولا سيما في دراسة PARAGON-HF [5] ، التي تراوحت فيها قيم الحد الأدنى للـ EF بين 41 إلى 50 % ، وبإجراء التحليل على هذه المجموعات الفرعية

تبين أن المركبات المختلفة المستخدمة في العلاج وبرغم عدم امتلاكها لأي تأثير على المراضة والوفيات القلبية الوعائية في عموم المرضى ، قد كان لها فائدة واضحة في المرضى ذوي قيمة EF الأقل من المتوسط والذي كان لها فائدة واضحة في المرضى ذوي قيمة EF الأقل من المتوسط والذي كان 57 ٪ في دراسة PARAGON-HF - و54 ٪ في دراسة EMPEROR-P. وبالتالي ، فإن مجموعة المرضى الذين لديهم انخفاض معتدل في الـ EF يستفيدون من نفس العلاجات التي تعطى لأولئك المصنفين ضمن فئة الـ HFrEF. وبالتالي ، أوصت الجمعية الأوروبية وأمراض القلب بأن يتم علاج المرضى الذين يعانون من انخفاض معتدل في الـ EF (41 و 49 ٪) HF with mildly EF reduced (HFmrEF) بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACEi) ، أو الأفضل من ذلك بمثبطات النيبريليزين مع حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARNI) . ، وحاصرات بيتا ومضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية (MRA) و يمكننا إضافة SGLT2i بمستوى توصية IIB ومستوى دليل C في ضوء نتائج دراسة EMPEROR- Preserved .

بناء عليه لم يعد هذا التصنيف يعترف إلا بشكليين من قصور القلب - الأول مع انخفاض الـ EF (أقل من 50 ٪ وربما سيتم رفع العتبة حتى 54 ٪) HFrEF والذي بدوره يشمل قصور القلب مع تدني معتدل mildly reduced ومع تدني مهم في الوظيفة الانقباضية والثاني مع وظيفة مصونة ( $\leq 50$  ٪ وربما ستصبح 55 ٪) HFpEF

لكن هذا التصنيف يحتاج دقة في الفحوص التشخيصية خصوصاً لتبني تشخيص HFpEF وتساعد القيم المرتفعة للـ BNP و NT pro BNP والتغيرات البنيوية والوظيفية المشاهدة في تخطيط صدى القلب

في وضع التشخيص. وأخيراً تؤكد التوصيات الجديدة أن تصنيف قصور القلب يعتمد على قيمة الـ EF الأولية قبل بدء العلاج وليس بعد تحسن قيمة الـ EF تحت تأثير إعادة الهيكلة العكسية الناجم عن المعالجة وبالتالي ينبغي عدم إيقاف المعالجة الأساسية المستخدمة حتى في حالة تحسن الـ EF وعودته للطبيعي

| HFpEF   | HFmrEF | HFrEF      |         |
|---|--------|------------|---------|
| وجود أعراض $\pm$ علامات قصور قلب*   |        |            | سريرياً |
| أكبر من 50%   | 49-41% | أقل من 40% | EF      |
| <p><u>ارتفاع البيبتيدات المدرة للصوديوم</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BNP أكثر من 35 بيكوغرام/مل وفي حال وجود رجفان أذيني أكثر من 105</li> <li>• NT-proBNP أكثر من 125 وفي حال وجود رجفان أذيني أكثر من 365</li> </ul> | **     |            | NP      |
| <p><u>التغيرات البنيوية والوظيفية بالايكو</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ضخامة بطين أيسر</li> <li>• توسع أذينة يسرى حجم الأذينة اليسرى أكبر من 35 مل/م2</li> </ul>  | **     |            | ECHO    |

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
|  |  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• شذوذات وظيفية E/é أكبر من 9</li> <li>• توتر شرياني رئوي</li> </ul> <p>انقباضي أكبر من 35 ملم ز</p> |
|--|--|--|---|

جدول 1 المعايير التشخيصية لقصور القلب وفقاً لتوصيات الجمعية الأوروبية لأمراض القلب لعام 2021 - \*العلامات السريرية قد تكون غائبة في المراحل الباكرة لقصور القلب- \*\*ارتفاع في الببتيدات المدرة للصوديوم أو وجود شذوذات بالإيكو بنيوية أو وظيفية تدعم التشخيص

### المستجدات العلاجية في قصور القلب مع تدنى الوظيفة الانقباضية

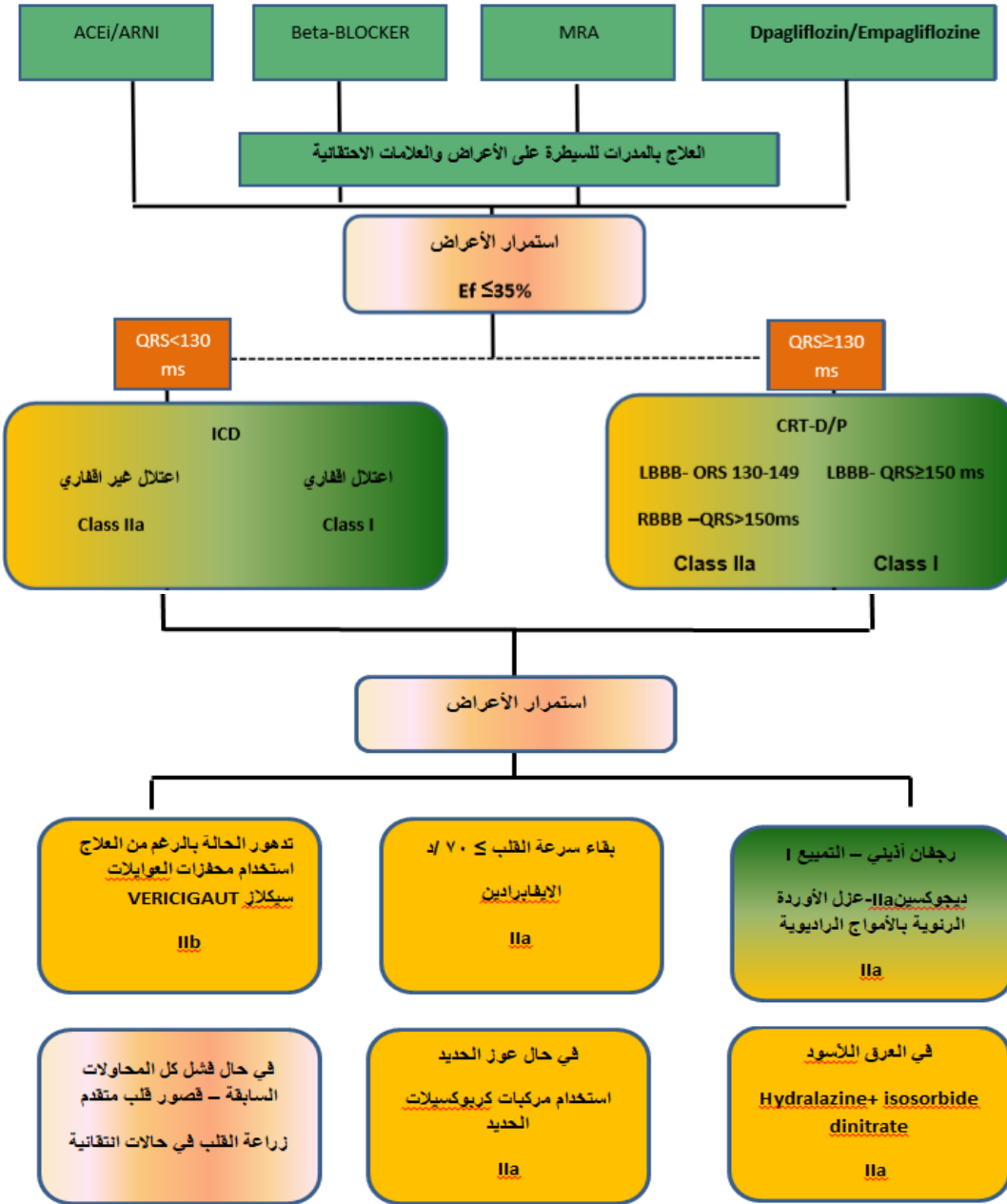
#### للبطين الايسر HFrEF

لقد اتبعت الخطة العلاجية في السنوات الماضية لـ HFrEF تسلسلاً هرمياً ناتجاً عن تاريخ التجارب العلاجية حيث تم استخدام علاجات جديدة تكمل العلاجات السابقة وقد حافظ الأمريكيون [1] على هذا النهج ،حيث بقي الحصر المزدوج لجهاز الرينين-أنجيوتنسين والجهاز الودي هو أساس علاج الـ HFrEF وما تبقى هو علاجات اضافية ، أما بالنسبة للكنديين [2] والأوروبيين. [3] ،فيعتمد علاج الخط الأول الآن على الفئات العلاجية الأربعة التي تقلل معدل الوفيات في الـ HFrEF ،ألا وهي angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor و / أو angiotensin receptor–neprilysin ARNI و inhibitor mineralocorticoid ARM و حاصرات بيتا و sodium–glucose co- SGLT2i و receptor antagonist



transporter 2 مع توصية من الفئة الأولى والمستوى C ويجب اعطاء هذه الفئات الدوائية الأربعة في أقرب وقت ممكن بعد التشخيص مع زيادة جرعاتها تدريجياً كل 15 يوماً ، حتى الوصول إلى جرعة الهدف أو الحد الأقصى من الجرعة المسموح به أو الذي يتحمله المريض. وهكذا أصبحت SGLT2Is في الرباعية العلاجية الأساسية لـ HFrEF بفضل النتيجة الإيجابية لتجارب DAPA-HF [6] و EMPEROR reduced [7] ، ولقد اقتضت التوصيات على المركبين المستخدمين في هاتين الدراستين وهما مركبي dapagliflozin أو empagliflozin وجرعة 10 ملغ مرة واحدة يومياً. وعلى العكس من الداء السكري الذي لا يُستطب فيه استخدام SGLT2i في حالات الفشل الكلوي بسبب نقصان البييلة الغلوكوزية والذي يسبب فقدان تأثيرها الخافض لسكر الدم ، فإنه يمكن استخدامها في علاج الـ HFrEF حتى معدل رشح كيببي أكبر من 20 مل / دقيقة.

## الجديد في علاج قصور القلب



الشكل 1 علاج الـ HFrEF وفق توصيات الجمعية الأوروبية لأمراض القلب  
الخط العلاجي الثاني: بعد 3 أشهر على الأقل من العلاج باستخدام  
الأدوية الأساسية وبالجرعات العلاجية القصوى المسموح بها وفي حال

استمرت الأعراض وبقي الـ EF أقل من 35%. يتم اللجوء للعلاج الكهربائي والذي يتم من خلال زرع جهاز مزيل الرجفان الأوتوماتيكي تحت الجلد في المرضى ذوي البقيا المتوقعة لأكثر من عام .

لقد حافظ هذا الخيار العلاجي على مستوى توصية Ia في اعتلال العصلة القلبية الإقفاري ، ولكن توصيته تغيرت إلى الفئة IIa في مرضى اعتلال العصلة القلبية غير الإقفاري نظراً لعدم ظهور تأثيرات مفيدة في دراسة [9]DANISH. بينما حافظ تركيب ناظم الخطا متعدد الحجرات بغرض اعادة التزامن على توصية Ia في المرضى الذين يعانون من حصار غصن أيسر مع مدة QRS أكثر من 150 ميلي ثا، لكن تغيرت التوصية في حصار الغصن الأيسر مع مدة QRS بين 130 و 149 مللي ثانية لتصبح من الفئة IIa والمستوى B.

في علاج الخط الثالث : يكون الاختيار شخصياً بناءً على الحالة السريرية للمريض ، و يتم استخدام العلاجات التي تقلل من خطر دخول المستشفى في حالات الـ HF.

في حالة قصور القلب المتقدم : لا سيما في حالة الاستشفاء من أجل انكسار المعاوضة ، يجب استخدام محفزات الغوانيلات الحلقية vericiguat التي ستعمل على مكافحة الخلل البطني النوعي بفشل القلب ، عن طريق زيادة تكوين GMP الحلقي ، وذلك إذا كان يسمح مستوى ضغط الدم بذلك (ضغط الدم الانقباضي < 100 ملم زئبق) ، وبجرعة متزايدة تدريجياً (توصيات من الفئة IIb والمستوى B).

في دراسة [10]VICTORIA ، التي أجريت على 5050 مريضاً بقصور قلب شديد مع انكسار معاوضة خلال الأشهر الستة السابقة والذين حافظوا على مستويات عالية من البيبتيدات المدرة للصوديوم

(NT-proBNP < 1000 في النظم الجيبي أو < 1600 بيكوغرام / مل في الرجفان الأذيني) ، لقد قلل vericiguat من خطر الاستشفاء بسبب الـ HF بنسبة 10 ٪ دون اختلاف كبير (- 7 ٪) في الوفيات القلبية الوعائية.

