

مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 44 . العدد 7

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

. 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 (كتابية 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 |
|--------|--|--|
| 26-11 | الدكتور: حسام الدين عبد العال | التركيب الكيميائي للزيت الأساسي المستخلص بالتقطير المائي لنبات شيج العطارين <i>Artemisia Judaica</i> في منطقة القدموس- طرطوس - سوريا |
| 48-27 | د. سلام أبو حجر | تأثير تطبيق ليزر Er:YAG بعدة معايير على خشونة أقرص مادة الإينامك (دراسة استقصائية) |
| 70-49 | د.رهام الصفدي أ.د.أحمد المندلي | تحري تعبيرية ALDH1A1 في سرطان شاك الخليا الفموي المستحدث عند الهامستر في سياق المعالجة الشعاعية |
| 98-71 | د.هاني سليم د.أمين سويد كريستين أسعد | تحضير ومراقبة مضغوطات الأموكسيسيلين الطافية ومقارنتها مع المضغوطات التقليدية المسوقة محلياً |

التركيب الكيميائي للزيت الأساسي المستخلص بالنقطير المائي لنبات شيم العطارين Artemisia Judaica في منطقة القدموس - طرطوس - سوريا

الدكتور: حسام الدين عبد العال

دكتوراه في الكيمياء الفيزيائية، قسم الكيمياء التحليلية والغذائية

كلية الصيدلة، جامعة الأندلس للعلوم الطبية

الملخص Abstract:

تعد النباتات مصدراً أساسياً لصحة الانسان , وازداد الاهتمام بها في الوقت الحالي نظراً لاستخدامها بالطب البديل أو ما يصطلح عليه بالطب الموازي , وتم تخصيص هذه الدراسة لأحد النباتات التي تنمو في منطقة القدموس بريف طرطوس, وهو نبات شيم العطارين (البعيثران أو ألبعيثران) (*Artemisia Judaica*) وهو نبتة طبية ينتمي الى الفصيلة النجمية , لأوراقه رائحة عطرية قوية وطيبة , ينتشر في جميع أنحاء العالم في أصقاع معتدلة المناخ في التربة الجافة وشبه الجافة. تم استخلاص الزيوت الأساسية من الأجزاء الهوائية لنبات شيم العطارين بطريقة التقطير المائي hydrodistillation, وباستخدام جهاز من نوع كليفنجر Clevenger -type apparatus وقد تم تحديد التركيب الكيميائي لها باستخدام تقانة الكروماتوغرافيا الغازية المزودة بمطيافية الكتلة MC GC. التحليل أدى الى التعرف 43 مركب. يتميز الزيت العطري المستخلص من نبات شيم العطارين باحتوائه على نسبة عالية من التربينات الأوكسجينية بنسبة (68,7%) مع وجود المركبين الكافور Camphor بنسبة (16.1%) وأوكسيد الكاريوفيللين Caryophyllene Oxide بنسبة (5.91%), وأيضاً من التربينات (20.16%). واحتوى أيضاً على الأغوال والأحماض الدسمة والاسترات لكن بنسبة أقل وبلغت (6.49%).

الكلمات المفتاحية: شيم العطارين (البعيثران), التقطير البخاري, مضاد أكسدة, مضاد سرطان, مضاد حيوي, التربينات الأوكسجينية.

Chemical Composition of Hydrodistillation Essential Oil of *Artemisia Judaica* in Alkadmus region- Tartous – Syria

Husam El-den Abdel Aal, phd. physical Chemistry, Department of Analytical and Food Chemistry, Faculty of Pharmacy, Al-Andalus University for Medical Sciences.

Abstract;

Plants are a basic source of human health, and interest in them has increased at the present time due to their use in alternative medicine or what is termed as parallel medicine. This study was devoted to *Artemisia Judaica*, one of the plants that grow in the Alkadmous area in Tartous countryside. It is a medicinal plant belonging to the stellate family. Its leaves have a strong and pleasant aromatic smell. It is spread all over the world in temperate climates in dry and semi-dry soils. The essential oils were extracted from the aerial parts of the artemisia plant by water distillation method, By using a Clevenger-type apparatus, its chemical composition was determined using MC\GC mass spectrometry. The analysis led to the identification of 43 compounds. The essential oil extracted from the *Artemisia* plant is distinguished by its high content of oxygenated terpenes by (68.7%), with the presence of camphor compound (16.1%) and Caryophyllene Oxide (5.91%), as well as terpenes (20.16%). It also contained alcohols, fatty acids and esters, but at a lower percentage (6.49%).

Key words: *Artemisia judaica*, water distillation, antioxidant, anticancer, antimicrobial, oxygenated terpenes.

المقدمة Introduction :

تتكون الزيوت الأساسية من العديد من المواد العضوية المتطايرة، والتي قد تتضمن: الأغوال alcohols والسيتونات (الكتونات) cetones والإيترات ethers والألدهيدات aldehydes، وهذه المواد يتم انتاجها وتخزينها في قنوات افراز النبات، وغالباً ما تكون سائلة في درجة حرارة الغرفة. تعد هذه المواد على الغالب مسؤولة عن الرائحة العطرية للزيوت الأساسية، ويمكن استخلاصها باستخدام التقطير البخاري (الجرف ببخار الماء) نظراً لقبليتها للتطاير، على الرغم من وجود طرائق استخلاص أخرى.

تعرف الزيوت بحسب أفنور Afnor: بأنها المنتجات التي يتم الحصول عليها من المواد النباتية الخام الخضراء اما بالتقطير البخاري أو بعمليات العصر بعمليات ميكانيكية أو باستخدام التقطير الجاف. يتم فصل الزيوت الأساسية في وقت لاحق من الطور المائي، باستخدام الطرائق الفيزيائية في الحالتين الأولى والثانية. لا تعاني الزيوت الأساسية أي تغييرات هامة في تركيبها عند اخضاعها للمعالجة الفيزيائية (كإعادة التقطير مثلاً). يحدد هذا التعريف بوضوح الاختلافات بين الزيوت الأساسية الطبية والمواد العطرية الأخرى المستخدمة في الصيدلة وفي صناعة العطور المختلفة.

تتواجد الزيوت الأساسية على نطاق واسع في الطبيعة، حيث توجد في الصنوبريات (الصنوبر)، وفي myrtaceae (الكافور)، وفي rutaceae (الحمضيات)، على الرغم من أن غالبية النباتات التي تحتوي الزيوت الأساسية توجد في labiatae (النعناع، الخزامى، الزعتر)، وعائلة umbelliferous (اليانسون). ويمكن أن تكون موجودة في أجهزة مختلفة: الجذور، والريزوميس (الزنجبيل)، والخشب (القرفة)، والأوراق (الكافور)، والأجزاء المزهرة (عائلة labiatae).

يعتمد التركيب الكيميائي للزيوت الأساسية على مكان المنشأ، والبيئة التي تنمو فيها النبات (المناخات الحارة تكون عادة مساعدة على زيادة كمية الزيوت الأساسية)، وأوقات الحصاد، وطرائق وأساليب الاستخراج، الخ... تكون مهمة أيضاً.

من بين الخصائص العلاجية الرئيسية للزيوت الأساسية تظهر خواصها المطهرة (فقد أضيفت كمكبات للمواد الغذائية ليس فقط للنكهة ولكن للمساعدة في الحفاظ عليها وعلى

التركيب الكيميائي للزيت الأساسي المستخلص بالتقطير المائي لنبات شايح العطارين *Artemisia*
في منطقة القدموس- طرطوس - سوريا

مدى سنوات طويلة) ومن خصائصها الأخرى: تستخدم كمضادات تشنج ومقشعة ومضادات السرطان وغيرها [10,16,19].

ينبغي أن نضع في اعتبارنا أن بعض الزيوت الأساسية لاسيما عند استخدامها في جرعات عالية قد تكون سامة للجهاز العصبي المركزي بشكل خاص. كما أن البعض الآخر مثل العرعر يسبب الإجهاد، وقد يسبب البعض الآخر مشاكل للجلد كالطفح الجلدي أو الحساسية بالإضافة الى وجود الخواص العلاجية.

ينتمي نبات الشايح *Artemisia* إلى عائلة الأستراسيا *Asteraceae*، وهو جنس كبير ومتنوع يحتوي على حوالي 500 نوع سنوي، كل سنتين، وشجيرات [9,35]. أعضاء هذا الجنس ذو رائحة عطرية قوية، ومعروف جيداً بطعمهم المر الذي يعزى أساساً إلى وجود التربينات ولاكتونات السيسكوتربين، والأهم من ذلك أنهم معروفون بقيمهم الغذائية والطبية [1,13]. كشفت دراسات كيميائية نباتية سابقة أجريت على أنواع مختلفة من الشايح *Artemisia* عن وجود التربينات والفلافونويدات والفينولات والقلويدات [13]. كشفت الدراسات السابقة المقامة على شايح العطارين *Artemisia Judaica* وذلك لتحديد مكونات الزيوت الأساسية، عن وجود أشكال مختلفة من التربينات بالإضافة إلى فينيل بروبانويد [21,32].

تحتوي الأجزاء الهوائية الطازجة لبعض أنواع الشايح *Artemisia sieberi* على مستويات عالية من تركيز التربينات الأوكسجينية الأحادية oxygenated monoterpenes (OM) (39.3%).

يعتبر شايح العطارين *Artemisia Judaica*، المعروف أيضاً باسم البعيثران *Beithran*، من أشهر النباتات الطبية التي يصفها المعالجون التقليديون لعلاج العديد من الأمراض [23]، بما في ذلك التهاب الكبد والسرطان والملاريا واضطرابات الجهاز الهضمي واضطرابات الجلد والالتهابات التي تنتج عن طريق الالتهابات الفطرية أو البكتيرية أو الفيروسية [8,15]، أو لتخفيف بعض الأعراض مثل السعال [31]، وتسكين الألم [26]. يستخدم النبات بشكله الطازج خلال فصل الربيع وفي شكله الجاف خلال مواسم أخرى من العام. أظهرت الدراسات السابقة أن الزيت العطري الذي تم الحصول عليه من الأجزاء الهوائية الطازجة من شايح العطارين *Artemisia Judaica* يحتوي على مستويات عالية

من التربينات الأوكسجينية الأحادية (OM) oxygenated monoterpenes (OM) 68.7% () ويظهر أنشطة فعالة مضادة للبكتيريا والفطريات. [25]

تمتلك عشبة شيح العطارين أو البعيثران خصائص مضادة للأكسدة وذلك بحسب إحدى الدراسات التي نشرت في مجلة Functional Foods in Health and Disease عام 2013 [20,33]. ومن الجدير بالذكر أن مضادات الأكسدة تقلل من تلف خلايا الجسم الناجم عن الجذور الحرة؛ وهي جزيئات غير مستقرة ينتجها الجسم كردة فعل للعديد من العوامل البيئية وبعض الضغوطات الأخرى [24,34]. أشارت دراسة أجريت على الفئران ونشرت في مجلة Egyptian Pharmaceutical Journal عام 2014 إلى أن تناول مستخلص هذه العشبة قد يساعد على تحسين وظائف الكلى [14]. أظهرت إحدى الدراسات التي نشرت في مجلة Journal of Medicine and Medical Sciences عام 2009 أن مركبات الفلافونويد الموجودة في مستخلص هذه العشبة تقلل من مستويات السكر في الدم لدى المصابين بمرض السكري، كما لوحظ في الدراسة انخفاض في مستويات الدهون الثلاثية [29]. كما أشارت إحدى الدراسات المخبرية أن مستخلص هذه العشبة قد يساهم في التخفيف من تضخم البروستات عند الرجال، وتثبيط انتشار الخلايا فيها، مما يساعد على تحسين حالة المصابين بتضخم البروستات [27]. أظهرت إحدى الدراسات التي نشرت في مجلة Journal of Ethnopharmacology عام 2007 إلى أن عشبة شيح العطارين أو البعيثران تمتلك خصائص مضادة للالتهابات، حيث وجدت الدراسة أن الزيت العطري لهذه العشبة يساهم في تثبيط إنتاج أكسيد النترريك [22]، الذي يعتبر أحد العوامل المسببة للالتهابات [17]. كما تبين أن المستخلص الكحولي لهذه العشبة قلل من الالتهابات الجلدية لدى الفئران [18]. أشارت دراسة مخبرية في مجلة Archives of Biological Sciences عام 2015 أن زيت عشبة شيح العطارين أو البعيثران يمتلك نشاطاً مضاداً للبكتيريا والفطريات [28].

قد تكون لعشبة شيح العطارين أو البعيثران أضرار عند تناولها، إلا أنه لا يوجد أبحاث أو دراسات إلى الآن حول أضرارها.

الوصف المورفولوجي للنباتة : Morphological description of plant

النباتات التابعة لجنس *Artemisia* هي عبارة عن شجيرات مستديمة الخضرة , عطرية دائمة النمو, يصل ارتفاع شجيراتهما من 30 الى 150 سم, فروعها متعددة كثيفة الأوبار تنتهي برؤوس زهرية خضراء مصفرة اللون أو بيضاء مخضرة. أشهر أنواعه الأفسنتين , القيصوم , الشويلاء و البعثران وجميعها من النباتات التي لها خصائص طبية.

1- الأوراق: لأوراقه رائحة عطرية قوية وطيبة , يتراوح طول الأوراق بين 5-20 سنتيمتر وهي خضراء داكنة , ريشية الشكل مع تشعر كثيف باللون الأبيض على الجانب السفلي.

2- الساق: منتصب على شكل أخدود وغالباً ما يكون بها قليل من اللون الأحمر الأرجواني.

3- الأزهار: صغيرة الى حد ما (بطول 5 ملم) متناظرة شعاعياً مع العديد من البتلات الصفراء أو الحمراء الداكنة . رأس الزهرة ضيق ومتعدد وخصب , تزهر من منتصف الصيف الى أوائل الخريف .

التصنيف Classification:

يصنف نبات شايح العطارين وفق الجدول الآتي:

TABLE(1): CLASSIFICATION OF ARTEMISIA JUDAICA

| الاسم العلمي | شايح العطارين | <i>Artemisia Judaica</i> |
|--------------|---------------|--------------------------|
| المملكة | النباتات | Plantae |
| الشعبة | نباتات وعائية | Magnoliophta |
| الصف | ثنائية الفلقة | Magnoliopsida |
| الرتبة | نجميات | Asterales |
| الفصيلة | النجمية | Asteraceae |
| الجنس | شايح | <i>Artemisia</i> |

القسم العملي Practical part:

استخلاص وفصل الزيت الأساسي Extraction and isolation of the essential oil

تم جمع الأجزاء الهوائية من نبات شيح العطارين Artemisia Judaica في شهر تموز من منطقة القدموس بريف طرطوس. تم طحن النبات بعد تجفيفه في الظل إلى مسحوق ناعم . تم وزن 250 غرام من الأجزاء الهوائية للعينة النباتية المجففة في حوالة سعة 5 ليتر، وأضيف لها 2 ليتر من الماء المقطر، تمت عملية استخلاص الزيت الأساسي للنبات بطريقة التقطير المائي hydro distillation باستخدام جهاز من نوع كليفنجر Clevenger – type apparatus. استمر الاستخلاص لمدة 4 ساعات. بعد التبريد جمع الزيت الأساسي باستخدام سيرينج وتم تجفيفه بإضافة كبريتات الصوديوم لإزالة الماء من الزيت، جمع الزيت بعد المزج الجيد وفصل بالإبانة، نقلت العينة الى زجاجة صغيرة بلون بني وأضيف إليها مذيب n_hexane وتم اغلاقها بإحكام وحفظت في البراد بدرجة C° 4 لوقت التحليل [2,5].

تم تحليل الزيت بواسطة جهاز الكروماتوغرافيا الغازية المزود بمطياف الكتلة (GC/MS) نموذج Agilent_7890A gas chromatograph, واستخدم في التحليل على الجهاز عمود شعري من النوع HP-5MS 5% Phenyl Methyl Silox أبعاده: 30 m . 0.25 µm . 25 µm. الغاز الحامل هو الهيليوم He وبسرعة تدفق 1ml/min, ونسبة تقسيم (50:1). وضبطت درجة حرارة الحاقن والكاشف على الترتيب 250 C° , 280 °. C.

بعدها تم التعرف على مكونات الزيت العطري المستخلص من الأجزاء الهوائية لنبات شيح العطارين بمقارنة أطياف الكتلة الناتجة لكل قمة من الكروماتوغرام GC/MS مع أطياف الكتلة الموجودة في المكتبات المتوفرة في حاسوب الجهاز Wiley و NIST [3,30].

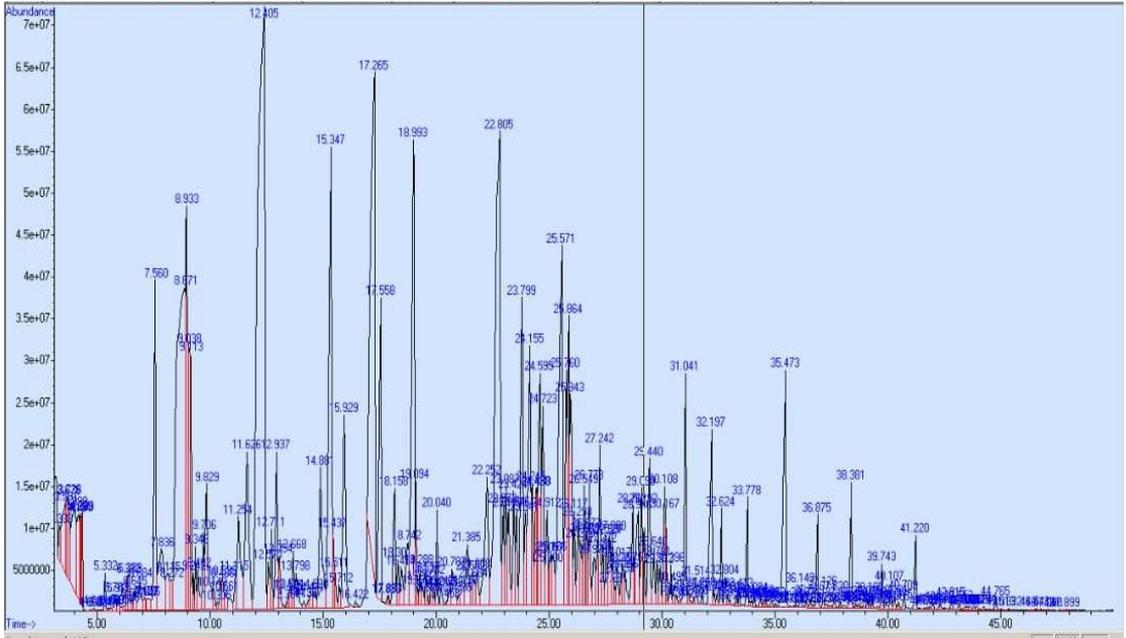
النتائج والمناقشة Results and discussion:

التحليل أدى الى التعرف على 43 مركب. تميز الزيت العطري المستخلص من نبات شيح العطارين أو البعيثران Artemisia Judaica باحتوائه على نسبة عالية من

التركيب الكيميائي للزيت الأساسي المستخلص بالتقطير المائي لنبات شيح العطارين *Artemisia*
في منطقة القدموس- طرطوس - سوريا

التربينات الأوكسجينية oxygenated monoterpenes (30.67%) مع وجود المركبين الكافور Camphor بنسبة (10.96%) وأوكسيد الكاروفيللين Caryophyllene Oxide بنسبة (5.91%)، وأيضاً من التربينات (20.16%). واحتوى أيضاً على الأغوال والأحماض الدسمة والاسترات لكن بنسبة أقل وبلغت (6.49%). يوضح الكروماتوغرام التالي المكونات الأساسية للزيت الأساسي التي تم التعرف عليها بنتيجة التحليل على جهاز الـ GC/MS .

