

مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 44 . العدد 9

1443 هـ . 2022 م

الأستاذ الدكتور عبد الباسط الخطيب

رئيس جامعة البعث

المدير المسؤول عن المجلة

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

مديرة مكتب مجلة جامعة البعث

بشرى مصطفى

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	عضو هيئة التحرير

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
24-11	سندس ياسين	دراسة الفعالية المضادة للجراثيم والفطريات للخلاصة الكحولية والمائية لنبات خناق الدجاج <i>Zygophyllum fabago</i> في منطقة القلمون السورية
46- 25	د. رباب الصباغ علي عمار	تأثير البلازما الغنية بالصفائح على معدل الحركة السننية التقويمية
66-47	د. رباب الصباغ علي عمار	تأثير الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن على معدل الحركة السننية التقويمية
92-67	أ.م. يوسف الأحمد لطف نطفجي	الكشف عن بعض مسكنات الألم غير المصرح عنها ضمن بعض المستحضرات العشبية باستخدام تقنية IR
118-93	ص.لارا العباس أ.د.وليد خدام أ.م.د.فهد الشريباتي	أنماط حساسية المُكَوَّرات العنقودية المذهبة والزوائف الزنجارية المعزولة من تقرّحات الساق المُزمنة للصادات الحيوية

دراسة الفعالية المضادة للجراثيم والفطريات للخلاصة الكحولية والمائية لنبات خناق الدجاج
Zygophyllum fabago في منطقة القلمون السورية

سندس ياسين

قسم الكيمياء الحيوية والاحياء الدقيقة, كلية الصيدلة, جامعة القلمون

دير عطية, سورية

البريد الالكتروني: Sundus.aljanabi@uok.edu.sy

الخلاصة :

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التأثيرات المضادة للجراثيم والفطريات لكل من :
الخلاصة الكحولية والمائية للأجزاء الهوائية من نبات خناق الدجاج
Zygophyllum fabago

ضد الاشريكية القولونية, الكليبيسيلا الرئوية, الزائفة الزنجارية, المتقلبات الشائعة,
العنقودية المذهبة, العقديّة المقيحة, فطور المبيضات البيض, الرشاشيات السوداء
والصفراء والدخماء.

أظهرت النتائج اختلاف التأثير المضاد للأحياء الدقيقة لخلاصات نبات
Zygophyllum fabago,

حيث أبدت الخلاصة الكحولية لثمار النبات الفعالية المضادة الأشد لمختلف أنواع
الكائنات الحية الدقيقة المختبرة (14-19 ملم قطر حالة التثبيط), تلتها الخلاصة
الكحولية للأوراق (11-15 ملم قطر حالة التثبيط).

أما الخلاصة المائية للأوراق فقد كانت ذات فعالية ضعيفة ضد العقديّة المقيحة
والكليسيّة الرئوية والمبيضات البيض (9-13) قطر حالة التثبيط.

في حين لم تبد الخلاصة الكحولية للسيفان والخلاصة المائية للثمار والسيقان اية فعالية
مضادة لنمو الاحياء الدقيقة.

كانت قيم التركيز المثبط الأصغري (MIC) للخلاصة الكحولية لنبات
Zygophyllum fabago 62.5 (µg/mL)

لكل من العنقودية المذهبة, الكليبيسيلا الرئوية, الاشريكية القولونية, و 125
(µg/mL) لكل من العقديّة المقيحة, المبيضات البيض, و 250 (µg/mL) للرشاشية

دراسة الفعالية المضادة للجراثيم والفطريات للخلاصة الكحولية والمائية لنبات خناق الدجاج
في منطقة القلمون السورية *Zygophyllum fabago*

الصفراء والرشاشية الدخناء. في حين كانت قيم التركيز المثبط الاصغري للخلاصة الكحولية للاوراق 125 ($\mu\text{g/mL}$) للكليسييلة الرئوية, و 250 ($\mu\text{g/mL}$) لكل من العقودية المذهبة, العقودية المقيحة, الاشيريكية القولونية والمبيضات البيض. ومن جهة اخرى كانت قيم التركيز المثبط الاصغري للخلاصة المائية لأوراق هذا النبات 500 ($\mu\text{g/mL}$) لكل من العقودية المقيحة, الكليسييلة الرئوية, والمبيضات البيض. تشير هذه النتائج الى ان الخلاصات الكحولية لثمار واوراق نبات خناق الدجاج قد تحتوي على مواد ذات فعالية واعده ضد الاحياء الدقيقة.

الكلمات المفتاحية: الفعالية المضادة للجراثيم, الفعالية المضادة للفطريات,
Zygophyllum fabago

Antibacterial and antifungal Study of Aqueous and Ethanolic extracts of *Zygophyllum fabago* L. Kalamoon region, Syria

Sundus J. Yaseen

Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Kalamoon University,

Deiratyah city, Syria

Corresponding author's Email: Sundus.aljanabi@uok.edu.sy

Abstract:

The aim of this study was to evaluate the antibacterial and antifungal effects of an ethanolic and aqueous extracts of arial parts of *Zygophyllum fabago*, against *Escherichia coli*, *klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, , *Candida albicans* and *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* *Aspergillus fumigatus* . The results showed that the antimicrobial activity of the different extracts of *Z. fabago* varied. The highest antimicrobial activity was shown by the ethanolic extract of fruits against different types of tested microorganisms (14- 19 mm diameter of inhibition zone), followed by the ethanolic extract of leaves (11- 15 mm of inhibition zone), then aqueous extracts of leaves showed low activity against *S. pyogenes*; *K. pneumonia* and *C. albicans* (9- 13 mm of inhibition zone); while the ethanolic extract of stems, and the aqueous extract of fruits and stems of the plant didn't show any antimicrobial activity to the tested microorganisms. The result of MIC values of ethanolic extract of *Zygophyllum fabago* fruits were 62.5 ($\mu\text{g/ml}$) for *S. aureus*, *K.pnemunia*, *E.coli* ; 125 ($\mu\text{g/ml}$) for *S.pyogenes* and *C. albicans*,

دراسة الفعالية المضادة للجراثيم والفطريات للخلاصة الكحولية والمائية لنبات خناق الدجاج
في منطقة القلمون السورية *Zygophyllum fabago*

and 250 ($\mu\text{g/ml}$) for *A. flavus*, *A. fumigatus*. While of ethanolic extract of *Zygophyllum fabago* leaves were 125 ($\mu\text{g/ml}$) for *K.pneumoniae* and 250 ($\mu\text{g/ml}$) for *S. aureus*, *S.pyogenes*, *E.coli*, and *C.albicans*. On the other hand the result of MIC values of aqueous extract of *Zygophyllum fabago* leaves were 500 ($\mu\text{g/ml}$) for *S. pyogenes*, *K. pneumoniae* and *C. albicans*. These results may indicate that *Z. fabago* ethanolic extracts of fruits and leaves can be of very potent antimicrobial substances may use against microorganisms.

Keywords: *Zygophyllum fabago*, antibacterial activity, antifungal activity

Introduction:

Medicinal preparations derived from natural sources, especially from plants, have been in widespread use since time immemorial¹. In fact, plants remain the main source of medicines for a large proportion of the World's population, particularly in the developing world, despite the advent of the pharmaceutical chemistry during the early twentieth century, which brought with it the ability to synthesize an enormous variety of medicinal drug molecules and allowed the treatment of previously incurable and/or life threatening diseases²,

Not surprisingly, chemically synthesized drug gained popularity and became the basis of pharmaceutical industry. Over the years, however, synthetic drugs have been plagued by unwanted side-effects, toxicity, and inefficiency, among other problems. In addition, the search for new drugs against a variety of illnesses through chemical synthesis and other modern approaches has not been encouraging. These factors, as well as the emergence of new infectious diseases, the proliferation of disorders such as cancer, and growing multidrug resistance in pathogenic microorganisms, have prompted renewed interest in the discovery of potential drug molecules from medicinal plants²; today most of the clinically effective pharmaceuticals are developed from plant derived ancestors in the history of medicine³.

***Zygophyllum fabago* L.** used as a medicinal plant in traditional medicine of Iraq, Iran, Turkey and China ^{4, 5, and 6}. In Syria this species of plant known by the common name Syrian bean-caper, is used as part of a drug for rheumatism and gout. It is also used externally for the cure of skin diseases, external wounds and injuries and is known to have some antiseptic properties, antihelminthic, anti- asthmatic, antiproliferative effect against cancerous cells, controlling fungal plant disease ^{5,6,7,8}. Some work on the isolation of natural compounds and their biological activities has been done on this species and other species of these plants ^{7, 9}. Therefore, this study was conducted to

investigate the isolation of phytochemical constituents from arial parts of *Zygophyllum fabago* and evaluate the Antibacterial & Antifungal activity of this plant collected from Syria.

Materials and Methods:

Collection and Storage of Plant Samples:

The collection of samples of native *Zygophyllum fabago* was carried within a period of two months October and November in 2021, during vegetative phase, from Kalamoon region, Syria. The plants were identified at the department of pharmacognosy in kalamoon University.

Collected fresh plants were examined and the old, insect- and fungus infected leaves were removed. Plant parts were washed with tap water and were sterilized by dipping them in 0.1% sodium hypochlorite solution for one minute. After that plant parts were washed with distilled water and were dried at room temperature (25 °C) for about a week on a laboratory desk. Samples were covered with clean sheets of paper to avoid any deposition of dust. The dried material was ground to a fine powder using a grinding mill and stored in air tight bottles in the dark until extraction was done.

Preparation of Ethanolic extracts:

Alcoholic extract was prepared by taking 100 g of dried and finely ground aerial parts in 500 ml (ethanol 96%, distilled water respectively), boiled for 20 minutes, then filtered by using filter paper; the filters were dried and concentrated, by using a rotary evaporator at 40 °C.

Preparation of Aqueous Extract

100 grams of aerial parts were finely ground utilizing a homogenizer and was extracted with distilled water at room

temperature for 24 hours. This mixture was then filtered using filter paper to remove debris and a volatile extract was then evaporated at 40 °C using a rotary evaporator. For further use, the extract was stored in airtight container at 4°C in refrigerator.

Phytochemical screening:

One gram of the ethanolic, and aqueous crude plant extracts of the powdered leaves, fruits and stems of *Z. fabago* were dissolved in 100 ml of its own mother solvents to obtain a stock of concentration 1% (v/v) and the obtained crude extracts were subjected to preliminary phytochemical screening.

To detected the phytochemical constituents of both ethanolic and aqueous extracts of fruits, leaves, stems of *Z.fabago*, we used the principle identification reactions, for Alkaloids by using precipitate reagents, Dragendroff's, Mayer's, Wagner and Picric acid reagents. Anthraquinones: by using Burnettiger reaction. Flavonoids: by using Shinoda's, aluminum chlorine. Saponins: by using froth formation reaction, formation of an emulsion, castor oil, chloroform^{10,11,12}.

Test Organisms

Six human pathogenic bacteria (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, and three fungal isolates (*Candida albicans*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*) were taken from the Department of Biochemistry and Microbiology, Alkalamoon University. Stock cultures of bacterial strains were maintained on the slants of nutrient agar whereas; fungal strains on slants of Saboraud dextrose agar, all stock cultures were stored at 4°C. Inoculums quantification was performed to determine the variable number of colony Forming units CFU (per milliliter).

Antimicrobial activity

All the dried extracts were exposed to UV rays (200-400 nm) for 24 h and checked frequently for sterility by streaking on nutrient agar plates. Antimicrobial activity was based on the disc diffusion method using a

suspension of microorganisms 10. The concentration of the suspension was equilibrated to a 0.5 McFarland standard and 50 µl of each microorganism's suspension was spread on a Mueller-Hinton agar plate. In addition, 50 µl of diluted leaf, stem and fruit extract, was pipetted onto sterile paper discs (6 mm in diameter), which were allowed to dry in an open sterile Petri dish in a biological laminar flow bench. Discs were placed on the surface of inoculated plates, the Amikacin, Gentamicin and amphotericin-B, used as a control drugs, all plates incubated at 37°C for 24hrs (for bacteria); at 25°C for 48-72hrs (for fungi);. After incubation, the plates were examined and the diameters of the inhibition zones were measured to the nearest millimeter^{12, 13}.

Determination of Minimum Inhibitory Concentrations (MIC):

The MIC values of plant extracts, that shows antimicrobial activity, were determined by serial dilution technique in liquid media.

Serial Dilution Technique:

Testing was done in seeded broth containing 10⁶ to 10⁷ colony – forming units per ml (cfu/ml).The different types of extracts were taken at different concentrations ranging from 2000- 31.25 (2000, 1000,500,250, 125,62.5,31.25 µg/ml) to determine MIC by using seeded broth as diluent. DMSO was used as solvent system for extracts in the experiment. All these experimental manipulations were carried out under absolute aseptic conditions. The experiments were done in triplicate. The assay tubes were then incubated at 37 ± 1oC (for bacterial strains) and

25 ± 1oC (for fungal strains) for 48-72 hrs. Solvent controls were also observed for inhibitory action ¹⁴.

Results and discussions:

- Phytochemical Analysis:

This study was planned to isolation of phytochemical compounds from extract of arial parts (leaves, stems, fruits) of *Z. fabago*, and evaluation the antimicrobial activity against different types of microorganisms, then determine MICs values to each extracts.

The isolated phytochemical constituents from ethanolic extracts of leaves, stems, fruits of *Z.fabago* were: alkaloids, cardiac glycosides, tannin, flavonoids, while and saponins have not been detected in these extracts, while compounds isolated from aqueous extracts were: saponins, cardiac glycosides, tannin only with no detected to alkaloids, flavonoids and anthraquinones as shown in Table (1)

Table (1) the phytochemicals constituents isolated from leaves, stems and fruits extracts of *Z.fabago*.

Extract	Ethanolic extracts			Aqueous Extracts		
	Leaves	Stems	Fruits	Leaves	Stems	Fruits
Alkaloids	+++	++	+++	-	-	-
Saponins	-	-	-	++	+	+
Cardiac glycosides	+	+	++	+	+	+
Tannin	+		++	+	-	-
Flavonoids	+	-	++	-	-	-
anthraquinones	-	-	-	-	-	-

These results were consistent with results obtained by previous studies indicated that the *Zygophyllum fabago* having ammounts of flavonoids, alkaloids, tannin, saponins⁷.

دراسة الفعالية المضادة للجراثيم والفطريات للخلاصة الكحولية والمائية لنبات خناق الدجاج
 في منطقة القلمون السورية *Zygophyllum fabago*

- In- vitro the antimicrobial activity of ethanolic and aqueous extracts of fruits, leaves and stems of *Zygophyllum fabago*.