إذا ظل معدل ضربات القلب مرتفعًا أكثر من 70 نبضة في الدقيقة على الرغم من الجرعة القصوى المسموح بها من حاصرات بيتا وكان المريض في حالة نظم جيبي ، فيمكن وصف مثبطات قنوات البوتاسيوم الشاردية الإيفبرادين (توصية من الفئة IIa والمستوى B).

في المرضى السود ، كان من المثير للاهتمام المعالجة المشتركة بموسع الأوعية الدموية الشرياني (الهيدرالازين) والوريدي (ثنائي نترات إيزوسوربيد بجرعات عالية).

في المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني ، ينبغي استخدام مضادات التخثر الفموية مع أفضلية استخدام مضادات التخثر الفموية المباشرة في حالة عدم وجود مضاد استتباب (توصيات من الصنف الأول والمستوى أ) وإذا تسبب عدم انتظام ضربات القلب في حدوث قصور في القلب أو ترقى شدته فإن المعالجة المقترحة هي عزل الأوردة الرئوية باستخدام الـ radio frequency (الفئة IIa ومستوى التوصية B).

في حالة القصور التاجي الثانوي الشديد على الرغم من العلاج الدوائي الأمثل ، وفي مرضى مختارين بشكل جيد وبمعايير مماثلة لمرضى دراسة COAPT حيث الـ EF بين 20 و 50 ٪ ، وقطر LV في نهاية الانقباض أقل من 70 ملم ، والضغط الشرياني الرئوي الانقباضي

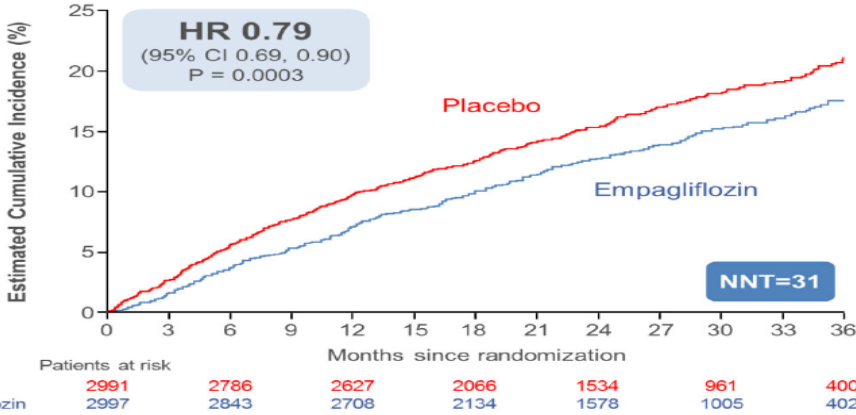
>70 مم زئبق ... [11] ، يمكن اقتراح ربط الصمام عن طريق القثطرة بواسطة MitraClip (توصية من الفئة IIa والمستوى B).  
في جميع المرضى يجب مراقبة نقص الحديد بانتظام عن طريق فحص فيريتين المصل واشباع الترانسفيرين و يجب تصحيح نقص الحديد عن طريق اعطاء الكربوكسي مالتوز في الوريد ، وهي توصية من الفئة IIa والمستوى A في الـ HF المزمن مع EF >45% ، و تطبق هذه التوصية أيضاً على المرضى الذين تم إدخالهم إلى المستشفى من أجل انكسار المعاوضة القلبية مع EF >50% ( توصية IIa ، المستوى B) وذلك حسب نتائج دراسة AFFIRMAHF [12] التي أجريت على 1132 مريضاً مقبولين في المشفى بسبب قصور قلب حاد مع EF >50% مع وجود نقص الحديد ، والتي قلل فيها اعطاء الكربوكسي مالتوز الحديد في نهاية الاستشفاء من خطر إعادة الاستشفاء بنسبة 26% ، دون انخفاض في معدل الوفيات. . في تحليل المجموعات الفرعية ، وُجد أن تصحيح نقص الحديد أكثر فعالية في حالات نقص التروية منه في أمراض القلب غير الإقفارية.

### لأول مرة علاج فعال في قصور القلب مع وظيفة انقباضية مصونة

#### لللبطين الأيسر HFPEF

لقد وضعت دراسة EMPEROR Preserved [4] نهاية للنتائج السلبية في علاج الـ HFpEF حيث أن كل التجارب التي أجريت على مثبتات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ، ARBs2، و ARNI ، و حاصرات بيتا و MRAs فشلت في إظهار تناقص في تسجيل نقطة النهاية الأولية لكن الإمباغليفلوزين في هذه الدراسة وبجرعة يومية 10 ملغ خفض حدوث نقطة النهاية المركبة من الوفيات أو الاستشفاء

بسبب قصور القلب بنسبة 21% بعد فترة متابعة وسطية 26 شهرًا. لقد كانت هذه الفائدة متعلقة بشكل أساسي بتخفيض معدل الاستشفاء بسبب الـ HF ، والتي انخفضت بنسبة 29% في حين أن الانخفاض في الوفيات القلبية الوعائية كان بنسبة 9% فقط والذي لا يصل إلى عتبة الأهمية الاحصائية. وإن عدم حدوث انخفاض في إجمالي الوفيات (RR: 1.00) ؛ 95% (CI: 0.87-1.15) يؤكد مرة أخرى أن الإنذار الحياتي لهذه المتلازمة يرتبط بالأمراض المرافقة أكثر من ارتباطه بقصور القلب بحد ذاته . كما أظهر تحليل المجموعات الفرعية نتائج متسقة للغاية حيث كانت فائدة الإمبراغليفلوزين متطابقة في كل المرضى بغض النظر عن مستوى السكر في الدم ولم تكن الآثار الجانبية بأكثر منها في حال استخدام الدواء الغفل. في حال كانت نتائج دراسة DELIVER-HF التي تجرى حالياً باستخدام الداباغليفلوزين إيجابية ، فإن مركبات الـ SGLT2i ستصبح العلاج الأساسي لـ HFpEF



الشكل 2 فائدة الإمبراغليفلوزين في HFpEF في دراسة EMPEROR-Preserved دور العلاجات المرافقة الداعمة في قصور القلب

بسبب الجائحة التي نمر بها ، أكدت التوصيات الأوروبية على أهمية اللقاحات ضد أمراض الجهاز التنفسي ، والتي تعتبر المسبب الرئيسي لانكسار المعاوضة في قصور القلب HF[3]. بالرغم من أن اللقاح ضد COVID-19 يجب أن يكون روتينيا عند المرضى الذين يعانون من قصور القلب [13] والمعرضين للاصابة بأشكال رئوية أكثر حدة ، مع خطر وفاة مضرورًا بـ 1.9 إلى 2.5 اعتمادًا على مجموعة من الدراسات[14-16] فإنه لم يدرج في التوصيات حتى تاريخه ، بينما كانت التوصية بلقاحات الإنفلونزا الموسمية والمكورات الرئوية ضمن التوصيات IIa والمستوى B.

أخيرًا ، لا يزال يوصى بممارسة التمارين البدنية class I A لتحسين تحمل الجهد ونوعية الحياة وتقليل مخاطر الاستشفاء ، على الرغم من أن آثارها على معدل الوفيات لا تزال غير مؤكدة [19].

### الخيارات العلاجية في قصور القلب المتقدم

تصر التوصيات الأوروبية على الحاجة إلى التشخيص المبكر لقصور القلب من أجل تحسين الانذار السيئ لـ HF المتقدم ( والذي تتراوح معدلات الوفيات فيه في السنة الواحدة من 25 إلى 75٪ اعتمادًا على أغلب الدراسات)، الأمر الذي يسمح بإحالة المرضى إلى مراكز متخصصة بهدف تقديم العلاج المناسب قبل الوصول الى المراحل النهائية للمرض.

وقد تم وضع معايير لتحديد الـ HF المتقدم [3] وهي وجود النقاط التالية على الرغم من تطبيق العلاج الدوائي والكهربائي المثالي:

• الأعراض الشديدة والمستمرة لـ HF مع زلة تنفسية NYHA

class III أو IV.

- ضعف شديد في وظيفة القلب والذي يُحدّد من خلال وجود واحد على الأقل من المعايير التالية: المشعر القذفي للبطين الأيسر  $EF \leq 30\%$  ، قصور القلب الأيمن المعزول ، والشذوذات الصمامية الشديدة غير القابلة للإصلاح ، وأمراض القلب الخلقية الشديدة غير القابلة للإصلاح ، واستمرار المستويات المرتفعة من الببتيدات المدرة للصوديوم واضطراب الوظيفة الانبساطية الشديد أو الشذوذات البنيوية الشديدة للبطين الأيسر.
  - النوبات المتكررة من فرط الحمل الرئوية أو المحيطية التي تتطلب استخدام جرعات عالية من المدرات البولية بالطريق الوريدي (أو المشاركة بين الأنواع المختلفة للمدرات البولية).
  - نوبات نقص النتاج القلبي المتكررة التي تتطلب استخدام مقويات القلوصية أو مقبضات الأوعية الدموية.
  - اضطرابات النظم البطينية الخبيثة الذي تستدعي دخول المستشفى خلال الـ 12 شهرًا الماضية .
  - نقص شديد في السعة الوظيفية والقدرة على الجهد من منشأ قلبي ، مع اختبار مسافة مشي 6 دقائق تبلغ  $>300$  متر أو ذروة  $VO_2 >12$  مل / كغ / دقيقة أو أقل من 50% من القيمة النظرية المتوقعة.
- فيما يتعلق بالعلاج الدوائي، تشير التوصيات إلى إمكانية الاستخدام المستقبلي لـ *omecantiv mecarbil* ، وهو مقوي للقلوصية منشط للميوسين ، والذي أظهر خلال دراسة GALACTIC-HF ، تقليل حالات الاستشفاء من الـ HF دون زيادة في معدل الوفيات على خلاف المركبات القديمة المستخدمة [20] . وتؤكد التوصيات على أهمية المشاركة بين أنواع المدرات البولية قبل التفكير في استخدام الترشيح



الفائق لتثبيت إعادة امتصاص الصوديوم في أجزاء مختلفة من النفرون وذلك بالاستخدام المشترك لمدرات العروة و SGLT2i والثيازيدات و MRAs مع مراقبة مخبرية صارمة [21].

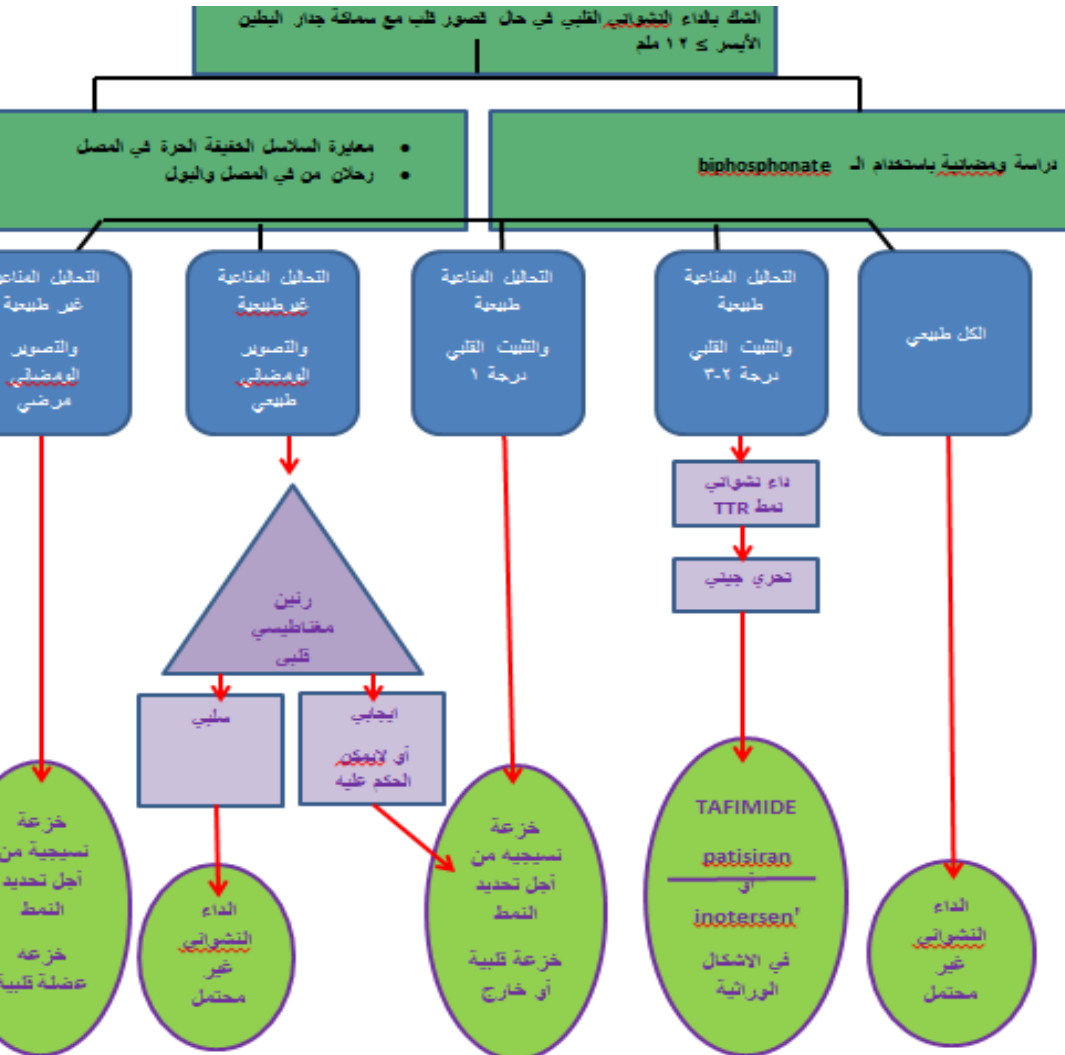
اعتمادًا على شدة القصور القلبي حسب تصنيف INTERMACS ، ومدة الحياة المتوقعة للمريض ونوعية الحياة والمرضاة المرافقة ، يمكن الاستمرار بالعلاج التلطيفي ، أو إحالة المريض إلى مركز متخصص للنظر إما في إجراء عملية زرع قلب أو تركيب وسائل الدعم الميكانيكي للقلب ، ولقد سمحت الأجيال الحديثة من الأجهزة التي تعتمد على التدفق المستمر ببقاء 80% على قيد الحياة خلال سنة و 70% في سنتين مقارنة مع عملية الزرع [22 ، 23].