GC/MS CHROMATOGRAM OF THE ESSENTIAL OIL
EXTRACTED FROM ARTEMISIA JUDAICA



ويبين الجدول التالي التركيب الكيميائي للزيت الأساسي المستخلص من نبات شيح العطارين أو البعيثران *Artemisia judaica*:

TABLE(2): THE MAIN CHEMICAL GROUPS IN THE ESSENTIAL OIL EXTRACTED FROM ARTEMISIA JUDAICA

| PK | Rt | Area Pct% | Name |
|----|--------|--------------|--|
| 1 | 5.330 | 0.11 | Camphene |
| 2 | 6.886 | 0.19 | D-Limonene |
| 3 | 7.561 | 1.41 | Eucalyptol |
| 4 | 9.461 | 0.20 | Terpineol, cis-.beta.- |
| 5 | 12.402 | 10.96 | Bicyclo[2.2.1]heptan-2-one, trimethyl-, (1R)- |
| 6 | 14.474 | 0.10 | 1,5,5-Trimethyl-6-methylene-cyclohexene |
| 7 | 15.349 | 3.27 | alpha.-Cubebene |
| 8 | 15.435 | 0.23 | 2-Methyl-5-(fur-3-yl)-pent-1-en-3-Ol |
| 9 | 15.927 | 1.45 | 8-Isopropenyl-1,5-dimethyl-cyclodeca- 1,5-diene |
| 10 | 17.266 | 5.41 | Caryophyllene |
| 11 | 17.558 | 1.72 | 1,6,10-Dodecatriene, 7,11-dimethyl-3- methylene-, (Z)- |
| 12 | 18.158 | 0.64 | alpha.-Caryophyllene |
| 13 | 18.302 | 0.21 | Eugenol |
| 14 | 18.456 | 0.24 | Butanoic acid, 2-methyl-, phenylmethyl ester |
| 15 | 18.742 | 0.48 | 1H-Cycloprop[e]azulene, decahydro-1,1,7- trimethyl-4-methylene-, [1aR- (1a.alpha.,4a.beta.,7.alpha.,7a.b |

التركيب الكيميائي للزيت الأساسي المستخلص بالتقطير المائي لنبات شبح العطارين *Artemisia*
 Judaica في منطقة القدموس- طرطوس - سوريا

| | | | |
|----|--------|------|---|
| | | | eta.,7b.alpha.)]- |
| 16 | 18.994 | 3.49 | 1,6-Cyclodecadiene, 1-methyl-5-methylene-8-(1-methylethyl)-, [s-(E,E)]- |
| 17 | 19.091 | 0.41 | Naphthalene, 1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-1,8a-dimethyl-7-(1-methylethenyl)-, [1S-(1.alpha.,7.alpha.,8a.alpha.)]- |
| 19 | 19.383 | 0.10 | 1,6-Cyclodecadiene, 1-methyl-5-methylene-8-(1-methylethyl)-, [s-(E,E)]- |
| 20 | 19.537 | 0.10 | Bicyclogermacrene |
| 21 | 22.250 | 1.21 | 6-Isopropenyl-4,8a-dimethyl-1,2,3,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalen-2-Ol |
| 22 | 22.805 | 5.91 | Caryophyllene oxide |
| 23 | 23.549 | 0.39 | Tetradecanal |
| 24 | 23.943 | 0.41 | 1-Methylene-2b-hydroxymethyl-3,3-dimethyl-4b-(3-methylbut-2-enyl)-cyclohexane |
| 25 | 24.155 | 1.69 | 10,10-Dimethyl-2,6-dimethylenebicyclo[7.2.0]undecan-5.beta.-ol |
| 26 | 24.418 | 0.44 | .beta.-Humulene |
| 27 | 24.596 | 1.54 | Eudesma-4(14),11-diene |
| 28 | 24.722 | 1.00 | Cycloheptane, 4-methylene-1-methyl-2-(2-methyl-1-propen-1-yl)-1-vinyl- |
| 29 | 25.574 | 3.38 | Ledene oxide-(II) |
| 30 | 25.866 | 1.09 | 2-Pentadecanone, 6,10,14- |

| | | | |
|----|--------|------|---|
| | | | trimethyl |
| 31 | 24.547 | 0.46 | Benzenepropanoic acid, hexyl ester |
| 32 | 27.125 | 0.19 | Isolongifolene, 9,10-dehydro- |
| 33 | 27.245 | 0.77 | Ethanone, 1-[1,1'-biphenyl]-4-yl- |
| 34 | 27.371 | 0.23 | 2(1H)Naphthalenone, 3,5,6,7,8,8a-hexahydro-4,8a-dimethyl-6-(1-methylethenyl)- |
| 35 | 28.195 | 0.10 | Bicyclo[5.1.0]octane, 8-(1-methylethylidene)- |
| 36 | 28.704 | 0.43 | Hexadecane |
| 37 | 28.944 | 0.66 | Tridecanoic acid |
| 38 | 29.442 | 0.74 | 4-Phenylbenzhydrazide |
| 39 | 30.398 | 0.14 | Nonadecane |
| 40 | 32.194 | 0.96 | Heneicosane |
| 41 | 32.807 | 0.31 | 8-Hexadecyne |
| 42 | 33.779 | 0.38 | Docosane |
| 43 | 36.875 | 0.83 | Octacosane |

ويبين الجدول التالي المجموعات الرئيسية للزيت الأساسي المستخلص من نبات شيح العطارين أو البعيثران *Artemisia Judaica*:

TABLE(3): THE MAIN CHEMICAL GROUPS IN THE ESSENTIAL OIL EXTRACTED FROM ARTEMISIA JUDAICA

| Chemical group | Area % |
|----------------|--------|
| Terpens | 20.16 |

التركيب الكيميائي للزيت الأساسي المستخلص بالتقطير المائي لنبات شيح العطارين *Artemisia Judaica* في منطقة القدموس- طرطوس - سوريا

| | |
|-------------------------------------|-------|
| Oxygenated terpens | 30.67 |
| Alcohols, carboxylic Acids & Esters | 6.49 |

تم التعبير عن تركيز الزيت الأساسي بعدد الملي لترات التي تم الحصول عليها من الزيت الأساسي بالنسبة للوزن الجاف، والتي بلغت 1مل/100غرام من الوزن الجاف، وقد تم تحديد الوزن الجاف للمادة المحللة بأخذ وزن معين من المادة النباتية وتجفيفها لمدة 24 ساعة في فرن عند الدرجة 105 م.

بمقارنة النتائج التي حصلنا عليها مع عينات أخرى لاحظنا وجود تشابه في بعض المكونات واختلاف في البعض الآخر، يعزى الاختلاف لأسباب عديدة منها مصدر النبات، طريقة وشروط عملية الاستخلاص.

أظهر الزيت العطري المستخلص من البعيثران *Artemisia Judaica* الموجود في صحراء الأردن الجنوبية مستويات تركيز عالية التربينات الأوكسجينية (OM) بلغت (68.7)%. كانت المكونات الرئيسية هي البيبيريتون piperitone (30.4)٪، الكافور (16.1)٪، وسينامات الإيثيل E-ethyl cinnamate (11.0)٪ [25].

احتوى الزيت العطري الذي تم الحصول عليه من البعيثران المصرية *Artemisia Judaica* على نسبة عالية من كل من البيبيريتون (45.0)٪ piperitone، وسينامات الإيثيل (20.8) E-ethyl cinnamate، و3 إيثيل- فينيل بروبيونات ethyl-3-phenyl propionate (11.0)٪ [6].

يحتوي الزيت المستخرج من نبات البعيثران *Artemisia Judaica* الذي ينمو في البرية في المملكة العربية السعودية على بيتا ايوديسمول β -eudesmol وحمض هكساديكانويك hexadecanoic acid وسباتولينول spathulenol والكارفاكرول carvacrol والثيمول thymol كمكونات رئيسية [11].

احتوت تركيبة الزيت العطري للبعيثران *Artemisia Judaica* من الجزائر بشكل أساسي على البيبيريتون [7,12].

:References المراجع

- 1- Abad, M. J.; Bedoya, L. M.; Apaza, L.; Bermejo, P. The *Artemisia* L. Genus: A Review of Bioactive Essential Oils. *Molecules*. 2012, 17, 2542–2566. DOI: 10.3390/molecules17032542.
- 2- Abu-Orabi, S. T.; Al-Qudah, M. A.; Saleh, N. R.; Bataineh, T. T.; Obeidat, S. M.; Al-Sheraideh, M. S.; Al-Jaber, H. I.; Tashtoush, H. I.; Lahham, J. N. Antioxidant Activity of Crude Extracts and Essential Oils from Flower Buds and Leaves of *Cistus Creticus* and *Cistus Salviifolius*. *Arab. J. Chem.* 2020, 13(7), 6256–6266. DOI: 10.1016/j.arabjc.2020.05.043.
- 3- Adams, R. P. Identification of Essential Oil Components by Gas Chromatography/mass Spectrometry. Allured publishing corporation: Carol Stream, IL, 2007, Vol. 456.
- 4- Al-Eisawi, D. M. List of Jordan Vascular Plants. *Mitteilungen der Botanischen Staatssammlung München*. 1982, 18, 79–182.
- 5- Al-Qudah, M. A.; Allahham, F. E.; Obeidat, S. M.; Al-Jaber, H. I.; Lahham, J. N.; Abu Orabi, S. T. In Vitro Antioxidant Activities, Total Phenolics and Total Flavonoids of the Different Extracts of *Capparis Spinosa* L. And *Capparis Decidua* Edgew (Forssk.) From Jordan. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2020, 12(3), 1226–1236.
- 6- Al-Wahaibi, L. H. N.; Mahmood, A.; Khan, M.; Alkathlan, H. Z. Comparative Study on the Essential Oils of *Artemisia Judaica* and *A. Herba-alba* from Saudi Arabia. *Arab. J. Chem.* 2020, 13(1), 2053–2065. DOI: 10.1016/j.arabjc.2018.03.004.
- 7- Amorati, R.; Foti, M. C.; Valgimigli, L. Antioxidant Activity of Essential Oils. *J. Agric. Food Chem.* 2013, 61(46), 10835–10847. DOI: 10.1021/jf403496k.
- 8- Batanouny, K. H.; Aboutabl, E.; Shabana, M.; Soliman, F. *Wild Medicinal Plants in Egypt*; Academy of Scientific Research and Technology: Egypt, 1999; pp .
- 9- Bora KS, Sharma A (2011). The genus *Artemisia*: A comprehensive review. *Pharmaceutical Biology* 49(1):101-109.
- 10- Dall'Acqua S (2014). Natural products as antimutagenic agents. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 14(20):2272-2285

- 11- Farah, R.; El Ouassis Dahmane, H. M.; Rym, E.; Amira, S.; El Houda, H. N.; Selma, B. A.; Nadia, F. Chemical Composition and Biological Effects of Essential Oil of *Artemisia judaica* an Endemic Plant from Central Sahara of Algeria Hoggar. *Int. J. Biosci.* 2017, 10(1), 16–23.
- 12- Hellali, N.; Mahammed, M.; Masrouk, H. Physico-Chemical Study and Evaluation of Antimicrobial and Antioxidant Activities of *Artemisia judaica* L. Essential Oil, Growing in Illizi, Algeria. *Asian J. Chem.* 2017, 29 (1), 181–186. DOI: 10.14233/ajchem.2017.20200.
- 13- Houicher, A.; Hechachna, H.; Özogul, F. In Vitro Determination of the Antifungal Activity of *Artemisia campestris* Essential Oil from Algeria. *Int. J. Food Prop.* 2016, 19(8), 1749–1756. DOI: 10.1080/10942912.2015.1107734.
- 14- Howaida Abd-Alla, Hanan Aly, Nagwa Shalaby And Others (2014), "Hunting for renal protective phytoconstituents in *Artemisia judaica* L. and *Chrysanthemum coronarium* L. (Asteraceae)", *Egyptian Pharmaceutical Journal*, Issue 1, Folder 13, Page 46-57. Edited.
- 15- Hudaib, M. M.; Aburjai, T. A. Composition of the Essential Oil from *Artemisia herba-alba* Grown in Jordan. *J. Essent. Oil Res.* 2006, 18, 301–304. DOI: 10.1080/10412905.2006.9699096.
- 16- Iqbal J, Abbasi BA, Mahmood T, Kanwal S, Ali B, Shah SA, Khalil AT (2017). Plant-derived anticancer agents: A green anticancer approach. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 7(12):11291150.
- 17- J Sharma , A Al-Omran And S Parvathy (12-2007), "Role of Nitric Oxide in Inflammatory Diseases", *Inflammopharmacology*, Issue 6, Folder 15, Page 252-259. Edited.
- 18- Khalid al-Shurafa, Khalid Khulayfat And Muhammad al-Laymun (2015), "Effect of *Artemisia judaica* ethanolic extract on skin inflammation and hematological and biochemical characteristics of blood in rats", www.search.emarefa.net, Retrieved 3-5-2020. Edited
- 19- Khazir J, Mir BA, Pilcher L, Riley DL (2014). Role of plants in anticancer drug discovery. *Phytochemistry Letters* 7:173-181.

- 20- Kourounakis, A. P.; Galanakis, D.; Tsiakirzis, K. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel Derivatives of Anti – inflammatory Drugs with Increased Antioxidant and Anti-inflammatory Activities. *Drug Res.* 1999, 47 (1), 9–16. DOI: 10.1002 / (SICI) 1098-2299 (199905) 47:1<9: AID-DDR2>3.0.CO ; 2-9.
- 21- Lopes-Lutz, D.; Alviano, D. S.; Alviano, C. S.; Kolodziejczyk, P. P. Screening of Chemical Composition, Antimicrobial and Antioxidant Activities of Artemisia Essential Oils. *Phytochemistry.* 2008, 69, 1732–1738. DOI: 10.1016/j.phytochem.2008.02.014.
- 22- M Abu-Darwish, C Cabral, M Gonçalves And Others (15-9-2016), "Chemical Composition and Biological Activities of Artemisia Judaica Essential Oil From Southern Desert of Jordan", *Journal of Ethnopharmacology*, Folder 15, Page 161-168-191. Edited.
- 23- Mahboubi M (2017). Artemisia sieberi Besser essential oil and treatment of fungal infections. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 89:1422-1430.
- 24- 2.....Megan Ware (29-5-2018), "How can antioxidants benefit our health?" [www.medical news today.com](http://www.medicalnews.com), Retrieved 11-4-2020. Edited.
- 25- Mohammad Abu Darwish, Célia Cabral, Maria Gonçalves And Others (15-9-2016), "Chemical Composition and Biological Activities of Artemisia Judaica Essential Oil From Southern Desert of Jordan", *Journal of ethnopharmacology*, Folder 191, Page 161-168. Edited.
- 26- Morshedi A, Dashti-R M, Dehghan-H M, Bagherinasab M, Salami A (2011). The effect of artemisia sieberi besser on inflammatory and neurogenic pain in mice. *Journal of Medicinal Plants* 4(40):48-57.
- 27- Mu'ath Migdady (2018), Effects of extract and essential oil of Artemisia judaica L. on the Testosterone Induced Benign Prostatic Hyperplasia in Rats. , Jordan: Yarmouk University, Page 38. Edited.

- 28- Peđa Janačković, Jelica Novaković , Marina Soković And Others. (2015), "Composition and antimicrobial activity of essential oils of *Artemisia judaica*, *A. herba-alba* and *A. arborescens* from Libya", Archives of Biological Sciences, Issue 2, Folder 67, Page 455-466. Edited.
- 29- Salwa Nofal, Sawsan Mahmoud, Amer Ramadan And Others (2009), "Anti-Diabetic Effect of *Artemisia judaica* Extracts ", Journal of Medicine and Medical Sciences, Issue 1, Folder 4, Page 42-48. Edited.
- 30- Shibamoto, T. Retention Indices in Essential Oil Analysis. In Capillary Gas Chromatography in Essential Oil Analysis; Sandra, P., Bicchi, C., Eds.; Huethig-Verlag: New York, USA, 1987; pp 259–274.
- 31- Tan RX, Zheng W, Tang H (1998). Biologically active substances from the genus *Artemisia*. *Planta Medica* 64(04):295-302.
- 32- Wang, Q.; Pa, B.; Gong, J.; Bao, W.; Hao, J.; Xu, Y. Phenylpropanoids, flavonoids, and terpenoids from *Artemisia ordosica* Krasch. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 2019, 57(6), 326-330. <https://doi.org/10.1002/mrc.4846>.
- 33- William Chey (9-2013), "The Potential Anti *Helicobacter pylori* and antioxidant effects of *Artemisia Judaica*", Dimensions, Issue 9, Folder 3, Page 332-340. Edited.
- 34- Yasser El-Amier, Abd El-Nasser Al Borki And Shrouk Elagami (2019), "Potential of wild plant *Artemisia judaica* L. as sustainable source of antioxidant and antimicrobial compounds", Journal of Experimental Sciences, Folder 10, Page 4-8. Edited.
- 35- Yu-Chang, S.; Chen-Lung, H. Composition and Two Activities of the Leaf Essential Oil of *Litsea Acuminata* (Blume) Kurata from Taiwan. *Rec. Nat. Prod.* 2013, 7(1), 27–34.

تأثير تطبيق ليزر Er:YAG بعدة معايير على خشونة أقرص مادة الإينامك (دراسة استقصائية)

الباحثة : د. سلام أبو حجر

حاصلة على ماجستير في تعويضات الأسنان الثابت

كلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

الملخص

الهدف: حيث تظهر مادة جديدة، من الضروري إجراء دراسة لاستخدام المعايير المثلى لليزر، لذلك كان الهدف من دراستنا تقييم كفاءة تخشين أقرص مادة الإينامك بعدة معايير (وخصوصا الطاقة) لليزر Er:YAG .

المواد والطرائق: اشتملت الدراسة على 5 مجموعات تجريبية ($n = 8$) ، بما في ذلك المجموعة A ، المجموعة غير المعالجة (المجموعة الشاهدة)؛ تم قياس خشونة السطح لهذه المجموعة باستخدام جهاز اختبار خشونة السطح (profilometer) ، ثم تم تقسيم العدد الإجمالي ل 32 قرص إينامك بشكل عشوائي إلى 4 مجموعات وفقاً للمعالجة التي أجريت، المجموعة B المخرشة بحمض فلور الماء (HF) ؛ المجموعة C ، D ، E المعالجة بليزر Er:YAG وذلك بثلاث طاقات على الترتيب (150 ، 250 ، 400 مللي جول)؛ وتم قياس الخشونة بنفس الطريقة المطبقة على المجموعة الشاهدة. تم جمع البيانات بوحدة الميكرون (μm) وتحليلها باستخدام One way ANOVA والاختبارات المقارنة اللاحقة له ($a = 0.05$).

النتائج: أدت جميع المعالجات إلى تحسين خشونة السطح حيث لوحظ وجود فرق ذو دلالة احصائية بين المجموعة A وجميع المجموعات الأخرى $p < 0.05$ ، وكانت أعلى قيمة متوسط للخشونة في المجموعة B و E، تليها المجموعة C و D. الاختبار اللاحق. أظهر أنه لا يوجد فرق إحصائي موجود بين المجموعتين B و E.

الاستنتاجات: فيما يتعلق بتخشين السطح، يمكننا التوصل إلى استنتاج مفاده أن معالجة السطح لمادة الإينامك بليزر Er:YAG بطاقة 400 واط يمكن أن يكون طريقة معالجة بديلة لحمض فلور الماء.

الكلمات الرئيسية: Er:YAG؛ المعايير المثلى؛ خشونة؛ إينامك.

Effect of applying Er:YAG laser with different (pilot study) settings on Enamic roughness

Salam Abu Hajar

Master's Degree in fixed prosthodontics department
Faculty of dentistry - Damascus University.

Abstract

Goal: Where every new material appears, it is necessary to conduct a study for the use of the optimal criteria of the laser, that's why the goal of our study was to determine the efficiency of roughening Enamic surface (PICN) by using various parameters of Er:YAG laser, energy in particular.

Materials and methods: The study included 5 experimental Groups (n=8), including group A, untreated group (control); surface roughness of this group was measured with surface roughness tester (profilometer), then a total number of 32 Enamic discs were randomly divided into 4 groups according to the treatment conducted, group B, hydrofluoric acid-etched (HF); group C, D, E in order (150, 250, 400 mJ Er:YAG laser-irritated); and roughness was measured by the same method applied to control group. Data were collected in microns (μm) and analyzed using one-way ANOVA and post hoc comparison tests ($\alpha=0.05$).

Results: All of the treatments improved surface roughness because a significant difference was observed between group A and all other groups $p<.05$, the highest mean roughness value was in group B and E, followed by group C and D. The post hoc test showed there was no statistical difference found between groups B and E.

Conclusions: In terms of surface roughening, we can make a conclusion that irritating Enamic surface with 400w Er:YAG can be an alternative pre-treatment method to hydrofluoric acid.

Keywords: Er:YAG; optimum criteria; roughness; enamic.

المقدمة:

يلقى الخزف المهجن بالبوليمر Polymer-Infiltred with Ceramic network (PICN) في السنوات الأخيرة شعبية كبيرة بين أخصائيي التعويضات السنية نظراً لخصائصه الميكانيكية والجمالية المواتية مقارنة بالخزف الفلدسباري مع معدل نجاح مقبول مثل نجاح خزف الزركونيا وخزف ثنائي سيليكات الليثيوم [1, 2]، ولعل السلوك الميكانيكي القريب من مينا الإنسان هو ما يجعل هذه المادة جديرة بالاهتمام [2-4]. تتكون هذه المادة من بنية شبكية خزفية متسللة بشبكة البوليمر، مما يجعل هذه المادة لها جوانب إيجابية لهذين المكونين [5].

الشركة المصنعة (Germany, Vita Zahnfabric) لهذه المادة جعلتها مشابهة لسلوك الأسنان الطبيعي [6].

يعتبر الصاق PICN مع الأسنان جانباً مهماً للدراسة، حيث يختلف سلوك البوليمر عن سلوك الخزف، لذلك علينا أن نجد طرقاً لزيادة الصاق هذه المادة ببنية السن خاصة في التعويضات التي يعتمد نجاحها بشكل كامل على الالتصاق مثل الوجوه الخزفية والترميمات الجزئية [7, 8]. تتمثل إحدى الطرق الرئيسية في زيادة الصاق هذه المادة تخشين السطح الداخلي لمادة الإينامك.

تم اقتراح العديد من العلاجات لزيادة خشونة السطح بما في ذلك: السحل الهواء بأكسيد الألومنيوم، والتخريش بحمض فلور الماء، وتطبيق الليزر الصلب مثل Er: Cr: YSGG و Er:YAG [9, 10].

وضعت معظم الدراسات HF المعيار الذهبي لتخريش أقرص الإينامك، حيث توصي الشركة المصنعة بفترة تخريش 60 ثانية، فقد أظهرت أن هذه المعالجة تزيد من طاقة السطح، مما يجعل الرابطة الميكانيكية أعلى [9, 11, 12].