In the present investigation, the results of the antimicrobial activity of ehtanolic and aqueous extracts of *Z. fabago* are given in Table (2)

Table (2): Mean of inhibition zone (mm) of ethanolic and aqueous extracts of *Z. fabago* against tested bacterial and fungal species.

Tested microorganism	Mean of inhibition zone (mm)						Reference standards antibiotics
	Ethanolic extract of fruits	Ethanolic extract of stems	Ethanolic extract of leaves	aqueous extract of fruits	aqueous extract of stems	aqueous extract of leaves	
Gram positive bacteria							Ampicillin
<i>S. aureus</i>	17	NA	13	NA	NA	NA	21
<i>Streptococcus pyogenes</i>	14	NA	11	NA	NA	9	22
Gram negative bacteria							Gentamicin
<i>E. coli</i>	16	NA	11	NA	NA	NA	23
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	19	NA	15	NA	NA	13	24
<i>Proteus vulgaris</i>	15	NA	NA	NA	NA	NA	21
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24
Fungi							Amphotericin
<i>C. albicans</i>	16	NA	12	NA	NA	12	21
<i>A. niger</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	23
<i>A. flavus</i>	15	NA	NA	NA	NA	NA	24
<i>A. fumigatus</i>	18	NA	NA	NA	NA	NA	23

These data revealed that the aqueous extract did not exert any antimicrobial activity against bacteria, yeasts, fungi which were tested, except the aqueous extract of leaves which showed

inhibition effect against *Streptococcus pyogenes*, *Klebsiella pnemuniae* and *C. albicans* (9,13,12 mm respectively). However the ethanolic extract of fruits has shown highest antimicrobial activity against all tested microorganisms except *Pseudomonas aeruginosa* , *A. niger* at the concentration which was used for the test (300 µg/disc), the mean of inhibition zones were ranged from 19mm to 14mm. while the ethanolic extract of leaves showed antimicrobial activity against only *S.aureus*, *S.pyogenes*, *E.coli*, *K.pnemunia*, and *C.albicans* (inhibition zones ranged from 11mm-15mm).

Our results are comparable with results obtained by Ali and Mohammed, 2019⁶ and Shawky *et.al.* 2019⁷.

MIC values were studied for susceptible microorganism to ethanolic extract of fruits, leaves and aqueous extract of leaves by using serial dilution in liquid media. The result of MIC values of ethanolic extract of *Zygophyllum fabago* fruits were 62.5 (µg/ml) for *S. aureus*, *K.pnemunia*,*E.coli* ; 125 (µg/ml) for *S.pyogenes* and *C. albicans*, and 250 (µg/ml) for *A. flavus*, *A. fumigatus*.

While the MIC values of ethanolic extract of *Zygophyllum fabago* leaves were 125 (µg/ml) for *K.pnemunia* and 250 (µg/ml) for *S. aureus*, *S.pyogenes*, *E.coli*, and *C.albicans*. On the other hand the result of MIC values of aqueous extract of *Zygophyllum fabago* leaves were 500 (µg/ml) for *S. pyogenes*, *K. pnemunia* and *C. albicans*.

The antimicrobial activity of ethanolic extract of *Zygophyllum fabago* fruits and leaves, can be explained by the presence of flavonoids, alkaloids and tannin ^{5,6}, while the antimicrobial activity of aqueous extracts of leaves may be due to presence of saponins and tannin

The difference of antimicrobial activity between extracts may be due to:

qualitative and quantitative differences of bioactive compounds contained in the different extracted plant parts according to extraction method and extraction solvent.

The results of antimicrobial activity against both Grams – positive, Grams – negative bacteria, yeast and Molds is an indication that *Z. fabago* ethanolic extracts of fruits and leaves can be of a very potent antimicrobial substances may use against microorganisms.

Recommendation:

Hence, the antibacterial activity of alcoholic extract of *Zygophyllum fabago* may be worthwhile in future to carry out the activities over a wide range of pathogenic microorganisms.

Analysis and isolation of the compounds present as well as determination of their bioactivity of the pure compounds should also be done. Bioassay of

combinations of plant extracts that exhibited moderate and low activity should be carried out to establish any synergism between them. Bioactivity on all parts of the plants for example, root, stem bark and leaves combined

so as to report conclusively that certain plant is inactive. Since some plants have good activities they should be formulated into different consumable forms as well as being incorporated into food as supplements.

References:

1. Lucy Hoareau and E.J. Dasilva, EJ of Biotechnology; 1999, 2(2) 56-70.
2. Harvey AL. Natural products in drug discovery. Drug Discov Today. 2008;13:894–901
3. Moghaddam, N.; Isgor, B.; Isgor, Y. Geven, F. and Yildirm, O. The evaluation of inhibitory effects of selected plant extracts on antioxidant enzymes. Fresenius Environmental Bulletin. 24(1): 63-70.
4. Tareen R, Mohammad K, Zaidi M. Plant communities, species diversity, medicinal plants and soil relationship of water courses in Shireen valley, Juniper ecosystem, Ziarat Balochistan. Res J Univ Balochistan 2002; 1:41-47.
5. Baytop T. Therapy with medicinal plants in Turkey (Past and Present). 1999.
6. Yaripour,S.;Delnavazi,M.; Asgharian,P.; Valiyari,S.; Tavakoli,S. and Nazemiyeh,H. A survey on phytochemical composition and biological activity of *Zygophyllum fabago* from Iran. Adv Pharm Bull.2017; 7(1):109-114.
7. Ali,O. and Mohammed, M. Bioactive phenolic compounds from natural *Zygophyllum fabago* plant: Isolation, purification and characterization. Journal of Global Pharma Technology. 2019; 11(7): 794-800.
8. Dana, E. D.; De Lomas, J.G. and Sanchez, J. Effects of the aqueous extracts of *Zygophyllum fabago* on the growth of *Fusarium oxysporum* f. sp. *Melonis* and *Pythium amphanidermatum*. Weed Biology and Management. 2010; 10: 170- 175.

9. Shawky,E.; Gabr,N.; Elgindi, M. and Mekky, R. A comprehensive review on genus *Zygophyllum*. Journal of Advanced Pharmacy Research. 2019; 3(1): 1-16.
10. Alnouri, A.S.; Agha, M.I.; Shamma, E. Pharmacognosy and Photochemistry. Damascus University, Faculty of Pharmacy. 2009
11. Harborne, J.B., 1998. Phytochemical Methods. A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis, third ed. Chapman and Hall Int.,New York.
12. Kokate, C.K., 2001. Pharmacohnosy, 16th ed. Nirali Prakasham, Mumbai, India.
13. A İlçim, M Diğrak, Bagci E. The investigation of antimicrobial effect of some plant extract. Turk J Bio1998; 22:119-25
14. Wiegand I, Hilpert K, Hancock R. Agar and broth dilution methods to determine the minimal inhibitory concentration (MIC) of antimicrobial substances. 2008, 3(2): 163-175

تأثير البلازما الغنية بالصفائح على معدل الحركة السنية التقويمية

طالب دكتوراه : علي عمار كلية طب الأسنان - جامعة حماة

إشراف : الأستاذة الدكتورة رباب الصباغ

أستاذة في قسم تقويم الأسنان والفكين جامعة حماة

رئيسة قسم تقويم الأسنان والفكين - جامعة حماة

رقم الهاتف: 0988748656

البريد الإلكتروني: ortho.ammar@gmail.com

الملخص

هدف البحث:

الهدف من هذا البحث هو التحري سريرياً عن التأثيرات المحتملة لحقن البلازما الغنية بالصفائح على سرعة إرجاع الأنياب العلوية

مواد وطرائق الدراسة :

تم تطبيق أجهزة تقويمية ثابتة على 40 مريضاً يستطب لديهم قلع الضواحك الأولى العلوية ومن ثم إرجاع الأنياب بشكل تالٍ بعد توزيعهم على مجموعتين:

المجموعة الشاهدة : 20 مريضاً (12 أنثى و 8 ذكور) لم يتم حقن أفرادها بأي مادة

مجموعة التجربة : 20 مريضاً (10 إناث و 10 ذكور) تم اجراء حقن البلازما الغنية بالصفائح حول الناب العلوي في الجهتين اليمنى واليسرى قبل الإرجاع مباشرة وبعد

شهرين (8 أسابيع) من بدء الإرجاع

تم استخدام القوس العابر لقبة الحنك من أجل تحقيق الدعم و تم إرجاع الأنياب في كلتا المجموعتين باستخدام نوابض مصنوعة من النيكل تيتانيوم.

تم أخذ طبعات ألجينات للقوس السنية العلوية قبل بدء الإرجاع و كل شهر حتى الشهر الرابع (T0- T4) لدراسة معدل الإرجاع

النتائج: أظهرت نتائج هذه الدراسة أن معدل إرجاع الأنياب العلوية في مجموعة التجربة كان أكبر من المجموعة الشاهدة، مع وجود فرق جوهري خلال الشهرين الأول والثالث أي بعد الحقن مباشرة

الاستنتاجات: أدى حقن البلازما الغنية بالصفائح في هذه الدراسة إلى زيادة سرعة الحركة السنوية التقويمية، و ننصح بإجراء الحقن المتكرر لتعزيز معدل الحركة.

الكلمات المفتاحية: البلازما الغنية بالصفائح، تسريع الحركة السنوية التقويمية ، إرجاع الأنياب

The Effect of Platelet Rich Plasma on Orthodontic Tooth Movement

Prepared by : Dr.Ali Ammar

Supervisor: Prof.Dr. Rabab

Al-Sabbagh

PhD student in Faculty of Dentistry, Hama University
Department

Professor of Orthodontics and Head of

Mobile No: 0988748656

of Orthodontics, Faculty of Dentistry,

Hama University

E-mail address: ortho.ammar@gmail.com

Abstract

Aim: This clinical trial aimed to evaluate the potential effect of platelet-rich plasma (PRP) on the rate of upper canines retraction.

Material and Methods: 40 patients who required fixed orthodontic treatment and maxillary first premolar extractions participated in this trial, they were divided into control and experimental groups.

The control group: 20 patients (12 females, 8 males) didn't receive any injections

The experimental group: 20 patients (10 females, 10 males) received PRP injections around the upper canines. PRP injections were done at 0,8 weeks after the start of retraction.

TPAs were used to support anchorage, Coil springs (150 g) were used to distalize the upper canines

Alginate impressions for the upper arches were made before canine retraction and monthly until the fourth month (T0–T4) To calculate the rate of canine retraction

Results: The rate of canine retraction was faster in the experimental group with a statistically significant difference in the first, third months i.e after injection of PRP.

Conclusions: Local injection of PRP in the present study resulted in accelerated orthodontic tooth movement. Repeated injections of PRP to maintain a steady rate of accelerated tooth movement are recommended

Key Words:

Platelet-rich plasma; Acceleration; Tooth movement; Canine retraction

المقدمة

تتراوح مدة المعالجة التقويمية بالأجهزة الثابتة من 1-2 سنة تقريباً وتزيد عن ذلك في الحالات التي تتطلب قلع وحدات سننية (Mostafa et al., 2009)، ويؤدي طول مدة المعالجة التقويمية إلى العديد من الآثار الجانبية مثل امتصاص الجذور و الانحسار اللثوي ونقص تمعدن الأسنان الأمر الذي يدفع المرضى وخصوصاً البالغين لتجنب المعالجة التقويمية والبحث عن بدائل أخرى (Alikhani et al., 2013).

تحدث خلال المعالجة التقويمية إعادة قولبة العظم السنخي الداعم للأسنان وبالتالي فإن العوامل التي تؤثر في عملية إعادة القولبة يمكن أن تتدخل في معدل الحركة السننية التقويمية (Andrade et al., 2012)

تم استخدام مقاربات صيدلانية متضمنة تقديم عوامل بيولوجية موضعية أو جهازية (مثل البروستوغلاندين وفيتامين D) لتسريع الحركة السننية التقويمية (Collins & Sinclair, 1988; Takano-Yamamoto et al., 1992) إلا أن العديد من ردود الفعل السلبية كالألم الموضعي وامتصاص الجذور قد تم ذكرها. إضافة إلى الخوف من التأثيرات الجهازية السلبية الأمر الذي أدى إلى الحد من استخدامها (et al., 1995). (Nanda

كما تم استخدام مقاربات ميكانيكية وفيزيائية (كالضوء والتيار الكهربائي و الاهتزازات الصوتية والحقول المغناطيسية الكهربائية) (Doshi- ; Darendeliler et al., 1995) (Mehta & Bhad-Patil, 2012; Fujita et al., 2008) . إلا أن تأثير هذه المحاولات لم يتوضح بشكل كامل إلى اليوم (Shipley et al., 2019)

في السنوات الأخيرة تم الترويج للمقاربات الجراحية للعظم السنخي (كالشد السنخي السنني و التقشير العظمي والتثقيب السنخي) (Ren et al., 2007 ; Safavi et al., 2009 ; kim et al., 2013; kim et al 2012) . إلا أن الطبيعة الاجتياحية الرضاة للتدخل الجراحي قد قلل من أعداد المرضى الذين يقبلون به. من هنا ظهرت الحاجة لتداخل مبتكر يمكن أن يطبق بدون أي آثار جانبية، ليرز أخيراً دور البلازما الغنية بالصفائح PRP التي تُعرف على أنها تركيز ذاتي من الصفائح الدموية في كمية قليلة من البلازما (Weibrich et al., 2004).

يتراوح عدد الصفائح في الدم من 150000 - 450000 صفيحة في كل مم³ بالمقابل فإن عدد الصفائح في البلازما الغنية بالصفائح يبلغ حوالي 1000,000 صفيحة في كل مم³ واحد (Weibrich et al., 2004). وهي غنية بعوامل النمو والسيتوكينات مثل (العامل المحرض لمستعمرات الخلايا المحيية البالعة -granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), و عامل نخر الورم, TNF- α , والإنترفيرون IFN وعوامل النمو (عامل النمو البطاني (endothelial growth factor (EGF) عامل نمو الخلايا الليفية الأساسي (basic fibroblast growth factor (bFGF) , عامل النمو البطاني الوعائي (vascular endothelial growth factor (VEGF), عامل النمو المشتق من الصفائح (platelet-derived growth factor (PDGF)-AA, PDGF-AB, PDGF-BB وعامل النمو المشابه للإنسولين insulin-like growth factor-1 (IGF-1) (Gerard et al., 2006 , Suaid et al., 2008). إن تعدد عوامل النمو ضمن الصفائح يمكن أن يحمل إمكانية لتحريض نشاط كل من الخلايا البانية للعظم والخلايا الكاسرة للعظم معاً مما يدعم الفكرة القائلة أن البلازما الغنية بالصفائح يمكن أن يكون لها تأثيرٌ محتملٌ على الحركة السنية التقويمية (Tan et al., 2010, وكذلك من خلال محتواها الغني من السيتوكينات التي تلعب دوراً رئيسياً خلال المعالجة التقويمية من خلال التوسط في عملية التمايز والتنشيط وبقاء الخلايا العظمية حية (Casati et al., 2007).