### المعالجة السببية

تؤكد التوصيات الأوروبية [3] على الحاجة إلى تقييم سببي للمرض حتى يتم توجيهه المعالجة السببية فقد نلجأ لإجراء تخطيط صدى القلب الجهدي ، و الرنين المغناطيسي للقلب ، والتصوير المقطعي المحوسب للشرايين الكليلية و / أو القثطرة القلبية، والتصوير الومضاني ، والاختبارات الجينية في بعض الحالات المحتملة ، اعتمادًا على العرض الظاهري ، وسيؤدي العلاج السببي في حال كان هناك سبب نوعي لقصور القلب، إلى تقديم علاج نوعي.

لقد تم إعطاء أهمية خاصة للداء النشواني القلبي ، حيث كان الترانستريتين الطافر مسؤولاً عن 6 إلى 16% من حالات قصور القلب مع وظيفة انقباضية مصونة أو ضخامة البطين الأيسر غير المبررة بعد عمر الـ 65 عامًا ، وقد تمت مراجعة معايير التشخيص والتي لم تعد تتطلب بالضرورة ايجابية الفحص النسيجي إذا أظهر التصوير الومضاني

بالبايفوسفونيت تثبيت قلبي من الدرجة 2-3 مع عدم وجود خلل في التحاليل المناعية . ويعتمد علاجه على tafamidis مع توصية من الدرجة الأولى والمستوى B ، بينما في الأشكال الوراثية ، إذا كان هناك إصابة عصبية محيطية فيجوز استخدام الباتيسيران patisiran أو الإينوترسن inotersen.



الشكل 3 المقاربة التشخيصية والعلاجية للداء النشواني القلبي

الخلاصة

سيعتبر عام 2021 منعطفاً رئيسياً في علاج قصور القلب بكافة أنماطه حيث تم تتويجه بجملة من نتائج الدراسات الايجابية في علاج قصور القلب والتي فتحت الباب على استخدام فئات علاجية اضافية بعد أن كانت الخيارات محدودة ولاسيما بالنسبة لقصور القلب مع وظيفة انقباضيه مصونة حيث فشلت الدراسات خلال الاعوام السابقة في إظهار أية فائدة لجميع المركبات المستخدمة وتربعت مثبطات القبط المشترك للصوديوم والغلوكوز من النمط الثاني على عرش التوصيات الأوروبية والأمريكية والكندية معطية فسحة جديدة من الأمل لمرضى متلازمة قصور القلب ذات الإنذار السيئ .

المراجع

MADDOX TM, JANUZZI JL, ALLEN LA et al. (1  
2021 Update to the 2017 ACC expert  
consensus decision pathway for optimization  
of heart failure treatment : answers to 10  
pivotal issues about heart failure with  
reduced ejection fraction. A report of the  
American College of Cardiology solution set  
oversight committee. J Am Coll Cardiol,  
2021;77:772-810

MCDONALD M, VIRANI S, CHAN M et al. (2  
CCS/CHFS Heart failure guidelines update :  
defining a new pharmacologic standard of  
care for heart failure with reduced ejection  
fraction. Can J Cardiol, 2021;37:531-546

MCDONAGH T, METRA M, GARDNER RS (3  
et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis  
and treatment of acute and chronic heart  
failure. Developed by the task force for the  
diagnosis and treatment of acute and chronic  
heart failure of the European Society of  
Cardiology (ESC) with a special contribution  
of the Heart Failure Association (HFA) of the  
ESC. Eur Heart J, 2021;00:1-128. [https://doi.  
org/10.1093/eurheartj/ehab368](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368)

PACKER M, BUTLER J, ZANNAD F et al. . (4  
Effect of Empagliflozin on Worsening  
Heart Failure Events in Patients with Heart  
Failure and a Preserved Ejection Fraction:  
The EMPEROR-Preserved Trial. Circulation,  
2021. doi: 10.1161/  
CIRCULATIONAHA.121.056824

John J.V. McMurray, MD\*, Alice (5  
M. Jackson, MBChB et al Effects of  
Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in  
Women Compared With Men With Heart  
Failure and Preserved Ejection  
Fraction. Circulation Volume 141, Issue 5, 4  
February 2020; Pages 338-351

John J.V. McMurray, M.D., Scott D. (6  
Solomon, M.D et al.; DAPA-HF Trial  
Committees and Investigators. Dapagliflozin  
in patients with heart failure and reduced  
ejection fraction. N Engl J Med, 2019;381:  
.1995-2008

Milton packer, stefan D, Anker M et al. (7  
Effect of dapagliflozin on  
ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac  
arrest, or sudden death in DAPA-HF. Eur  
Heart J, 2021;ehab560. [https://doi.  
org/10.1093/eurheartj/ehab560](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab560) 9.

LARS KØBER, JENS J THUNE, JENS C (8  
NIELSEN et al Defibrillator Implantation  
in Patients with Nonischemic Systolic Heart  
Failure. September 29, 2016:N Engl J Med

2016; 375:1221-123.DOI:

10.1056/NEJMoa1608029

PAUL W ARMSTRONG, BURKERT . (9

PIESKE, KEVIN J ANSTROM et al.

Vericiguat in Patients with Heart Failure and

Reduced Ejection Fraction, May 14, 2020.N

Engl J Med 2020; 382:1883-189.DOI:

10.1056/NEJMoa191592

SARANO ME, MICHELENA HI, GRIGIONI (10

F. Treatment of functional mitral

regurgitation. Circulation, 2019;139:2289-

.2291

PONIKOWSKI P, KIRWAN BA, ANKER SD (11

et al., on behalf of the AFFIRM-AHF

investigators. Ferric carboxymaltose for iron

deficiency at discharge after acute heart

failure: a multicentre, double-blind,

randomised, controlled trial. Lancet,

.2020;396:1895-1904

RONCALLI J, ROUBILLE R, LAMBLIN N et (12

al.; Heart Failure Group of the French

Society of Cardiology. Coronaravirus

disease vaccination in heart failure: no time

to waste. Arch Cardiovasc Dis,

.2021;114:434-438

GARCIA JA, LEE S, GUPTA A et al. (13

Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19. J Am

.Coll Cardiol, 2020;76:2334-2348

BHATT AS, JERING KS, (14

VADUGANATHAN M et al. Clinical

outcomes in patients with heart failure

hospitalized with COVID19. JACC Heart Fail,

2021;9:65-73

MEHRA M, DESAI SS, KUY RR et al. (15

Cardiovascular disease, drug and

mortality in Covid-19. En Engl J Med,

2020;382:e102

KOEHLER F, KOEHLER K, DECKWART O (16

et al. Efficacy of telemedical interventional

management in patients with heart failure

(TIM-HF2): a randomized, controlled,

parallel-group, unmasked trial. Lancet,

.2018;392:1047-1057

GALINIER M, ROUBILLE F, BERDAGUE P (17

et al.; OSICAT Investigators. Telemonitoring

versus standard care in heart failure: a randomised multicentre trial. Eur J Heart Fail, 2020;22:985-994

TAYLOR RS, WALKER S, CIANI O et al. . (18) Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. Health Technol Assess, 2019;23:1-98

TEERLINK JR, DIAZ R, FELKER GM et al.; (19) GALACTIC-HF Investigators. Effect of ejection fraction on clinical outcomes in patients treated with omécamtiv mécarbíl in GALACTIC-HF. J Am Coll Cardiol, 2021;78:97-108

MULLENS W, DAMMAN K, HARJOLA VP (20) et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail, 2019;21:137-155

ZIMPFER D, GUSTAFSSON F, POTAPOV (21) E et al. Two year outcome after implantation of a full magnetically levitated



left ventricular assist device: results from the  
ELEVATE Registry. Eur Heart J,  
.2020;41:3801-3809

TEUTEBERG JJ, CLEVELAND JC, (22  
COWGER J et al. The Society of Thoracic  
Surgeons Intermacs 2019 annual report: the  
changing landscape of devices and  
indications. Ann Thorac Surg, 2020;109:649-  
.660

GARCIA-PAVIA P, RAPEZZI C, ADLER Y (23  
et al. Diagnosis and treatment of cardiac  
amyloidosis. A position statement of the  
European Society of Cardiology Working  
Group on Myocardial and Pericardial  
Diseases. Eur J Heart Fail, 2021;23:512-  
526.

.

## تقييم فعالية الطريق المغلق في الإصلاح الثانوي للأنف لدى مرضى شقوق الشفة وقبة الحنك في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية

طالب الماجستير: احمد خطاب – كلية طب الاسنان – جامعة تشرين

الدكتور المشرف الرئيس: أ.د. حكمت يعقوب

### الملخص:

#### خلفية البحث وهدفه:

تعتبر تشوهات الأنف من اشيع التشوهات المرافقة لشقوق الشفة وقبة الحنك حيث تعتبر تحدي للطبيب الجراح المعالج وتتطلب عدد من الجراحات للوصول لنتيجة تجميلية ووظيفية مرضية ورغم تعدد وسائل تدبير هذه الاضطرابات الا انه لا يوجد حل ناجح لجميع الحالات ويتفوق على الوسائل الأخرى.

يكن هدف البحث في تقييم فعالية الطريق المغلق في الإصلاح الثانوي لتشوهات الأنف لحل المشاكل الجمالية والوظيفية للأنف والشفة والتي يمكن اجرائها بمرحلة واحدة دون اللجوء الى اعداد كبيرة من الجراحات التعديلية.

#### مواد وطرق البحث:

أجريت الدراسة على 10 مرضى من مراجعي شعبة جراحة الوجه والفم والفكين في مستشفى تشرين الجامعي ممن يعانون من شق شفة وقبة الحنك تم إجراء الإصلاح الثانوي للشفة من تنقيح للندبات وإعادة الناحية الجمالية والوظيفية للشفة والإصلاح الثانوي للأنف بالطريق المغلق في العمل الجراحي ذاته. وثقت هذه الحالات بالتصوير الضوئي على مدى ستة أشهر كاملة بعد العمل الجراحي كما تم تحليل الصور الضوئية بالاعتماد على التحليل الأنثروبوميترى لقياس تناظر فتحتي الأنف وزاوية العميد عن الخط الناصف واستخدم اختبار t-test للدراسة الإحصائية عند مستوى دلالة  $p < 0.05$ .

### النتائج:

أظهرت نتائج التحليل الاحصائي تحسن في المشعرات المدروسة خلال فترة المراقبة للمجموعة حيث استطاعت المجموعة المدروسة المحافظة على تحسن الناحية الجمالية والوظيفية حتى نهاية فترة المراقبة.

### الاستنتاج:

في حدود هذه الدراسة كان الإصلاح الثانوي لتشوهات الأنف المرافقة لشقوق الشفة وقبة الحنك بالطريق المغلق فعالا ويعطي نتائج سريرية مستقرة في فترة المراقبة من حيث تناظر فتحتي الانف وزاوية العميد عن الخط الناصف.

**الكلمات المفتاحية:** شق الشفة والحنك، إصلاح الأنف الثانوي , الطريق المغلق.

## **Assessing the Efficiency of Closed Approach in secondary renoplasty in cleft lip and palate patients in Tishreen University Hospital, Lattakia Governate.**

### **Abstract:**

**Background and Objectives:** Nose deformations are one of the most common deformities connected to cleft lip and palate, and are considered a challenging part for the surgeon requiring several surgeries to achieve a satisfactory result in both functional and aesthetic aspects. Despite the numerous approaches for these deformities, there isn't one approach suitable for all cases overtaking other approaches.

The study aims to assess the efficiency of closed approach in secondary renoplasty in cleft lip and palate patients regarding functional and aesthetic aspects of the nose and the lip, the approach can be conducted in one surgical step without the need of numerous other corrective surgeries, and T-test was used with P value  $<0.05$ .