يعد ليزر Er:YAG من عائلة الليزر الصلبة والتي تعتبر أكثر فعالية في المعالجة المسبقة للأسطح الصلبة من الليزر الرخو مثل Diode. تم استخدام ليزر Er:YAG على نطاق واسع في طب الأسنان خاصة في عدة أنواع من الترميمات مثل الزركونيا وثنائي سيليكات الليثيوم وأوتاد الألياف. [13, 14]

في الأدب الطبي، هناك القليل من الدراسات حول معالجة سطوح PICN باستخدام ليزر Er:YAG، وحتى إن نتائجها تعد متضاربة، ومعظم الدراسات تعد عامة غالبًا وتقارن هذا النوع من الليزر بأنواع أخرى دون مناقشة أفضل البارامترات التي يجب استخدامها. حيث تظهر مادة جديدة، من الضروري إجراء دراسة لاستخدام المعايير المثلى لليزر، حيث لا يمكن تطبيق المعايير المستخدمة على مادة ثنائي سيليكات الليثيوم "على سبيل المثال"، على هذا النوع من الترميم.

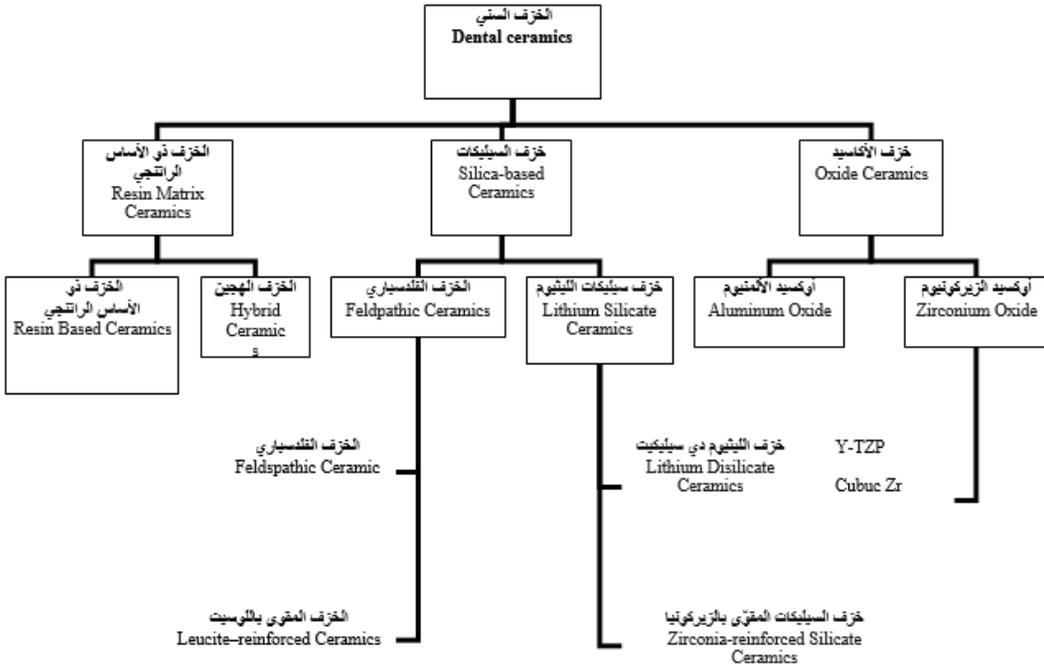
لذلك، كان الهدف من دراستنا الاستقصائية هو البحث عن المعيار الأمثل لتخشين أقرص PICN.

صُممت هذه الدراسة بحيث تكون نواة لأبحاث سريرية ومخبرية لاحقة تدرس تأثير هذه المعايير على قوة ارتباط ترميم الإينامك بالأسنان، والتأكد من أن الخشونة الناتجة عن هذا العلاج غير مؤذية لهيكل المادة

المراجعة النظرية:

تصنيف الخزف السني تبعاً للتركيب والبنية المجهرية:

مع ظهور أنواع مطوّرة حديثة من الخزف السني التي تحوي تراكيب ومكونات جديدة novel formulations and compositions خارجة عن التصنيف الموجود للخزف السني، وبما أنّ التصنيفات مهمة للتواصل والأهداف التعليمية فإنّ التصنيف الجديد للخزف السني أصبح تبعاً لدراسة حديثة مُراجعة منهجية (systematic review) [15] مصنفاً في مجموعات ثلاث أساسية وفقاً للمخطط التالي (الشكل 1):



الشكل 1: تصنيف الخرزف السني وفقا ل[15]

المجموعة الأولى " خرزف الأكاسيد.

المجموعة الثانية: خرزف السيليكات.

المجموعة الثالثة: الخرزف ذو الأساس الراتنجي (Resin Matrix Ceramics (RMCs):

أُدخل هذا النوع من الخرزف أول مرة عام 2013 في النظام الخاص للجمعية السنية الأمريكية ADA والتي تصنّف على أنها خرزف (مصنوع بالضغط أو الصهر أو الخراطة) يحتوي على مواد غير عضوية، ويشابه خرزف RMCs الكومبوزت السني من ناحية أنه يحتاج فقط إلى التلميع polishing، ومن الممكن إجراء تزجيج glazing لهذا الخرزف عمل تصبغات عليه تُصلب ضوئياً مما يجعل عملية الإنهاء بسيطة وسريعة لا تحتاج إلى الإحماء في فرن الخرزف، حيث أنّ الخرزف التقليدي يتميز بقيمة عالية من الصلابة ومقاومة الاهتراء، وعلى الرغم من ذلك فإنه لا يمكنه تحمل التشوه المرن لأن معامل المرونة young أعلى بكثير من النسج السنية، حيث تتميز هذه المواد بمعامل مرونة

أعلى من معامل مرونة السيراميك التقليدي حيث يدعي المصنعون أنها أقل عرضة للكسر والتشطي وأنّ إصلاحها وتلميعها أسهل بكثير، كما أنها أقل مقاومة للسحل، لكنه لا يوجد العدد الكافي من الدراسات على تأثير هذه المواد على الميناء وبالعكس تأثير الميناء على هذه المواد، حيث كما أنّه من المهم للمادة الترميمية أن لا تكون ساحله بشكل كبير للميناء المقابل فإنّ من الأهمية البالغة أيضاً أن لا تتسحل المادة بشكل كبير كتيجان الإكريل مثلاً [1].

ويمكن أن تصنف هذه المجموعة إلى مجموعتين فرعيتين يعد الفرق الأساسي بينهما هي طريقة الإلصاق [1, 11]:

1- الخزف الهجين Hybrid Ceramics: أو ما يسمى (PICN: Polymer infiltrated with Ceramic Network) وهو عبارة شبكة خزفية فلدسبارية بنسبة 86% وزناً و75% حجماً مشرّبة بشبكة بوليمير ميثاكريلات بنسبة 14% وزناً و25% حجماً مرتبطتان ببعضهما عن طريق السيلان، وكمثال عنها: (VITA ENAMIC, VITA Zahnfabrik)

يتم تصنيع الأقراص على النحو التالي:

يتم ضغط مسحوق الخزف مبدئياً في اقراص متبوعة بعملية تلييد للحصول على شبكة خزفية مسامية pre-sintered ceramic network.

البنية الخزفية الأساسية يتم تهيئتها بعوامل ربط.

يتم أخيراً تشريب هذه الشبكة المسامية غير العضوية بخليط مونوميري متبوعاً بعملية بلمرة لإتمام انتاج الشبكة البوليميرية (calipary action).

نظام Enamic من شركة Vita [6]: هو مادة هجينة تم تطويرها حديثاً تجمع بين الخصائص الإيجابية لكل من المواد الخزفية والمواد الراتنجية المركبة، تصنع باستخدام ال CAD/CAM، كما أنها مادة متقبلة حيويّاً.



يتوفر من المادة شكلان وهي الأقراص discs والبلوكات blocks ويمكن أن يخرط هذا الخزف في المخارط الموجودة في العيادة أو في المخبر ويعد تقنياً أمراً سريعاً حيث يتراوح وقت خراطة التاج الخلفي ما بين 5 إلى 9 دقائق بحسب آلة الخراطة.

في عام 2017 أنتجت الشركة منه أقراص بأنظمة الألوان (Monochromatic ST-HT-T)، كما أنتجت حديثاً أقراصاً متعددة ومتدرجة الألوان لتمثيل ألوان السن الطبيعي من العنق إلى الحد الطاحن أو القاطع (HT Multichromatic) وأثبتت الدراسات تفوق هذه المادة بالشفافية والجمالية عن باقي أنواع الخزف وحيدة الطبقة [16].

2- الخزف ذو الأساس الراتنجي Resin Based Ceramics: وهو عبارة عن قالب من البوليمير يحتوي مائات خزفية جزيئية نانوية متعددة الأشكال (نانوميرات سيليكات قطرها بحجم 20 نانومتر، نانوميرات زيركونيا قطرها من 4 إلى 11 نانومتر)، هذا البعد النانوي من الجزيئات يسمح بنسبة إضافة عالية للسيراميك ضمن بنية المادة على الأقل بنسبة 80% من الوزن مدموجة ضمن القالب الراتنجي و كل من النانومير والعناقيد النانوية يتم معاملتها بعوامل المزوجة

(Silane) حيث ينشأ روابط كيميائية بين بلورات السيراميك والقالب الراتنجي ويتم بعدها معالجة مجموعة المواد ضمن شروط حرارية خاصة لعدة ساعات ينتج عنها مادة عالية المعالجة لا تحتاج إلى التعريض للحرارة مرة ثانية بعد عملية النحت عن طريق الكاد/كام [17] وكمثال عنها: Lava Ultimate.

كلا النوعين أظهرتا تحملاً أكبر للقوى الاطباقية، نموذج مرونة أكبر، خصائص خراطة أفضل بالمقارنة مع الخزف الزجاجي التقليدي [15].

يعد الفارق الجوهري بين المجموعتين السابقتين هو طريقة الإلصاق، حيث أنّ بنية الخزف في الخزف الهجين من الممكن تخريشها بحمض فلور الماء [18] لمدة 60 ثانية بالإضافة لتطبيق السيلان، حيث يعمل الحمض على حل الشبكة الخزفية، حيث تنتج عن ذلك شبكة اكريلية بوليميرية مع جزيئات متقاطعة غير منتظمة من الخزف أي أنّ الصاقه مشابه بشكل كبير لبروتوكول إصاق الخزف المقوى بسيليكاات الليثيوم المتبع حسب الإسمنت المستخدم (أي أنه حتى في حال استخدام الإسمنت ذاتي التخريش وذاتي الإلصاق فيفضل على المارس استخدام حمض فلور الماء مع أنّ هناك عدد من الدراسات التي وجدت أنّ قوى الارتباط عند استخدام حمض فلور الماء تساوي قيمتها في المجموعة الشاهدة [19]) ومن الممكن استخدام الترميل بواسطة أوكسيد الألمنيوم عوضاً عن التخريش. على العكس من الخزف ذو الأساس الراتنجي الذي لا يجب أن يُخَرَّش بالحمض [18] وإنّما يجب الترميل بأوكسيد الألمنيوم ومن ثمّ تطبيق السيلان [6, 11].

بما أنّ النوعين سابقين الذكر حديثان على السوق فلا تتوفر الكثير من الدراسات حول الخاص بهذه المواد، وبالتالي يجب القيام بالمزيد من الدراسات على هذه المواد نظراً للصفات الفيزيائية الجيدة التي تتمتعان بها [20, 21].

المواد والطرائق:

لتحضير عينة من هذه الدراسة، تم استخدام قرص Vita Enamic واحد (98.4 مم، مع ارتفاع 12)، الشكل 2.



الشكل 2: قرص الإينامك المستخدم وأبعاده

بدأنا بخراطة 4 أقراص صغيرة CAD / CAM بقطر 1 سم، ثم تقسيم كل من هذه الأقراص لتكون شرائح بسماكة 1.5 مل تقريبًا بواسطة منشار كهربائي بسرعة منخفضة تحت الري بالماء، وتم التأكد من سماكتها عن طريق فحصها بمقياس الثخانة (الشكل 3). بعد ذلك، تم تخزين الأقراص الـ 32 التي تم الحصول عليها في ماء مقطر لمدة 24 ساعة.



الشكل 3: مقياس الثخانة المستخدم لفحص ثخانة أقراص الإينامك المقسمة.

اخترنا 8 أقراص بشكل عشوائي من 32 قرص، لتكون المجموعة الشاهدة (المجموعة A).

قبل معالجات السطح، تم قياس قيم خشونة السطح (Ra) باستخدام مقياس لخشونة السطح (TR-200, Innovatest Corporation, Europe BV) باستخدام ابرة مستشعر السطح المستقيمة للمجموعة A (الشاهدة)، الشكل 4.

تم الحصول على القراءات عن طريق ابرة القياس التي عبرت مسافة 2.5 مم (مسافة القطع = 2.5 مم). تم ضبط الجهاز للحصول على ثلاث قراءات، بمدى دقة ± 20 ميكرومتر للحصول على نتائج دقيقة، وكانت معلمات القياسات متوافقة مع معايير ISO



الشكل 4 جهاز قياس الخشونة المستخدم (TR-200, Innovatest Corporation, Europe BV)

بعدها تم تقسيم العينة بشكل عشوائي إلى 4 مجموعات تجريبية، من حيث بروتوكول العلاج المستخدم ($n = 8$)، والتي تم شرحها في الجدول 1، وتم ترقيمها من 1 إلى 32 كما في الشكل 5:



الشكل 5: أقراص الاينامك بعد أن تم ترقيمها.

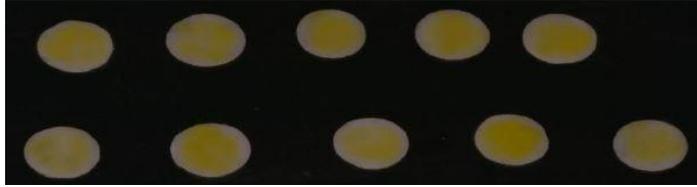
| الجدول 1: المجموعات المدرسة | |
|-----------------------------|--------------------------------|
| المجموعة | بروتوكول معالجة السطح المستخدم |

| | |
|---|----------------|
| المجموعة الشاهدة (بلا معالجة) | Group A |
| التخريش بحمض فلور الماء بتركيز 9% (Porcelain Etch; Ultradent, USA) | Group B |
| 150 MJ, 1.5 W, 10hz Er:YAG Laser | Group C |
| 250 MJ, 2.5 W, 10hz Er:YAG Laser | Group D |
| 400 MJ, 4 W, 10hz Er:YAG Laser | Group E |

تم معالجة وتخريش المجموعة B باستخدام HF لمدة 60 ثانية وفقاً لتعليمات الشركة المصنعة Enamic، الشكل (6،7).



الشكل 6 حمض فلور الماء المستخدم من شركة Ultra dent



الشكل 7 الأقراص أثناء تخريشها بواسطة HF

بالنسبة لمجموعات التخريش بليزر Er:YAG الثلاثة: تم تخريش السطوح عن طريق جهاز ليزر، (Lightwalker System ST-E Fotona, Solvenia) والذي يحتوي على نظام تخريش نبضي، تم تطبيق الليزر بواسطة القبضة غير التلامسية بنظام التطبيق غير المباشر in non-contact mode على بعد 5 مل من سطح العينة (قرص الإينامك)؛ وذلك مع مراعاة حماية العينين بواسطة نظارات الحماية Univet، (Fotona, Solvenia)، كما في الشكل 8.



الشكل 8: يوضع قبضة الليزر المستخدمة في النمط غير التلامسي مع نظارات الحماية تم إجراء التخريش بالليزر وفقاً للإعدادات الملخصة في الجدول 2. بعد الانتهاء من معالجات السطوح، تم قياس خشونة سطح الأقراص كما هو موضح سابقاً.

| <u>الجدول 2: معايير ضبط جهاز الليزر:</u> | | | |
|--|-------------|-----------------|----------------------------|
| نمط التطبيق | التردد | زمن النبضة | الليزر المستخدم |
| نمط التطبيق غير المباشر | 10 HZ | 100- μ s | Er:YAG (2940 nm) |
| التبريد والإرواء | زمن التخريش | التزوي | |
| ماء:هواء (1:1) | 40 S | 90 ⁰ | |

تم حساب قيم الخشونة لقيم Ra، وبعدها تم حساب المتوسطات، بعد التأكد من توزيع البيانات بشكل طبيعي، تم التحليل الإحصائي لهذه البيانات عن طريق اختبار one-way ANOVA أحادي الجانب مع الاختبار اللاحق له tukey post hoc test.

النتائج:

يظهر الجدول 3 القيم المتوسطة والانحرافات المعيارية لقيم خشونة السطح لجميع المجموعات، أظهر الاختبار الإحصائي ANOVA أحادي الاتجاه فرقاً كبيراً بين المجموعة الشاهدة وجميع مجموعات العلاج الأخرى ($p < .05$) ليزر Er:YAG في

جميع الطاقات المستخدمة أدى إلى زيادة في خشونة السطح، المجموعة E والمجموعة B كان لها أعلى متوسط قيمة خشونة مقارنة بمجموعات المعالجة الأخرى (المجموعة C و D)، لم يكن هناك فرق معنوي بين المجموعة C و D ($p > .05$).
Er:YAG 400mJ كان له التأثير الأكثر تشابهاً مع تأثير العلاج المقاسي (العلاج بحمض فلور الماء).

الجدول 3. متوسط قيم خشونة السطح قيم Ra ، SD للمجموعات التجريبية.

| المجموعة | قيمة متوسط الخشونة والانحراف المعياري Ra (μm), n=8 |
|----------|---|
| A | 0.054 (0.025) |
| B | 0.407 (0.106) |
| C | 0.24 (0.057) |
| D | 0.327 (0.049) |
| E | 0.482 (0.031) |

المناقشة:

يمكن تحقيق قوة ارتباط أعلى بين مادة PICN وأنسجة الأسنان عن طريق اختيار الاسمنت اللاصق المناسب حسب الحالة، ومن خلال معالجة سطح السن أو سطح المادة بمعالجات ميكانيكية أو كيميائية مختلفة تؤدي إلى زيادة خشونة السطح وتكوين فراغات ميكانيكية مجهرية تؤمن تغلغل جيد لراتنج الاسمنت بالمادة. [10, 22, 23]
عندما يتم إدخال مادة جديدة في السوق، من الضروري إجراء بحث حول فعالية المعالجات لأن كل مادة تتميز بخصائص تركيبها عن المواد الأخرى [24, 25].
مادة الإينامك عبارة عن مادة PICN التي هي عبارة عن شبكة خزفية مسامية مملوءة بالبوليمر Polymer-infiltrated with ceramic، لذلك فهي تحتوي على مادتين ذات سلوك ميكانيكي مختلف، والتي ربما تكون ميزة جيدة للمعالجة السطحية، تحتوي مصفوفة

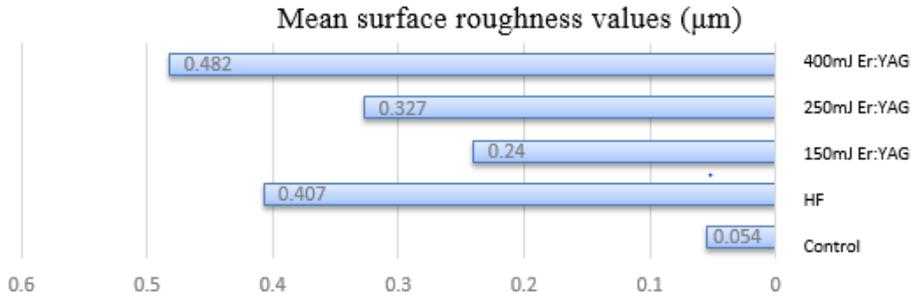
البوليمر على نسبة من الروابط المتقاطعة ولا يمكن تنشيطها [26]، مما يؤثر سلباً على قوة الترابط بين السطح الإينامك والاسمنت. لذلك، من الضروري إيجاد المعالجة المثالية التي تذيب المصفوفة المعالجة بالبوليمر وتكشف مصفوفة الخزف دون إضعاف المادة [27].

لطالما اعتبر حمض فلور الماء (HF) المعيار الذهبي لمعالجة PICN ، نظراً لفعالته في إحداث عدم انتظامات ميكانيكية في بنية السطح المعالج به [9، 11]؛ ومع ذلك، فإن سمية HF تحد من استخدامه ولهذا السبب تم إدخال راتجات ذاتية الإلصاق والتخريش [12، 28].

في الآونة الأخيرة، يتم استخدام الليزر الصلب بكثرة مثل Er:YAG كطريقة آمنة وسهلة نسبياً للمعالجة المسبقة للعديد من المواد التعويضية. [14، 29، 30] يجب استخدام إعدادات ليزر مناسبة لضمان الكفاءة وتجنب أي آثار ضارة أثناء معالجة السطح.

الدراسات السابقة الموجودة في الأدب الطبي قارنت إعداداً واحداً أو اثنين فقط لليزر مع المعالجات الأخرى مثل الترميل والمقارنة مع أنواع أخرى من الليزر. في الأدب الطبي على حد معرفة الباحث، لم تركز أي دراسات على اختيار أفضل إعداد لليزر يعطي الخشونة المطلوبة لمادة PICN التي قد تكون بديلاً عن معالجة HF. اختارت معظم الدراسات السابقة إعدادات الليزر التي تعتمد على الإعدادات المستخدمة مع الزجاج الخزفي، مع الأخذ في الاعتبار أن مادة PICN تتكون من 86% من الزجاج الخزفي، دون الأخذ بعين الاعتبار أن هذه المادة تتكون أيضاً من 14% من البوليمر، والذي يمكن إزالته بسهولة بواسطة طاقة ليزر أقل من السيراميك، وقد تكون هذه الطاقة المنخفضة لليزر Er:YAG كافية لخشونة مثالية بدون أن تسبب أذى في المادة على عكس الطاقات العالية. [12، 17، 31، 32]

ركزت الدراسة الحالية على تقييم تأثير ليزر HF و erbium YAG تحت ثلاثة إعدادات طاقة مختلفة على خشونة السطح للحصول على المعايير المثلى لتخشين السطح واختيار بديل مقبول عن HF. في النتائج، وجدنا أن جميع إعدادات الطاقة زادت من خشونة السطح بفارق كبير، وكان ليزر 4W-Er:YAG. بالإعدادات هو الأقرب إلى HF في مستوى الفعالية، متبوعاً ب W-150 و W-250، بينما كان لأقراص PICN غير المعالجة السطح الأكثر نعومة من بين جميع المجموعات المعالجة الأخرى (الشكل 9).