الهدف من البحث: التحري سريرياً عن التأثيرات المحتملة للبلازما الغنية بالصفائح على معدل إرجاع الأنياب العلوية

المواد والطرق:

عينة الدراسة:

تألقت العينة من 40 مريضاً تم توزيعهم على مجموعتين (مجموعة البلازما الغنية بالصفائح والمجموعة الشاهدة)

تم إجراء البحث في قسم تقويم الأسنان والفكين في كلية طب الأسنان بجامعة حماه تم تسجيل القصة المرضية الكاملة والتاريخ الطبي والسنني لكل مريض ضمن بطاقة فحص خاصة معتمدة من قبل قسم تقويم الأسنان والفكين في كلية طب الأسنان بجامعة حماه، وأجريت السجلات التقييمية قبل العلاجية، ومن ثم تم دراستها بشكل تفصيلي وتم الحصول على الموافقة المعلمة من المريض قبل البدء بالعلاج.

معايير الإدخال:

1. المرضى الأصحاء البالغين ، ذكور وإناث ، الفئة العمرية: 18-25 سنة.
2. صنف ثاني نموذج أول من سوء الإطباق
✓ صنف ثاني هيكلي خفيف أو متوسط ($4 < ANB < 8$)
✓ بروز أقل من 10 ملم
✓ نموذج وجهي طبيعي أو طويل (تم تشخيصه باستخدام التحاليل السيفالومترية (SN-MP,MM,Y axis)
3. إطباق دائم
4. وجود كامل الأسنان العلوية (لا يتضمن ذلك الأرحاء الثالثة)
5. صحة فموية وحول سننية جيدة: حُكم على ذلك سريريًا من خلال المشعرات حول السننية التالية:
 - مشعر اللويحة $1 \geq$ Plaque index
 - مشعر اللثة $1 \geq$ Gingival index
 - عمق السبر لا يتجاوز 3 ملم لأي سن من الأسنان
6. لم يخضع المريض لمعالجة تقييمية سابقة
7. خطة المعالجة لا تقتضي التقويم الجراحي أي يمكن تمويه الخلل الهيكلي بقلع الضواحك الأولى العلوية كجزء من خطة المعالجة
8. غير مصاب بأمراض مزمنة قد تؤثر على تشكل العظم أو كثافته (مثل هشاشة العظام أو نقص فيتامين D أو فرط نشاط جارات الدرق)

مراحل إنجاز البحث في عينة الدراسة:

تم استخدام القوس العابر لقبه الحنك كجهاز دعم. ومن ثم تم ارسال المرضى لقلع الضواحك الأولى العلوية من قبل نفس الجراح لتقليل الاختلاف ، تم اجراء الرصف والتسوية حتى الوصول إلى سلك 19 * 25 ستانلس ستيل قبل بدء الإرجاع.

تم إرجاع الأنياب باستخدام نوابض إغلاق من النيكل تيتانيوم (من شركه American Orthodontics, Sheboygan, WI) تُطبق قوة بمقدار 150 غ من خطاف حاصرة الناب وحتى طوق الرحي الأولى العلوية في كل جهة.

تحضير البلازما الغنية بالصفائح وأماكن الحقن:

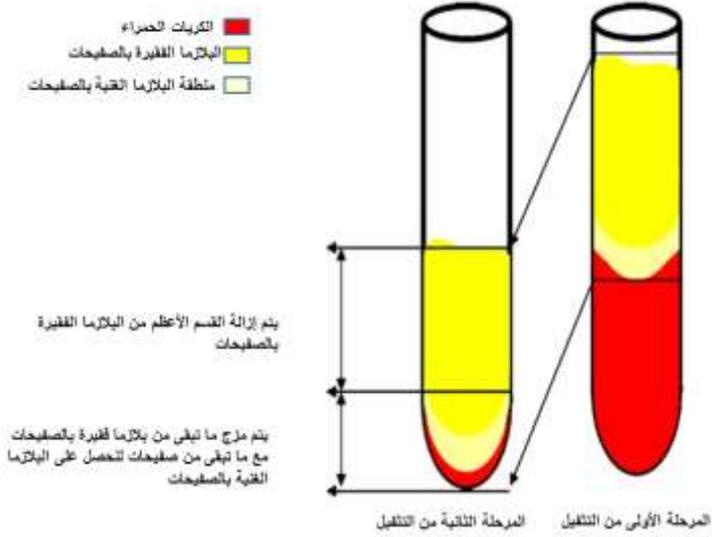
تم سحب عينات الدم من المرضى الذين لم يتناولوا الإسبرين أو أي من موانع التخثر خلال مدة أسبوعين سابقة لسحب الدم (Crisci et al 2019).

تم تحضير البلازما الغنية بالصفائح باستخدام تقنية التثقيب على مرحلتين (Dohan et al., 2006) حيث تم سحب كمية 21 مل من الدم، تم ارسال 1 مل منها إلى المخبر لمعرفة أعداد الصفائح بينما وضعت الكمية المتبقية في أنابيب تحوي مادة السترات كمانع تخثر.

تم وضع الأنابيب في المثقلة لمرة أولى بسرعة 1000 دورة بالدقيقة لمدة 12 دقيقة في درجة حرارة الغرفة.

مما أدى إلى فصل الدم الى مكوناته الثلاثة:

- ✓ الكريات الحمراء في الاسفل
- ✓ الصفائح في المنتصف
- ✓ البلازما الفقيرة بالصفائح في الاعلى



الشكل (1) : يوضح طريقة تثجيل الدم على مرحلتين للحصول على بلازما غنية بالصفائح (Dohan et al., 2006)

تم استبعاد كريات الدم الحمراء وبعد ذلك تم تثجيل ما تبقى من صفائح (الطبقة الوسطى) وبلازما فقيرة بالصفائح (الطبقة العليا) مرة أخرى بسرعة 3000 دورة في الدقيقة لمدة 8 دقائق.

بعد التثجيل الثاني تم إزالة كمية البلازما الفقيرة بالصفائح وترك منها 4 مل ومن ثم مزج ما تبقى من صفائح مع ما تبقى من البلازما الفقيرة بالصفائح فحصلنا على البلازما الغنية بالصفائح (Liou EJ, 2016)

تم تحدير المريض باستخدام مخدر ليدوكائين 2% من مقبض وعائي وتم الانتظار مدة 15 دقيقة، ليتم بعد ذلك حقن البلازما الغنية بالصفائح في النقاط التالية :

1- ضمن الرباط السني السنخي للأنياب العلوية :

- ✓ منتصف السطح الوحشي
- ✓ الزاوية الوحشية الدهليزية
- ✓ الزاوية الوحشية الحنكية.

2- الميزاب الدهليزي وحشي الأنياب العلوية

3- المخاطية الحنكية وحشي الأنياب العلوية

تم الحقن قبل إرجاع الأنياب مباشرة ومن ثم بعد شهرين (8 أسابيع) من الإرجاع



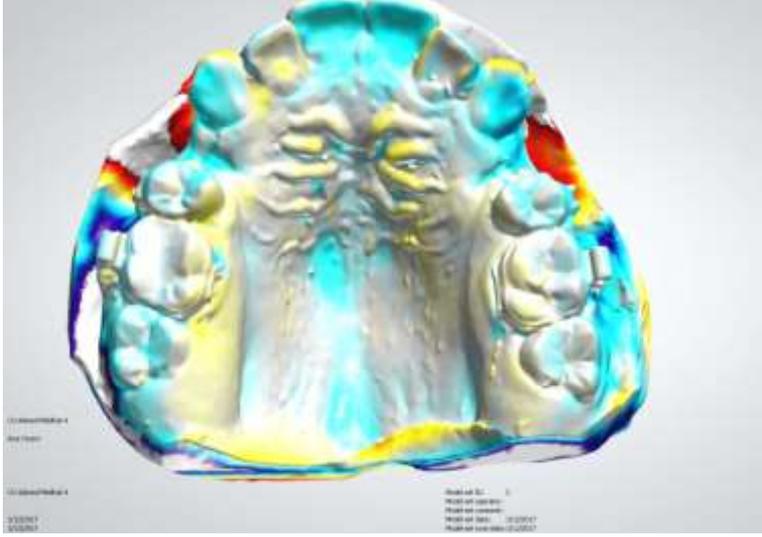
الصورة (2): حقن البلازما الغنية بالصفائح

الصورة (1): إرجاع الأنياب باستخدام النوابض

تم إجراء طبقات ألجينات للقوس السنوية العلوية قبل إرجاع الأنياب وشهرياً حتى الشهر الرابع (T0-T4)

تم إجراء مسح ثلاثي الأبعاد للأمثلة الجبسية ومن ثم تم مراكبة الأمثلة الرقمية الخمسة المتتالية فوق بعضها البعض باستخدام برنامج (3 Shape analyzer software 14) (3shape, Copenhagen, Denmark)

تم إجراء مراكبة مرمزة لونياً للتأكد من دقة مراكبة الأمثلة (الشكل 2) Nichols et al., (2013). و تم قياس التغير في مكان الناب في الأمثلة المتراكبة لتحري معدل حركة الناب كل شهر.



الشكل (2): مراكبة مرزمة لونياً للأمتلة

تم حساب معدل إرجاع الناب من الفرق بين وضع الناب في الأمثلة المتتالية. (الشكل (3).

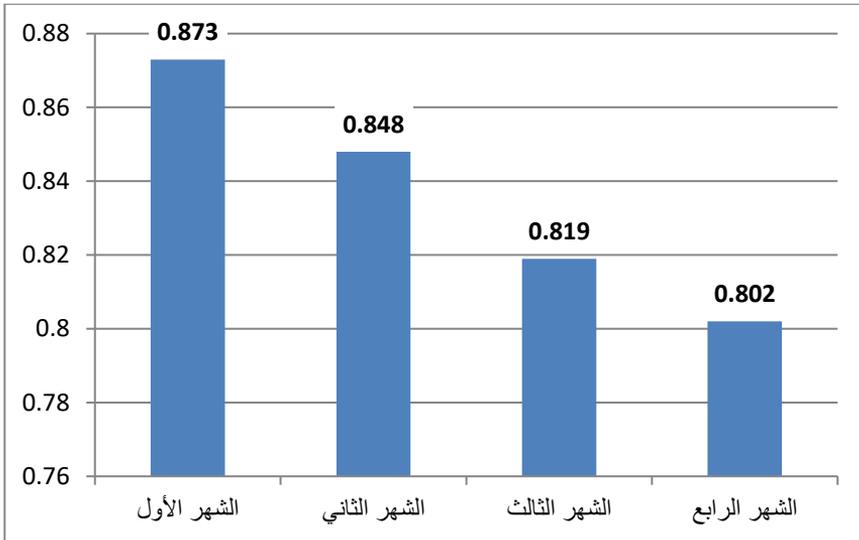
تعمية القياسات تم فقط خلال تقييم النتائج. والذي تم من قبل مقيمين لم يتدخلوا في الإجراءات السريرية التحاليل الإحصائية :

بداية تم دراسة توزيع البيانات المستخدمة في الدراسة لمعرفة ما إذا كان توزيعها طبيعياً أو غير طبيعي باستخدام اختبار كولمجروف-سميروف Kolmogrove-Smirov ليتبين أن البيانات تخضع للتوزيع الطبيعي تم اجراء اختبار التباين أنوفا ANOVA لمقارنة فروق متوسطات ارجاع الناب العلوي في الأشهر الأربعة ضمن المجموعة الواحدة

2- دراسة مقدار إرجاع الناب العلوي

جدول رقم (1): متوسط ارجاع الناب العلوي بال/مم/ خلال كل شهر في المجموعة الشاهدة

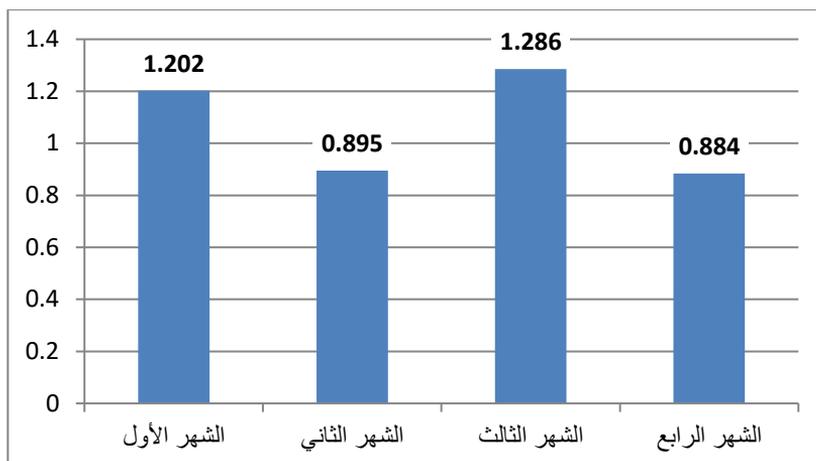
P-value	F	أعلى قيمة	أدنى قيمة	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	
0.335	1.150	1	0.59	0.02	0.12	0.87	20	الشهر الأول
		0.99	0.56	0.02	0.12	0.84	20	الشهر الثاني
		0.97	0.58	0.02	0.12	0.81	20	الشهر الثالث
		0.95	0.57	0.03	0.14	0.80	20	الشهر الرابع
الاختبار الاحصائي المستخدم: ANOVA (*) وجود فرق جوهري								



المخطط البياني رقم (1): متوسط الإرجاع خلال كل شهر في المجموعة الشاهدة

جدول رقم (2): متوسط ارجاع الناب العلوي بال/مم/ في مجموعة التجربة خلال كل شهر

P-value	أعلى قيمة	أدنى قيمة	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	
**0.000	1.45	0.93	0.03	0.16	1.20	20	الشهر الأول
	1.24	0.65	0.03	0.14	0.89	20	الشهر الثاني
	1.81	0.7	0.07	0.33	1.28	20	الشهر الثالث
	1.14	0.61	0.03	0.13	0.88	20	الشهر الرابع
الاختبار الاحصائي المستخدم: ANOVA (*) وجود فرق جوهري							