**Material & Methods:** The sample consisted of 10 patients with cleft lip and palate admitted to maxillofacial surgery department in Tishreen University Hospital. Undergone corrective surgeries of the lip to remove scar tissue and restore functional and aesthetic properties of the lip and the secondary correction of the nose using closed method. The samples were documented with consecutive photographs spanning over six months after the surgery. Photographs were also analyzed by anthropometry analysis to measure nostril symmetry and the Columnella-Midline angle.

**Results:** Results showed an improvement in the variables (Columnella-midline angle, Nostril symmetry) during the follow up period, sample patients maintained a consistent improvement regarding aesthetic and functional aspects.

**Conclusion:** Within the limits of this study, secondary correction of nose deformities connected to cleft lip and palate using the closed method has shown to be effective, showing consistent clinical results throughout the follow up period in terms of Nostril symmetry and Columnella-Midline angle.

**Key Words:** cleft lip and palate, Secondary renoplasty, Closed method.

## المقدمة:

يعد شق الشفة و/أو الحنك من أكثر التشوهات الولادية شيوعاً، وقد ذكرت بعض الدراسات من بين كل 700 مولود طبيعي هنالك مولود واحد مصاب بشق فموي. يحدث شق الشفة نتيجة فشل التنام النواتي الجنينية المشكلة للبنى الوجهية وذلك في أثناء التطور الجنيني في الأسابيع الأولى من الحمل. ويتدرج هذا الشق من ثلم بسيط على الحافة الحمراء للشفة العلوية حتى شق الشفة الكامل ثنائي الجانب الشامل لقبة الحنك وشراعه (8, 9, 10).

يمكن أن يحدث شق الشفة دون شق في قبة الحنك. قد يحدث شق قبة الحنك دون شق الشفة، تترافق شقوق الشفة والحنك أحياناً مع تشوهات ولادية خلقية أخرى، لذلك يتطلب معالجة هذه التشوهات في كثير من الأحيان تشكيل فريق طبي متخصص ومتكامل يهدف إلى توفير الرعاية الطبية والقيام بالإجراءات الجراحية وإعادة تأهيل مثل هؤلاء المرضى ليعودوا لممارسة حياتهم الطبيعية (4). يشمل التشوه عناصر المركب الوجهي كافة، وهذا ما لخصه (Perko, 2005) حين قال: إن شقوق الشفة تترافق بثلاثة تشوهات أساسية في الوجه:

- تشوه في الفك العلوي.
- تشوه في الشفة.
- تشوه في الأنف. (22)

رغم التجديد الذي رافق ظهور طرائق جديدة في إغلاق الشفة في مراحل لاحقة فإن الطرائق الجديدة لم تعط اهتماماً كافياً للتشوه الأنفي أو قصر العميد، حتى أن اهتمام الجراحين كان منصباً على تحقيق التناظر الشفوي فقط (3)

يتمثل تشوه الأنف عند مريض شق الشفة الكامل الأحادي الجانب بما يأتي:

- تسطح جناح الأنف في الجانب المشقوق.
- انزياح حاجز الأنف نحو الجانب غير المشقوق؛ وذلك بسبب فقد التوازن العضلي.
- انحراف ظهر الأنف نحو الجانب غير المشقوق.

أضاف (Armsrong وآخرون 1997 م) النقاط الآتية:

- يكون غضروف جناح الأنف في الجانب المشقوق أقل ثخانة من غضروف جناح الأنف في الجانب غير المشقوق.

- يكون العظم الأنفي في الجانب المشقوق أكثر انخفاضاً نحو الأسفل مقارنة بنظيره في الجانب غير المشقوق.
- يأخذ الغضروف الوحشي العلوي حجماً أصغر وشكلاً مثلثياً أكثر .
- يوجد انفصال بين الغضروف الوحشي العلوي وغضروف جناح الأنف في الجانب المشقوق. (1) مما يزيد من تعقيد هذه التشوهات الأنفية الأنفة الذكر.

سوء التوضع العظمي القاعدي الهيكلي، وهذا ما يتوافق مع ما لاحظته) Yamaha وآخرون (2003) من وجود ارتباط بين عرض شق السنخ ودرجة انحراف العميد من جهة أخرى. (31)

أرجع كل من ((Cutting ،Bardach 1990)) التشوه الأنفي الملاحظ في شقوق الشفة الأحادية الجانب إلى ثلاثة عوامل أساسية:

- اللاتوازن العضلي الوجهي.
- نقص التنسج العظمي القاعدي الهيكلي.
- اللاتناظر العظمي القاعدي الهيكلي 2-7.

لذلك غالباً ما يخضع مريض شق الشفة والسنخ وقبة الحنك إلى عمل جراحي إضافي ( التصحيح الثانوي ) لتصحيح التشوه الأنفي وهو ما يعد في كثير من الأحيان تحدياً آخر للجراحين بمختلف اختصاصاتهم.(13-14)

قد تم وصف العديد من التقنيات المستخدمة في تصحيح هذه التشوهات وهناك قلة في الدراسات الحديثة التي ناقشت نتائج تقنيات التصحيح لهذه التشوهات (26). حيث قام الباحثان Tajima و Maruyama عام 1977 بتطوير تقنية تصحيح تشوه الانف المترافق مع شق الشفة من خلال إضافة شق على شكل U معكوسة متمادية مع الشقوق الحفافية. وفي عام 1982 قام David Dibble بتصحيح التشوه بتقنية أطلق عليها الطريقة المغلقة ووصفت هذه الطريقة من قبل Blair و Sheehan و Young وقد حافظ هذا الاجراء على توضع الندبات والشقوق ضمن الحافة الغضروفية. ( 25 )

في عام 2004 وصف Peterson عدة شقوق جراحية لاصلاح تشوهات الانف قد تنم لوحدها للتداخل أو الجمع بينها. (27)



هنالك عدة دراسات تم فيها تقييم تقنية تصحيح الانف ولكن لا يوجد هنالك تقنية ثابتة ممكن اتباعها كخوارزمية خلال هذه الدراسة وهنالك قلة في الدراسات التي تناولت تقييم الناحية الجمالية والوظيفية.(25)

من هنا جاءت فكرة البحث لتقييم فعالية المدخل المغلق في إصلاح التشوهات الأنفية لدى مرضى شقوق الشفة وقبة الحنك في الاصلاح الثانوي للشفة والأنف.

### 1- أهمية البحث:

تكمّن أهمية البحث في إيجاد التقنية الأكثر فعالية في الإصلاح الثانوي للشفة ولتشوهات الأنف لحل المشاكل الشكلية والجمالية والوظيفية للأنف والشفة والتي يمكن اجرائها بمرحلة واحدة دون اللجوء الى اعداد كبيرة من الجراحات التعديلية عبر تقييم فعالية الطريق المغلق في الإصلاح الثانوي للأنف لدى مرضى شقوق الشفة وقبة الحنك.

### 2- المواد والطرائق:

وصف العينة: بلغ عدد المرضى في الدراسة 10 مرضى من المراجعين لشعبة جراحة الوجه والفم والفكين في مستشفى تشرين الجامعي باللاذقية بين عامي 2019 و2021 ويعانون من شقوق شفة وقبة حنك قد حصلوا على الإصلاح الأولي وما زالوا بحاجة الى إصلاح ثانوي للأنف.

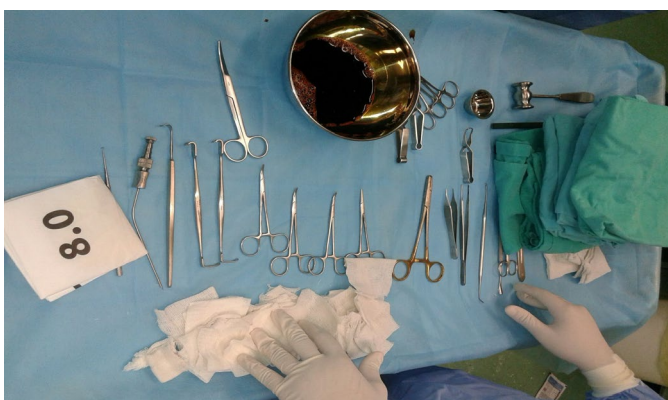
تم اخذ الموافقة الخطية من جميع المرضى على تضمينهم في عينة البحث وتم ملء استمارة معلومات خاصة لكل مريض وتسجيل القصة المرضية واجراء التقييم السريري ومراجعة المعطيات واتخاذ القرار بخطة المعالجة.

### معايير قبول المرضى Inclusion Criteria:

- 1- مرضى شقوق الشفة ذو الاعمار بين ال4 \_ 6 سنوات.
- 2- مرضى تم الإصلاح الاولي لديهم باعمار مبكرة.
- 3- المرضى بدون متلازمات أخرى.
- 4- مرضى بدون مضاد استطباب للعمل الجراحي.

## معايير الاستبعاد :Exclusion Criteria:

- مرضى الاضطرابات الدموية والعصبية.
- مرضى لديهم متلازمات أخرى بالإضافة لشق الشفة والانف.
- مرضى الامراض القلبية المترافقة مع شقوق الشفة والانف.



## مواد البحث :Materials

- ✓ شفرة رقم 15.
- ✓ حامل شفرة.
- ✓ مقص تسليخ حاد.
- ✓ مقص تسليخ كلييل.
- ✓ مبعدات شوكية.
- ✓ خيوط برولين 0/3 و خيوط برولين 0/5.
- ✓ كاميرا كينون رقمية لإجراء الصور الضوئية.

الشكل رقم (1) طاولة

العمل الجراحي

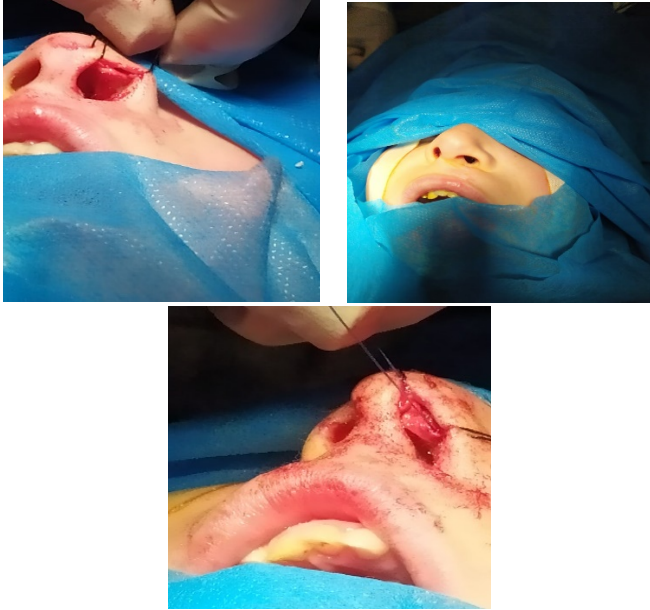
## بروتوكول المعالجة :Treatment Protocol:

تم إجراء العمل الجراحي تحت التخدير العام والمريض بوضعية الاستلقاء حيث تم:

- 1- التخدير الموضعي بمخدر ليدوكائين مع مقبض وعائي من الادرينالين 1/1000000 ضمن الجلد تحت السمحاق المغلف للغضروف الجناحي السفلي في منطقة الجناح الجانبي للجناح الانفي ومنطقة الذروة والعميد.

2- إجراء شق جراحي في المنطقة الذيلية من تحت الغضروف الجانبي السفلي ( الشق الحفافي ).

3- تسليخ الجلد نحو الأعلى بالاستعانة بالمبعد الشوكي ومقص التسليخ ثم متابعة التسليخ على الجانبين ورفعها عن الغضروفين الجانبيين السفليين بحيث يتم الكشف عن الغضروفين الجانبيين السفليين حتى الوصول الى الغضروفين الجانبيين العلويين والغاء ذاكرة الغضروف في منطقة التشوه عبر تشطيب الغضروف في هذه المنطقة (منطقة التشوه).



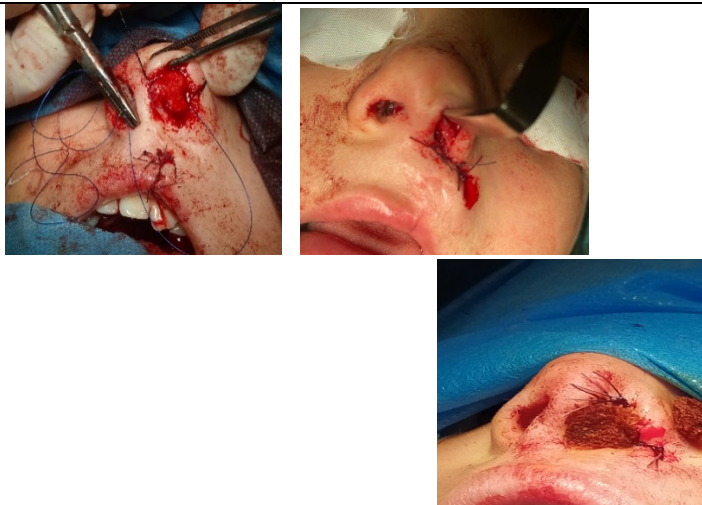
الشكل رقم (2) تحضير المريض (يمين) الشق تحت الغضروف (وسط) تسليخ الغضروف (يسار)

4- يتم عمل شق جراحي محرار لقاعدة الجناح الانفي على شكل v. y وتحرير قاعدة الجناح الأنفي وتقريب القاعدة باتجاه قاع الانف.