الشكل 9: يوضح الشكل متوسطات قيمة الخشونة.

لقد أجرينا هذه الدراسة الاستقصائية بسبب التكلفة العالية لصور SEM و AFM حيث إذا لم يؤد العلاج إلى زيادة الخشونة، فلا داعي للصور. وعلى الرغم من أن اختبارات قوى الارتباط مثل اختبار مقاومة القص (SBS) كبيرة، إلا أنها تعتمد على عدة عوامل، ليس فقط على خصائص المادة المعالجة ولكن أيضاً على نوع اللاصق المستخدم وأنسجة الأسنان الملصقة بها سواء كانت عاج أو ميناء [33, 34]. لذلك، عند دراسة تأثير علاج معين على مادة ما، غالباً ما يتم توجيه البحث أولاً نحو دراسة خشونة المواد المعالجة وبعدها تصمم الدراسات لتدرس قيم الالتصاق من خلال أنواع مختلفة من اختبارات قوة الإلصاق.

يجب إجراء دراسة إضافية تحوي الدورات الحرارية والصور المجهرية للتأكد من أن المعالجة السابقة لم تسبب أي ضرر لسطح المادة، ويجب اتباع تقييم قوة الإلصاق بعد هذه العلاجات لمعرفة ما إذا كانت الخشونة المتزايدة قد عززت قوة الارتباط أم لا. يمكن أيضاً دراسة الاختلاف في الفعالية بين استخدام قبضات ليزر Er:YAG بالتطبيق المباشر وغير المباشر.

ناقشت معظم الدراسات التي وجدناها تأثير ليزر erbium YAG على قوة ارتباط Enamic، بدلاً من دراسة خشونة السطح، وكانت الدراسات قليلة. كانت نتائجنا قابلة للمقارنة مع دراسة El-Damanhoury [12] التي قيمت خشونة السطح بواسطة مجهر القوة الذرية (AFM) لسطح مادة الإينامك المعالجة بحمض فلور الماء HF، 150mJ 3W-Er:YAG، 300 mJ 6W-Er:YAG، المبدئ ذاتي التخريش، السحل الدقيق، وجد الباحث أن HF و 3W-Er:YAG كان لهما نفس قيمة الخشونة، بينما 6W-Er:YAG كان لهما قيمة أعلى من الخشونة وذلك بضعفين عن قيمة خشونة HF.

اتفقنا مع دراسة الباحث Hou [35] الذي قارن تأثير HF وإعدادات طاقات 300، 400، 500، 600 ميغا جول من ليزر Er:YAG، ووجدنا أن حمض فلور الماء HF كان له أعلى قيم قوة ارتباط مقارنة بجميع المجموعات الأخرى، لكن قيم الليزر كانت في نفس قيم نطاق HF ولكنها كانت أقل منه بفروق غير جوهريّة، باستثناء ليزر 300mJ-Er:YAG الذي كانت قيمته تقل بشكل كبير عن باقي المجموعات بفروق جوهريّة. كما قارنت دراسة أخرى [36] أثر التخريش بحمض فلور الماء والترميل و 2W-Er:YAG، 3W-Er:YAG على قوة ارتباط مادة Enamic، ووجدت الدراسة أن HF كان لديه أعلى قوة ارتباط تليها الترميل، في حين أن مجموعتي Er:YAG كان لها أدنى قيم قوة ارتباط.

تعارضت نتائج الدراسة [37] مع الدراسات السابقة المذكورة، حيث درست قوى الإرتباط بعد الدورات الحرارية لمادة الإينامك المعالجة بمعالجات مختلفة وEr:YAG-3W كان أحد مجموعات المعالجة،

جاءت النتائج بأن Er:YAG و HF كان لهما أعلى قوة رابطة، بينما أظهرت الصور الإلكترونية SEM منظرًا متشابهًا في جميع المجموعات المذكورة، وربما يرجع ذلك الإختلاف مع الدراستين السابقتين إلى إختلاف إعدادات الدراسات فيما بينها.

غطت هذه الدراسة الإستقصائية الناحية المخبرية وقامت التقييم الكمي لقيم خشونة السطح لمادة الإينامك. وأتت نتائجها بأن ليزر Er:YAG يعد علاجاً فعالاً لهذا النوع من الخزف السني وأن تأثير الليزر يعتمد على إعدادات الطاقة المستخدمة لليزر.

تم تصميمه بحيث يكون نواة للتحقيقات السريرية والمخبرية اللاحقة التي تدرس تأثير هذه المعايير على قوة الرابطة للترميم الإينامك للأسنان بعد التأكد من أن الخشونة الناتجة عن هذا العلاج لم تكن مدمرة للبنية المادية من خلال دراسة تقييم التأهيل التالية التي ستضمن تحليل البنية المجهرية لأسطح الأقراص المعالجة باستخدام الصور المجهرية مثل SEM.

يمكن إثبات أن العلاج بالليزر Er:YAG هو بديل آمن لحفر حمض فلور الماء (HF) من حيث تقوية مادة سيراميك PICN وربطها إذا كانت نتائج التأهيل مطابقة لنتائج دراستنا الكمية.

غطت هذه الدراسة الاستقصائية جانب التقييم الكمي لقيمة خشونة السطح لمادة الإينامك، حيث وجدت ان ليزر Er:YAG كان فعالا لتخريش سطوح الإينامك ، وأن تأثير الليزر وفعالته معتمد بشكل أساسي على إعدادات الطاقة المستخدمة.

صممت هذه الدراسة لتكون نواه لأبحاث مخبرية وسريرية لاحقة تدرس هذه المعايير على قوه الإلصاق مع ترميمات الإينامك المعالجة بالليزر مع السن، وذلك بعد التأكد أن هذه

المعالجة ليست تدميره لبنية المادة وذلك عن طريق دراسة تقييميه كيفية ستضم البنية المجهرية لهذه المادة بعد المعالجة، وذلك عن طريق صور مجهرية مثل SEM. يمكن ان نعتبر أنّ ليزر Er:YAG بديل آمن لحمض فلور الماء وذلك من ناحية تخشين ماده الإينامك وذلك اذا تطابقت نتائج التقييم الكيفي اللاحق مع نتائج دراستنا ذات التقييم الكمي.

الخلاصة:

- من خلال محدوديات هذه الدراسة المخبرية الاستقصائية يمكن استنتاج ما يلي:
- 1- تم تحسين خشونة السطح لأقراص Enamic إلى حد كبير بواسطة حمض فلور الماء والمعالجة المسبقة بالليزر Er:YAG.
 - 2- 400 مللي جول هي الطاقة المثلى لليزر Er:YAG والتي قد تكون بديلاً جيداً لحمض فلور الماء من حيث المعالجة المسبقة لأسطح الإينامك.

المراجع:

1. BLATZ, M.B. and J. Conejo, *The Current State of Chairside Digital Dentistry and Materials*. Dent Clin North Am, 2019. **63**(2): p. 175–197.
2. BATSON, E.R., et al., *Clinical outcomes of three different crown systems with CAD/CAM technology*. The Journal of prosthetic dentistry, 2014. **112**(4): p. 770–777.
3. MIN, J., et al., *Comparison of human enamel and polymer–infiltrated–ceramic–network material “ENAMIC” through micro–and nano–mechanical testing*. Ceramics International, 2016. **42**(9): p. 10631–10637.
4. SANTOS, F., et al., *Comparative study of the wear of the pair human teeth/Vita Enamic® vs commonly used dental ceramics through chewing simulation*. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials, 2018. **88**: p. 251–260.
5. FACENDA, J.C., M. Borba, and P.H. Corazza, *A literature review on the new polymer-infiltrated ceramic-network material (PICN)*. Journal of Esthetic and Restorative Dentistry, 2018. **30**(4): p. 281–286.
6. VITA, *vita enamic, Technical and scientific documentation*, https://mam.vitazahnfabrik.com/portal/ecms_mdb_download.php?id=48992&sprache=en&fallback=&cls_session_id=&neuste_version=1. 2018.
7. BURHANETTIN, A. and S. ARSLAN, *One–Year Clinical Evaluation of Class II Indirect Porcelain, Hybrid and Composite Blocks Restorations*. Cumhuriyet Dental Journal. **24**(1): p. 66–75.
8. AL–AKHALI, M., et al., *Influence of thermomechanical fatigue on the fracture strength of CAD–CAM–fabricated occlusal veneers*. The Journal of prosthetic dentistry, 2019. **121**(4): p. 644–650.
9. KURTULMUS-YILMAZ, S., et al., *The effect of surface treatments on the mechanical and optical behaviors of CAD/CAM restorative materials*. Journal of Prosthodontics, 2019. **28**(2): p. e496–e503.
10. PEUMANS, M., et al., *Bonding effectiveness of luting composites to different CAD/CAM materials*. J Adhes Dent, 2016. **18**(4): p. 289–302.

11. SPITZNAGEL, F.A., et al., *Resin bond to indirect composite and new ceramic/polymer materials: a review of the literature*. J Esthet Restor Dent, 2014. **26**(6): p. 382-93.
12. EL-DAMANHOURY, H.M. and M.D. Gaintantzopoulou, *Self-etching ceramic primer versus hydrofluoric acid etching: Etching efficacy and bonding performance*. Journal of prosthodontic research, 2018. **62**(1): p. 75-83.
13. PICH, O., et al., *Laser treatment of dental ceramic/cement layers: transmitted energy, temperature effects and surface characterisation*. Lasers in medical science, 2015. **30**(2): p. 591-597.
14. AKIN, G.E., et al., *Evaluation of surface roughness and bond strength of quartz fiber posts after various pre-treatments*. Acta Odontologica Scandinavica, 2014. **72**(8): p. 1010-1016.
15. CONEJO, J., et al., *Clinical performance of all-ceramic dental restorations*. Current Oral Health Reports, 2017. **4**(2): p. 112-123.
16. PULGAR, R., et al., *Optical and colorimetric evaluation of a multi-color polymer-infiltrated ceramic-network material*. Dental Materials, 2019. **35**(7): p. e131-e139.
17. BAJRAKTAROVA-Valjakova, E., et al., *Contemporary dental ceramic materials, a review: chemical composition, physical and mechanical properties, indications for use*. Open access Macedonian journal of medical sciences, 2018. **6**(9): p. 1742.
18. LÜTHY, H., et al., *Strength and reliability of four-unit all-ceramic posterior bridges*. Dental Materials, 2005. **21**(10): p. 930-937.
19. BARUTCIGIL, K., et al., *Effect of different surface treatments on bond strength of resin cement to a CAD/CAM restorative material*. Journal of Prosthodontics, 2019. **28**(1): p. 71-78.
20. CASTRO, E.F., et al., *Adhesion, Mechanical Properties, and Microstructure of Resin-matrix CAD-CAM Ceramics*. J Adhes Dent, 2020. **22**(4): p. 421-431.
21. GOUJAT, A., et al., *Mechanical properties and internal fit of 4 CAD-CAM block materials*. J Prosthet Dent, 2018. **119**(3): p. 384-389.
22. BELLAN, M.C., et al., *Microtensile bond strength of CAD/CAM materials to dentin under different adhesive strategies*. Brazilian oral research, 2017. **31**.

23. CHIMELLO–Sousa, D.T., et al., *Influence of Er:YAG laser irradiation distance on the bond strength of a restorative system to enamel*. Journal of dentistry, 2006. **34**(3): p. 245–251.
24. LAWSON, N.C., R. Bansal, and J.O. Burgess, *Wear, strength, modulus and hardness of CAD/CAM restorative materials*. Dental Materials, 2016. **32**(11): p. e275–e283.
25. DIRXEN, C., U. Blunck, and S. Preissner, *Clinical performance of a new biomimetic double network material*. The open dentistry journal, 2013. **7**: p. 118.
26. PAR, M., et al., *The effect of rapid high–intensity light–curing on micromechanical properties of bulk–fill and conventional resin composites*. Scientific Reports, 2020. **10**(1): p. 1–10.
27. DUARTE, S., N. Sartori, and J.–H. Phark, *Ceramic–reinforced polymers: CAD/CAM hybrid restorative materials*. Current Oral Health Reports, 2016. **3**(3): p. 198–202.
28. BAJRAKTAROVA–Valjakova, E., et al., *Hydrofluoric acid: burns and systemic toxicity, protective measures, immediate and hospital medical treatment*. Open access Macedonian journal of medical sciences, 2018. **6**(11): p. 2257.
29. HOU, Y., et al., *Effect of Er:YAG laser etching on the shear bond strength and microleakage of self–glazed zirconia ceramics*. Photobiomodulation, photomedicine, and laser surgery, 2020. **38**(5): p. 289–294.
30. XU, Z., et al., *Bonding strength of orthodontic brackets on porcelain surfaces etched by Er:YAG laser*. Photomedicine and laser surgery, 2018. **36**(11): p. 601–607.
31. GHALLAB, O.H., M.M. Wahsh, and M.A. Kamel, *Assessment of Er, Cr: YSGG Laser Surface Treatment and Self–Adhesive Resin Cements Formulae on Microtensile Bond Strength to Various CAD/CAM Ceramic Esthetic*. Egyptian Dental Journal, 2018. **64**(2–April (Fixed Prosthodontics, Dental Materials, Conservative Dentistry & Endodontics)): p. 1459–1472.
32. CENGİZ–YANARDAG, E., et al., *Effect of Different Surface Treatment Methods on Micro–Shear Bond Strength of CAD–CAM Restorative Materials to Resin Cement*. Journal of Adhesion Science and Technology, 2019. **33**(2): p. 110–123.

33. VAN MEERBEEK, B., et al., *Adhesion to enamel and dentin: current status and future challenges*. OPERATIVE DENTISTRY–UNIVERSITY OF WASHINGTON–, 2003. **28**(3): p. 215–235.
34. DE ANGELIS, F., et al., *Shear bond strength of glass ionomer and resin-based cements to different types of zirconia*. Journal of Esthetic and Restorative Dentistry, 2020. **32**(8): p. 806–814.
35. HOU, Y., et al., *Shear Bond Strength of Different CAD/CAM Ceramics: Acid vs Er:YAG Laser Etching*. Photomed Laser Surg, 2018. **36**(11): p. 614–620.
36. MOTEVASSELIAN, F., et al., *In Vitro Evaluation of the Effect of Different Surface Treatments of a Hybrid Ceramic on the Microtensile Bond Strength to a Luting Resin Cement*. J Lasers Med Sci, 2019. **10**(4): p. 297–303.
37. BAYRAKTAR, Y., M. Arslan, and Z. Demirtag, *Repair bond strength and surface topography of resin–ceramic and ceramic restorative blocks treated by laser and conventional surface treatments*. Microsc Res Tech, 2021. **84**(6): p. 1145–1154.

تجري تعبيرية ALDH1A1 في سرطان شائك الخلايا الفموي المستحدث عند الهامستر في سياق المعالجة الشعاعية

أ.د.أحمد المنديلي(2)

د.رهام محمد هيثم الصفدي(1)

المخلص

خلفية البحث: على الرغم من تطور علاج سرطان الرأس والعنق بشكل عام وسرطان شائك الخلايا الفموي خاصة لايزال يشكل تحدي كبير للأبحاث من حيث استمرارية النكس والإنذار السيء، وقد تم تأكيد وجود مجموعة خلوية ضمنه والتي تسمى الخلايا الجذعية السرطانية (CSCs) مسؤولة عن تطور و تقدم ونكس السرطان، واكتشفت الدراسات العديد من الواسمات التي تظهر في هذه الخلايا وتتميز بصفات CSCs ولكنها اختلفت نسبتها بين أنواع السرطانات المختلفة، ويعتبر Aldehyde dehydrogenase1 family member A1 ALDH1A1 من الواسمات المهمة في سرطان شائك الخلايا الفموي .

الهدف من البحث: تجري تعبيرية ALDH1A1 في سرطان شائك الخلايا الفموي OSCC بعد استحداثه عند الهامستر ثم تطبيق المعالجة الشعاعية على مجموعة من هذه الحيوانات ومقارنته قبل وبعد المعالجة للتحقق من تأثير هذه الواسم بالمعالجة الشعاعية ومدى الاستجابة الشعاعية للخلايا الورمية.

مواد وطرائق البحث: تألفت العينة 36 هامستر انقسمت إلى (18 عينة من الهامسترات المستحدث لديهم OSCC و 18 عينة من الهامسترات المستحدث لديهم OSCC ثم تطبيق المعالجة الشعاعية بجرعة (هامستران Gy10 - هامستران Gy20 - 14هامستر Gy30)) وتمت التضحية بالهامسترات وأخذ خزعات من الجيب الخدي اليمين وتثبيتهم بالفورمالين

ودمجهم بشمع البارافين وتلوينهم H&E تقليدياً ومناعياً بصد وحيد النسيلة ALDH1A1 من شركة Biosb.

النتائج: أظهر ALDH1A1 تعبيرية إيجابية في عينات سرطان شائك الخلايا الفموي المستحدث عند الهامستر بنسب متفاوتة غالبيتها بنسب متوسطة حيث كان متوسط مقدار تعبيرية هذه العينات 59% قبل المعالجة وبعد تعريض الهامسترات لجرعات إشعاعية إلى حد 30 Gy وجدنا أيضاً تعبيرية إيجابية ولكن مع انخفاض بسيط بنسبة الخلايا الإيجابية فكان متوسط مقدار تعبيريته 46% فكانت الفوارق بعد الدراسة غير دالة إحصائياً.

الاستنتاجات: إن مقاومة بعض الخلايا الورمية للعلاج الإشعاعي قد يعود للتعبيرية الإيجابية لهذا الواسم حيث لم تعطي حساسية شعاعية عالية وقد منعت من تلف DNA أثناء العلاج وبهذا يكمن أهمية إيجاد علاج داعم يستهدف هذه الواسم مع المعالجة الشعاعية للوصول إلى معالجة أفضل

كلمات مفتاحية: سرطان شائك الخلايا الفموي، واسمات الخلايا الجذعية السرطانية، المعالجة الشعاعية.

(1): طالبة دكتوراة، قسم النسيج والتشريح المرضي الفموي- كلية طب الأسنان- دمشق.

(2): أستاذ في قسم النسيج والتشريح المرضي الفموي- كلية طب الأسنان - دمشق.

Expression of ALDH1A1 In Oral Squamous Cell Carcinoma in hamster through radiation therapy

Reham alsafadi⁽¹⁾

dr.ahmadlmanadil⁽²⁾

Abstract

Background: Despite development of the treatment of head and neck cancer in general, and oral squamous cell carcinoma in particular, it stills poses a great challenge for research especially in recurrence and poor prognosis, on the other hand, it has been confirmed that there is a subpopulation of cells called cancer stem cells (CSCs) responsible for the development, progression and recurrence of cancer, Studies have discovered many markers that appear in these cells and are characterized by the characteristics of CSCs, but they differed between vary types of cancer, Aldehyde dehydrogenase1 family member A1 ALDH1A1 considered an important CSC marker in OSCC.

The aim of the research: To investigate the expression of ALDH1A1 in oral squamous cell carcinoma (OSCC) after induced it in hamsters and then apply radiotherapy to a group of these animals and compare between two groups before and after treatment to verify the influence of this marker by radiotherapy and the extent of radiological response of tumor cells.

materials and methods: The sample consisted of 36 hamsters divided into (18 samples of OSCC hamsters and 18 samples of OSCC hamsters). Then radiotherapy at a dose of (10 Gy hamsters - 14 20 Gy hamsters), hamsters were sacrificed and biopsies were taken from the Right cheek pouch, formalin fixed, paraffin-embedded, conventionally

H&E stained and immunostained with ALDH1A1 monoclonal antibody from Biosb.

Results: ALDH1A1 showed positive expression in hamster oral squamous cell carcinoma samples in varying proportions. The majority of which were in medium proportions. The average expression of these samples was 59% before treatment and after exposing hamsters to radiation doses up to 30 Gy. We also found positive expression, but with a slight decrease in the percentage of positive cells. The average expression was 46%, but these differences were not statistically significant.

Conclusions: The resistance of some tumor cells to radiotherapy may be due to the positive expression of CSC markers, as they did not give high radiosensitivity and were prevented from DNA damage during treatment. Thus, it is important to find a supportive therapy targeting these markers with radiotherapy to reach a better treatment.

Key words: oral squamous cell carcinoma, cancer stem cell markers,ALDH1A1, radiotherapy.

(1): Phd student. Department of oral pathology and histology. Faculty of dentistry. Damascus.

(2): professor in Department of oral pathology and histology. Faculty of dentistry.

Damascus.