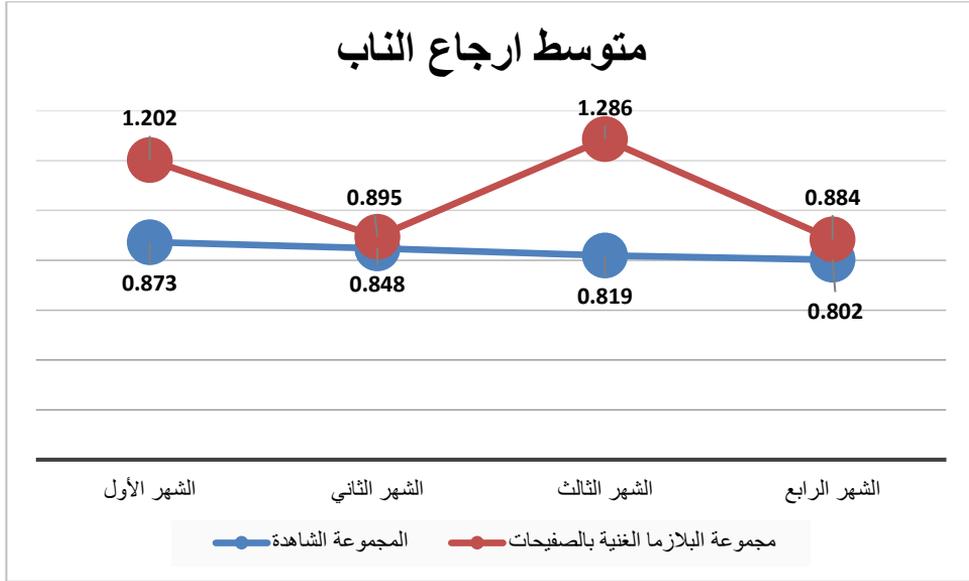


المخطط البياني رقم (2): متوسط إرجاع الناب خلال كل شهر في مجموعة التجربة

الجدول رقم (3): مقارنة متوسطات إرجاع الناب بال /مم/ بين المجموعتين خلال أشهر الدراسة

P-value	الانحراف المعياري	المتوسط/ مم	العدد		
0.000*	0.120	0.87	20	المجموعة الشاهدة	الشهر الأول
	0.161	1.20	20	مجموعة البلازما	
0.125	0.127	0.84	20	المجموعة الشاهدة	الشهر الثاني
	0.144	0.89	20	مجموعة البلازما	
0.035*	0.129	0.81	20	المجموعة الشاهدة	الشهر الثالث
	0.335	1.28	20	مجموعة البلازما	
0.174	0.145	0.80	20	المجموعة الشاهدة	الشهر الرابع
	0.136	0.88	20	مجموعة البلازما	

الاختبار الإحصائي المستخدم : two sample t test . (*) وجود فرق جوهري

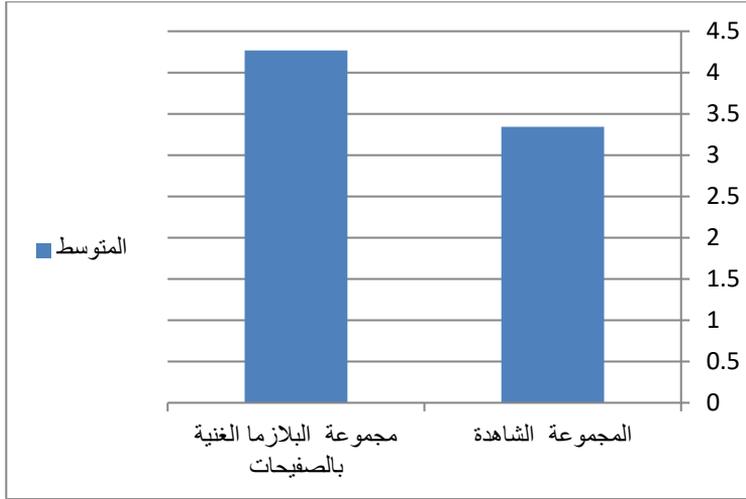


المخطط البياني رقم (3): مقارنة بين متوسطي إرجاع الناب في المجموعتين خلال أزمدة الدراسة

جدول رقم (4): متوسط ارجاع الناب العلوي الكلي بال/مم/ بين المجموعتين الشاهدة والبلازما

P-value	الخطأ المعياري	المتوسط الانحراف المعياري	العدد	المتوسط
0.000*	.114	.512	20	3.342
	.144	.644	20	4.267

الاختبار الإحصائي two sample t test (*) وجود فرق جوهري



المخطط البياني رقم (4): مقارنة بين متوسطي إرجاع الناب الكلي في المجموعتين

المناقشة:

تم استخدام البلازما الغنية بالصفائح بمجالات طب الأسنان المختلفة وأظهرت فوائد كبيرة ومتنوعة (Marx & Garg, 2005)

في دراستنا تم استخدام تقنية الحقن في 5 أماكن مختلفة حول الناب الذي يتم إرجاعه كما هو البروتوكول المتبع من قبل Rashid وزملائه، حيث أن الحقن داخل الرباط على السطوح الوحشية و الحنكية الوحشية والدهليزية الوحشية لجذر الناب قد تم النصح بها (Rashid et al., 2017)

تم حقن البلازما الغنية بالصفائح قبل إرجاع الناب وأعيد الحقن بعد 8 أسابيع ، وعلى الرغم من أن الدراسة استمرت 4 أشهر فإن الحقن لم يستمر خلال كامل مدة الدراسة من أجل تحديد فيما اذا كان حقن البلازما الغنية بالصفائح كافياً في المرحلة الأولى من الحركة السنوية فقط أم أن إعادة الحقن تساهم في زيادة سرعة الحركة.

أظهرت نتائج هذه الدراسة أن معدل حركة إرجاع الناب في مجموعة التجربة كانت أكبر بشكل جوهري بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة ($P < 0.05$).

تتفق نتائجنا مع (Huang & Liou, 1998) الذين ذكروا أن البلازما الغنية بالصفائح تعتبر طريقة فعالة لتسريع الحركة السنوية التقويمية. وكذلك مع خلاصة Mangal الذي

قال أن استخدام البلازما الغنية بالصفائح في مراحل مختلفة من المعالجة التقييمية يمكن أن يعزز من الحركة السنوية التقييمية (Mangal,2017) وعلى الرغم من أن نتائجنا انسجمت مع نتائج Rashid وزملاؤه من حيث فعالية حقن البلازما للحصول على حركة سنوية تقييمية أسرع إلا أنهم قد ذكروا في مقالتهم درجة أعلى من التسريع مقارنة مع هذه الدراسة الحالية ، قد يعزى هذا الى أن دراستهم كانت على الكلاب ودون استخدام أسلاك أو اطواق وانما تضمنت في معظمها حركات إمالة للأسنان إضافة إلى احتمال وجود اختلاف في تركيب البلازما بين الإنسان والحيوان. (Rashid et al., 2017).

عند مقارنة متوسط إرجاع الناب خلال أزمنة الدراسة بين المجموعتين كان هناك فرق جوهري في معدل إرجاع الأنياب خلال الشهر الأول والثالث فقط بينما لم يكن هناك فرق جوهري في متوسط الإرجاع خلال الشهرين الثاني والرابع، يمكن تفسير ذلك بأسلوب الحقن حيث كان هناك حقنة قبل الإرجاع (في بداية الشهر الأول) وحقنة بعد شهرين (أي في بداية الشهر الثالث)، حيث أن البلازما الغنية بالصفائح تحرر أكبر كمية من الـ TGF-B1 و الـ PDGF-AB خلال اليوم الأول بعد الحقن وتتناقص الكميات المفردة بعد ذلك شكل جوهري (He et al.,2009) وأنه بعد الدفعة الأولى من عوامل النمو الموجودة ضمن الصفائح PRP-GFs فإن تركيب وإفراز عوامل نمو إضافية يستمر من قبل الصفائح طيلة دورة حياتها 5-7 أيام . (Rashid et al., 2017)

تتفق نتائج دراستنا أيضاً مع دراسة Güleç وزملاؤه الذين وجدوا في دراستهم على الفئران أن كثافة العظم السنخي بين جذور الأرحاء الأولى قد نقصت في اليوم الثالث بشكل جوهري عن المجموعة الشاهدة واستمر نقص الكثافة حتى اليوم 21 بعد الحقن لتعود وترتفع كثافة العظم السنخي تدريجياً بحيث تصبح قريبة جداً من المجموعة الشاهدة في اليوم الـ 60 بعد الحقن. وليخلصوا أن حقن تراكيز عالية من البلازما الغنية بالصفائح يمكن أن يسرع الحركة السنوية التقييمية من خلال انقاص الكثافة الكتلية volume density للنسج حول السنوية بشكل مؤقت وعابر. كما ذكروا في مقالتهم أن الحركة السنوية قد أظهرت زيادة ثابتة بداية من اليوم الأول بعد الحقن حتى اليوم 21. ولذلك

افترض Güleç وزملاؤه أن هناك دليلاً على امكانية تطوير برتوكول متعدد الحقن للبلازما الغنية بالصفائح لتحقيق حركة سنوية أسرع. (Güleç et al.,2017) تختلف نتائجنا مع نتائج Akbulut وزملاؤه التي ذكروا فيها أنه لا توجد فائدة لحقن الـ PRP على الحركة السنوية التقويمية، إلا أن دراستهم أجريت على الفئران وتم الحصول على البلازما الغنية بالصفائح من فئران أخرى. كما أن مدة دراستهم 15 يوم فقط لم تكن كافية للحكم على النتيجة إضافة إلى احتمال وجود اختلاف تركيب البلازما بين الانسان والفئران (Akbulut et al.,2019)

تتفق نتائجنا جزئياً مع نتائج El-Timamy وزملاؤه الذين وجدوا أن الشهر الأول قد حمل فرقاً جوهرياً لصالح جهة الـ PRP. أما الشهر الثاني فلم يحمل أي فرق جوهري بين الجانبين ونختلف معهم في نتيجة الشهر الثالث حيث وجدوا أن معدل الحركة السنوية التقويمية في جانب التجربة كان أبطأ بشكل جوهري من الجهة الشاهدة بمقدار 40 % (El-Timamy et al., 2020)

قد يعزى الاختلاف بين دراستنا ودراستهم إلى أنهم استخدموا حقن الـ $CaCl_2$ مع البلازما لتنشيطها بينما اعتمدنا نحن في دراستنا على خلاصة Liou في مقالته " للحصول على تأثير طويل للبلازما فإنه يفضل أن يتم حقنها دون أي إضافات من $CaCl_2$ او الترومبين" (Liou EJ, 2016) ،. كما قد يعزى الإختلاف أيضاً إلى اختلاف توقيت الحقن فقد كان الحقن في دراستهم خلال الأزمنة (6,3,0) أسابيع بينما كان الحقن في دراستنا قبل الإرجاع وبعد شهرين (8 أسابيع) من الإرجاع.

الاستنتاجات والتوصيات:

- 1- تساهم البلازما الغنية بالصفائح في زيادة سرعة الحركة السنوية التقويمية
 - 2- تستمر فترة فعالية البلازما الغنية بالصفائح لمدة قصيرة لذلك ينصح بإجراء حقن متكرر
 - 3- نوصي بإجراء دراسات نسيجية لمعرفة تأثير حقن البلازما على تشكل مناطق الاستحالة الزجاجية وأثرها على الخلايا الكاسرة والمولدة للعظم
 - 4- نوصي بإجراء دراسة لمعرفة تأثير التراكيز المختلفة من البلازما على سرعة الحركة السنوية التقويمية
-
-

: References المراجع

- 1- Akbulut S, Yagci A, Yay AH, Yalcin B. Experimental investigation of effects of platelet-rich plasma on early phases of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2019;155:71–79
- 2- Alikhani M, Raptis M, Zoldan B,. Effect of micro-osteoperforations on the rate of tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2013;144:639-648.
- 3- Andrade I, Taddei SRA, Souza PEA. Inflammation and tooth movement: the role of cytokines, chemokines, and growth factors. *Semin Orthod.* 2012;18:257-269.
- 4- Casati MZ, de Vasconcelos Gurgel BC, Gonçalves PF. Platelet rich plasma does not improve bone regeneration around peri – implant bone defects. A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007;36:132-136.
- 5- Collins MK, Sinclair PM. The local use of vitamin D to increase the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1988;94:278-284.
- 6- Darendeliler MA, Sinclair PM, Kusy RP. The effects of samarium- cobalt magnets and pulsed electromagnetic fields on tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995;107:578-588.
- 7- Dohan D , Choukroun J, Diss A, Dohan S, Anthony J , Mouhy J, and Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a secondgeneration platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*2006 101, e37–e44
- 8- Doshi-Mehta G, Bhad-Patil WA. Efficacy of low- intensity laser ther- apy in reducing treatment time and orthodontic pain: a clinical inves- tigation. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2012;141:289-297.