5- يتم وضع قطبة عند قمة كل غضروف على حدا ثم يتم جمع القمتين في موضع علوي من العميد باستخدام خيط برولين 0/3.

6- ثم يتم الإغلاق والخياطة باستخدام خيط برولين 0/5.

7- يتم وضع دكات من الشاش ضمن الفتحة الانفية مع قطبة ضاغطة في منطقة الانخماص الجناحي على ظهر جناح الأنف.



يبين الشكل رقم (3) شق y-v (يمين) خياطة قمتي الغضروفين (وسط) خياطة الجلد والدكات الأنفية

#### 8- العناية بعد العمل الجراحي:

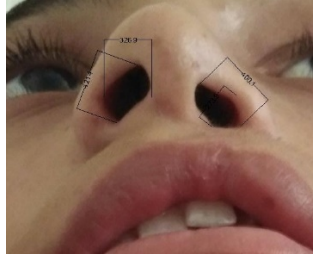
- وصفة طبية تتضمن الصادات الحيوية ومسكنات الألم ومضاد للوذمة:
- Ross 1000 mg vial n= 6 ( 1x 2 )
- Flagyl 500 mg fla n= 9 ( 1x3 )
- Cetamol fla n=6 (1x2 )
- Bromonase fort tab (1x3)
- حمية طرية.
- عدم التعرض للشمس وعدم ممارسة الرياضة والجهد.
- إزالة الدكات بعد أسبوع.

#### متابعة الحالات :Follow Up

يتم أخذ الصور الضوئية قبل العمل الجراحي وبعد العمل الجراحي بستة أشهر حيث يتم تحليل الصور الضوئية بالوضعية القاعدية السفلية.

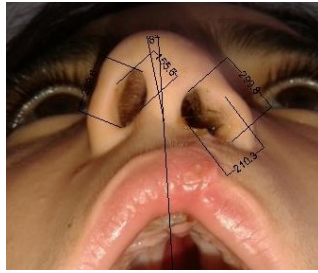
### متغيرات البحث :Research Variables

- نسبة عدم تناظر فتحتي الأنف: تم حساب نسبة عدم التناظر بعد أخذ القياسات المطلوبة عبر برنامج الأوتوكاد بالقانون.
- $$\left[ \frac{2 * (nIL\_nmL \setminus naL\_npL) - (nIR\_nmR \setminus naR\_npR)}{(nIL\_nmL \setminus naL\_npL) + (nIR\_nmR \setminus naR\_npR)} \right] * 100.$$



يبين الشكل رقم (4) قياس نسبة عدم التناظر

- زاوية العميد مع الخط الناصف: باستخدام برنامج الأوتوكاد تم تقييم تزوي العميد عن الخط المتوسط CP-SN-mid.



يبين الشكل رقم (5) قياس زاوية العميد مع الخط الناصف

### 3- النتائج ومناقشتها:

قمنا في البداية بدراسة التغيرات في قيم متوسطات كل متغير وفق القياسات المأخوذة خلال فترة البحث وذلك لكل متغير على حده . الاختبارات الإحصائية

تقييم فعالية الطريق المغلق في الإصلاح الثانوي للأنف لدى مرضى شقوق الشفة وقبة الحنك في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية

المستخدمة: المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية \ اختبار الفرق بين متوسطي العينات المترابطة.

أولاً: متغير نسبة عدم تناظر فتحتي الأنف:

يبين الجدول رقم (1) متوسط النسبة المؤية لعدم تناظر فتحتي الأنف والانحراف المعياري قبل العمل الجراحي وبعده و قيمة إختبار **Paired Samples Test**:

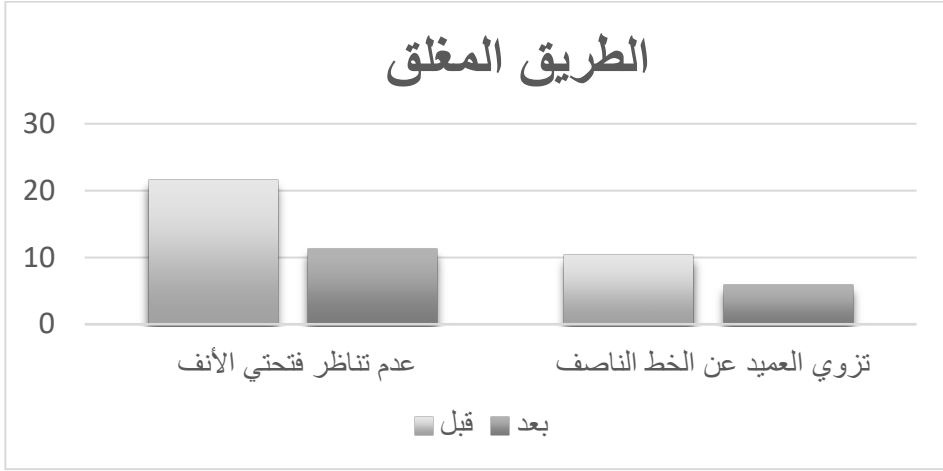
| Mean     | Std. Deviation | ) Sig. (2-tailed | المتغير  |
|----------|----------------|------------------|--|
| 10.24300 | 6.74426        | .001             | نسبة عدم تناظر فتحتي الأنف قبل العمل الجراحي وبعده |

يبين الجدول السابق إختبار **Paired Samples Test** حيث أن قيمة **P value** أقل من 0.05 أي أن هناك فروق ذات دلالة إحصائية  
ثانياً: تزوي العميد عن الخط الناصف:

يبين الجدول رقم (2) متوسط تزوي العميد مع الخط الناصف والانحراف المعياري قبل العمل الجراحي وبعده و قيمة إختبار **Paired Samples Test**:

| Mean    | Std. Deviation | ) Sig. (2-tailed | المتغير   |
|---------|----------------|------------------|---|
| 4.40000 | 2.17051        | .000             | تزويز العميد عن الخط الناصف قبل العمل الجراحي وبعده |

يبين الجدول السابق قيمة إختبار **Paired Samples Test** حيث أن قيمة **P value** أقل من 0.05 أي أن هناك فروق ذات دلالة إحصائية



يبين المخطط رقم (1) قيم متوسطات متغيري (نسبة عدم تناظر فتحتي الأنف) و (نزوي العميد عن الخط الناصف) قبل وبعد العمل الجراحي

#### مناقشة النتائج الإحصائية ومقارنتها مع الدراسات السابقة:

##### • نسبة عدم تناظر الفتحات الأنفية:

تمت المقارنة لقيم نسبة عدم التناظر قبل العمل الجراحي مع قيم بعد العمل الجراحي للطريق المغلق وكان هناك فرق ذو دلالة إحصائية وأتفق في ذلك مع Ting –chen et al.2011 وأيضا أتفق في ذلك مع Madhulaxmi .Marimuthu et al.2012.

التعليل:

يفسر ذلك بسبب تمكننا من تصحيح موضع جناح الأنف في الجهة المشقوقة عن طريق نقله الى الأنسي باستخدام شريحة v-y وتصحيح ميلان عميد الأنف عن طريق إعادة تموضع السويق الأنسي والذروة بالمنتصف والأعلى وزيادة الدعم الغضروفي بإجراء قطب Mattress مع محاولة تخفيف ذاكرة الغضروف بمحاولة منعه من العودة لشكله القديم عبر تشطيبه باستخدام الشفرة في منطقة التشوه وإن استخدام الدكات الانفية كان له الأثر الكبير في الحفاظ على النتيجة.

##### • نزوي العميد عن الخط المتوسط:

تمت المقارنة لقيمة متغير تزوي العميد عن الخط الناصف قبل العمل الجراحي وبعد العمل الجراحي للطريق المغلق وكان هناك فرق ذو دلالة إحصائية أتفق في ذلك مع Ting –chen et al.2011 وأيضاً أتفق في ذلك مع Madhulaxmi Marimuthu et al.2012.

التعليق:

يفسر ذلك بسبب تصحح ميلان عميد الأنف عن طريق إعادة تموضع السويق الأنسي والذروة وإزاحته باتجاه الجهة المشقوقة ونحو الأعلى وإجراء قطب Mattress لزيادة الدعم الغضروفي والتثبيت في منطقة الذروة وزيادة دعم التثبيت بإجراء قطب Mattress تربط الجزء القمي من الغضروف الجناحي الجانبي السفلي مع الوترة ومع الغضروف الجناحي الجانبي العلوي.

#### 4- الاستنتاجات:

- 1- تقنية الطريق المغلق (closed Rhinoplasty) وفقاً للبروتوكول الذي اتبعناه في البحث قد حسنت من بروز ذروة الأنف وحسنت شكل وموضع كلاً من عميد الأنف وجناح الأنف وبالتالي حصلنا على نتائج تجميلية جيدة.
- 2- حسنت التقنية المغلقة من ميلان عميد الأنف أي تزوي العميد كما حسنت من تناظر الفتحات الأنفية.

#### 5- التوصيات:

- 1- نوصي بإصلاح تشوهات الأنف بأعمار مبكرة تمهيداً للإصلاح النهائي بعد قفزة النمو.
- 2- نوصي بالغاء ذاكرة الغضروف ومنعه من العودة إلى شكله القديم باستخدام الطريقة التي تمت عليه ضمن البحث.
- 3- نوصي بتدعيم الغضاريف الأنفية بقطب Mattress لتخفيف الشد والمحافظة على ارتفاع الذروة الجديد.



## 6- المراجع:

- 1) Armstrong GT, Burk RW Griffen DW, Howard PS: A modification of the primary nasal correction in the rotation-advancement unilateral cleft lip repair . Ann Plast Surg J, 83:236-245. 1997.
- 2) Bardach JC: Anatomy of the unilateral and bilateral cleft lip and nose. WB Saunders, 1990.
- 3) Basyouni A, Surender N: An atlas of the transvers dimensions of the face. J of Orthodontics. Vol. 30, No. 1, 86-87, Mar 2003.
- 4) Berkowitz S: Cleft Lip and Plate: Perspectives in Management. Volume 1 & Volume 2, Singlur Publishing Group, Inc. San Diego, California, 1996.
- 5) Bessonov SN: Rhinoplasty in cases of congenital upper cleft lips. Stomatologia (Mosk), 84(3). p: 64-67. 2005 .
- 6) Butow KW: Primary unilateral cleft lip repair without primary rhinoplasty. A preliminary report. J Craniomaxillofac Surg, 18(1): p. 14-8. 1990.
- 7) Cutting F: Modified forked flap for controlling columella length in cleft lip open rhinoplasty. J Craniomaxillofac Surg, 36(3): p. 131-7, 2008.
- 8) Costella BJ , Ruiz RL: Cleft Lip and Palate. Comprehensive treatment planning and primary repair. In: Miloro M, Ghali GE, Larsen PE: Petersons principles of oral and maxillofacial surgery. BC Decker Inc, Hamilton. 2nd Edition, Volume 2, chapter 42; p. 839-858, 2004.
- 9) Daniel RK: Rhinoplasty. Creating an aesthetic tip. A preliminary report. Plast Reconstr Surg, 80(6): p. 775-83. 1987.
- 10) Delaire J: Significance of primary rhinoplasty. Technical considerations. Chir Pediatr, 24(4-5): p. 286-96, 1987.
- 11) Dennis SC et al: Open rhinoplasty in children. Facial Plast Surg, 23(4): p. 259-66, 2007. 12) Fara and JP Bessede: Guidelines for the clinical practice, aesthetic and functional rhinoplasty. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord), 128(4): p. 203-30, 2007.
- 13) Kawamoto HK, et al: "Stuffy nose" rhinoplasty: diced cartilage grafts for correction of cleft nasal tip deformities. Plast Reconstr Surg, 122(4): p. 1138-43, 2008.
- 14) Koh KS, and JS Eom: Asymmetric incision for open rhinoplasty in cleft lip nasal deformity. Plast Reconstr Surg, 103(7): p. 1835-8, 1999.