المقدمة:

يعتبر التسرطن عملية متعددة الخطوات ترتبط مع تراكم عدة طفرات في المورثات المسؤولة عن تكاثر الخلية والموت الخلوي المبرمج Apoptosis وترميم ال DNA، حيث تصيب الطفرات المورثات السرطانية المسؤولة عن تنظيم دورة حياة الخلية Oncogenes التي تشتق من المورثات السليمة ويؤدي زيادة نسبة الطفرات في الخلايا السرطانية إلى تطور الورم [1]. ويعد سرطان شائك الخلايا في الرأس والعنق هو سادس أكثر أنواع الأورام الخبيثة شيوعاً حول العالم، وتم تشخيص حديثاً أعداد متزايدة لهذا السرطان مع مايقارب 128000 حالة وفاة في السنة [2]. حيث ينشأ على حساب المخاطية المبطنة، الحفرة الفموية، اللسان، البلعوم، الحنجرة وأقنية الجيوب الأنفية. ويشكل سرطان شائك الخلايا نقائل واستعمارات أكثر من السرطانات الأخرى حيث تكون نسبة إصابة العقد اللمفاوية عند التشخيص 50% [3]. وإن الاكتشاف المبكر للسرطان هو عاملاً رئيسياً لزيادة معدل البقاء لدى المريض وتحسين الإنذار [4, 5]، كما يبدو أن أنظمة UICC و TNM ليست تمييزية بما يكفي لتعكس بشكل كامل السلوك البيولوجي لـ OSCCs، حيث لا يمكن لنظام TNM التمييز بين الأورام العدوانية وغير العدوانية ذات الحجم المتماثل [6]. لذلك تم اقتراح تقديم العديد من الدراسات البيولوجية الجزيئية لإمكانية فهم أفضل لآلية التسرطن والنكس المتكرر وإنذارات الورم. وتعتبر النماذج الحيوانية مهمة جداً لتحديد مسببات الأمراض البشرية المختلفة في ظل بيئة خاضعة للرقابة كما يعد استخدامها جزءاً من المراحل قبل السريرية أثناء اختبار الأدوية والعلاجات الجديدة قبل تجربتها على البشر وفي حالات دراسة سرطان شائك الخلايا الفموي

(OSCC) ، كانت النماذج الحيوانية مهمة أيضاً بتحديد مراحل تطور هذا الورم الخبيث ويفيد ذلك بفهم العوامل التي تدخل في عملية التسرطن والمؤشرات الحيوية، والتجارب الوقائية [7]، ويعتبر استخدام حيوان الهامستر أفضل وسيلة لدراسة OSCC حيث تمت دراسة التسرطن carcinogenesis في الجيب الخدي للهامستر وتشكيل السرطان بطلاء هذا الجيب بعوامل مسرطنة [8] [9] ومن أفضل العوامل المسرطنة الذي تم تقديمه للتسرطن الفموي هي مادة 7,12 dimethylbenz- [a] -anthracene (DMBA) وتطبيقها بشكل موضعي على الجيب الخدي للهامستر حيث يتشكل هذا السرطان ضمن الجيب خلال 12-14 أسبوعاً [10].

ويتم عادة اختيار المعالجة المناسبة نسبةً لعوامل مختلفة مثل موقع السرطان ودرجته بالإضافة إلى الحالة الصحية العامة للمريض حيث تشمل طرائق العلاج في مراحله المبكرة خط واحد عن طريق العلاج الإشعاعي (RT) radiation therapy أو عن طريق الجراحة ، بينما في المرحلة متقدمة من OSCC تكون الجراحة مع /أو العلاج الكيميائي الإشعاعي chemoradiotherapy(CRT) هو الخط الأول للعلاج. وإن علاج مرضى هذا السرطان في المراحل المبكرة (الأولى والثانية) يعتمد على الجراحة بشكل أساسي أو معالجة شعاعية وغالباً تعطي المرضى استجابة جيدة ، مع معدل بقيا لمدة 5 سنوات وذلك ل90% من الحالات. ولكن هناك ما يقارب 10 % من المرضى في المرحلة المبكرة من OSCC تعطي إنذار سيء حيث أظهرت وجود نقائل في العقد اللمفية العنقية ونقائل بعيدة [11] إن فعالية

العلاج الشعاعي تعتمد على إحداث تلف في الحمض النووي للخلايا المستهدفة، ويمكن أن يكون هذا الإجراء مباشرًا أو من خلال التحلل الإشعاعي للماء وخلق الجذور الحرة غير المستقرة والتي تتفاعل بشكل ثانوي مع الدنا وخلال هذه التفاعلات، يتفاعل الأكسجين مع الجذور الحرة وقد يشكل مادة سامة [12]. وأظهرت العديد من الأدلة أن النكس وتشكيل النقائل يرتبطان بوجود الخلايا الجذعية السرطانية (CSCs) وبقيائها بعد العلاج، وهي أهم مجموعة خلوية قادرة على الهجرة والغزو. كما تتميز هذه الخلايا بالتجديد الذاتي ومقاومة موت الخلايا المبرمج. لذلك تم اقتراح أن هذه الخلايا هي المسؤولة عن تطور الورم لتمييز هذه الخلايا معدل أعلى للهجرة وإمكانية تشكيل النقائل مقارنة بخلايا الورم العادية الأخرى، كما أنها تلعب دورًا أساسيًا في مقاومة الأورام للعلاجات التقليدية المتبعة [13] [14]. وهناك حاجة إلى جهود كبيرة للتحديد الجزيئي للـ CSC ويمكن أن تساعد الواسمات الخاصة بها في التنبؤ عن هذه الخلايا وعن إنذار الورم [15, 16]، ويعتبر ALDH1A1 من عائلة ALDH وهي بروتينات قادرة على أكسدة الريتينول إلى حمض الريتينويك وتتواجد بشكل أساسي في العصارة الخلوية لخلايا من أنسجة مختلفة وهي عبارة إنزيمات قادرة على أكسدة ألدهيدات الشبكية والأليفاتية retinal and aliphatic aldehydes . ولكنها تُظهر نشاطًا عاليًا لأكسدة الألدوفوسفاميد aldophosphamide وتلعب دورًا في إزالة السموم detoxification من بعض الأدوية المضادة للسرطان لذلك أجريت العديد من الدراسات وأثبتت ارتباط خاصية مقاومة العلاجات الموجهة لقتل الخلايا السرطانية بتنشيط النسخ

تحري تعبيرية ALDH1A1 في سرطان شائك الخلايا الفموي المستحدث عند الهامستر في سياق المعالجة الشعاعية

لتعبيرية ALDH1 [17]. فهو علامة للـ CSC مفترضة متضمنة في الخلايا الجذعية التمايز، كما أن زيادة التعبير عن ALDH1 إنذار تنبؤي من تطور سرطان الفم [18].

الهدف من البحث: تحري تعبيرية ALDH1A1 في سرطان شائك الخلايا الفموي OSCC بعد استحداثه عند الهامستر ثم تطبيق المعالجة الشعاعية ومقارنة تأثير هذا الواسم بالمعالجة الشعاعية ومدى الاستجابة الشعاعية في الخلايا الورمية بعد تطبيق معالجة شعاعية قدرها 30 gy.

مواد البحث وطرائقه:

جرت الدراسة المخبرية على 36 حيوان هامستر تم حضانهم في حواضن الصيدلة- جامعة دمشق، وتم تقسيمهم إلى مجموعتين 18 هامسترًا للمجموعة الأولى و 18 للمجموعة الثانية (2 بعد 10gy، 2 بعد 20gy، 14 بعد 30gy)، تمت التضحية بهم وأخذ العينات النسيجية للدراسة في قسم النسيج والتشريح المرضي- طب الأسنان- جامعة دمشق، حيث تم تطبيق الجرعة الشعاعية للمجموعة الثانية في هيئة الطاقة الذرية- قسم الدراسات المخبرية

تم استخدام Aldehyde dehydrogenase 1 A1 (ALDH1A1) من شركة biosb وهو ضد وحيد النسيلة وتظهر التعبيرية الإيجابية في الهيولى باللون البني.

طريقة العمل: تم استحداث السرطان لدى الهامسترات في المجموعتين بتطبيق المادة المسرطنة (DMBA) 7.12-dimethylbenze(a)anthracene بمعدل ثلاث مرات في

الأسبوع عن طريق دهن بواسطة فرشاة قياس 4 في عمق الجيب الخدي اليمين لمدة أربعة عشر أسبوعاً. ثم تم التضحية بالمجموعة الأولى واستئصال الجيب الخدي اليمين. أما المجموعة الثانية تم تعريضها للمعالجة الشعاعية في هيئة الطاقة الذرية وذلك باستخدام جهاز الكوبالت 60 وهو جهاز يستخدم للدراسات التجريبية يرسل حزم من الأشعة عالية الطاقة بشكل أفقي وتم تعريض الهامسترات لجرعة شعاعية كاملة وقدرها 30 Gy بشكل تراكمي حيث تم تقسيم الجرعة الشعاعية إلى 2 Gy لمدة 5 أيام بالأسبوع الواحد. وتمت التضحية بـ 2 من الهامسترات بعد الأسبوع الأول ثم 2 من الهامسترات بعد الأسبوع الثاني ثم تم التضحية بباقي العينة بعد الانتهاء من التشيع بشكل كامل بعد 30 gy وقمنا بعدها باستئصال الجيب الخدي اليمين وتحضير العينات لحضنها ضمن بلوكات شمعية.

طريقة تحضير الشرائح: 1- يثبت القالب الشمعي على المبشرة النسيجية، ويقطع مقطعاً بسماكة 4 ميكرون. 2- توضع المقاطع البارفينية في محم مائي 40°. 3- توضع على الشرائح الزجاجية. 4- توضع الشرائح الزجاجية على سخان. ثم تم التلوين التقليدي بالهيماتوكسلين إيوزين.

التلوين المناعي: بعد القطع بالمبشرة النسيجية يتم تسخين السلايدات في فرن 65° لمدة ساعة، ثم يتم الوضع في الإكزيلول والإيتانول ثم المحلول الدارئ. توضع السلات الحاوية على السلايدات والمحلول المظهر للمستضد في المايكرويف بدرجة حرارة 125 ثم 90. تترك السلايدات لتبرد بدرجة حرارة الغرفة. تزال السلايدات وتغسل بالمحلول الدارئ. توضع

السللايدات في البيروكسيداز لمدة 5 دقائق. تغسل السللايدات بالمحلول الدارئ 3 مرّات ثم يتم وضع الضد الأولي (Primary Antibody) لمدة 45 د، حيث استخدم الضد عامل النمو الوعائي البطاني من شركة Bio SB. ثم تغسل 3 مرّات بالمحلول الدارئ، يغطى النسيج بـ HRP لمدة 45 د، والغسل بالمحلول الدارئ، ثم يُحضّر الـ chromogen ويُطبّق على النسيج 10 د وتغسل السللايدات بالماء المقطّر 5 مرات، بعدها تلون السللايدات بالهياتوكسيلين-إيوزين.

طريقة دراسة الشرائح النسيجية : تمت دراسة تعبيرية هذا الملون في الخلايا البشرية والخلايا البطانية للأوعية الدموية باستخدام نظام IRS الذي يعتمد على حساب النسبة المئوية للخلايا المتلونة وشدة تلون هذه الخلايا ثم يتم جمعهم [16] فتدرجت النتائج بين (0-7) درجات ويتم حساب النسبة المئوية للخلايا الإيجابية عن طريق عد الخلايا التي تأخذ تلون بني في السيتوبلازما (الهيولى) في أربع ساحات مختلفة من كل شريحة وتم حساب النسبة المئوية للخلايا المتلونة في الساحة من المجموع الكلي للخلايا في الساحة النسيجية وتم تقسيم العينات إلى أربع درجات كما هو موضح في الجدول 1. وتم تقسيم شدة التلون أيضاً إلى 3 درجات كما هو موضح في الجدول 1.

الطرائق الاحصائية: تم استخدام برنامج SPSS v.19 لتحليل البيانات التي حصلنا عليها إحصائياً، كما استعنا ببرنامج (MS Excel 2010) لإنجاز الرسوم البيانية، وتم استخدام اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA للمقارنة في التباين بين المجموعات.

| القيمة الموافقة المعطاة | درجة التلون | درجة الخلايا الإيجابية الآخذة لتلون البني |
|-------------------------|------------------|---|
| 0 | لا يوجد تلوّن | أقل من أو يساوي 5% |
| 1 | تلون خفيف | أكثر من 5% وأقل من أو يساوي 25% |
| 2 | تلون متوسط الشدة | أكثر من 25% وأقل من أو يساوي 50% |
| 3 | تلون شديد | أكثر من 50% وأقل من أو يساوي 75% |
| 4 | - | أكثر من 75% |

جدول رقم (1) يبين مقدار التعبيرية والدرجات المعتمدة للخلايا الإيجابية الآخذة لتلون البني وشدة التلون في عينة البحث والقيمة الموافقة المعطاة لكل درجة.

النتائج :

بعد التلوين التلقيدي أظهرت لدينا العينات تشكّل سرطان شائك الخلايا الفموي من الدرجة الأولى حيث وجدنا جزر ورمية تحوي بعض مظاهر سوء التصنع البشري مع وجود لآلى القرنين المتعددة، كما لاحظنا استجابة بعض الخلايا الورمية للإشعاع وتموتها حيث شاهدنا وجود صغر وانخفاض في الجزر الورمية ضمن الآفة وتليف في اللحمية الضامة بعد المعالجة ولكن رغم ذلك كان هناك مقاومة لخلايا ورمية أخرى للعلاج ، وبعد التلوين المناعي توزعت التعبيرية الإيجابية للALDH1A1 في هوى عدد من الخلايا البشرية الورمية وخاصة في الخلايا الموجودة على محيط الجزر الورمية المتبقية وكانت تعبيرية هذا الملون متوسطة قبل المعالجة في أغلب العينات حيث بلغ متوسط مقدار التعبيرية (نسبةً وشدةً) في المجموعة

تحري تعبيرية ALDH1A1 في سرطان شانك الخلايا الفموي المستحدث عند الهامستر في سياق المعالجة الشعاعية

الأولى 7/4.16 (%59) وكان هناك انخفاض بشكل بسيط في التعبيرية بعد تقديم المعالجة

الشعاعية بمقدار 30 gy 7/3.28 (%46) ولكن بشكل غير دال إحصائياً $P=0.110$

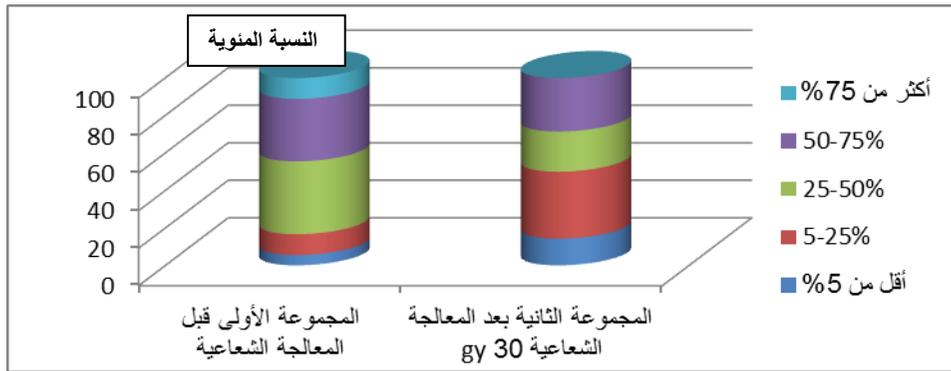
وذلك بعد إجراء اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في

متوسط قيم مقدار التعبيرية

| النسبة المئوية | | | | | | عدد الخزعات النسيجية | | | | | | درجة معالجة السرطان شانك الخلايا الفموي المستحدث |
|----------------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------|----------------------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------|---|
| المجموع | أكثر من 75% | أكثر من 50% وأقل من أو يساوي 75% | أكثر من 25% وأقل من أو يساوي 50% | أكثر من 5% وأقل من أو يساوي 25% | أقل من أو يساوي 5% | المجموع | أكثر من 75% | أكثر من 50% وأقل من أو يساوي 75% | أكثر من 25% وأقل من أو يساوي 50% | أكثر من 5% وأقل من أو يساوي 25% | أقل من أو يساوي 5% | |
| 100 | 11.1 | 33.3 | 38.8 | 11.1 | 5.5 | 18 | 2 | 6 | 7 | 2 | 1 | سرطان شانك الخلايا مستحدث دون معالجة |
| 100 | 0 | 28.5 | 21.4 | 35.7 | 14.2 | 14 | 0 | 4 | 3 | 5 | 2 | سرطان شانك الخلايا مستحدث مع معالجة شعاعية بمقدار 30 غراي |

جدول رقم (2): يبين النسبة المئوية للخلايا الإيجابية الأخذة للون البني في واسم الخلايا الجذعية السرطانية

ALDH1A1



مخطط رقم (1) يمثل النسبة المئوية لنتائج نسبة الخلايا الإيجابية في واسم ALDH1A1 في عينة البحث.

| دلالة الفروق | قيمة مستوى الدلالة | قيمة المحسوبة | الدّ الأدنى | الدّ الأعلى | الانحراف المعياري المتوسط | النسبية | الفرقات | درجة معالجة السرطان شائك الخلايا الفموي المستحدث |
|-------------------|--------------------|---------------|-------------|-------------|---------------------------|---------|---------|---|
| لا توجد فروق دالة | 0.110 | 2.191 | 6 | 1 | 1.42 | 4.16 | 18 | سرطان شائك الخلايا مستحدث دون معالجة |
| | | | 6 | 4 | 1.41 | 5.00 | 2 | سرطان شائك الخلايا مستحدث مع معالجة شعاعية بمقدار 10 غراي |
| | | | 6 | 5 | 0.71 | 5.50 | 2 | سرطان شائك الخلايا مستحدث مع معالجة شعاعية بمقدار 20 غراي |
| | | | 5 | 1 | 1.32 | 3.28 | 14 | سرطان شائك الخلايا مستحدث مع معالجة شعاعية بمقدار 30 غراي |

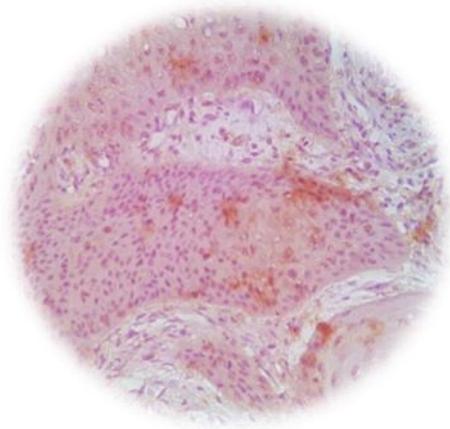
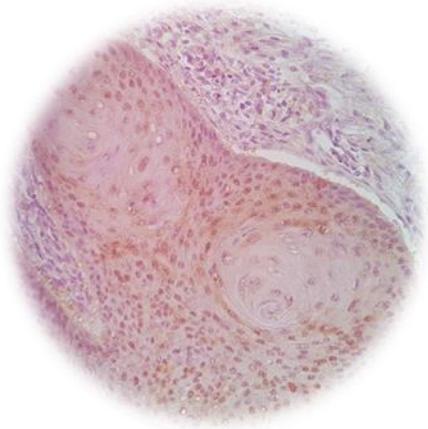
جدول (3): نتائج اختبار one way ANOVA للـ ALDH1A1



صورة رقم (1): أثناء شد الجيب الخدي لاستئصاله

صورة رقم (2): تعريض مجموعة من الهامسترات

للإشعاع



صورة رقم (4) تظهر تعبيرية إيجابية مرتفعة

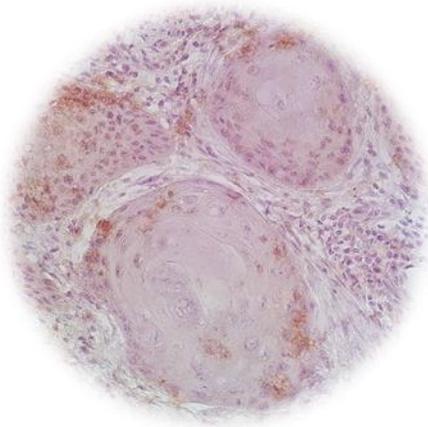
صورة رقم (3) تظهر تعبيرية إيجابية متوسطة

للـALDH1A1 ضمن هيولى الخلايا البشرية (المجموعة

للـALDH1A1 ضمن هيولى الخلايا البشرية (المجموعة

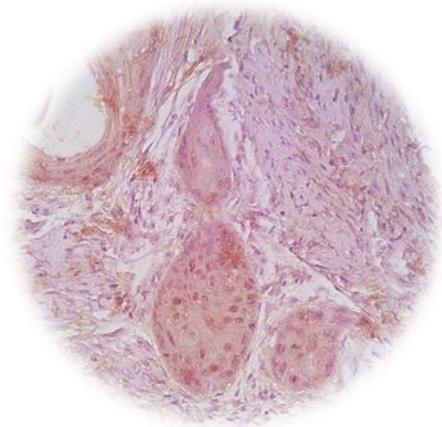
الأولى). تكبير 400

الأولى). تكبير 400



صورة رقم (6) تظهر تعبيرية إيجابية منخفضة للALDH1A1 ضمن هيولى الخلايا البشرية بعد المعالجة مع ظهور رد فعل التهابي ضمن اللحمية الضامة حول الجزر نتيجة الإشعاع (المجموعة الثانية). تكبير

400



صورة رقم (5) تظهر تعبيرية إيجابية متوسطة للALDH1A1 ضمن هيولى الخلايا البشرية بعد المعالجة مع ظهور التليفات ضمن اللحمية الضامة حول الجزر (المجموعة الثانية). تكبير 400

المناقشة:

تعتبر الخلايا الجذعية السرطانية CSC ضرورية لبدء الورم ونكسه وانتشاره ، وقد تم اقتراح تحديدهم كإستراتيجية علاجية مستهدفة ضد السرطان، وأظهرت الدراسات أنه يمكن عزل CSC وتعزيزه بعلامات أو واسمات على سطح الخلية مثل CD44 ، ALDH1 ، BMI1 ، Nanog و Oct4 ، والتي تم تحديدها بالفعل في العديد من الأورام الصلبة، كما تم أيضًا

تقييم علامات الخلايا الجذعية السرطانية هذه عن طريق الكيمياء النسيجية المناعية في الأورام الأولية كونها مرتبطة بشكل شائع بالورم الخبيث والتشخيص الأسوأ في HNSCC [13].