- 9- El-Timamy, A., El Sharaby, F. Eid, F. El Dakroury, A. Mostafa, Y. and Shagr, O. "Effect of platelet-rich plasma on the rate of orthodontic tooth movement: A split-mouth randomized trial." *The Angle Orthodontist*. 2020;90(3):354-361.
- 10-Fujita S, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. Low- energy laser stimulates tooth movement velocity via expression of RANK and RANKL. *Orthod Craniofac Res*. 2008;11:143-155.
- 11-Güleç A, Bakkalbaş B, C, Cumbul A, Uslu U, Alev B, Yarat A. Effects of local platelet-rich plasma injection on the rate of orthodontic tooth movement in a rat model: a histomorphometric study. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2017;151:92– 104
- 12-Gerard D, Carlson ER, Gotcher JE, Jacobs M. Effect of platelet rich plasma on healing of autologous bone grafted mandibular defects in dogs. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64:443-451.
- 13-He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet-rich fibrin (PRF) and platelet rich plasma (PRP) on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108:707–13
- 14-Kim SJ, Park YG, Kang SG. Effects of Corticision on paradental remodeling in orthodontic tooth movement. *Angle Orthod*. 2009;79:284-291.
- 15-Kim YS, Kim SJ, Yoon HJ, Lee PY, Moon W, Park YG. Effect of piezo-puncture on tooth movement and bone remodeling in dogs. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013;144:23-31.
- 16-Liou EJ .The development of submucosal injection of platelet rich plasma for accelerating orthodontic tooth movement and

- preserving pressure side alveolar bone. *APOS Trends Orthod.* 2016; 6:5–11.
- 17-Liou EJ, Huang CS. Rapid canine retraction through distraction of the periodontal ligament. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1998;114:372-382.
- 18-Mangal U. Influence of platelet rich plasma on orthodontic tooth movement: A review. *Biomed & Pharmacol J.* 2017; 10: 1463-1468.
- 19-Marx RE, Garg AK. *Dental and Craniofacial Applications of Platelet-Rich Plasma.* City, ST: Quintessence Pub. CO, USA; 2005:37-49.
- 20-Mostafa Y, Fayed M, El Bokle N, Mehanni S, Hieder A. Comparison of corticotomy- facilitated vs standard tooth movement techniques in dogs with miniscrews as anchor units. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2009;136:570-5771
- 21-Nanda RS, Leiker BJ, Fräns Currier G, Howes RI, Sinha PK. The effect of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1995;108:380-388.
- 22-Nichols DA, Gardner G, Carballeyra AD, Marsh CM. Reproducibility of bracket positioning in the indirect bonding technique. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2013;144:770–776.
- 23-Rashid A, ElSharaby FA, Nassef EM, Mehanni S, and Mostafa YA. Effect of platelet-rich plasma on orthodontic tooth movement in dogs. *Orthod Craniofac Res.* 2017;20: 102–110
- 24-Ren A, Lv T, Kang N, Zhao B, Chen Y, Bai D. Rapid orthodontic tooth movement aided by alveolar surgery in beagles. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131:160. e1-10.
- 25-Safavi SM, Heidarpour M, Izadi SS, Heidarpour M. Effects of flapless bur decortications on movement velocity of dogs' teeth. *J Dent Res.* 2012;9:783-789.

- 26-Shipley, T., Farouk, K., & El-Bialy, T. Effect of high-frequency vibration on orthodontic tooth movement and bone density. *Journal of Orthodontic Science*. 2019; 8.
- 27-Suaid FF, Carvalho MD, Santamaria MP, et al. Platelet-rich plasma and connective tissue grafts in the treatment of gingival recessions: a histometric study in dogs. *J Periodontol*. 2008;79:888-895.
- 28-Takano-Yamamoto T, Kawakami M, Yamashiro T. Effect of age on the rate of tooth movement in combination with local use of 1,25(OH)₂D₃ and mechanical force in the rat. *J Dent Res*. 1992;71:1487-1492.
- 29-Tan YY, Yang YQ, Chai L, Wong RW, Rabie AB. Effects of vascular endothelial growth factor (VEGF) on MC3T3-E1. *Orthod Craniofac Res*. 2010;13:223-228.
- 30-Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet rich plasma on peri-implant bone regeneration. *Bone*. 2004;34:665-671.

تأثير الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن

على معدل الحركة السنوية التقويمية

طالب دكتوراه : علي عمار كلية طب الأسنان - جامعة حماة

إشراف : الأستاذة الدكتورة رباب الصباغ

أستاذة في قسم تقويم الأسنان والفكين جامعة حماة

رئيسة قسم تقويم الأسنان والفكين - جامعة حماة

رقم الهاتف: 0988748656

البريد الإلكتروني: ortho.ammargmail.com

الملخص

هدف البحث:

الهدف من هذا البحث هو التحري سريرياً عن التأثيرات المحتملة للفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن على معدل إرجاع الأنياب العلوية مواد وطرائق الدراسة :

تم تطبيق أجهزة تقويمية ثابتة على 40 مريضاً يستطب لديهم قلع الضواحك الأولى العلوية ومن ثم إرجاع الأنياب بشكل تالٍ بعد توزيعهم على مجموعتين:

المجموعة الشاهدة : 20 مريضاً (12 أنثى و 8 ذكور) لم يتم حقن أفرادها بأي مادة

مجموعة التجربة : 20 مريضاً (14 أنثى و 6 ذكور) تم إجراء حقن الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن حول الناب العلوي في الجهتين قبل الإرجاع مباشرة وبعد شهرين (8 أسابيع) من بدء الإرجاع

تم استخدام القوس العابر لقبة الحنك من أجل تحقيق الدعم وتم إرجاع الأنياب في كلتا المجموعتين باستخدام نوابض مصنوعة من النيكل تيتانيوم

تم أخذ طبقات أجيئات للقوس السنوية العلوية قبل بدء الإرجاع و كل شهر حتى الشهر الرابع (T0- T4) لدراسة معدل الإرجاع

تأثير الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن
على معدل الحركة السننية التقويمية

النتائج: أظهرت نتائج هذه الدراسة أن معدل إرجاع الناب العلوي في مجموعة التجربة كان أكبر بشكل جوهري من المجموعة الشاهدة خلال كامل فترة المتابعة.
الاستنتاجات: أدى حقن الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن إلى زيادة سرعة الحركة السننية التقويمية، كما ننصح بإجراء الحقن المتكرر لتعزيز معدل الحركة.

الكلمات المفتاحية: الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن، تسريع الحركة السننية
التقويمية ، إرجاع الأنياب

The Effect of Injectable Platelet Rich Fibrin (I-PRF) on Orthodontic Tooth Movement

Prepared by : Dr.Ali Ammar

Supervisor: Prof.Dr.Rabab Al-Sabbagh

PhD student in Faculty of Dentistry, Hama University
Orthodontics and Head of Department

Professor of

Mobile No: 0988748656

of Orthodontics,

Faculty of Dentistry,Hama University

E-mail address: ortho.ammar@gmail.com

Abstract

Aim: This clinical trial aimed to evaluate the potential effect of injectable platelet-rich fibrin (I-PRF) on the rate of upper canines retraction.

Material and Methods: 40 patients who required fixed orthodontic treatment and maxillary first premolar extractions participated in this trial, they were divided into control and experimental groups.

The control group: 20 patients (12 females, 8 males) didn't receive any injections

The experimental group: 20 patients (14 females, 6 males) received I-PRF injections around the upper canines. I-PRF injections were done at 0,8 weeks after the start of retraction.

TPAs were used to support anchorage, Coil springs (150 g) were used to distalize the upper canines

تأثير الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن
على معدل الحركة السننية التقويمية

Alginate impressions for the upper arches were made before canine retraction and monthly until the fourth month (T0–T4) To calculate the rate of canine retraction

Results: The rate of canine retraction was faster in the experimental group with a statistically significant difference.

Conclusions: Local injection of I-PRF in the present study resulted in accelerated orthodontic tooth movement. Repeated injections of I-PRF to maintain a steady rate of accelerated tooth movement is recommended

Key Words: Platelet rich fibrin; Acceleration; Tooth movement; Canine retraction

مقدمة:

إن المطلب الأساسي للمرضى البالغين الذين يرغبون بإجراء المعالجة التقييمية هو مدة معالجة أقصر بدون أو بحد أدنى من الآثار الجانبية (Einy et al., 2012). بشكل مغاير للأطفال واليافعين ، فإن لدى المرضى البالغين كثافة عظمية أكبر واستقلاب عظمي أقل ورباط حول سني يحوي خلايا أقل. لذلك يبدي المرضى البالغين مناطق استحالة زجاجية أكثر ضمن الرباط السنخي السني، وامتصاصاً جذرياً أعلى خلال المعالجة التقييمية. مما يتطلب وقتاً أكبر لتجاوز مراحل الحركة السنوية (Amit et al., 2012)

من أجل تسريع الحركة السنوية التقييمية وتجاوز مثل هذه المحدوديات تم اكتشاف وتطوير تقنيات مختلفة بشكل مستمر خلال السنوات الأخيرة، منها التداخلات الجراحية على العظم السنخي (كالشد السنخي السني و التقشير العظمي والتتقيب السنخي). والتي حققت معدلات نجاح مرتفعة إلا أن عدداً قليلاً من المرضى قد قبلوا التداخل الجراحي نظراً لطبيعته الاجتياحية الرضاة (Safavi et al., 2012).

من هنا برزت الحاجة لتداخل مبتكر يمكن أن يطبق بدون أي آثار جانبية. فظهر العلاج عن طريق حقن مشتقات الدم الذاتي للمريض بداية بالبلازما الغنية بالصفائح (PRP) ومن ثم تطورت إلى الفبرين الغني بالصفائح (PRF) (Crisci et al., 2019) يمثل الفبرين الغني بالصفائح الجيل الثاني من المواد البيولوجية المشتقة من البلازما الدموية. يشترك من الدم عن طريق تثقيب كمية من دم المريض دون إضافة موانع تخثر في الأنبوب مما يعطيها ميزة النقب الحيووي الكبير إضافة إلى السعر المنخفض (Dohan et al., 2005).

ظهرت أنواع متعددة من الفبرين الغني بالصفائح تختلف عن بعضها في محتواها من السيتوكينات وعوامل النمو ويتم الحصول عليها عن طريق تعديل سرعة ومدة تثقيب الدم، من هذه الأشكال الفبرين الغني بالصفائح والكريات البيضاء (L-PRF) والفبرين الغني بالصفائح المتقدم (A-PRF) وهي ذات قوام هلامي إضافة إلى الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن (I-PRF) والذي يمكن حقنه بشكل مشابه للبلازما الغنية بالصفائح (Fernández-Medina et al., 2019).

تأثير الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن على معدل الحركة السنوية التقويمية

يحوي الفبرين الغني بالصفائح (PRF) بأشكاله المختلفة مكونات متعددة كالبروتينات ومضاد البروتينات الذي يحفز تشكل أوعية دموية جديدة وإعادة قولبة الأوعية الحالية، بالإضافة الى السيتوكينات والكيموكينات المتضمنة في آلية تنظيم تشكل الأوعية والعظم (Fernández–Medina et al., 2019)

ذكر Wang وزملاؤه أن الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن يؤثر على سلوك الخلايا الكاسرة للعظم بشكل واضح من خلال التأثير على هجرتها وتمايها وتكاثرها. وهذا يحفز النشاط الخلوي ويسرع إعادة قولبة العظم (Wang et al., 2018) إن العديد من الدراسات التي أجريت على الحيوانات إضافة إلى عدد محدود من الدراسات التي أجريت على البشر أظهرت فعالية المواد المشتقة من الصفائح في تسريع الحركة السنوية التقويمية (Nakornnoi et al., 2019 ; Sar et al., 2019 ; Tehranchi et al., 2018). إلا أن دراسات أخرى أظهرت عكس ذلك (Akbulut et al., 2019 ; Pacheco et al., 2020) ومن هنا قمنا بهذا البحث الذي يعتبر بحسب معلوماتنا من الدراسات الأوائل التي تتحرى هذه العلاقة المتبادلة باستخدام الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن.

الهدف من البحث: التحري سريرياً عن التأثيرات المحتملة للفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن على معدل إرجاع الأنياب العلوية

المواد والطرق:

عينة الدراسة:

تألفت العينة من 40 مريضاً تم توزيعهم على مجموعتين (مجموعة الفبرين الغنية بالصفائح القابل للحقن) والمجموعة الشاهدة تم اجراء البحث في قسم تقويم الأسنان والفكين في كلية طب الأسنان بجامعة حماه تم تسجيل القصة المرضية الكاملة والتاريخ الطبي والسني لكل مريض ضمن بطاقة فحص خاصة معتمدة من قبل قسم تقويم الأسنان والفكين في كلية طب الأسنان بجامعة حماة وأجريت السجلات التقويمية قبل العلاجية, ومن ثم تم دراستها بشكل تفصيلي وتم الحصول على الموافقة المعلمة من المريض قبل البدء بالعلاج.

معايير الادخال:

1. المرضى الأصحاء البالغين ، ذكور وإناث ، الفئة العمرية: 18- 25 سنة.
2. صنف ثاني نموذج أول من سوء الإطباق
✓ صنف ثاني هيكلي خفيف أو متوسط ($4 < ANB < 8$)
✓ بروز أقل من 10 ملم
✓ نموذج وجهي طبيعي أو طویل (تم تشخيصه باستخدام التحاليل السيفالومترية (SN-MP,MM,Y axis)
3. إطباق دائم
4. وجود كامل الأسنان العلوية (لا يتضمن ذلك الأرحاء الثالثة)
5. صحة فموية وحول سنية جيدة: حُكم على ذلك سريريًا من خلال المشعرات حول السنية التالية:
 - مشعر اللويحة $1 \geq$ Plaque index
 - مشعر اللثة $1 \geq$ Gingival index
 - عمق السبر لا يتجاوز 3 ملم لأي سن من الأسنان
6. لم يخضع المريض لمعالجة تقييمية سابقة
7. خطة المعالجة لا تقتضي التقويم الجراحي أي يمكن تمويه الخلل الهيكلي بقلع الضواحك الأولى العلوية كجزء من خطة المعالجة
8. غير مصاب بأمراض مزمنة قد تؤثر على تشكل العظم أو كثافته (مثل هشاشة العظام ،نقص فيتامين D أو فرط نشاط جارات الدرق)

مراحل إنجاز البحث في عينة الدراسة:

تم استخدام القوس العابر لقبه الحنك كجهاز دعم. ومن ثم تم ارسال المرضى لقلع الضواحك الأولى العلوية من قبل نفس الجراح لتقليل الاختلاف، تم اجراء الرصف والتسوية حتى الوصول إلى سلك 19 * 25 ستانلس ستيل قبل بدء الإرجاع تم إرجاع الأنياب باستخدام نوابض إغلاق من النيكل تيتانيوم (من شركة American Orthodontics, Sheboygan, WI) تطبق قوة بمقدار 150 غ من خطاف حاصرة الناب وحتى طوق الرحي الأولى العلوية في كل جهة.