- 15) Lee KC, et al: Nasal tip plasty using various techniques in rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg*, 28(6):p. 44555, 2004.
- 16) Merritt I: Part II: Understanding the embryology and genetics of cleft lip and palate. *Advances in neonatal care*, 5(2):64-71, April 2005.
- 17) Mottura AA: Short columella nasolabial complex in aesthetic rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg*, 25(4):p. 266-72, 2001.
- 18) Nassef PS, Kokosaka MS: Aesthetic facial analysis . 1-15, *Facial Plastic Surgery Clinics of North America* 7:1, 1999.
- 19) Nolst Trenite GJ: Secondary rhinoplasty in the cleft lip patient. *B-Ent*, 2 Suppl 4:p. 102-8, 2006.
- 20) Numa W, K Eberlin, and U. S. Hamdan: Alar base flap and suspending suture. A strategy to restore symmetry to the nasal alar contour in primary cleft-lip rhinoplasty. *Laryngoscope*, 116(12):p. 2171-7, 2006.
- 21) Pan B, et al: Rhinoplasty of unilateral cleft lip. *Zhonghua Zheng Xing Wai KE ZA ZHI*, 18(1):p. 20-1, 2002.
- 22) Perko M: Shape and function of the unilateral cleft nose in adolescents following modified Millard lip repair. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg*, 15:117-121, 1987.
- 23) Pfeifer G: The wive-line procedure for primary cleft surgery . In: Johnson B, ed. *proceedings of thesecond international congress on cleft cleft palate* , abstract, 190, 1973.
- 24) Proof P, Wringartner J, Rottner K, Bayerlein T, Schoebel S, Kaduk W, Gedrange T: Functional 3-D analysis of patients with unilateral cleft lip, alveolus and palate (UCLAP) following lip repair. *J Craniomaxillofac Surg* , 34-26-30, 2006.
- 25) Angelos, P. & Wang. T. (2012). Revision of the cleft lip nose. *Facial Plastic surgery*, 28(04), 447-453
- 26) Haddock, N. T., & McRae, M. H. (2012). Long-term effect of primary cleft rhinoplasty on secondary cleft rhinoplasty in patients with unilateral cleft lip—cleft palate. *Plastic and reconstructive surgery*, 129(3), 740-748
- 27) Miloro, M., Ghali, G. E., Larsen, P., Peterson, L. J., & Waite, P. (2004). *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery (Vol. 1)*. PMPH-USA.



تقييم فعالية الطريق المغلق في الإصلاح الثانوي للأنف لدى مرضى شقوق الشفة وقبة الحنك في  
مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية

---

# التقييم السريري والشعاعي للحقن الموضعي لمحلول الكالسيوم والكالسيوم لتعويض الفقد العظمي لدى مرضى التهاب النسيج حول السنينة

طالب الدراسات العليا: آلاء الخالد

كلية: طب الأسنان – جامعة: تشرين

الدكتورة المشرفة: تهامة يوسف + د. منيف المرعي

## الملخص

المقدمة: يملك الكالسيوم القدرة على تثبيط الامتصاص العظمي وذلك من خلال تثبيط عمل كاسرات العظم وكذلك له القدرة على بناء عظم جديد من خلال تثبيط كالسيوم الدم على العظام وتثبيط عمل بانبات العظم , وبذلك قد يعمل على تثبيط امتصاص العظم السنخي حول السنينة الذي يحدث في سياق المرض حول السنينة وربما تخليق عظم حول سنينة جديد . هدف الدراسة: تقييم فعالية هرمون الكالسيوم كعامل مساعد للمعالجة الميكانيكية في سياق التهاب النسيج حول السنينة من حيث القدرة على تجديد العظم حول السنينة المفقود. المواد والطرائق: شملت عينة البحث 20 ضاحك ( أول أو ثاني ) عند 10 مرضى لديهم التهاب نسيج حول سنينة وتراجع عظمي وجيوب حول سنينة لا تتجاوز 6 ملم , بحيث قسمت باستخدام تقنية الفم المشطور الى :

- 1- المجموعة التجريبية(الجانب الأيمن): والتي حقنت بمحلول الكالسيوم والكالسيوم موضعيا تحت السمحاق بعد المعالجة حول السنينة المحافظة من تخليق وتسوية جذور .
- 2- المجموعة الضابطة(الجانب الأيسر): والتي خضعت للمعالجة حول السنينة المحافظة من تخليق وتسوية جذور فقط. وقد تمت دراسة المشعر الشعاعي بواسطة أخذ صورة CBCT وذلك قبل المعالجة وبعد المعالجة ب 6 أشهر.

التقييم السريري والشعاعي للحقن الموضعي لمحلول الكالسيوم والكالسيوم لتعويض الفقد العظمي لدى مرضى التهاب النسيج حول السنينة

النتائج: في المشعر الشعاعي نلاحظ في المجموعة الضابطة لم يحدث فرق مهم احصائيا بين فترتي قبل وبعد المعالجة ب 6 أشهر , بينما في المجموعة التجريبية كان هناك فرق هام احصائيا بين فترتي قبل وبعد المعالجة ب 6 أشهر وبالمقارنة بين المجموعتين كانت الأفضلية لصالح المجموعة التجريبية بين فترتي قبل وبعد المعالجة ب 6 أشهر .  
الخاتمة: أثبت الكالسيومين دوره في القدرة على تثبيط عمل كاسرات العظم وايقاف الامتصاص العظمي حول السني , والعمل على بناء عظم جديد .

الكلمات المفتاحية: التهاب النسيج حول السنينة , الكالسيومين , الاعطاء الموضعي المتقطع , كاسرات العظم .

## Clinical and radiographic evaluation of local injection of calcitonin and calcium solution for recovering bone loss in periodontitis patients

### Abstract

Introduction: Calcitonin has the ability to inhibit bone absorption, by inhibiting the action of osteoclasts, and has the ability to create new bone by fixing serum calcium on bones and activating osteoblasts, which may inhibit the resorption of the periodontal alveolar bone and may have the ability to create new periodontal bone .

Aim of study: Evaluation of the efficacy of calcitonin as a supportive treatment of non-surgical treatment in patients with periodontitis, in term of the ability to regenerate lost alveolar bone .

Material and Methods: the research sample included (20) premolars (first or second) in (10) patients with periodontitis and alveolar bone resorption and periodontal pockets not more than (6)m.m ,by using the split mouth technique it was divided into:**1-experimental group**(right side): were injected with calcitonin and calcium solution into the subperiosteum, after conservative mechanical treatment, **2-control group**(left side): were treatment only with conservative mechanical treatment. the radiographic index was measured by (CBCT) befor and after 6 month of treatment .

Results: **In radiographic indexes:** in the control group there was no statistically significant difference between the periods befor and after 6 month of treatment, in the experimental group there was a statistically significant difference between the periods befor and after 6 month of treatment, comparing the two groups the preference was infavor of the experimental group .

Conclusion: calcitonin has demonstrated its role in inhibit the action of osteoclasts and inhibition of periodontic alveolar bone resorption and the abilityto create new bone.

**Key words:** periodontitis , calcitonin , local administration , osteoclasts .

تسبب التهابات النسيج حول السنينة فقدان بالارتباط الضام للنسيج الرخوة وكذلك يسبب خسارة في العظم السنخي ويعتبر من المسببات الرئيسية لفقدان الأسنان [1] . ومن المعروف أن التهاب النسيج حول السنينة ينتج عن الإصابة بالجراثيم التي تقاوم خسارة العظم السنخي وتؤدي لخسارة الأسنان [2] , وإن المحافظة على وضع العظم يتحقق بالموازنة بين الفعل المشكل للعظم من قبل بانيات العظم والفعل الهادم للعظم من قبل كاسرات العظم , فقد التوازن بين ردة فعل بانيات العظم وكاسرات العظم يقود إلى فقدان العظم في سياق المرض حول السني [3]. يتم تنظيم جميع مراحل تشكيل كاسرات العظم ووظائفها بواسطة عامل تحفيز مستعمرة البلاعم (M-CSF) -macrophage colony-stimulating factor ومنشط مستقبلات الجزء NF-K وهو RANKL)receptor activator of NF-KB ligend و العامل المخلق للعظم (OPG) osteoprotegerin [4,5] . في سياق المرض حول السني النشاط الزائد لكاسرات العظم يقود إلى ارتشاف العظم حول السني وبالتالي فقدان الأسنان [6] . تصنف المعالجة الدوائية ضمن المعالجات الداعمة للمعالجة الميكانيكية والتي تتضمن استخدام المطهرات أو المضادات الحيوية موضعياً أو جهازياً و ذلك للإقلال من الجراثيم حول السنينة [7] , ومن هذه الأدوية الهرمونات التي استخدمت ايضاً كمعالجة داعمة للمعالجة الميكانيكية في سياق أمراض النسيج حول السنينة ومن هذه الهرمونات: الكالسيتونين الذي يفرز من قبل خلايا C وهي الخلايا المجاورة للجريب في الغدة الدرقية , يتألف الكالسيتونين من سلسلة ببتيد تحوي 32 حمض أميني 23-amino-acid peptid وهو هرمون يشارك في توازن العظم وتنظيم استقلاب الكالسيوم [8,9] . في النسيج العظمي : حيث يرتبط الكالسيتونين بالخلايا كاسرات العظم بواسطة مستقبلات خاصة موجودة على غشاء الخلية ويسبب تثبيط نشاط كاسرات العظم [8,10,11] , وكذلك فإن الكالسيتونين يمنع تكوين الخلايا كاسرات العظم في الخلايا المكونة للعظم في نقي العظم عن طريق تنظيم اشارات RANK [12] .بالإضافة لذلك فإن للكالسيتونين العديد من الاستخدامات العلاجية كمثبط لعمل الخلايا كاسرات العظم وبذلك يثبط امتصاص العظم,



لذلك فهو يستخدم في علاج العديد من الأمراض مثل: أمراض بهجت العظمية و فرط كالسيوم الدم وهشاشة العظم [8,13]. وقد أثبتت دراسات سابقة أن للاستخدام الموضعي للكالسيتونين دور كبير في الحفاظ على العظم ومنع امتصاصه [14], وبالرغم من أن نتائج الدراسات السابقة تشير الى أن الكالسيتونين له دور كبير في تثبيط امتصاص العظم وربما تكوين عظم جديد الا أن الدراسات قليلة في مجال الاستخدام الموضعي للكالسيتونين ومن هنا جاءت فكرة هذا البحث حيث يجب الاستفادة من خواص الكالسيتونين موضعيا في تثبيط وواقف امتصاص وربما ترميم العظم السنخي الممتص في مجال أمراض النسيج الحول سنية .

### اهمية البحث

نستطيع الحصول على هرمون الكالسيتونين بسهولة وهو دواء متوفر وله نتائج سريرية إيجابية خاصة في مناطق العيوب العظمية لذلك يعتبر الاستعادة منه في تعزيز نتائج المعالجة حول السنية أمراً ذو قيمة علمية .

### هدف البحث

تقييم فعالية هرمون الكالسيتونين كعامل مساعد للمعالجة الميكانيكية في سياق التهاب النسيج حول السنية من حيث القدرة على تجديد العظم حول السني المفقود.

### المواد والطرائق

تصميم الدراسة : شملت عينة البحث 20 ضاحك (أول أو ثاني ) عند 10 مرضى لديهم التهاب نسيج حول سنية وتراجع عظمي وجيوب حول سنية لا تتجاوز 6 ملم , وقد تم اختيار المرضى من مراجعي قسم أمراض النسيج حول السنية في جامعة تشرين كلية طب الأسنان .

بحيث قسمت باستخدام تقنية الفم المشطور الى : 1- المجموعة التجريبية(الجانب الأيمن). 2- المجموعة الضابطة(الجانب الأيسر) , وقد تم اختيار مرضى سليمين صحياً

التقييم السريري والشعاعي للحقن الموضعي لمحلول الكالسيوم والكالسيوم لتعويض الفقد العظمي لدى مرضى التهاب النسيج حول السنينة

و متعاونين و ملتزمين بإجراءات الصحة الفموية المقررة بعد العلاج , مع الأخذ بعين الاعتبار ألا تكون الأسنان الخاضعة للبحث متوجة أو مرممة بشكل سيء وغير مصابة بأفة ذروية .

العمل السريري: بعد أن تم اختيار المريض نختار أحد الضواحك (أول أو ثاني) ليكون هو ونظيره ضمن المجموعة التجريبية (الجانب الأيمن) والمجموعة الضابطة (الجانب الأيسر) , تم القيام بإجراء صورة CBCT قبل العمل , بعد ذلك تم الطلب من المريض المضمضة بمحلول كلورهيكسيدين 0,012 لتخفيف فوعة الجراثيم قبل العمل , ومن ثم تم إجراء معالجة حول سنينة (تقليح وتسوية جذور ) لكلا الضاحكين في الجهتين كما في الأشكال (1,2)

وبعد ذلك تم القيام بتخدير الضاحك الأيمن بالارتشاح بمحلول Lidocaine 2% الحاوي على الأدرينالين 1\80000 وذلك لضمان عدم شعور المريض بالألم عند حقن المادة الدوائية وللحصول على تقبيض الأوعية الدموية بواسطة الأدرينالين وضمان بقاء الدواء موضعيا أطول فترة ممكنة . كما في الشكل (3)

تم بعد ذلك تحضير المادة الدوائية (محلول الكالسيوم والكالسيوم) وذلك بجرعة 1,5 مل بنسبة 1:2 لكل منهما .