إن خلايا سرطان شائك الخلايا في الرأس والعنق بشكل عام غير متجانسة heterogeneous داخل الورم ذاته ، فهذا يؤكد وجود بعض المجموعات الخلوية التي تعطي سلوكيات بيولوجية مختلفة قد تعرض على نمو الورم والنقائل المحتملة [19, 20]، وأكد بعض الباحثين أن وجود ALDH1 يعتبر من البروتينات المسؤولة عن مقاومة العلاجات المقدمة والنكس وتشكيل نقائل، ويظهر هذا الواسم بتعبيرية عالية في مراحل سرطان شائك الخلايا الفموي الأكثر عدوانية ونقائل عقديّة أعلى وتمايز أقل، وهذا يشير إلى مجموعة خلايا صغيرة التي تعطي تعبيرية إيجابية للـALDH1 في OSCC قادرة على تشكيل نقائل بعيدة عن الورم الأصلي [21]. قد يساهم هذا في تحسين تخصيص العلاج للدرجات المختلفة ومراقبة المرضى المصابين بسرطان الرأس والرقبة [22].

وإن وجود تعبيرية عالية في عدد قليل من عينتنا رغم أنها شُخصت من الدرجة الأولى، وبما أن هناك العديد من الدراسات ربطت التعبيرية العالية لهذا البروتين مع الإنذارية الأسوء فهذا يؤكد من احتمالية عدم ارتباط التصنيفات الشائعة لدرجات السرطان مع القيمة الإنذارية.

وفي ضوء دراستنا كان متوسط تعبيرية هذه الواسم في المجموعتين بين (50-60%) مع وجود نسبة منخفضة للعينات الآخذة للتعبيرية العالية وبذلك اقتربت دراستنا مع

دراسة LEINUNG [23] وزملاؤه الذي درس ALDH1A1 ووجد متوسط نسبة تعبيرية الخلايا الإيجابية الذي كان ٥٤ % في OSCC وإن وجود تعبيرية عالية لبعض العينات يعطي إنذارية أسوأ لها ووجدتها أيضاً بنسبة منخفضة من العينات، ومن جهة أخرى اختلفنا معه في موقع الخلايا الآخذة للتعبيرية الإيجابية لل ALDH1A1 حيث وجد أن أكثر من منتصف الخلايا الإيجابية في مركز الجزر الورمية وقد فسر ذلك لارتباط هذا البروتين بنقص الأكسجة فتكون الخلايا المركزية الأقل حظاً من الأكسجين بينما وجدنا في دراستنا أن غالبية الخلايا الإيجابية كانت على محيط الجزر وقد يعود هذا الاختلاف إلى اختلاف عدد العينة ووجود درجات مختلفة من السرطان في عينته.

ولكن هناك قلة في دراسة تعبيرية هذا البروتين بعد تقديم المعالجات المختلفة سواء للتحقق من قيمته الإنذارية أو من أجل تهيئة سبيل علاجي مناسب للقضاء على الخلايا المقاومة للعلاج الشعاعي حيث لم نجد دراسة مماثلة لدراستنا في التحري عن تعبيرية ALDH1A1 في OSCC بعد المعالجة الشعاعية ولكن هناك تشابه مع دراسة Yao وزملاؤه [24] الذي أثبت أن الخلايا الإيجابية لـ ALDH-1 تساهم في المقاومة الإشعاعية لسرطان عنق الرحم من خلال التنشيط التفضيلي لاستجابة نقاط تفتيش تلف الحمض النووي وزيادة قدرة إصلاح الحمض النووي كما وضح أن الخلايا ناقصة التأكسج تعبر أيضاً عن ALDH1A1 في ذلك السرطان. كما أظهرت نتائج عدم وجود حساسية أو استجابة شعاعية للعديد من الجزر والخلايا الورمية بعد تقديم معالجة بـ Gy30 وهذا ما قد يشير إلى أهمية دور هذا الواسم في

المقاومة الإشعاعية ووجوب التركيز على القضاء عليها بسبل أخرى، وهذا متقارب إلى ما أشرنا إليه في دراستنا حيث وجدنا عدم استجابة للعديد من الجزر الورمية ومقاومة للعلاج بالإضافة إلى استمرارية التعبيرية الإيجابية المتفاوتة وغالبها متوسطة في عينات سرطان شائك الخلايا الفموي من الدرجة الأولى.

كما قام بايتزش وزملاؤه [25] بتشجيع خلايا سرطان البروستات وأكد أنها عملية التشجيع بعد ذاتها تحفز الانتظام الدائم لواسمات الخلايا الجذعية التي تعيد برمجة هذه الخلايا جينياً لكل من مجموعات الخلايا السرطانية والمقاومة للإشعاع حيث يحدث تبديل النمط الظاهري أثناء مسار العلاج الإشعاعي الذي ارتبط بتغيرات وراثية وجينية مستقرة. وعلى وجه التحديد وجد أن التشجيع يتسبب في مثيلة methylation هيستون H3 وهو منشط لواسم CSC (ALDH1A1) (A1) ، مما يحفز نسخ الجينات. لذلك قام بتثبيط حدوث هذه المثيلة عن طريق استخدام DZNep فأدى ذلك إلى حدوث موت الخلايا المبرمج، وزيادة الحساسية الإشعاعية ، ومنع نكس الورم عن طريق الخلايا المقاومة للإشعاع. حيث أثبتت نتائجه إلى أن العلاجات اللاجينية قد تعيد التأثيرات السامة للخلايا للإشعاع في مجموعات الخلايا الجذعية السرطانية المقاومة للإشعاع.

الاستنتاجات:

ومن معطيات هذا البحث نستنتج أن هناك عدد من الخلايا الورمية تظهر تعبيرية للALDH1A1 لا تبدي استجابة للعلاج الإشعاعي بحزم عالية الطاقة بأشعة غاما الصادرة

من جهاز الكوبالت 60 بشكل كامل وذلك حتى بعد جرعة تراكمية قدرها 30 Gy، وهذا يؤكد على مقاومة الخلايا الموسومة بهذا الواسمات للأشعة حيث قامت بمنع تلف DNA للخلايا المستهدفة أثناء العلاج وبهذا يكمن أهمية إيجاد علاج داعم يستهدف هذه الواسمات ومشاركتها مع المعالجة الشعاعية للوصول إلى معالجة أفضل، ولكن لا يعتبر التلوين المناعي كاف لتحديد CSCs بشكل واضح.

التوصيات والمقترحات:

نقترح إجراء دراسة مماثلة على عدد أكبر من واسمات CSCs ومقارنة ارتباطهم لإمكانية تحديد السبيل الأدق لاستهدافه في المعالجة، ودراسة واسمات متعددة على درجات مختلفة من السرطان للتأكد من قيمتها الإنذارية كما نقترح استخدام جهاز التدفق الخلوي ومقارنته نتائجه مع نتائج التلوين المناعي.

المراجع:

- .1 Janković, R., M. Branković-Magić, and S. Radulović, *The past and the future of cancer genetics*. J buon, 2004. **9**(4): p. 347-54.
- .2 Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA Cancer J Clin, 2019. **69**(1): p. 7-34.
- .3 Leemans, C.R., B.J. Braakhuis, and R.H. Brakenhoff, *The molecular biology of head and neck cancer*. Nat Rev Cancer, 2011. **11**(1): p. 9-22.
- .4 Bugshan, A. and I. Farooq, *Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis*. F1000Res, 2020. **9**: p. 229.
- .5 Macpherson, L.M.D., *Raising awareness of oral cancer from a public and health professional perspective*. Br Dent J, 2018. **225**(9): p. 809-814.
- .6 Chen, J., et al., *Significance of CD44 expression in head and neck cancer: a systemic review and meta-analysis*. BMC Cancer, 2014. **14**: p. 15.
- .7 Martínez B, D.A., et al., *DMBA-Induced Oral Carcinoma in Syrian Hamster: Increased Carcinogenic Effect by Dexamethasone Coexposition*. BioMed Research International, 2020. **2020**: p. 1470868.
- .8 Vairaktaris, E., et al., *The hamster model of sequential oral oncogenesis*. Oral Oncology, 2008. **44**(4): p. 315-324.
- .9 Nikitakis, N.G., et al., *Molecular markers associated with development and progression of potentially premalignant oral epithelial lesions: Current knowledge and future implications*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2018. **125**(6): p. 650-669.

- .10 Amer, M.H., et al., *XRCC1 immunohistochemical expression in DMBA – induced oral squamous cell carcinoma treated with different thymoquinone preparations*. Dental Science Updates, 2020. **1**(2): p. 151-159.
- .11 Tamatani, T., et al., *Expression of CD44, CD44v9, ABCG2, CD24, Bmi-1 and ALDH1 in stage I and II oral squamous cell carcinoma and their association with clinicopathological factors*. Oncol Lett, 2018. **16**(1): p. 1133-1140.
- .12 Mazon, R., D. Azria, and E. Deutsch, *[Angiogenesis inhibitors and radiation therapy: from biology to clinical practice]*. Cancer Radiother, 2009. **13**(6-7): p. 568-73.
- .13 Ortiz, R.C ,et al., *CD44 and ALDH1 immunoexpression as prognostic indicators of invasion and metastasis in oral squamous cell carcinoma*. J Oral Pathol Med, 2018. **47**(8): p. 740-747.
- .14 Patel, S.S., et al., *Cancer stem cells and stemness markers in oral squamous cell carcinomas*. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. **15**(20): p. 8549-56.
- .15 Krause, M., et al., *Cancer stem cells: Radioresistance, prediction of radiotherapy outcome and specific targets for combined treatments*. Adv Drug Deliv Rev, 2017. **109**: p. 63-73.
- .16 Rodrigues, M., et al., *Prognostic implications of CD44, NANOG, OCT4, and BMI1 expression in tongue squamous cell carcinoma*. Head Neck, 2018. **40**(8): p. 1759-1773.
- .17 Tomita, H., et al., *Aldehyde dehydrogenase 1A1 in stem cells and cancer*. Oncotarget, 2016. **7** :(10)p. 11018-32.
- .18 Abdulmajeed, A.A., A.J. Dalley, and C.S. Farah, *Putative cancer stem cell marker expression in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma*. J Oral Pathol Med, 2013. **42**(10): p. 755-60.
- .19 Okamoto, A., et al., *Expansion and characterization of cancer stem-like cells in squamous cell carcinoma of the head and neck*. Oral Oncol, 2009. **45**(7): p. 633-9.
- .20 Bhajjee, F., et al., *Cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinoma: a review of current knowledge and future applications*. Head Neck, 2012. **34**(6): p. 894-9.
- .21 Soe, K., M. Htwe, and Z. Thein. *Immunohistochemical Expression of CD44 and ALDH1 in Oral Submucous Fibrosis and Oral Squamous Cell Carcinoma*. 2018.
- .22 Hildebrand, L.C., et al., *Spatial distribution of cancer stem cells in head and neck squamous cell carcinomas*. J Oral Pathol Med, 2014. **43**(7): p. 499-506.
- .23 Leinung, M., et al., *Expression of ALDH1A1 and CD44 in primary head and neck squamous cell carcinoma and their value for carcinogenesis, tumor progression and cancer stem cell identification*. Oncol Lett, 2015. **10**(4): p. 2289-2294.

- .24 Yao, T., et al., *ALDH-1-positive cells exhibited a radioresistant phenotype that was enhanced with hypoxia in cervical cancer*. BMC Cancer, 2020. **20**(1): p. 891.
- .25 Peitzsch, C., et al., *An Epigenetic Reprogramming Strategy to Resensitize Radioresistant Prostate Cancer Cells*. Cancer Res, 2016. **76**(9): p. 2637-51.

تحضير ومراقبة مضغوطات الأموكسيسيلين الطافية ومقارنتها مع المضغوطات التقليدية المسوقة محلياً

كريستين جرج أسعد: طالبة ماجستير مراقبة دوائية، قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية،
كلية الصيدلة، جامعة البعث

د.هاني سليم: قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية، كلية الصيدلة، جامعة البعث

د.أمين سويد: قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة البعث

ملخص البحث

أنظمة إيتاء الأدوية الطافية هي نظم حديثة تبقى في المعدة وتكون مفيدة في إيتاء الأدوية ذات التأثير الموضعي والتي تملك نافذة امتصاص أعظمية في الجزء العلوي من القناة الهضمية، وتملك عمر نصفي قصير. تم في هذه الدراسة تحضير ومراقبة مضغوطات طافية مُطورة مديدة التأثير للأموكسيسيلين من أجل إطالة مدة بقائها في المعدة وبالتالي تحسين فعالية العلاج الموضعي للقضاء على جراثيم المتوتية البوابية المسببة للقرحة الهضمية. حُضرت مضغوطات الأموكسيسيلين الطافية بتقنية الضغط المباشر باستخدام بوليمير الهيدروكسي بروبيل متيل سيللوز (HPMC (K4M, K100M كعامل مؤخر للتححرر، وبيكربونات الصوديوم وحمض الليمون كزوج فوار. قُيِّمت المضغوطات المُطورة بتطبيق فحوص مراقبة الجودة عليها مثل فحص تجانس الوزن، فحوص المقاومة الميكانيكية، فحص خصائص الطفو، اختبار منسب التضخم و اختبار معدل التححرر. أظهرت النتائج أن زيادة كمية بوليمير HPMC تؤدي إلى زيادة زمن الطفو الكلي ومنسب التضخم، بينما تؤدي بالمقابل إلى تناقص معدل تححرر الدواء. تُم من أجل تبيان ميزات المضغوطات الطافية المُطورة، مقارنتها مع مضغوطات أموكسيسيلين طافية مرجعية ومضغوطات تقليدية مسوقة محلياً. بينت النتائج أن المضغوطات الطافية المُطورة هي الأفضل حيث بقيت طافية لأكثر من 20 ساعة وحررت حوالي 82% من الأموكسيسيلين بشكل مديد خلال 12 ساعة مع الحفاظ على سلامة القالب، كما أنها تجاوزت جميع فحوص مراقبة الجودة.

الكلمات المفتاحية: الأموكسيسيلين، هيدروكسي بروبيل متيل سيللوز، المضغوطات الطافية،

زمن الطفو الكلي، الزمن اللازم للطفو.

Preparation and quality control of floating amoxicillin tablets and their comparison with conventional tablets locally marketed

Abstract

Floating drug delivery systems (FDDS) are modern systems that remain in the stomach, and are useful for drugs that have local action with a high absorption window in the upper part of the gastrointestinal tract, and for those that have a short half-life. In this study, preparation and quality control of developed extended-release floating tablets of amoxicillin were performed in order to prolong its stay in the stomach and thus improve the efficacy of topical treatment for the eradication of helicobacter pylori that cause peptic ulcers. These tablets were prepared by direct compression technique using hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC K4M/K100M) as a release retarding agent, as well as sodium bicarbonate and citric acid as effervescent agents. The developed tablets were evaluated by applying quality control tests such as weight uniformity test, mechanical resistance tests, in vitro buoyancy characteristics, swelling index and dissolution rate tests. The results showed that increasing the amount of HPMC lead to an increase in both total floating time and swelling index, while lead to a decrease in the rate of drug release. In order to demonstrate the advantages of the prepared floating tablets, they were compared with reference floating tablets and conventional tablets locally marketed. The result showed that the developed floating tablets are the best one as they remained afloat in the stomach for more than 20 hours, and released sustainably about 82% of amoxicillin within 12 hours while maintaining the matrix integrity throughout the testing period. These tablets also passed all quality control tests.

Keywords: Amoxicillin, HPMC K4M/K100M , floating tablets, total floating time, floating lag time

1 - مقدمة

الأموكسيسيلين هو صاد حيوي نصف صناعي، قاتل للجراثيم، واسع الطيف، ينتمي إلى زمرة ال β -لاكتام⁽¹⁾. يعتبر من أكثر الصادات الحيوية شيوعاً في خطوط الرعاية الأولية⁽²⁾. يستخدم لعلاج العديد من الإنتانات الجرثومية، كما يستخدم مع أدوية أخرى لعلاج قرحة المعدة والأمعاء التي تسببها جراثيم الملثوية البوابية^(1,3,4). تعتبر هذه الجراثيم السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب المعدة وأمراض القرحة الهضمية، حيث تتواجد في الطبقة المخاطية الواقية لبطانة المعدة أو على سطح الخلايا الظهارية⁽¹⁾. على الرغم من أن جراثيم الملثوية البوابية حساسة تجاه معظم الصادات الحيوية، لكن من الصعب القضاء عليها ضمن العضوية الحية باستخدام الأشكال التقليدية للصادات الحيوية المتوفرة حالياً في الأسواق المحلية ذات التحرر الآني للدواء⁽⁵⁾. يمتلك الأموكسيسيلين تركيز مثبط أدنى *minimum inhibitory concentration (MIC)* فعال في القضاء على هذه الجراثيم، لكن صعوبة وصوله إلى مكان المستعمرات ضمن الغشاء المخاطي المعدي، والمدة الزمنية القصيرة التي تبقى فيها المضغوطات التقليدية في المعدة يجعل زمن تماس الصاد الحيوي مع الغشاء المخاطي غير كاف للقضاء على هذه الجراثيم بشكل فعال. اكتسبت كذلك جراثيم الملثوية البوابية مقاومة نتجت عن الاستخدام العشوائي للصادات الحيوية بأشكالها التقليدية غير القادرة على إيصال الدواء بالتركيز الفعال إلى مكان الانتان^(1,5,6). إضافة إلى مشاكل تتعلق بمطاوعة المريض الضعيفة تجاه الأشكال التقليدية وذلك بسبب الحاجة إلى تكرار الجرعة بفواصل زمنية منتظمة خاصة بالنسبة للأدوية ذات العمر النصفى القصير مثل الأموكسيسيلين (1 - 1.5 ساعة). نتيجة الأسباب السابقة، تم تطوير أنظمة إيلاء مناسبة للدواء مثل الأنظمة المحتبسة معدياً *Gastroretentive Drug Delivery System (GRDDS)* وهي أحد أشكال أنظمة إيلاء الأدوية مضبوطة التحرر والتي تبقى في المعدة لعدة ساعات، مما يعزز وبشكل واضح زمن البقاء المعدي مع السيطرة على مكان تحرر الدواء في المعدة و الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة من أجل التأثير الموضعي أو الجهازى^(5,7,8,9). في بعض الحالات تعتبر

إطالة مدة بقاء الدواء في المعدة باستخدام هذه الأنظمة أمر مرغوب فيه لتحقيق فائدة علاجية أفضل، كما في حالة الأدوية التي تؤثر بشكل موضعي في المعدة والتي تمتص في الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة، الأدوية التي تملك عمر نصفي قصير، الأدوية التي تتدرك في الكولون و التي تؤثر على بكتيريا الكولون الطبيعية، بالإضافة للأدوية ضعيفة الانحلال في pH قلوية والأدوية ضعيفة الانحلال في الماء^(6,10). هناك عدة أنواع لأنظمة إيتاء الأدوية المحتبسة معدياً منها: أنظمة الالتصاق الحيوي bioadhesive systems، أنظمة التوسع أو التضخم expanding or swelling systems، الأنظمة ذات الكثافة العالية high density systems، الأنظمة معدلة الشكل modified shape systems، وأنظمة إيتاء الأدوية الطافية (FDDS) floating drug delivery systems⁽⁵⁾. تعتبر الأنظمة الطافية الأكثر استخداماً بين جميع أنظمة إيتاء الأدوية المحتبسة معدياً⁽¹¹⁾، حيث تبقى هذه الأنظمة طافية في المعدة لمدة طويلة من الزمن دون التأثير على معدل الإفراغ المعدي بسبب امتلاكها كثافة ظاهرية أقل من كثافة السوائل المعدية (أقل من 1 غ/سم³) حيث تحرر الدواء ببطء حسب المعدل المرغوب، وبعد تحرره يتم إفراغ بقايا القالب من المعدة^(8,9,12). إن إيتاء الأموكسيسيلين بالشكل الطافي المحتبس معدياً سيطيل زمن البقاء المعدي مما يحقق زمن تماس مطول للدواء مع مخاطية المعدة وبالتالي تحسين كفاءة العلاج الموضعي، بالإضافة إلى تقليل تكرارية الجرعة مع تخفيف الآثار الجانبية وتحسين مطاوعة المريض، حيث تؤخذ المضغوطات التقليدية بجرعة 500 ملغ/3 مرات يومياً، بينما جرعة مضغوطات الأموكسيسيلين الطافية المطورة 500 ملغ/ مرة واحدة يومياً.

2- هدف البحث

نظراً لأهمية أنظمة إيتاء الأدوية الطافية وللميزات الكثيرة التي تقدمها بالمقارنة مع أنظمة إيتاء الأدوية التقليدية بالنسبة لبعض الحالات، فإن الهدف من هذا البحث في المرحلة الأولى تحضير ومراقبة مضغوطات طافية مُطورة للأموكسيسيلين، وفي المرحلة الثانية تبيان ميزات المضغوطات الطافية المُطورة من خلال مقارنتها مع المضغوطات الطافية المرجعية والمضغوطات التقليدية المسوقة محلياً في السوق السورية.