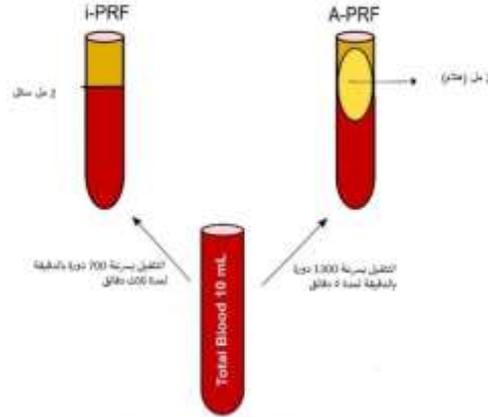
تأثير الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن
على معدل الحركة السننية التقويمية

تحضير الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن وأماكن الحقن:

إن عينات الدم تم سحبها من المرضى الذين لم يتناولوا الإسبرين أو أي من موانع التخثر خلال مدة أسبوعين سابقة لسحب الدم. (Crisci et al., 2019)

تم سحب 21 مل من دم المريض ، تم ارسال 1 مل منها إلى المخبر لمعرفة تعداد الصفائح بينما وضعت الكمية المتبقية في أنابيب فارغة لا تحوي أي مضاد للتخثر، ومن ثم وضعت بشكل سريع (قبل حدوث تخثر) في المثقلة لتخضع لتثقيل بسرعة 700 دورة بالدقيقة لمدة ثلاث دقائق ، انفصل الدم بعدها إلى:

- ✓ الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن بالطبقة العلوية
- ✓ الكريات الحمر بالطبقة السفلية



الشكل (1): يوضح طريقة تثقيل الدم للحصول على الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن (Fernández-Medina et al., 2019)

هذه الطبقة السائلة العلوية تتألف بشكل أساسي من الفيبروجينين والترومبين الذي لم يتحول بعد إلى فبرين. إضافة لاحتوائها على أعداد كبيرة من كريات الدم البيضاء. يبقى الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن الذي حصلنا عليه بحالته السائلة لمدة 10-15 دقيقة بعد التثقيل.

(Miron & Choukroun, 2017)

طريقة وأماكن الحقن:

تم تخدير المريض باستخدام مخدر ليدوكائين 2% مع مقبض وعائي وتم الانتظار مدة 15 دقيقة

تم بعد ذلك حقن الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن في النقاط التالية :

1- ضمن الرباط السني السنخي للأنياب العلوية :

✓ منتصف السطح الوحشي

✓ الزاوية الوحشية الدهليزية

✓ الزاوية الوحشية الحنكية.

2- الميزاب الدهليزي وحشي الأنياب العلوية

3- المخاطية الحنكية وحشي الأنياب العلوية

تم حقن المرضى قبل إرجاع الأنياب مباشرة وبعد شهرين (8 أسابيع) من الإرجاع



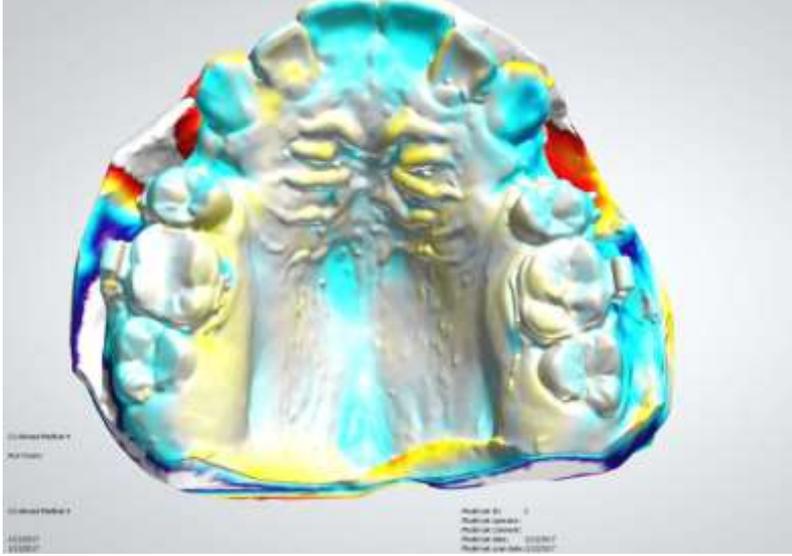
الصورة رقم (1): حقن الفبرين الغني بالصفائح في الناحية الحنكية وفي الرباط وحشي الناب

تم اجراء طبعات أحيينات للقوس العلوية قبل إرجاع الأنياب وشهرياً حتى الشهر الرابع (T0-T4)

تم اجراء مسح ثلاثي الأبعاد للأمتلة الجبسية ومن ثم تم مراكمة الأمتلة الرقمية الخمسة المتتالية فوق بعضها البعض باستخدام برنامج 3-14 Shape analyzer software ((3shape, Copenhagen, Denmark

تأثير الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن
على معدل الحركة السننية التقويمية

تم إجراء مراكبة مرمزة لونياً للتأكد من دقة مراكبة الأمثلة (الشكل 2) (Nichols et al., 2013) وتم قياس التغير في مكان الناب في الأمثلة المترابكة لتحري معدل حركة الناب كل شهر.



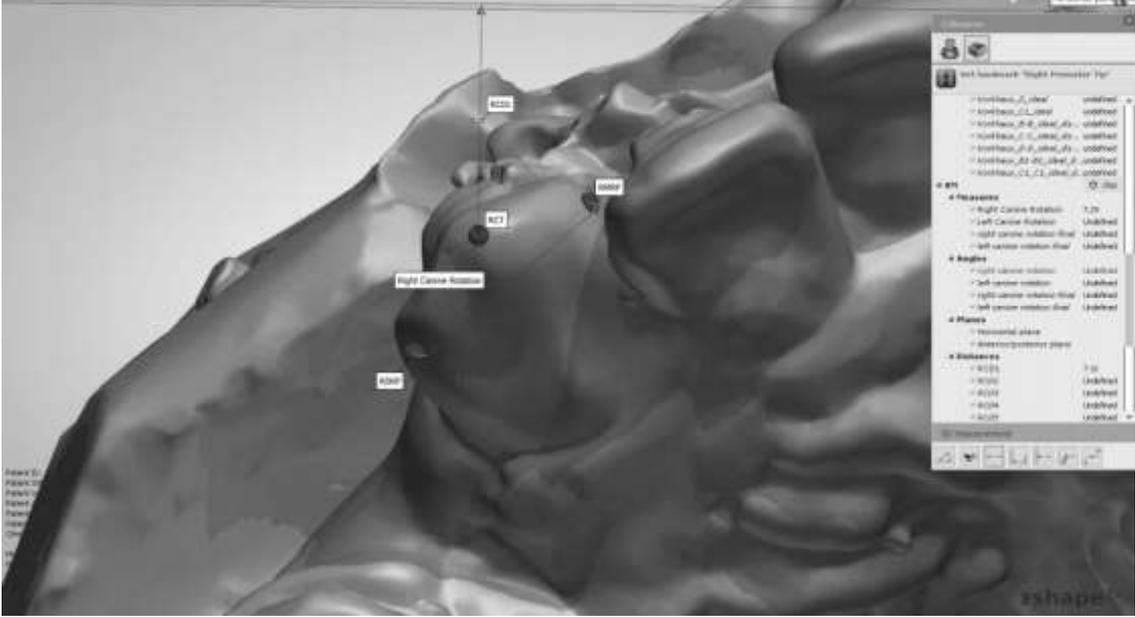
الشكل (2): مراكبة الأمثلة

تم حساب معدل إرجاع الناب من الفرق بين وضع الناب في الأمثلة المتتالية. (الشكل 3).

تعمية القياسات تم فقط خلال تقييم النتائج. والذي تم من قبل مقيمين لم يتدخلوا في الإجراءات السريرية التحليل الإحصائية :

بداية تم دراسة توزع البيانات المستخدمة في الدراسة لمعرفة ما إذا كان توزعها طبيعياً أو غير طبيعي باستخدام اختبار كولمجروف-سميروف Kolmogrove-Smirov ليتبين أن البيانات تخضع للتوزيع الطبيعي تم إجراء اختبار التباين أنوفا ANOVA لمقارنة فروق متوسطات ارجاع الناب العلوي في الأشهر الأربعة

تم تطبيق اختبار two sample t student لمقارنة متوسط ارجاع الناب بين المجموعتين



الشكل (3): قياس التغير في مكان الناب

4- النتائج Results:

1- أزمنة التقييم في الدراسة الحالية:

تم أخذ طبقات للفك العلوي قبل إرجاع الناب مباشرة (T0) و بعد 4 أسابيع (T1) وبعد 8 أسابيع (T2) و 12 أسبوع (T3) و 16 أسبوع (T4) تم مقارنة كمية ارجاع الناب العلوي بين الجهتين اليمنى واليسرى لكل مريض باستخدام اختبار paired T-test ولم نجد فرقاً جوهرياً بين الجهتين ($p > 0.05$) لذلك تم استخدام متوسط الجهتين بحيث تكون القيمة واحدة عند كل مريض

2- دراسة مقدار إرجاع الناب العلوي

جدول رقم (1): متوسط ارجاع الناب العلوي بالـ /مم/ خلال كل شهر في المجموعة الشاهدة

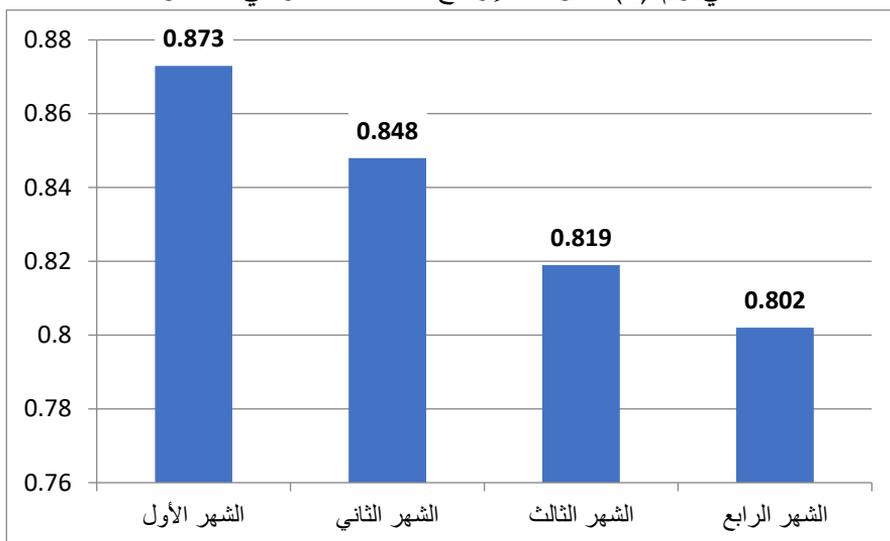
العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	أدنى قيمة	أعلى قيمة	F	Value
20	0.87	0.12	0.02	0.59	1	1.150	الأول الشهر

تأثير الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن
على معدل الحركة السنوية التقويمية

		0.99	0.56	0.02	0.12	0.84	20	الثاني الشهر
		0.97	0.58	0.02	0.12	0.81	20	الثالث الشهر
		0.95	0.57	0.03	0.14	0.80	20	الرابع الشهر

الاختبار الاحصائي المستخدم : ANOVA (*) :وجود فرق جوهري

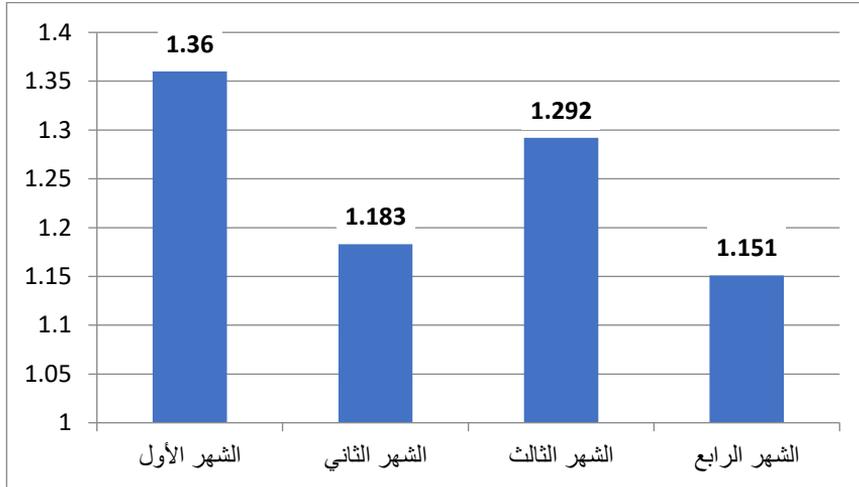
المخطط البياني رقم (1): متوسط الإرجاع خلال كل شهر في المجموعة الشاهدة



جدول رقم (2): متوسط ارجاع الناب العلوي بال /مم/ في مجموعة التجربة خلال كل شهر

P-value	أعلى قيمة	أدنى قيمة	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	
0.060	1.73	.73	.072	.326	1.36	20	الشهر الأول
	1.43	.72	.043	.193	1.18	20	الشهر الثاني
	1.60	.75	.067	.303	1.29	20	الشهر الثالث
	1.52	.72	.052	.234	1.15	20	الشهر الرابع

الاختبار الاحصائي المستخدم : ANOVA (*) :وجود فرق جوهري



المخطط البياني رقم (2): متوسط إرجاع الناب خلال كل شهر في مجموعة التجربة

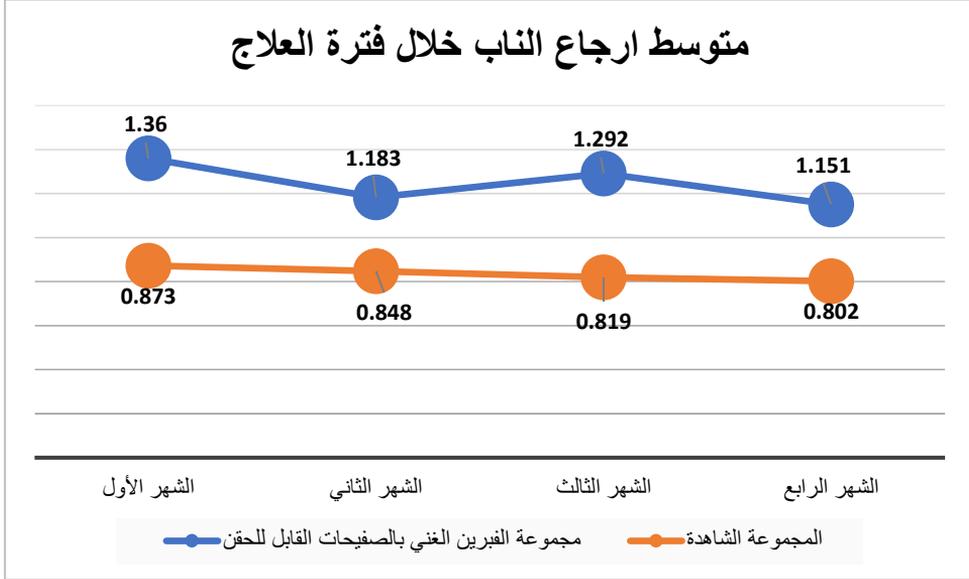
الجدول رقم (3): مقارنة متوسطات إرجاع الناب باد /م/ بين المجموعتين خلال أشهر الدراسة