الشكل الدوائي المستخدم للكالسيوم في هذه الدراسة هو دواء مياكالكسيك® Miacalcic 100 I.U/ 1 ml

وتحتوي علبة مياكالكسيك الواحدة على خمس امبولات 1 مل الشكل (4) , تم أخذ 1\2 مل من محلول غلوكونات الكالسيوم 10% كما في الشكل (5) , و اضافته الى 1 مل من المياكالكسيك ضمن سرنج 3 مل و ابرة كوخ 27 وبذلك نكون حصلنا على محلول الكالسيوم والكالسيوم كما في الشكل (6) , تم حقن المحلول تحت السمحاق في النسيج حول السنينة للضاحك الأيمن (مجموعة التجربة) كما في الشكل (7) , وتم تكرار حقن

الجرعة ذاتها شهريا بعد المعالجة وذلك لمدة أربع أشهر بعد المعالجة , بحيث نعطي لكل مريض 5 جرعات من المحلول على مدار 5 أشهر .

وتم الطلب من المريض المراجعة بعد ستة أشهر لاجراء صورة CBCT .



الشكل (2) تخدير الضاحك الأيمن بالارتشاح بمحلول Lidocaine 2%



الشكل (1) اجراء معالجة حول سننية للضاحكين الأيسر والأيمن



الشكل (4) أخذ 1\2 ملم من غلوكونات الكالسيوم بواسطة سيرنغ الأنسولين 1 ملم



الشكل (3) سحب محلول الميالكالسيك بواسطة سيرنغ 3 ملم



الشكل (6) حقن محلول الكالسيونين والكالسيوم تحت السمحاق في النسيج حول السننية للضاحك الأيمن (المجموعة التجريبية) ونلاحظ ابيضاض النسيج .



الشكل (5) الحصول على 1,5 ملم من محلول الكالسيونين والكالسيوم

المرحلة الشعاعية : تم اجراء فحص شعاعي للمرضى من خلال اجراء صورة CBCT (Computed Tomography Cone Beam) , للتأكد من تناظر وجود العيوب العظمية حول السنينة للضواحك العلوية المشمولة ضمن العينة , وتكوين ابعاد العيوب العظمية حول السنينة ضمن استمارة البحث الخاصة , وكذلك تم اجراء صورة CBCT بعد المعالجة بستة أشهر .

طريقة دراسة الصور الشعاعية : تم استخدام برنامج 3D Imaging software لإجراء القياسات الشعاعية لأبعاد العيوب العظمية حول السنينة, وهو برنامج متخصص متعدد الوظائف للإستخدام في كافة مجالات طب الأسنان .

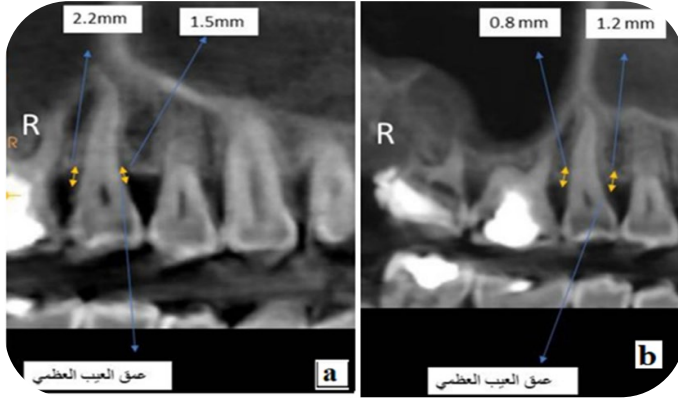
ومن أجل أخذ قياسات كل عيب على حدة تم توجيه المستويات المحورية الثلاثة بحيث تلتقي في منطقة العيب , وبالنتيجة سيظهر العيب حول السني موجهها على شاشة الحاسب في النوافذ الثلاثة ثنائية البعد الممثلة للمستويات المحورية الثلاثة المذكورة .

ومن أجل توحيد المستويات بين الصور في الحالات جميعها وفي كل حالة قبل وبعد المعالجة ,تم توحيد بعض الأبعاد بالنسبة للبنى التشريحية المجاورة مثال :

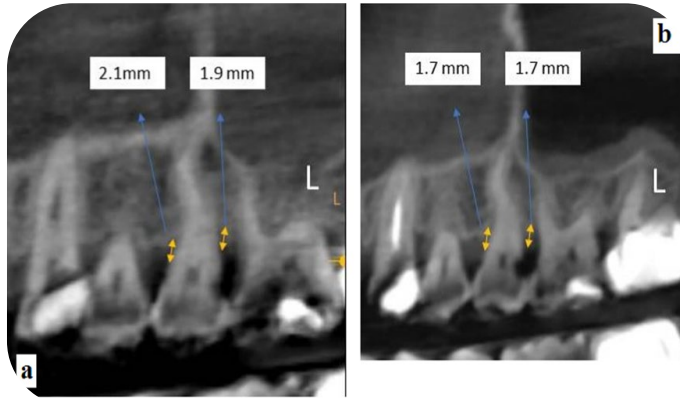
- اللقم الفكية وقعر الجيب الفكي مثل البعد بين وحشي الرحي الثانية واللقم الفكية في المستوى الأفقي .
- وتم أخذ المستوى الأفقي بحيث يبعد عن الملتقى المينائي الملاطي للأسنان مسافة 3 أو 4 ملم .
- وتم تحديد المستوى السهمي من خلال قوس يمر من مراكز الفك العلوي في المستوى الأفقي .

تم تسجيل عمق العيب العظمي للضاحكين الأيمن والأيسر المشمولين بالبحث .  
عمق العيب العظمي Depth of Osseous Defect : كان يتم بقياس المسافة بين الخيال الشعاعي لقاع العيب العظمي والخيال الشعاعي لقمة العظم السنخي المجاور للعيب .

يجب التأكيد هنا على أن القياسات المطلوبة تم أخذها بشكل رقمي مباشرة على الصورة الشعاعية ثنائية البعد , بالإضافة لذلك تم قياس كل بعد من الأبعاد ثلاث مرات وأخذ الوسطي لهذه القياسات لتلافي أخطاء القياس .



الشكل (7) القياسات الشعاعية لعمق العيب العظمي للجهة الكالسيتونين (a) قبل العمل، (b) بعد ستة أشهر من العمل.



الشكل (8) القياسات الشعاعية لعمق العيب العظمي للجهة المناظرة (a) قبل العمل، (b) بعد ستة أشهر من العمل.

## النتائج

أولاً: الدراسة على المجموعة الضابطة:

### الإحصاءات الوصفية:

يبين الجدول الآتي الإحصاءات الوصفية لمشعر عمق العيب العظمي في العينة الضابطة:

الجدول (1) الإحصاءات الوصفية لمشعر عمق العيب العظمي في العينة الضابطة

| الفترة       | الجهة | المتوسط | الانحراف المعياري | Min  | Max  |
|--------------|-------|---------|-------------------|------|------|
| قبل المعالجة | أنسي  | 1.25    | 0.47              | 0.90 | 2.10 |
|              | وحشي  | 1.20    | 0.48              | 0.50 | 1.90 |
| 6 أشهر       | أنسي  | 1.19    | 0.42              | 0.85 | 2.00 |
|              | وحشي  | 0.94    | 0.34              | 0.60 | 1.70 |

### المقارنة الإحصائية:

تم استخدام اختبار ستوننت للعينات المرتبطة paired sample t.test ونوضح

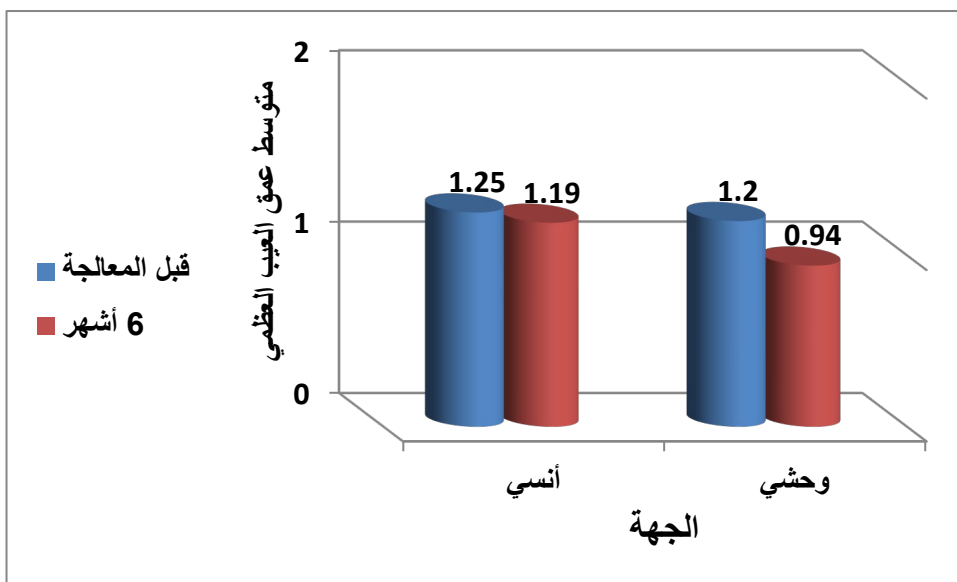
نتائجه في الجدول الآتي:

الجدول (2) نتائج اختبار ستوننت للمقارنة من حيث مشعر عمق العيب العظمي

في العينة الضابطة

| النتيجة          | p-value  | T.test | فرق المتوسطات | الفترة 2 | الفترة 1  | الجهة |
|------------------|----------|--------|---------------|----------|-----------|-------|
| غير دال إحصائياً | 0.133n.s | 1.65-  | 0.06-         | 6 أشهر   | قبل العمل | أنسي  |
| غير دال إحصائياً | 0.093n.s | 1.879- | -0.26         | 6 أشهر   | قبل العمل | وحشي  |

حيث لوحظ عدم تواجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية  $p\text{-value} > 0.05$  في متوسط عمق العيب العظمي في العينة الضابطة بين الفترتين المدروستين في الجهتين الأنسية والوحشية وعلى الرغم من عدم تواجد فروق معنوية إلا أننا نلاحظ انخفاض متوسط عمق العيب العظمي بنسبة 4.8% في الجهة الأنسية و 21.67% في الجهة الوحشية ونوضح ذلك بالشكل:



الشكل (9) مشعر عمق العيب العظمي في العينة الضابطة

ثانياً: الدراسة على المجموعة التجريبية:

عمق العيب العظمي:

الإحصاءات الوصفية:

يبين الجدول الآتي الإحصاءات الوصفية لمشعر عمق العيب العظمي في العينة التجريبية:

الجدول (3) الإحصاءات الوصفية لمشعر عمق العيب العظمي في العينة التجريبية

| الفترة       | الجهة | المتوسط | الانحراف المعياري | Min  | Max  |
|--------------|-------|---------|-------------------|------|------|
| قبل المعالجة | أنسي  | 1.34    | 0.38              | 0.90 | 2.00 |
|              | وحشي  | 1.27    | 0.56              | 0.60 | 2.20 |
| 6 أشهر       | أنسي  | 0.68    | 0.21              | 0.45 | 1    |
|              | وحشي  | 0.69    | 0.14              | 0.50 | 0.90 |

المقارنة الإحصائية:

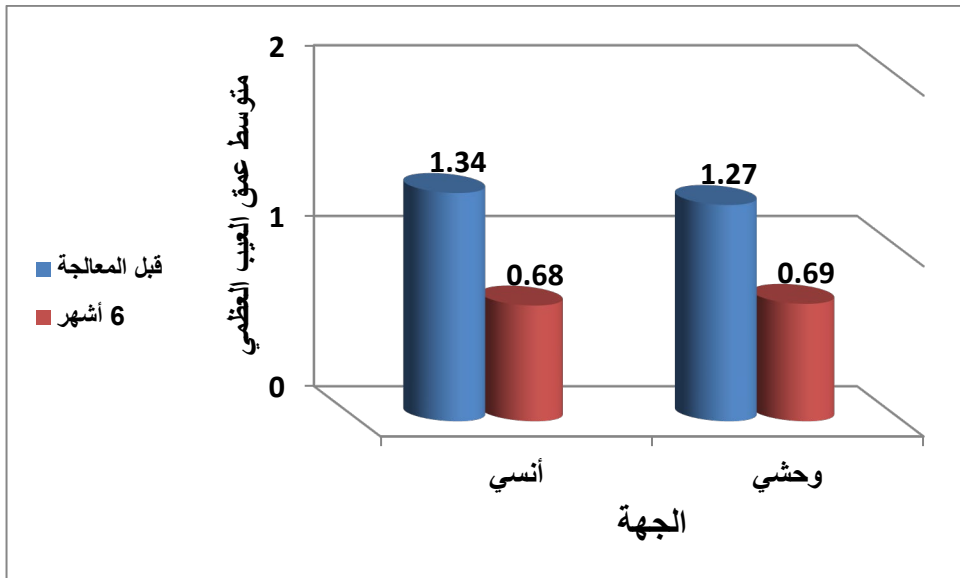
تم استخدام اختبار ستودنت للعينات المرتبطة paired sample t.test ونوضح نتائجها في الجدول الآتي:



الجدول (4) نتائج اختبار ستودنت للمقارنة من حيث مشعر عمق العيب العظمي في العينة التجريبية

| النتيجة            | p-value | T.test | فرق المتوسطات | الفترة 2 | الفترة 1  | الجهة |
|--------------------|---------|--------|---------------|----------|-----------|-------|
| معنوي دال إحصائياً | **0.001 | 5.131- | 0.66-         | 6 أشهر   | قبل العمل | أنسي  |
| معنوي دال إحصائياً | 0.012*  | 3.114- | 0.59-         | 6 أشهر   | قبل العمل | وحشي  |