3- مواد وطرائق البحث

3-1- المواد والأدوات والأجهزة المستخدمة

3-1-1- المواد: في هذه الدراسة تم الحصول على الأموكسيسيلين تري هيدرات و كلافولانات البوتاسيوم من شركة (Otokemi (Mombai, India) ، وتم الحصول على الهيدروكسي بروبيل متيل سيللوز بدرجتي لزوجة (HPMC K4M, K100M) من شركة (Zydus Recon (Bangalore, India)، وتم الحصول على حمض الليمون اللامائي و بيكربونات الصوديوم والأفيسيل pH 102 والتالك و شمعات المغنيزيوم من قبل شركة (Sigma-Aldrich (Germany) ، وحمض كلور الماء (0.1 N/ pH= 1.2) من قبل شركة (Lords Chloro (New Delhi)، قُدمت جميع المواد من قبل معمل أفايا للصناعة الدوائية.

3-1-2- الأدوات والأجهزة: ميزان حساس ذو حساسية 0.0001gr (Sartorius TE214S/Germany) ، منخل (#03/India)، مازج مخروطي الشكل (ADEPT, India)، آلة ضغط (ADEPT, MUMBI, India)، جهاز قياس قساوة المضغوطات (Erweka TBH 200/ Germany)، جهاز قياس هشاشة المضغوطات (Erweka A-

Erweka DT 600/) جهاز قياس معدل الانحلال (WI-08-06-048/India)،
ultrasonic cleaner digital pro) جهاز الأمواج فوق الصوتية (Germany
HPLC)، جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (jeken/Germany
(SHIMADZU, Promlnece DEGASSER/Japan) ومقياس الطيف الضوئي
Spectrophotometer (Jasco V-530 UV/VIS/ Japan).

3-2- الطرائق

3-2-1- تحضير مضغوطات الأموكسيسيلين الطافية

تم تحضير المضغوطات الطافية الحاوية على الأموكسيسيلين وفق صيغتين كما هو موضح في الجدول (1). الصيغة الأولى هي صيغة المضغوطات الطافية المرجعية (14) و الصيغة الثانية هي صيغة المضغوطات الطافية المطورة المحضرة في هذا البحث حيث تمت إضافة كلافلونات البوتاسيوم إلى المضغوطات الطافية المرجعية لتقليل المقاومة الجرثومية، كما تم زيادة تركيز البوليميرات لزيادة زمن الطفو الكلي وإطالة مدة تحرر الدواء مع تثبيت باقي كميات سواغات الصيغة لدراسة تأثير تركيز البوليمير فقط . حضرت هذه المضغوطات بطريقة الضغط المباشر، حيث تُنخل المساحيق عبر منخل #03 ثم تُوزن الكميات المطلوبة بدقة باستخدام الميزان الحساس، يُمزج الطور الداخلي والذي يتضمن المواد الفعالة والبوليميرات مع الزوج الفوار والأفيسيل لمدة 20 دقيقة باستخدام مزج مخروطي الشكل. يُضاف بعدها الطور الخارجي (التالك وشمعات المغنزيوم) إلى المزيج ونستمر بالمزج لمدة 10 دقائق حتى الحصول على التجانس المطلوب، ثم يُضغط مزيج المساحيق باستخدام آلة ضغط وحيدة المكبس باستخدام 9×19 punch لتحضير المضغوطات المرجعية و 10×22 punch لتحضير المضغوطات الطافية المطورة المحضرة في هذا البحث.

| المضغوطات الطافية المطورة | المضغوطات الطافية المرجعية | المواد (ملغ) |
|---------------------------|----------------------------|------------------------|
| 546 | 546 | أموكسيسيلين تري هيدرات |
| 285 | - | كلافولانات البوتاسيوم |
| 226.2 | 85 | HPMC K4M |
| 113.1 | 15 | HPMC K100M |
| 100 | 100 | بيكربونات الصوديوم |
| 25 | 25 | حمض الليمون اللامائي |
| 50 | 50 | Avicel pH 102 |
| 15 | 15 | شمعات المغنزيوم |
| 10 | 10 | تالك |
| 1370 | 846 | الوزن الكلي للمضغوطة |

الجدول (1) صيغتي مضغوطات الأموكسيسيلين الطافية المرجعية والمطورة

3-2-2 الاختبارات المطبقة على المضغوطات الطافية وعلى المضغوطات

التقليدية المسوقة محلياً

3-2-2-1 الاختبارات المطبقة على المضغوطات الطافية والتقليدية

أُجريت الاختبارات على المضغوطات الطافية المرجعية والمطورة ، وكذلك على المضغوطات التقليدية لثلاث طبخات من شركتين دوائيتين محليتين A,B وذلك حسب دستور الأدوية الأمريكي USP 36 (15).

3-2-2-1-1 - اختبار المظهر الخارجي

يُجرى فحص عياني لشكل المضغوطات ولونها، للتأكد من عدم وجود اختلاف في السطح الخارجي أو تغير في اللون أو وجود تبقعات أو تفلح في المضغوطات.

3-2-2-1-2 - اختبارات المقاومة الميكانيكية

يتم تقييم المقاومة الميكانيكية للمضغوطات باختبار القساوة والهشاشة.

➤ اختبار القساوة

يقيس هذا الاختبار قدرة المضغوطة على مقاومة الكسر. تُقاس القساوة بمقدار القوة المطبقة على سطح المضغوطة حتى تتحطم ويعبر عنها عادة بوحدة (كغ/سم²). أُجري هذا الاختبار على 10 مضغوطات حيث تم اختبار قساوتها بشكل إفرادي باستخدام جهاز القساوة. لا يوجد هذا الفحص في أغلب دساتير الأدوية العالمية لكن بشكل عام يعتبر الحد الأدنى المطلوب لقساوة المضغوطات هو 4 كغ/سم²(16) .

➤ اختبار الهشاشة

يُعبّر عن الهشاشة بالنسبة المئوية للكتلة التي تخسرها المضغوطة وهي تمثل مقاومة المضغوطة للاحتكاك. يُجرى هذا الاختبار بوزن 10 مضغوطات ثم توضع ضمن جهاز الهشاشة بعد إزالة الغبار عنها وإخضاعها لمئة دورة (25 دورة/دقيقة لمدة 4 دقائق) ومن ثم إخراجها وإزالة الغبار عنها ووزنها ثانية وحساب الهشاشة وفق العلاقة:

$$F = \frac{W1-W2}{W1} \times 100$$

حيث W_1 وزن 10 مضغوطات قبل الفحص ، W_2 وزن 10 مضغوطات بعد الفحص

يجب ألا تتجاوز هشاشة المضغوطات 1% حسب الدستور الأمريكي USP 36 .

3-2-2-3 - اختبار تجانس الوزن

يُجرى هذا الاختبار بوزن 20 مضغوطة بشكل إفرادي باستخدام الميزان الحساس وحساب الوزن الوسطي، ثم مقارنة الوزن الإفرادي لكل مضغوطة مع الوزن الوسطي عن طريق حساب الانحراف النسبي لكل منها عن الوزن الوسطي وذلك بتطبيق العلاقة التالية:

$$\text{الانحراف النسبي} = \frac{\text{وزن المضغوطة الافرادى} - \text{الوزن الوسطي}}{\text{الوزن الوسطي}} \times 100$$

يجب أن يكون الانحراف في وزن المضغوطة ضمن الحدود المسموح بها دستورياً حسب الجدول (2)، حيث تعتبر المضغوطات مقبولة من حيث تجانس الوزن إذا تجاوزت مضغوطتان على الأكثر الانحراف النسبي المسموح به دستورياً ولم تتجاوز أي مضغوطة ضعف هذا الانحراف.

| الانحراف النسبي المسموح (%) | الوزن الوسطي للمضغوطة (غ) |
|-----------------------------|---------------------------|
| ±10% | < 0.080 |
| ±7.5% | 0.250-0.080 |
| ±5% | > 0.250 |

الجدول (2) الانحراف النسبي المسموح به دستورياً لاختبار تجانس الوزن

3-2-2-1-4 - اختبار تحديد المحتوى

أ- المضغوطات التقليدية

تقاس الامتصاصية باستخدام جهاز HPLC عند طول الموجة 220 nm بوجود عياري من الأموكسيسيلين تري هيدرات تركيزه (w/v) 25 ppm وفق الشروط المبينة في الجدول (3). تُوزن 20 مضغوطة مأخوذة بشكل عشوائي وتُسحق ثم تؤخذ وزنة تعادل الوزن الوسطي لهذه المضغوطات. تُحل هذه الوزنة في 100 مل ماء، وتوضع ضمن جهاز الامواج فوق الصوتية لمدة 5 دقائق. يُحقن العياري ثلاث مرات ضمن جهاز HPLC ويتم حساب المتوسط الحسابي للمساحة تحت المنحني للعياري AUC، ثم تُحقن العينة وتؤخذ قراءة المساحة تحت المنحني لها وتحدد كمية الأموكسيسيلين الموجودة ضمن المضغوطة باستخدام العلاقة التالية:

$$\text{محتوى الأموكسيسيلين تري هيدرات} = \frac{\text{المساحة تحت المنحني للعينة}}{\text{المتوسط الحسابي للمساحة تحت المنحني للعياري}} \times 100$$

يُشير دستور الأدوية الأميركي USP 36 أن كمية الأموكسيسيلين تري هيدرات ضمن المضغوطة يجب أن تتراوح بين 90-120% .

| |
|--|
| العمود: C ₁₈ |
| طول العمود × قطره الداخلي: 4.6 ملم × 15 سم |
| حجم الحقنة: 20 ميكروليتر |
| مدة الحقنة: 10 دقائق |

| |
|-------------------------|
| التدفق: 1 مل/دقيقة |
| درجة الحرارة: 30° c |
| طول الموجة: 220 نانومتر |

الجدول (3) شروط طريقة HPLC

ب- المضغوطات الطافية

الطريقة الأولى: وهي الطريقة المرجعية

تُوزن 20 مضغوطة مأخوذة بشكل عشوائي وتُسحق ثم تؤخذ وزنة تعادل الوزن الوسطي للمضغوطة، تُحل هذه الزنة في 100 مل من حمض كلور الماء (0.1 N) وتوضع ضمن جهاز الأمواج فوق الصوتية لمدة 5 دقائق ثم تُرشح، يؤخذ 1 مل من الرشاحة وتمدد حتى 100 مل بحمض كلور الماء لنتقاس باستخدام جهاز UV عند طول الموجة 229 nm بوجود عياري من الأموكسيسيلين تريهيدرات تركيزه 25 ppm (w/v). تحدد كمية الأموكسيسيلين الموجودة ضمن المضغوطة الطافية وفق العلاقة التالية:

$$\text{محتوى الأموكسيسيلين تريهيدرات} = \frac{\text{امتصاصية العينة}}{\text{امتصاصية العياري}} \times \frac{\text{تركيز العياري}}{\text{تركيز العينة}} \times 100$$

الطريقة الثانية: من أجل المقارنة مع الطريقة الدستورية للمضغوطات التقليدية

تُوزن 20 مضغوطة مأخوذة بشكل عشوائي وتُسحق ثم تؤخذ وزنة تعادل الوزن الوسطي للمضغوطة، تُحل هذه الزنة في 100 مل من حمض كلور الماء (0.1 N) وتوضع ضمن جهاز الأمواج فوق الصوتية لمدة 5 دقائق، ثم تُحقن ضمن جهاز الذي يتمتع بنفس المواصفات الواردة في الجدول (3) وتؤخذ قراءة المساحة تحت المنحني لها وتُحدد كمية الأموكسيسيلين الموجودة ضمن المضغوطة باستخدام العلاقة التالية:

$$100 \times \frac{\text{المساحة تحت المنحني للعينة}}{\text{المتوسط الحسابي للمساحة تحت المنحني للعياري}} = \text{محتوى الأموكسيسيلين تري هيدرات}$$

3-2-2-2-2 - الاختبارات النوعية المطبقة على المضغوطات الطافية:

3-2-2-2-2-1 - اختبار خصائص الطفو

قُيِّمت خصائص الطفو من خلال تحديد الزمن اللازم للطفو (Floating Lag Time /FLT) وهو الزمن اللازم لطفو المضغوطة بعد ملامستها لوسط الانحلال ويقاس بالثانية. كما تم تحديد زمن الطفو الكلي (Total Floating Time/TFT) وهو الزمن الذي تبقى فيه المضغوطة طافية طول فترة الاختبار مع المحافظة على سلامة القالب ويقاس بالساعة. يتم إجراء هذين الاختبارين باستخدام جهاز قياس الانحلال usp dissolution apparatus II ضمن وسط 900 مل من حمض كلور الماء (HCl /pH=1.2, 0.1 N) بسرعة دوران 50 rpm مع درجة حرارة $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ (14).

3-2-2-2-2-2 - اختبار منسب التضخم /SI/ swelling index

يشير منسب التضخم إلى معدل امتصاص المضغوطات للسائل من وسط الانحلال ومن ثم انتباجها، ويتم دراسة خصائص الانتباج من خلال قياس التغير في وزن المضغوطة الطافية مع مرور الزمن. يجرى الاختبار بوزن ثلاث مضغوطات بشكل إفرادي ثم غمرها في بيشر يحوي على 200 مل من HCl (0.1 N/ pH= 1.2) بدرجة حرارة $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ ، يتم إخراج المضغوطات خلال فواصل زمنية منتظمة والتخلص من السائل الزائد عن طريق ورق التجفيف، ومن ثم وزنها من جديد وقياس منسب التضخم وفق العلاقة التالية (14,5):

$$SI = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100$$

SI منسب التضخم ، W_0 وزن المضغوطة عند زمن 0 ، W_t وزن المضغوطة عند زمن t

3-2-2-3- اختبار معدل تحرر الأموكسيسيلين في الزجاج dissolution test للمضغوطات الطافية والتقليدية

أ- المضغوطات التقليدية

يتم باستخدام جهاز قياس معدل الانحلال (apparatus II) بوجود 900 مل ماء وسرعة دوران 75 rpm بدرجة حرارة $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ (16). أُجري الاختبار على 6 مضغوطات من كل طبخة وتم سحب العينات (10 مل) خلال فواصل زمنية منتظمة 5,10,15,30,60 min مع التعويض ب 10 مل ماء. تحسب النسبة المئوية المنحلة بحقن العينة ضمن جهاز HPLC بنفس الشروط الواردة باختبار تحديد المحتوى للمضغوطات التقليدية.

ب- المضغوطات الطافية

طريقة أولى:

يتم استخدام جهاز قياس معدل الانحلال (apparatus II) بوجود 900 مل من حمض كلور الماء 0.1 N وسرعة دوران 50 rpm بدرجة حرارة $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. يتم سحب العينات (10 مل في كل مرة) خلال فواصل زمنية منتظمة 30min,1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,12 h مع التعويض ب 10 مل من حمض كلور الماء. تُرشح العينات بمراشح ميكرونية وتُمدد حتى 100 مل بحمض كلور الماء، ثم تقاس امتصاصيتها باستخدام جهاز spectrophotometer عند طول الموجة 229 nm. يتم حساب النسبة المئوية التراكمية للأموكسيسيلين بوجود عياري تركيزه 25 ppm (w/v) .

طريقة ثانية: من أجل المقارنة مع الطريقة الدستورية للمضغوطات التقليدية

يتم استخدام جهاز قياس معدل الانحلال (apparatus II) بوجود 900 مل من حمض كلور الماء 0.1 N وسرعة دوران 50 rpm بدرجة حرارة $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. يتم سحب العينات (10 مل في كل مرة) خلال فواصل زمنية منتظمة 30min, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12 h مع التعويض ب 10 مل من حمض كلور الماء. تحسب النسبة المئوية المنحلة بحقن العينة ضمن جهاز HPLC بنفس الشروط الواردة باختبار تحديد المحتوى للمضغوطات التقليدية.

4- النتائج والمناقشة

4-1- اختبارات تجانس الوزن والمقاومة الميكانيكية وتحديد المحتوى

لمضغوطات الأموكسيسيلين الطافية والتقليدية

يبين الجدول (4) نتائج جميع الاختبارات المطبقة على مضغوطات الأموكسيسيلين الطافية والتقليدية.

| حدود القبول الدستورية (USP) (36) | النتيجة | | | | الاختبار |
|---|---------------------|------|----------------------------------|----------------------------------|--|
| | المضغوطات التقليدية | | المضغوطات الطافية المُطورة | المضغوطات الطافية المرجعية | |
| | B | A | | | |
| - | 21.35 | 26 | 17.12 | 13.54 | القساوة (كغ/سم ²) n=10 |
| أقل من 1% | 0.26 | 0.50 | 0.47 | 0.072 | الهشاشة (%) n=10 |

| تجانس الوزن (ملغ) n=20 | ±3.66 | ±3.28 | ±2.95 | ±2.140 | ±5% |
|------------------------------|-------|-------|--------|--------|-------------|
| تحديد المحتوى (%) n=10 | 94.44 | 91.75 | 110.41 | 95.72 | 90-120 % |

الجدول (4) نتائج الاختبارات المطبقة على مضغوطات الأموكسيسيلين الطافية والتقليدية

من حيث المظهر الخارجي، كانت جميع المضغوطات متماثلة من حيث الشكل، ذات سطوح ملساء دون وجود أي تفلعات أو تبقعات على السطح أو تغير في اللون مما يدل على سلامة وتجانس أشكال المضغوطات مع بعضها البعض.

تبين عند قياس المقاومة الميكانيكية أن قساوة جميع المضغوطات المدروسة أكبر من 4 كغ/سم³. كانت هشاشة جميع المضغوطات المدروسة مقبولة دستورياً أي أقل من 1% نستنتج من نتائج اختبائي القساوة والهشاشة أن جميع المضغوطات الطافية والتقليدية مقاومة للظروف المختلفة التي يمكن أن تتعرض لها أثناء التعبئة والتغليف والنقل والتخزين إلى أن تصل إلى المستهلك دون أن تفقد أي جزء من وزنها.

بالنسبة إلى فحص تجانس الوزن كانت جميع صيغ المضغوطات مقبولة دستورياً، حيث يُلاحظ أن أكبر قيمة للنسبة المئوية لانحراف وزن المضغوطة عن الوزن الوسطي كانت أقل من 5%. يعتبر تجانس الوزن مؤشر مبدئي على تجانس توزع المادة الفعالة ضمن الوحدات الجرعية.

تحضير ومراقبة مضغوطات الأموكسيسيلين الطافية ومقارنتها مع المضغوطات التقليدية المسوقة محلياً

إن تجانس وزن المضغوطات لا يعني بالضرورة تجانس توزع المادة الفعالة بين المضغوطات فقد يكون المزج غير كافياً للمادة الفعالة ضمن المسحوق المعد للضغط، وقد تم التحقق من ذلك بإجراء فحص تحديد المحتوى. بينت النتائج أن كمية المادة الفعالة في جميع المضغوطات الطافية والتقليدية تقع ضمن المجال المحدد من قبل دستور الأدوية الأميركي USP 36 (90-120%)، وهذا مؤشر جيد يساعد في ضمان فعالية المادة الدوائية.

4-2 - اختبار خصائص الطفو

يظهر الجدول (5) نتائج اختبار خصائص الطفو للمضغوطات الطافية المرجعية والمطورة.

| المضغوطات الطافية المطورة | | المضغوطات الطافية المرجعية | | رقم المضغوظة |
|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------|
| زمن الطفو الكلي TFT (h) | الزمن اللازم للطفو FLT (S) | زمن الطفو الكلي TFT (h) | الزمن اللازم للطفو FLT (S) | |
| 20 | 3.0 | 8 | 0.8 | 1 |
| 19 | 2.9 | 9 | 0.9 | 2 |
| 20 | 3.5 | 10 | 0.8 | 3 |
| 20 | 4.0 | 9 | 0.7 | 4 |
| 19 | 3.9 | 9 | 0.10 | 5 |
| 21 | 5 | 10 | 0.12 | 6 |

| | | | | |
|-------|------|------|------|-----------------|
| 19.83 | 3.72 | 9.16 | 0.57 | المتوسط الحسابي |
|-------|------|------|------|-----------------|

الجدول(5) نتائج اختبار خصائص الطفو

يُلاحظ اختلاف الزمن اللازم للطفو FLT بين المضغوطات الطافية المرجعية والطافية المُطوّرة بسبب اختلاف تركيز البوليمرات المستخدمة⁽¹⁷⁾. فعند زيادة نسبة بوليمر HPMC K4M إلى 16.51% ونسبة HPMC K100M إلى 8.26%، لتصبح نسبة البوليمرات الكلية ضمن صيغة المضغوطات الطافية المُطوّرة مساوية إلى 24.77% بدلاً من 11.82% في صيغة المضغوطات الطافية المرجعية، لُوحظ زيادة في الزمن اللازم للطفو ليصبح وسطياً 3.72 ثانية بدلاً من 0.57 ثانية. تتوافق هذه النتائج مع نتائج دراسة أجراها (Hasanian Sh. Mahmood et al) عام 2017⁽⁸⁾ ودراسة الباحث (Manjkumar S.Patil et al) نُشرت كذلك في عام 2017⁽¹⁸⁾، حيث تم زيادة تركيز بوليمر HPMC، وتبين أنه بازدياد تركيز البوليمر يزداد الزمن اللازم للطفو بسبب استغراقه وقت أطول للتميه وبالتالي تأخر حدوث تفاعل الزوج الفوار وتشكيل طبقة الهلام الخارجية المحيطة بلب قالب المضغوطة. كذلك ازداد زمن الطفو الكلي TFT من 9.16 ساعة في المضغوطات الطافية المرجعية إلى 19.83 ساعة وسطياً في المضغوطات الطافية المُطوّرة وذلك بسبب ازدياد تركيز البوليمرات فتؤدي إلى حدوث تشابكات أكثر بين سلاسل البوليمر وتشكل طبقة هلامية سميكة قادرة على احتجاز جزيئات غاز ثنائي أكسيد الكربون الناتجة عن تفاعل الزوج الفوار مع وسط الذوبان لزمن أطول والمحافظة على خاصية الطفو، بالإضافة إلى المحافظة على سلامة قالب المضغوطة من التآكل وهذا يتوافق مع دراسة سابقة أجراها (Rahim Bahri Najafi et al) عام 2017⁽²⁰⁾.