P-value	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد		
0.000*	0.120	0.87	20	المجموعة الشاهدة	الشهر الأول
	.07291	.32606	20	مجموعة التجربة	
*0.042	0.127	0.84	20	المجموعة الشاهدة	الشهر الثاني
	.19348	1.1830	20	مجموعة التجربة	
*0.029	0.129	0.81	20	المجموعة الشاهدة	الشهر الثالث
	0.30386	1.2920	20	مجموعة التجربة	
*0.042	0.145	0.80	20	المجموعة الشاهدة	الشهر الرابع
	0.23492	1.1510	20	مجموعة التجربة	

الاختبار الإحصائي المستخدم : two sample t test . (*) وجود فرق جوهري

تأثير الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن
على معدل الحركة السنوية التقويمية

متوسط ارجاع الناب خلال فترة العلاج

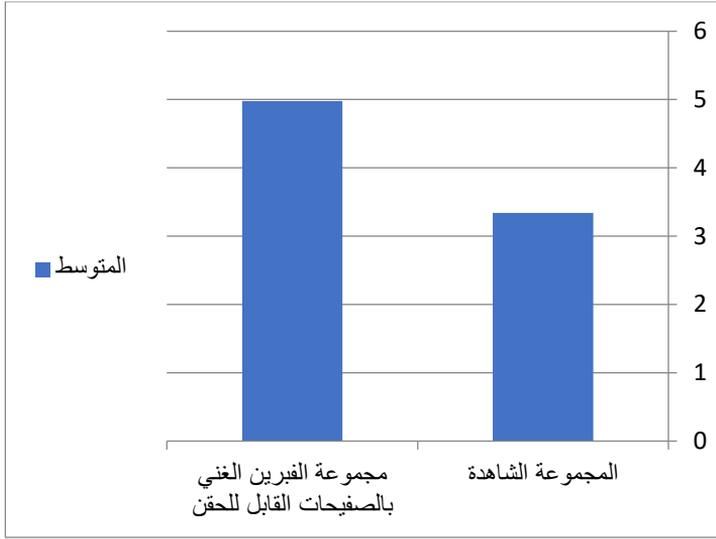


المخطط البياني رقم (3): مقارنة بين متوسطي إرجاع الناب في المجموعتين خلال أزمدة الدراسة

جدول رقم (4): متوسط ارجاع الناب العلوي الكلي بالـ/مم/ بين المجموعتين الشاهدة والتجربة

P-value	t	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	
0.000**	-3.958	.114	.512	3.34	20	المجموعة الشاهدة
		.226	1.011	4.98	20	لمجموعة التجربة

الاختبار الإحصائي two sample t test (*) وجود فرق جوهري



المخطط البياني رقم (4): مقارنة بين متوسطي إرجاع الناب الكلي في المجموعتين

المناقشة:

إن استخدام مشتقات الدم لتسريع الحركة السنوية التقييمية يبقى مصدر جدل عن بعض الباحثين حيث أن مقالتي استخدمتا حقن البلازما الغنية بالصفائح في الفئران قد توصلتا إلى خلاصات مختلفة. ففي دراسة الفم المشطور قيم Güleç وزملاؤه تأيس الرحي عند حقن تراكيز عالية ومتوسطة من البلازما في الفئران الذين تم قتلهم في 5 أوقات مختلفة (21,14,7,3 و 60 يوماً) أظهرت النتائج زيادة في معدل الحركة السنوية التقييمية عندما تم حقن البلازما في الموقع المستهدف خلال جميع الأزمنة ماعدا الزمن الأخير. (Güleç et al., 2017)

وفي دراسة أخرى من قبل Akbulut وزملاؤه والتي قاموا فيها بتقييم أزمنة أقل (7,3,1,0 و 14 يوم) فإن الأسنان على الجانب الذي تلقى البلازما تحركت بشكل أقل من الأسنان في الجانب الشاهد. (Akbulut et al., 2019)

وقد يعزى الاختلاف في النتائج بين الدراسات إلى اختلاف طرق استخلاص مشتقات الدم وأزمنة وأماكن تطبيقها.

تأثير الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن على معدل الحركة السنوية التقويمية

في دراستنا تم اختيار البالغين بين 18-25 عام للمشاركة في الدراسة الحالية، من أجل تقليل تأثير العمر على معدل الحركة السنوية التقويمية ، حيث أنه يمكن لكثافة العظم أن تلعب دوراً رئيسياً في معدل الحركة السنوية التقويمية وهي مرتبطة بعمر المريض (Alikhani et al .,2013).

يمكن لقلع الأسنان أن يزيد من نشاط العلامات الالتهابية والذي يمكن أن يتداخل مع تأثير الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن، لتقليل هذه الإمكانية فإن قلع الضواحك الأولى العلوية قد تم في بداية المعالجة قبل إجراء الرصف والتسوية. (Alkebsi et al .,2018).

في هذه الدراسة الحالية فإن الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن أدى إلى حدوث زيادة جوهرية في معدل إرجاع الأنياب العلوية وأن التأثير الإيجابي للفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن على معدل الحركة السنوية التقويمية قد بدأ منذ الشهر الأول واستمر خلال كامل فترة المتابعة.

تتفق نتائج دراستنا أيضاً مع دراسة Tehranchi وزملائها الذين وجدوا أن الفبرين الغني بالصفائح قد سرع الحركة السنوية التقويمية . (Tehranchi et al.,2018) كذلك تتفق نتائج دراستنا مع دراسة Erdur وزملائه في تجربتهم التي أجروها على 20 مريضاً بمتوسط عمري مشابه لدراستنا (2.9 ± 21.4 سنوات) حيث ذكروا أن حقن الفبرين الغني بالصفائح قد أدى إلى زيادة الحركة السنوية التقويمية بشكل جوهري (Erdur et al., 2021).

وجدت zeitounlouian أن التسريع في جهة الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن كان في الشهر الثاني فقط وقد يعزى الاختلاف في نتائجها عن نتائجنا إلى اختلاف طريقة الحقن بين الدراستين حيث تم الحقن في خمس مواقع ومن منها الرابط حول السني في بحثنا بينما تم الحقن في نقطتين فقط في دراستهم (دهليزي و حنكي) إضافة إلى اختلاف توقيت الحقنة الثانية (بعد شهرين في دراستنا مقابل بعد شهر في دراستهم) (zeitounlouian et al 2021).

اختلفت نتائجنا مع ما ذكره Pacheco وزملائه الذين وجدوا أن معدل إرجاع الناب في جهة الفبرين الغني بالصفائح والكريات البيضاء (L- prf) كان أقل من الجهة الشاهدة

ويمكن أن يعود سبب الاختلاف بيننا إلى اختلاف طريقة تطبيق الفبرين الغني بالصفائح (بشكل غشاء في تجويف القلع في دراستهم) بينما تم استخدام الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن في دراستنا، إضافة إلى أن الإرجاع في دراستهم قد تم بعد 15 يوماً من القلع بينما تم بعد الرصف والتسوية في دراستنا من أجل تجنب تداخل تأثير القلع مع تأثير الفبرين الغني بالصفائح كما أن السلك المستخدم خلال الإرجاع في دراستهم كان سلكاً مدوراً 0.020 بينما كان مزلعاً 0.019 * 0.025 في دراستنا (Pacheco et al., 2020)

و ذكرت Nemtoi وزملاؤها أيضاً أن الفبرين الغني بالصفائح قد سرع الحركة السنوية التقويمية بشكل مشابه لنتائجنا. (Nemtoi et al, 2020)

الاستنتاجات والتوصيات:

- 1- يساهم الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن في زيادة سرعة الحركة السنوية التقويمية
- 2- يؤدي إجراء حقن متكرر إلى تعزيز دور الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن
- 3- نوصي بإجراء دراسات نسيجية لمعرفة تأثير حقن الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن على العظم والرباط السنخي السنخي
- 4- نوصي بإجراء دراسة معرفة تأثير التراكيز المختلفة من الصفائح ضمن الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن على سرعة الحركة السنوية التقويمية

المراجع: REFERENCES

1. Akbulut S, Yagci A, Yay AH, Yalcin B. Experimental investigation of effects of platelet-rich plasma on early phases of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2019;155:71–79.
2. Alikhani M, Raptis M, Zoldan B, et al. Effect of micro-osteoperforations on the rate of tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2013;144:639-648.
3. Alkebsi, A., Al-Maaitah, E., Al-Shorman, H., & Alhaija, E. A. Three-dimensional assessment of the effect of micro-osteoperforations on the rate of tooth movement during canine retraction in adults with Class II malocclusion: a randomized controlled clinical trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2018; 153(6), 771-785.
4. Amit G, Jps K, Pankaj B, Suchinder S, Parul B. Periodontally accelerated osteogenic orthodontics (PAOO) - a review. *J Clin Exp Dent.* 2012;e292-6.
5. Crisci A, Manfredi S, Crisci M. Fibrin rich in Leukocyte-Platelets (L-PRF) and Injectable Fibrin Rich Platelets (I-PRF), two opportunity in regenerative surgery: Review of the sciences and literature. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS).* 2019;18:66-79.
6. Dohan D , Choukroun J, Diss A, Dohan S, Anthony J , Mouhy J, and Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 2006 101, e37–e44.
7. Einy S, Horwitz J, Aizenbud D. Wilckodontics—an alternative adult orthodontic treatment method: rational and application. *Alpha Omegan.* 2012;104:102-11
8. Erdur, E. A., Karakaslı, K., Oncu, E., Ozturk, B., & Hakkı, S.. Effect of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) on the rate of tooth movement: A randomized clinical trial. *The Angle Orthodontist,* 2021;91(3), 285-292.

9. Fernández-Medina, T., Vaquette, C. & Ivanovski, S. Systematic comparison of the effect of four clinical-grade platelet rich hemoderivatives on osteoblast behaviour. *Int. J. Mol. Sci.* 20, 2019
10. Güleç, A., Bakkalbaşı, B. Ç., Cumbul, A., Uslu, Ü., Alev, B., & Yarat, A. Effects of local platelet-rich plasma injection on the rate of orthodontic tooth movement in a rat model: a histomorphometric study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2017; 151(1), 92-104.
11. Miron, R. J. , & Choukroun, J. Platelet rich fibrin in regenerative dentistry: Biological background and clinical indications (1st ed) 2017. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
12. Nakornnoi T, Leethanakul C, Samruajbenjakun B. The influence of leukocyte-platelet-rich plasma on accelerated orthodontic tooth movement in rabbits. *Korean J Orthod.* 2019;49:372–380.
13. Nemtoi, A., Sirghe, A., Nemtoi, A., & Haba, D. The effect of a plasma with platelet-rich fibrin in bone regeneration and on rate of orthodontic tooth movement in adolescents. *Rev Chim.* 2018 69, 3727-3730.
14. Nichols DA, Gardner G, Carballeyra AD, Marsh CM. Reproducibility of bracket positioning in the indirect bonding technique. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2013;144:770– 776.
15. Pacheco, A. A. R., Collins, J. R., Contreras, N., Lantigua, A., Pithon, M. M., & Tanaka, O. M.. Distalization rate of maxillary canines in an alveolus filled with leukocyte-platelet-rich fibrin in adults: A randomized controlled clinical split-mouth trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics.* 2020; 158(2), 182-191.
16. Safavi SM, Heidarpour M, Izadi SS, Heidarpour M. Effects of flapless bur decortications on movement velocity of dogs' teeth. *J Dent Res.* 2012;9:783-789.
17. Sar C, Akdeniz SS, Arman Ozcirpici A, Helvacioğlu F, Bacanlı D. Histological evaluation of combined platelet-rich fibrin

تأثير الفبرين الغني بالصفائح القابل للحقن
على معدل الحركة السننية التقويمية

- membrane and piezo-incision application in orthodontic tooth movement. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48:1380– 1385.
18. Tehranchi A, Behnia B, Pourdanesh F, Behnia P, Pinto N, Younessian F. The effect of autologous leukocyte platelet rich fibrin on the rate of orthodontic tooth movement: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Dent.* 2018;12: 350–357.
19. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets.* 2018;29:48–55.
20. zeitounlouian, T.S., Zeno, K.G., Brad, B.A. et al. Effect of injectable platelet-rich fibrin (i-PRF) in accelerating orthodontic tooth movement. *J Orofac Orthop.* 2021;82, 268–277.

الكشف عن بعض مسكنات الألم غير المصرح عنها ضمن بعض المستحضرات العشبية باستخدام تقنية IR

طالبة الماجستير لطف نطفجي*

الدكتور المشرف: أ.م. يوسف الأحمد*

*قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة البعث

الملخص

تلقي الأدوية العشبية اهتماماً كبيراً ظناً بأنها أكثر أماناً وصحةً من الأدوية الاصطناعية. تشير العديد من الدراسات إلى حالات غشّ الأدوية العشبية بإضافة أدوية صناعية تقليدية إلى المستحضرات العشبية دون التصريح عنها والتي يتم إضافتها بسبب انخفاض ثمنها وتأثيرها السريع والملاحظ. تهدف الدراسة الحالية إلى تقييم جودة المستحضرات العشبية المستخدمة في علاج آلام المفاصل والعضلات من خلال الكشف عن احتمال وجود مواد دوائية مسكنة للألم غير مصرح عنها: وهي ديكلوفيناك الصوديوم، كيتوبروفين، اندوميتاسين، ديكساميثازون وبريدنيزولون أسيتات، تغطي هذه الدراسة 6 عينات من المستحضرات العشبية المسكنة المسوقة محلياً، حيث تم تحليلها بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء IR. بينت نتائج الفحص بمقارنة القمم النوعية للمواد المدروسة مع قمم المستحضرات العشبية أن عينة من المستحضرات تحوي على ديكلوفيناك الصوديوم وبريدنيزولون أسيتات.

الكلمات المفتاحية: مراقبة الجودة، أدوية عشبية، غشّ الأدوية، مسكنات الألم،

IR.

Determination of Some Unauthorized Pain Relievers in Some Herbal Preparations Using IR Technique

Abstract

Herbal medicines receive attention as they are believed to be safer and healthier than synthetic medicines. Many studies indicate cases of adulteration herbal medicines by adding non-declared traditional synthetic medicines to herbal preparations, which are added because of their low price and rapid and noticeable effect.