حيث لوحظ تواجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية  $p\text{-value} < 0.05$  في متوسط عمق العيب العظمي في العينة التجريبية بين الفترتين المدروستين في الجهتين الأنسية والوحشية حيث لوحظ انخفاض معنوي في الجهتين الأنسية والوحشية بنسبة 49.25% و 46.46% على الترتيب ونوضح ذلك بالشكل:



الشكل (10) مشعر عمق العيب العظمي في العينة التجريبية

ثالثاً : المقارنة بين المجموعتين :

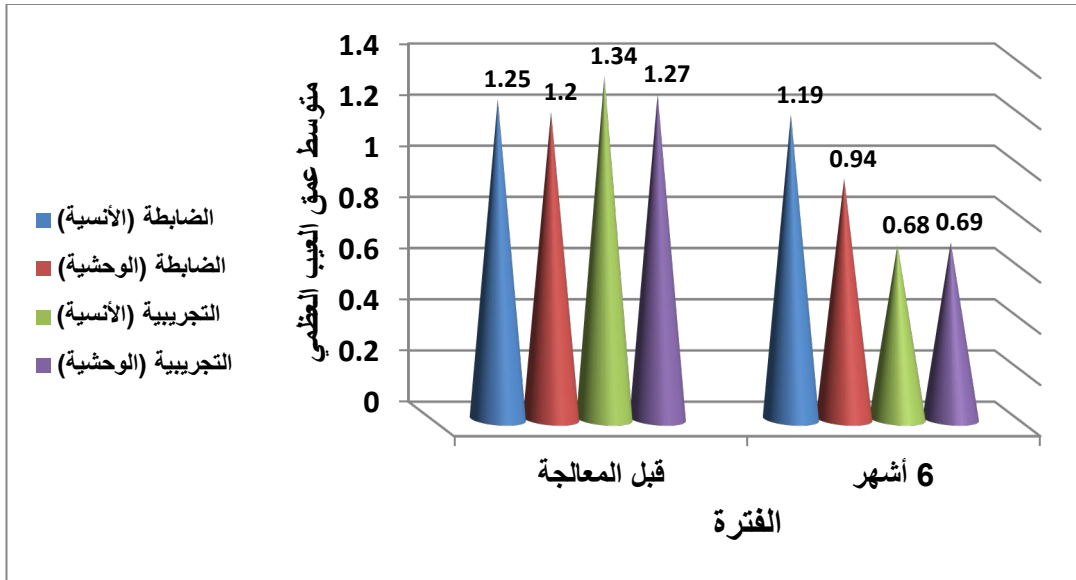
من حيث عمق العيب العظمي:

تم استخدام اختبار ستودنت للعينات المستقلة independent sample t.test ونوضح نتائجه في الجدول الآتي:

الجدول (5) المقارنة بين المجموعتين من حيث عمق العيب العظمي

| النتيجة            | p-value   | T.test | فرق المتوسطات | تجريبية | ضابطة | الفترة   | الجهة |
|--------------------|-----------|--------|---------------|---------|-------|----------|-------|
| غير دال إحصائياً   | n.s.0.643 | 0.471  | 0.09          | 1.34    | 1.25  | قبل      | أنسي  |
| غير دال إحصائياً   | 0.768n.s  | 0.300  | 0.07          | 1.27    | 1.20  | المعالجة | وحشي  |
| معنوي دال إحصائياً | **0.003   | 3.425- | 0.51-         | 0.68    | 1.19  | 6 أشهر   | أنسي  |
| معنوي دال إحصائياً | *0.043    | 2.182- | 0.26-         | 0.69    | 0.94  |          | وحشي  |

لوحظ عدم تواجد فروق معنوية في متوسط عمق العيب العظمي بين العينتين الضابطة والتجريبية  $p\text{-value} > 0.05$  قبل المعالجة في الجهتين الأنسية والوحشية في حين بعد 6 أشهر لوحظ تواجد فروق معنوية في متوسط عمق العيب العظمي بين العينتين الضابطة والتجريبية  $p\text{-value} < 0.05$  في الجهتين الأنسية والوحشية حيث لوحظ أن متوسط عمق العيب العظمي في العينة التجريبية أقل بنسبة 42.86% في الجهة الأنسية و بنسبة 27.66% في الجهة الوحشية ونوضح ذلك بالشكل:



الشكل (11) المقارنة بين المجموعتين من حيث مشعر عمق العيب العظمي

### مناقشة نتائج المشعر الشعاعي عمق العيب العظمي :

- ❖ في المجموعة الضابطة : لوحظ انخفاض قليل جدا غير مهم في متوسط عمق العيب العظمي بين فترتي قبل المعالجة وبعد ستة أشهر من المعالجة .
- ❖ في المجموعة التجريبية : لوحظ وجود انخفاض ملحوظ في متوسط عمق العيب العظمي بين الفترتين المدروستين قبل المعالجة وبعد ستة أشهر من المعالجة ومن الجهتين الأنسية والوحشية .
- ❖ في المقارنة بين المجموعتين : لوحظ وجود فرق مهم بين المجموعتين في فترتي قبل المعالجة وبعد ستة أشهر من المعالجة، وكانت النتائج لصالح المجموعة التجريبية .

### التعليق :

- i. نلاحظ وجود نقصان في الامتصاص العظمي اضافة الى تشكل للعظم ضمن العيب العظمي في مجموعة الكالسيومين ويدعم ذلك وظيفة هرمون الكالسيومين الأساسية، حيث أن التأثير الأساسي للهرمون هو تثبيط امتصاص العظم بفعل كاسرات العظم حيث انه بعد التعرض للكالسيومين تتغير سريعا مورفولوجية الخلايا كاسرات العظم فخلال دقائق تقوم الخلايا بحسر عملياتها وتتضائل بالحجم وتتكمش تغصناتها الموجودة الحافة وهي المسؤولة عن امتصاص العظم والتي تلتصق من خلالها بسطح العظم [8] .
- ii. كذلك فان الكالسيومين يخفض بشكل سريع من مستوى الكالسيوم في مصل الدم من خلال تفعيل تشكل العظم، مما يدعم نتائج الدراسة حيث أن التأثير الأساسي للهرمون هو تثبيط امتصاص العظم بفعل كاسرات العظم والمساعدة في بناء عظم جديد من خلال تثبيط كالسيوم الدم في العظم ومنع سحب الكالسيوم من العظام وتثبيت كاسرات العظم التي تقوم بالارتشاف مما يفسر التشكل العظمي الحاصل [8,10,11] .
- iii. كذلك فقد أثبتت الدراسات أن الاعطاء الموضعي للكالسيومين يؤدي الى زيادة عدد الخلايا بانبات العظم، مما يدعم تشكل عظم جديد في مجموعة الكالسيومين [8,15] .
- iv. اي أن ما حدث في العظم السنخي في مجموعة الكالسيومين خلال الاعطاء المتقطع هو أن الكالسيومين قام بتثبيط عمل كاسرات العظم، وابقاف الامتصاص العظمي الحاصل وكذلك

عمل على زيادة عدد خلايا بانيات العظم, مما يفسر تشكيل عظم جديد وتعويض العظم السنخي المفقود [8,15] .

وبمقارنة نتائج هذه الدراسة مع الدراسات السابقة : تتفق نتائج هذه الدراسة مع دراسة (Chie Wada et ,al 2017) حيث تم اثبات أن الاعطاء المتقطع لمحلول الكالسيوم والكالسيوم يزيد نشاط مصورات العظم وتشكيل عظم جديد [16] , كذلك تتفق نتائج هذه الدراسة مع Srdjan ( 2013 ) من حيث أن الاعطاء المتقطع لمحلول الكالسيوم يعوض المعادن ويزيد قوة العظم السنخي [14] .

بينما تختلف مع دراسة (DAVID B . 1997) من حيث حدوث زيادة في ارتفاع العظم السنخي اضافة الى التحسن الواضح في الملى العظمي في جهة الكالسيوم, مع ذلك فان النتيجة النسيجية لدراسته أثبتت زيادة ملحوظة في عدد بانيات العظم في جهة الكالسيوم [15] . للأسف لم نستطع مناقشة النتائج مع دراسات أكثر بسبب ندرة الدراسات المجراة حول الاستخدام الموضوعي للكالسيوم في سياق علاج النسخ حول السنية .

### الخلاصة

أثبت الكالسيوم دوره في القدرة على تثبيط عمل كاسرات العظم وايقاف الامتصاص العظمي حول السني , والعمل على بناء عظم جديد .

### التوصيات

نوصي باستخدام الحقن الموضوعي لمحلول الكالسيوم والكالسيوم كعلاج داعم للمعالجة الميكانيكية المحافظة في سياق تدبير مرضى التهاب النسخ حول السنية لما له من أهمية في تحسين المشعرات السريرية والشعاعية والعمل على تشكيل عظم سنخي جديد .

## المقترحات

تقترح هذه الدراسة ما يلي :

- I. دراسة فعالية هرمون الكالسيوم كعلاج داعم للمعالجة حول السنينة الجراحية بعد التجريف المفتوح .
- II. نقترح اجراء المزيد من الأبحاث لتقييم فعالية الكالسيوم عند مرضى التهاب النسيج حول السنينة الجائحي .
- III. نقترح اجراء المزيد من الأبحاث حول تأثير هرمون الكالسيوم عند تطبيقه موضعيا ضمن الجيوب حول السنينة بعد المعالجة الميكانيكية المحافظة وذلك بأشكال صيدلانية عديدة مثل (الخيوط أو الشرائط أو الهلاميات ) .

## المراجع

1. PIHLSTROM, B.L.; MICHALOWICZ, B.S. *Periodontal diseases*. Lancet 2005, 366, 1809-1820.
2. PAGE, R.C. OFFENBACHER, S. SCHROEDER, H.E. SEYMOUR, G.J. KORNMAN, K.S. *Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions*, Periodontol 2000. 1997, 14, 216-248.
3. SCHWARTZ, Z. GOULTSCHIN, J. DEAN, D.D. BOYAN, B.D. *Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis*. Periodontol 2000, 1997, 14, 158-172.
4. BOYCE, B.F. *Advances in the regulation of osteoclasts and osteoclast functions*. J. Dent. Res. 2013, 92, 860-867.
5. TANAKA, S.; NAKAMURA, K.; TAKAHASI, N. *Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting the RANKL-RANK signaling system*. Immunol Rev. 2005, 208, 30-49.
6. WISE, G.E.; LUMPKIN, S.J.; HUANG, H.; ZHANG, Q. *Osteoprotegerin and osteoclast differentiation factor in tooth eruption*. J Dent Res. 2000, 79, 1937-1942.
7. LINDHE, J.A.; KARRING, T.H.; LANG NI. *Clinical periodontology and implant dentistry*. 4<sup>th</sup> Ed, Blackwell Munksgaard, United Kingdom, 2008, P 1480.
8. DAVID, G.; GARDNER, D.S. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. 10<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Education, China, 2018, P 873.
9. MARZIA, M.; CHIUSAROLI, R.; NEFF, L.; KIM, N.Y.; CHISHTI, A.H.; BARON, R. *Calpain is required for normal osteoclast function and is down-regulated by calcitonin*. J Biol Chem. 2006, 281, 9745-9754.
10. DE PAULA, F.J. ROSEN C.J. *Back to the future: revisiting parathyroid hormone and calcitonin control of bone remodeling*, Horm. Metab. Res. 2010, 42, 299-306.
11. WALLACH, S.; CARSTENS J.B.; JR, L.V. *Avioli, Calcitonin, osteoclasts, and bone turnover*, Calcif. Tissue Res. 1990, 47, 388-391.

12. GRANHOLM, S.; LUNDBERG, P.; LERNER, U.H. *Calcitonin inhibits osteoclast formation in mouse haematopoietic cells independently of transcriptional regulation by receptor activator of NF- $\kappa$ B and c-Fos*. J. Endocrinol. 2007, 195, 415–427.
13. ZAIDI, M.; MOONGA, B.S.; ABE, E. *Calcitonin and bone formation: a knockout full of surprises*. J. Clin. Invest. 2002, 110, 1769–1771.
14. SRDJAN POSTIC, D. *Effects of calcitonin and calcium medication in treatment of edentulous osteoporotic mandible*. Vojnosanit Pregl. 2013, 70(6): 576-579.
15. DAVID, B.; SHAMASH, D.D.S.; NABIL M.S.; BISSADA, F. *Stimulation of osteogenesis by topical application of calcitonin in periodontal osseous defects*.
16. WADA-MIHARA, CHIE; HIROYUKI, SETO; HIROFUMI, OHBA; KAKU, TOKUNAGA; JUN-ICHI, KIDO; TOSHIHIKO, NAGATA; KOJI, NARUISHI. *Local administration of calcitonin inhibits alveolar bone loss in an experimental periodontitis in rats*. 2017. Elsevier Masson SAS.