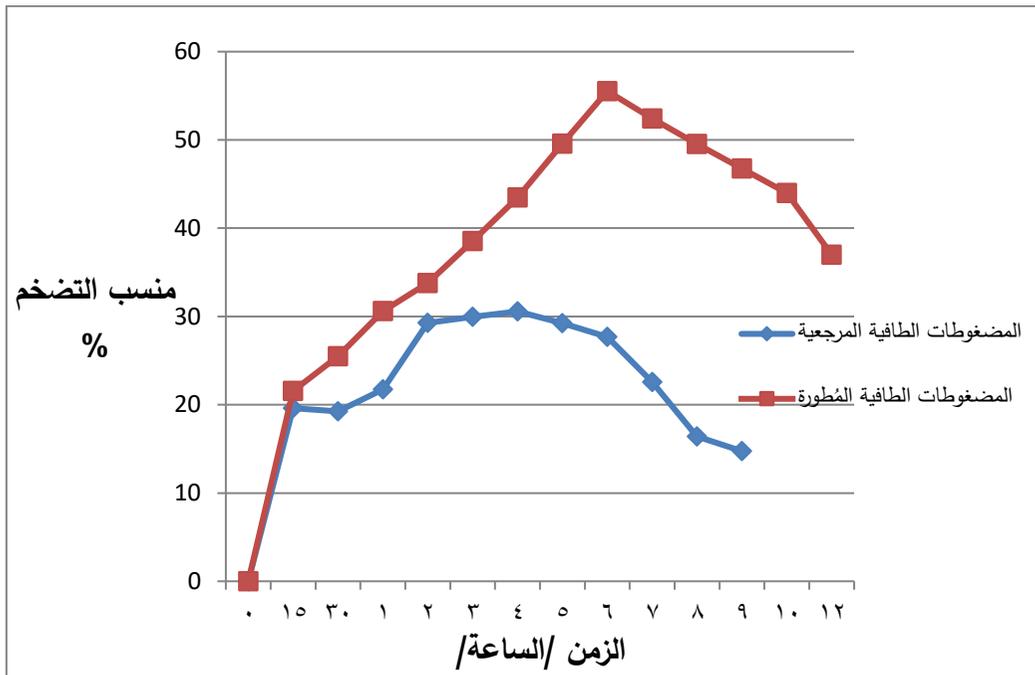
4-3- اختبار منسب التضخم SI

يظهر الجدول (6) نتائج اختبار منسب التضخم للمضغوطات الطافية المرجعية والمُطورة خلال 12 ساعة.

| منسب التضخم للمضغوطات الطافية المطورة % | منسب التضخم للمضغوطات الطافية المرجعية % | الزمن |
|---|---|--------|
| المتوسط الحسابي للمضغوطات الثلاث \pm الانحراف المعياري | المتوسط الحسابي للمضغوطات الثلاث \pm الانحراف المعياري | |
| 0 | 0 | 0 |
| 21.56 \pm 0.60 | 19.62 \pm 1.44 | 15 min |
| 25.47 \pm 1.5 | 19.25 \pm 0.95 | 30 min |
| 30.61 \pm 0.34 | 21.75 \pm 2.42 | 1 h |
| 33.76 \pm 0.54 | 29.26 \pm 2.80 | 2 h |
| 38.54 \pm 1.11 | 29.97 \pm 1.86 | 3 h |
| 43.46 \pm 1.09 | 30.57 \pm 1.60 | 4 h |
| 49.57 \pm 0.81 | 29.25 \pm 1.08 | 5 h |
| 55.53 \pm 0.73 | 27.69 \pm 2.57 | 6 h |
| 52.43 \pm 0.48 | 22.56 \pm 3.28 | 7 h |
| 49.54 \pm 0.50 | 16.40 \pm 1.55 | 8 h |
| 46.76 \pm 0.97 | 14.73 \pm 0 | 9 h |
| 43.98 \pm 1.67 | - | 10 h |
| 37 \pm 1.58 | - | 12 h |

الجدول (6) نتائج اختبار منسب التضخم للمضغوطات الطافية

يُلاحظ ازدياد منسب التضخم مع الزمن وذلك لأن الوزن المكتسب للمضغوظة يزداد نسبياً مع زيادة معدل التمييه ثم يتناقص هذا المنسب تدريجياً نتيجة انحلال طبقة الهلام الخارجية في وسط الذوبان. يُلاحظ في المضغوظات الطافية المرجعية ازدياد منسب التضخم ليصبح وسطياً 27.69% خلال 6 ساعات، يبدأ بعدها القالب بالتآكل بشكل سريع ليتآكل كلياً خلال 10 ساعات وذلك بسبب كمية البوليمرات المنخفضة. بينما يُلاحظ بالنسبة للمضغوظات الطافية المطورة ازدياد منسب التضخم بشكل أكبر ليصبح وسطياً 55.53% خلال 6 ساعات مع الحفاظ على سلامة القالب لوقت أطول وذلك نتيجة لزيادة نسبة البوليمرات ، والتي تشكل طبقة هلامية أكثر سماكة، لزجة ومتماسكة تحمي قالب المضغوظة من التآكل بشكل سريع. تتوافق هذه النتائج مع دراسات أجراها (Hasanian Sh.Mahmood et al) (Manjkumar S.Patil et al) عام 2017 ، ودراسة (S.Budiasih et al) عام 2014 (8,18,21). يُمثل الشكل (1) النسبة المئوية لمنسب التضخم مع مرور الزمن للمضغوظات الطافية المرجعية والمُطورة.



الشكل (1) النسبة المئوية لمنسب تضخم المضغوطات الطافية المرجعية والمطورة

4-4 اختبار معدل تحرر الأموكسيسيلين في الزجاج للمضغوطات الطافية والتقليدية

يبين الجدول (7) نتائج اختبار معدل تحرر الأموكسيسيلين في الزجاج الذي أُجري على مضغوطات الأموكسيسيلين الطافية والتقليدية. تم عرض نتائج المضغوطات الطافية اعتماداً على الطريقة الأولى المرجعية التي تتميز بالوقت القصير و سرعة إعطاء النتائج والتي توافقت مع نتائج الطريقة الثانية.

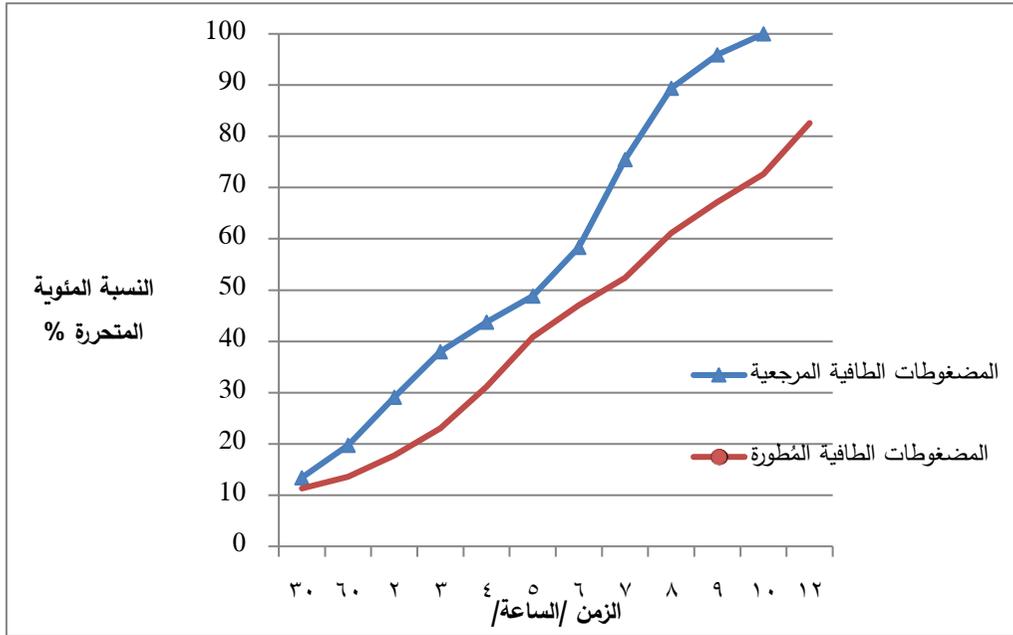
| النسبة المئوية التراكمية المتحررة % | | | | |
|-------------------------------------|-------|------------------------------|-------------------------------|--------|
| المضغوطات التقليدية | | المضغوطات الطافية المحضرة | المضغوطات الطافية المرجعية | الوقت |
| B | A | | | |
| 70.07 | 11.10 | - | - | 5 min |
| 99.86 | 53.12 | - | - | 10 min |
| 99.27 | 80.64 | - | - | 15 min |
| 102.43 | 97.76 | 11.3 | 13.42 | 30 min |
| | 100 | 13.6 | 19.75 | 60 min |
| | | 17.73 | 29.12 | 2 h |
| | | 23 | 38.01 | 3 h |
| | | 31.13 | 43.75 | 4 h |
| | | 40.86 | 48.87 | 5 h |

| | | | | |
|--|--|-------|-------|------|
| | | 47.03 | 58.34 | 6 h |
| | | 52.4 | 75.51 | 7 h |
| | | 61.13 | 89.39 | 8 h |
| | | 67.16 | 95.91 | 9 h |
| | | 72.63 | 100 | 10 h |
| | | 82.6 | - | 12 h |

الجدول (7) نتائج اختبار معدل تحرر الأموكسيسيلين في الزجاج للمضغوطات الطافية والتقليدية

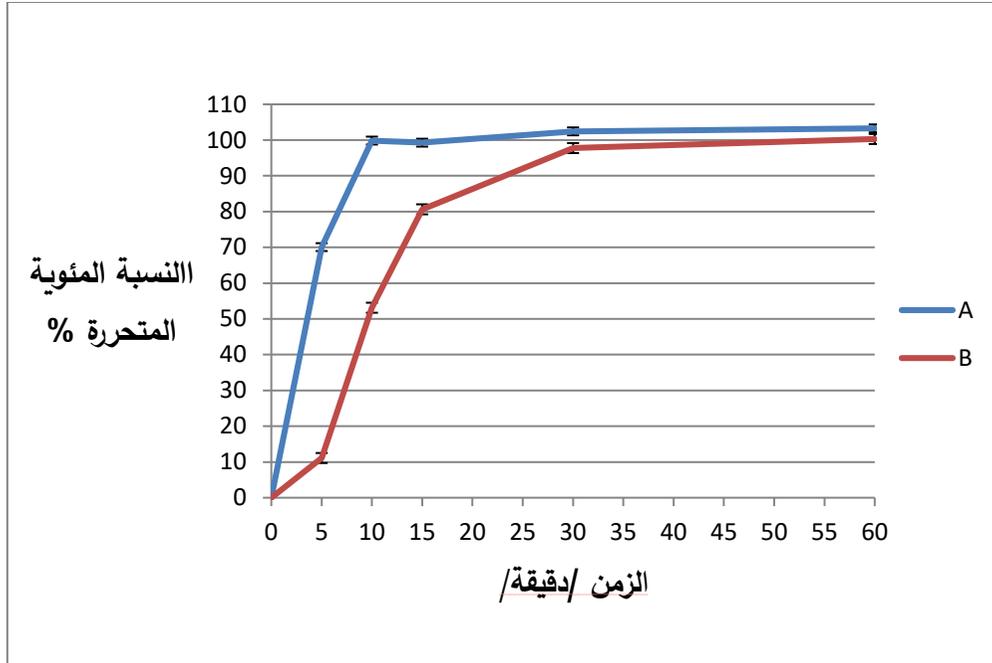
تُبين النتائج تغير كمية الأموكسيسيلين المتحررة مع الزمن من المضغوطات الطافية المرجعية والمُطورة، حيث تُلاحظ تحرر حوالي 89% من الدواء من المضغوطات الطافية المرجعية خلال 8 ساعات، بينما تحررت نفس الكمية تقريباً من المضغوطات الطافية المُطورة خلال 12 ساعة وهذا يشير إلى تحرر الدواء منها بشكل أبطأ كما هو موضح بالشكل (2) وهذا يتوافق مع دراسة سابقة أجراها (harshal ashok pawar et al) عام 2013⁽¹⁹⁾ والتي تبين تأثير تركيز البوليمير على مرتسم تحرر الدواء حيث هناك علاقة عكسية بين تركيز البوليمير ومعدل التحرر. في هذه الدراسة يعود ذلك إلى زيادة نسبة البوليميرات (HPMC (K4M,K100M في صيغة المضغوطات الطافية المُطورة من 11.82% لتصبح 24.77%. تتوافق هذه النتائج أيضاً مع نتائج دراسة أجراها الباحثون (Narendar Dudhipala et al) عام 2016⁽⁵⁾، والتي تبين أنه عندما تكون كمية بوليمير HPMC 20% أو أكثر فإن جزيئاته تكون قريبة جداً من بعضها البعض وتشكل بسرعة طبقة هلامية كبيرة، لزجة و متماسكة، وبالتالي سوف يزداد طول مسار انتشار الدواء ويتأخر تحرره بشكل ملحوظ مع محافظة المضغوطة على سلامة القالب لوقت أطول بسبب سماكة هذه الطبقة الهلامية (18,21). نلاحظ أيضاً أن المضغوطات الطافية المُطورة تمتلك منسب التضخم الأكبر حيث هناك علاقة مباشرة بين منسب التضخم ومعدل تحرر الدواء فالصيغة ذات منسب التضخم الأكبر تُظهر تحرر بطيء للدواء ناتج عن طبقة الهلام الأكثر سماكة

ذات الكثافة العالية والتي تبطن نفوذية سائل الذوبان إلى نواة قالب المضغوطة وتم تأكيد هذا الارتباط باللجوء إلى البرنامج الإحصائي SPSS والذي أظهر وجود ارتباط إيجابي بين منسب التضخم وتحرر الدواء ($R= 0.700$) وهذا يؤكد نتائج هذه الدراسة و يتوافق مع نتائج دراسة سابقة أجراها الباحثون (Vijay Daulatrao Havildar et al) عام 2008 (17).



الشكل (2) النسبة المئوية المتحررة من الأموكسيسيلين من المضغوطات الطافية المرجعية والمُطوّرة مع الزمن

فيما يتعلق بمضغوطات الأموكسيسيلين التقليدية فقد حررت كامل كمية الدواء بشكل سريع خلال نصف ساعة باعتبارها مضغوطات ذات تحرر آني كما هو موضح بالشكل (3).



الشكل (3) النسبة المئوية المتحررة من الأموكسيسيلين من المضغوطات التقليدية مع الزمن

5- الاستنتاجات والتوصيات

تم في هذا البحث تحضير مضغوطات طافية مُطورة مديدة التأثير للأموكسيسيلين بطريقة الضغط المباشر وذلك باستخدام بوليمرات HPMC (K4M,K100M) بتركيز 24.77% لإطالة زمن التأثير، وبوجود الزوج الفوار (بيكربونات الصوديوم وحمض الليمون) لتأمين زمن بدء طفو قصير. تُبين هذه الدراسة تأثير تركيز البوليمر على خصائص طفو المضغوطة وانتباجها، وبالتالي تأثيره على معدل تحرر الدواء منها. قورنت المضغوطات الطافية المُطورة مع مضغوطات طافية مرجعية ومضغوطات تقليدية مسوقة محلياً، بينت النتائج أن مضغوطات الأموكسيسيلين الطافية المُطورة هي الأفضل لأنها تميزت بزمن بدء طفو قصير وزمن طفو كلي طويل حيث بقيت طافية لمدة 20 ساعة وهذا يساعد على بقائها في المعدة لمدة طويلة كافية لتحرر كامل المادة الفعالة منها. حيث حوالي 82% من الأموكسيسيلين

بشكل مديد خلال 12 ساعة مع الحفاظ على سلامة قالب المضغوطة، بالإضافة لتجاوزها جميع فحوص مراقبة الجودة.

نوصي بتوسيع هذا البحث ودراسة تأثير عوامل أخرى على خواص المضغوطات الطافية المطورة مثل تأثير تركيز الزوج الفوار واستخدام بولميرات أخرى. كما نوصي بإجراء دراسات في الزجاج *in vitro* ثم في العضوية الحية *in vivo* لتقييم فعالية المضغوطات الطافية المطورة ضد جراثيم الملتوية البوابية في علاج القرحة المعدية. وانطلاقاً من ميزات المضغوطات الطافية نوصي أيضاً بتحضير زمر دوئية أخرى على شكل مضغوطات طافية ومراقبة جودتها.

المراجع

- 1) Pandit, V., Suresh, S., & Joshi, H. (2010). FORMULATION AND IN VITRO EVALUATION. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 1, 2.
- 2) Akhavan, B. J., Khanna, N. R., & Vijhani, P. (2020). Amoxicillin. *StatPearls [Internet]*.¹
- 3) Castle, S.S. (2007). Amoxicillin. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference. Pages 1-6
- 4) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/50542s02950754s01950760s01950761s0161bl.pdf
- 5) Dudhipala, N., Narala, A., Janga, K. Y., & Bomma, R. (2016). Amoxycillin trihydrate floating-bioadhesive drug delivery system for eradication of helicobacter pylori: preparation, in vitro and ex vivo evaluation. *J Bioequiv Availab*, 8(3), 118-24.
- 6) Emara, L. H., Abdou, A. R., El-Ashmawy, A. A., Badr, R. M., Taha, N. F., & Mursi, N. M. (2013). In vitro release evaluation of gastroretentive amoxicillin floating tablets employing a specific design of the flow-through cell. *Dissolution Technol*, 20(1), 27-34.
- 7) Patel, A., Modasiya, M., Shah, D., & Patel, V. (2009). Development and in vivo floating behavior of verapamil HCl intragastric floating tablets. *Aaps Pharmscitech*, 10(1), 310-315.
- 8) Hussein Salim, R., Karim Hassan, A., Qasim Al-tamemi, N., M Saeed, A., AL-Obaidi, Z., M Almusawi, J., & H Alaayedi, M. (2017). Effect of Hydroxy Propyl Methyl Cellulose (HPMC) on Amoxicillin Floating Tablet. *karbala journal of pharmaceutical sciences*, 8(13), 311-319.
- 9) Zubedi, S. S., & Mohammed, S. (2018). Floating Tablets and Its Polymers. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(5-s), 16-24.
- 10) Gupta, R., Tripathi, P., Bhardwaj, P., & Mahor, A. (2018). Recent advances in gastro retentive drug delivery systems and its application on treatment of H. Pylori infections. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, 7(4), 404-410.

- 11) KP Garti, P Thapa, U Budhathoki, & A Ahargava. (2012). Formulation and in vitro evaluation of floating tablets of hydroxypropyl methylcellulose and polyethylene oxide using ranitidine hydrochloride as a model drug. *Journal of young pharmacists*, 4 (4)
- 12) Srikanth, P., Hemalatha.S., & Satyanarayana, S. V .(2019). Development and radiographical evaluation of floating tablets with combination of Amoxicillin Trihydrate and Ranitidine Hydrochloride. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 10 (2), 1489-1499 .
- 13) Tapia-Albarran, M., & Villafuerte-Robles, L. (2004). Assay of amoxicillin sustained release from matrix tablets containing different proportions of Carbopol 971P NF. *International journal of pharmaceutics*, 273(1-2), 121-127.
- 14) Ranade, A. N., Wankhede, S. S., Ranpise, N. S., & Mundada, M. S. (2012). Development of bilayer floating tablet of amoxicillin and Aloe vera gel powder for treatment of gastric ulcers. *Aaps Pharmscitech*, 13(4), 1518-1523.
- 15) United states pharmacopeial, USP 36, 2013.
- 16) Quality Control Tests for Tablets. *Pharmapproach* ,May 16, 2021.
- 17) Havaladar, V. D., Kulkarni, A. S., Dias, R. J., & Mali, K. K. (2008). Optimization and In Vitro Evaluation of Floating Tablets of Atenolol. *Journal of Pharmacy Research*, 1(1).
- 18) Patil, S. M and Vidyasagar, G. (2017). Design And Process Optimization Of Oral Floating Drug Delivery System Of Amoxicillin Trihydrate. *world journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*.
- 19) Pawar, H. A., Gharat, P. R., Dhavale, R. V., Joshi, P. R., & Rakshit, P. P. (2013). Development and evaluation of gastroretentive floating tablets of an antihypertensive drug using hydrogenated cottonseed oil. *International Scholarly Research Notices*, 2013.
- 20) Bahri-Najafi, R., Mostafavi, A., Tavakoli, N., Taymouri, S., & Shahraki, M. M. (2017). Preparation and in vitro-in vivo

evaluation of acyclovir floating tablets. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 2017; 12 (2): 128-136.

- 21) Budiasih, S., Jiyauddin, K., Logavinod, N., Kaleemullah, M., Jawad, A., Samer, A. D., ... & Eddy, Y. (2014). Optimization of polymer concentration for designing of oral matrix controlled release dosage form. *UK J. Pharm. Biosci*, 2, 54.