The current study aims to evaluate the quality of herbal preparations used in the treatment of joint and muscle pain by detecting the possibility of the presence of unauthorized pharmacological analgesic substances: Diclofenac sodium, ketoprofen, indomethacin, dexamethasone and prednisolone acetate. This study covers 6 samples of analgesic herbal preparations. Locally marketed, analyzed by IR spectroscopy. In the results of the examination, by comparing the qualitative peaks of the studied substances with the peaks of herbal preparations, showed that a sample of the preparations contains diclofenac sodium and prednisolone acetate.

Key words: quality control, herbal medicine, adulteration of medicines, pain relievers, IR.

1. المقدمة

تلقى الأدوية العشبية اهتماماً كبيراً ظناً بأنها أكثر أماناً وصحةً من الأدوية الاصطناعية [1]. إلا أن بعض المنتجات العشبية تسبب مشاكل من حيث الآثار الجانبية لمكوناتها والتفاعلات المحتمل حدوثها مع الأدوية الموصوفة [2] حيث تُباع المستحضرات العشبية دون إجراء تقييم مناسب، ودراسات السلامة، والسموم التي قد تضر بجودة المنتج. [3]

تشير العديد من الدراسات إلى حالات غشّ الأدوية العشبية بإضافة أدوية صناعية تقليدية إلى المستحضرات العشبية دون التصريح عنها والتي يتم إضافتها بسبب انخفاض ثمنها وتأثيرها السريع والملحوظ [4-6] حيث تم الكشف عن وجود مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والكورتيزونات السكرية بشكل غير مُصرّح عنه ضمن المستحضرات العشبية المستخدمة لعلاج آلام المفاصل والعضلات حيث تُعدّ ديكلوفيناك الصوديوم، البريدنيزولون، كيتوبروفين، اندوميتاسين والديكساميثازون من أشيع المواد التي تم إضافتها كونها ذات فعالية قوية، تأثير سريع وجرعات منخفضة نسبياً مما يسهل إضافتها للمستحضرات العشبية كما في دراسات سابقة قام بها كلا من Kim وزملاؤه [7]، و Zhou وزملاؤه [8] ، كما تم الكشف عن وجود السيلدينافيل والتلدينافيل في المستحضرات العشبية المقوية جنسياً كما في دراسة Balayssac وزملاؤه [9]. وأيضاً تم الكشف عن وجود الفورسيميد والسيبوترامين في بعض المستحضرات العشبية المستخدم لإنقاص الوزن كما في دراسة كلاً من Dahma وزملاؤها [10] Horani وزملاؤه [11]. قام Kumar وزملاؤه بتحليل الأدوية العشبية المضادة لداء السكري، وقد تبين أن هذه المستحضرات مغشوشة بميتفورمين هيدروكلورايد المستخدم في ضبط سكر الدم باستخدام تقنية UV، IR و HPLC. [12]

يُمثّل كشف غشّ الأدوية العشبية تحدياً كبيراً لتحديد جودة الدواء، وغالباً ما يتم ذلك بواسطة تقنية واحدة أو أكثر سواء تقنية طيفية [14]، [13] كمقياس الطيف الكتلي كدراسة Liang وزملاؤه [15]، مطيافية الضوئية، مطيافية الأشعة تحت الحمراء كدراسة Popescu وزملاؤه [16]، أو بواسطة الطرق الكروماتوغرافية كالكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء كما في دراسة Payan وزملاؤه [17]. تتمتع هذه الطرق بحساسية، موثوقية ودقة عالية، ويتم استخدامها على نطاق واسع [18].

تعد الطرق الطيفية الطرق المفضلة في الكشف عن الادوية غير المصرح عنها لكونها طرق سريعة ولا تحتاج العينات إلى تحضير مسبق (باستثناء بعض العينات التي قد تحتاج بعض التحضير المعقد والذي يستغرق وقتاً طويلاً) [19]. يُعدّ التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء أحد الوسائل الطيفية المستخدمة لتوضيح البنية لمركب كيميائي غير معروف، حيث تعطي عصابات الامتصاص التي تعتبر بمثابة بصمات نوعية بعض المعلومات عن التركيب الجزيئي من خلال مقارنة أطيف الأشعة تحت الحمراء لمادة مجهولة مع طيف مادة معلومة [20]. يتميز التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء بالسهولة، السرعة في التحليل، استخدام كميات قليلة من المواد الكيميائية لتحضير العينات والتكلفة المنخفضة [22]، [21].

2. الهدف

تهدف الدراسة إلى الكشف عن احتمال وجود بعض المواد المسكنة التي تم إضافتها دون التصريح عنها بهدف التسكين السريع وزيادة الفعالية في بعض المستحضرات العشبية المسوّقة محلياً المستخدمة لعلاج آلام المفاصل والعضلات وذلك بتحليلها بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء .

3. المواد والأجهزة والطرق:

1.3. المواد

1.1.3. العينات

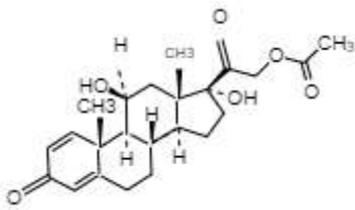
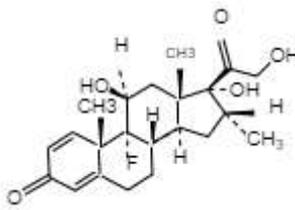
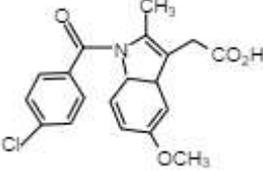
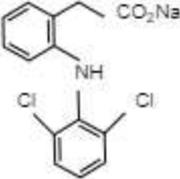
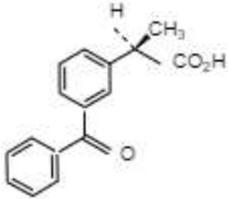
تم جمع عينات من المستحضرات العشبية لعلاج آلام المفاصل والعضلات بشكل عشوائي من السوق المحلية. تم ترميز مجموعات العينات إلى ثلاثة رموز حسب الشركات وفقاً للجدول 1:

جدول 1 يوضح رموز العينات وعدد الطبقات

الشكل الصيدلاني	رمز الطبقات	عدد الطبقات	رمز العينة	
كبسول	A1	3	A	العينة 1
	A2			
	A3			
مضغوطات	B1	2	B	العينة 2
	B2			
كبسول	C	1	C	العينة 3

2.1.3. المواد العيارية

بريدنيزولون أسيتات (Pred)، ديكساميثازون (Dexa)، ديكلوفيناك الصوديوم (Dic)، اندوميتاسين (Indo)، وكيثوبروفين (Keto) (تم تأمينها جميعاً من مختبرات ميديكو للصناعات الدوائية). يوضح الجدول 2 البنية الكيميائية للمركبات الخمس، حيث كانت نقاوة جميع هذه المواد أعلى من 98.9%.

	
برينديزولون أسيتات	ديكساميتازون
	
اندوميثاسين	ديكلوفيناك الصوديوم
	
كيتوبروفين	

الشكل (1) البنية الكيميائية للمواد العياريّة المدروسة

تم استخدام ميثانول إنتاج شركة Quimica Clinica Aplicada S.A الاسبانية، ايتر بترولي إنتاج شركة MERK الألمانية وذلك لزوم تحضير العينات قبل إجراء المسح الطيفي بواسطة IR.

2.3. الأجهزة والأدوات

يوضح الجدول 3 الأجهزة المستخدمة في إجراء التحري عن المواد العيارية في المستحضرات العشبية.

جدول (2) يوضح الأجهزة المستخدمة

المواصفات	الجهاز
إنتاج شركة SHIMADZU	جهاز مطيافية الأشعة تحت الحمراء
SOFTWARE LC SOLUTION	
JENEK / PS – 80 A	جهاز الأمواج فوق الصوتية
BÜCHI Model: RV-210M	جهاز المبخر الدوار
MMM Medcenter Einrichtungen GmbH	فرن تجفيف تحت الفراغ
S 5000, SARTOURIS / GERMANY	ميزان الكتروني حساس 0.0001 mg

3.3.3. الطرائق

1.3.3. تحضير المواد العيارية وفق مطيافية الأشعة تحت الحمراء

تم أخذ 5 mg من كل مادة مجففة بشكل جيد، تم تنعيمها ومجانستها مع 500 mg من بروميد البوتاسيوم الجاف KBr (نسبة 1:100)، يُضغَط المزيج بجهاز الضغط المخصص للحصول على القرص المناسب للجهاز وبهذا يكون الجهاز جاهزاً للقياس وإعطاء الطيف المطلوب، ثم تُحدّد القمم النوعية لكل طيف.

2.3.3. تحضير عينات المستحضرات العشبية للتحليل بواسطة الأشعة تحت الحمراء:

خُصرت محاليل المُستحضرات العشبية وذلك بإفراغ محتويات 10 كبسولات/مضغوظات ومجانستها، ومن ثم وزن 2 gr من كل عينة مُستحضر وحلّها في 50 mL ميثانول مع التحريك لمدة 10 دقائق، ثم ترشيحها بورق ترشيح. بعد ذلك تم غسل الخلاصة الميثانولية بالإيثير البترولي بعد الفصل أُخذت الطبقة الميثانولية وتم تبخير المذيب بواسطة المبخّر الدوّار للحصول على راسب مركّز من المواد المنحلّة حيث تم ضبط درجة الحرارة 100°C و 70 دورة/د. ثم وضعها بالفرن المجفّف تحت الضغط بدرجة حرارة 68°C وضغط 0.1 bar.

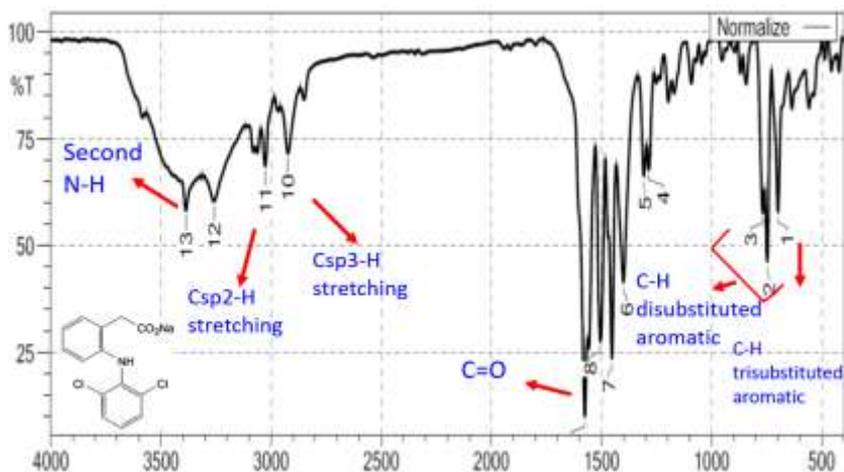
3.3.3. تحضير المواد العياريّة والعينات للتحليل بواسطة الأشعة تحت الحمراء

تم أخذ 1-2 mg من العينة المجففة بشكل جيد، تم تنعيمه ومجانسته مع 100 - 200 mg من بروميد البوتاسيوم الجاف KBr (نسبة 1:100)، يُضغَط المزيج بجهاز الضغط المخصص، ثم تُحدّد القمم النوعية لكل طيف.

4. النتائج ومناقشتها

1.4. تحليل المواد العياريّة بطريقة الأشعة تحت الحمراء

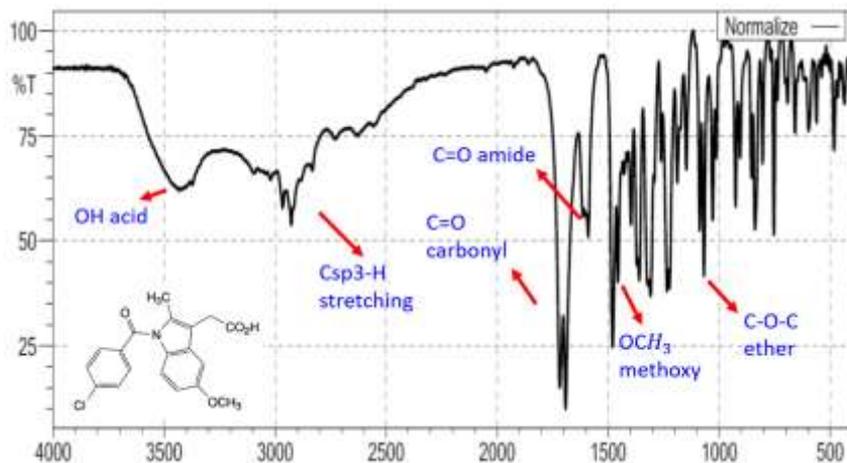
قمنا بتحليل المواد العيارية باستخدام الأشعة تحت الحمراء بغية الحصول على القمم النوعية المحددة وتم تفسير القمم الناتجة حسب الصيغة الكيميائية لكل مادة:



الشكل 2: طيف ديكلوفيناك الصوديوم بواسطة IR

الجدول 3 يوضح القمم النوعية لديكلوفيناك الصوديوم بواسطة IR

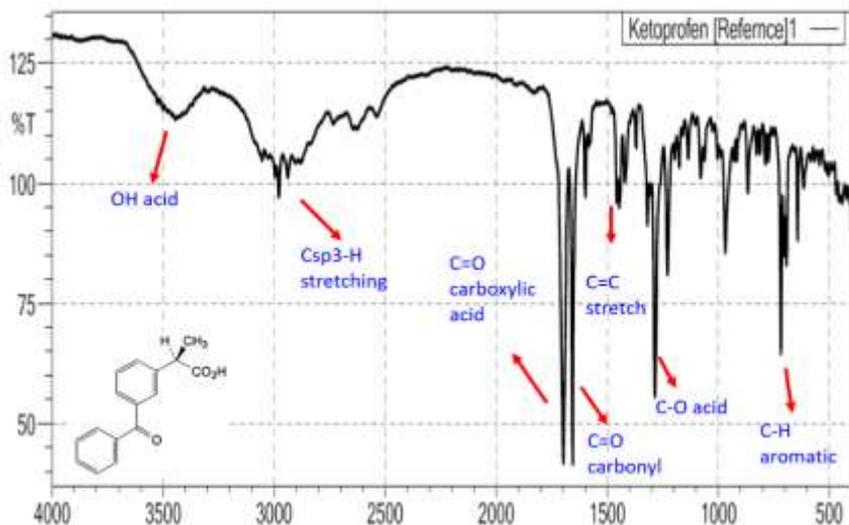
اهتزاز انحناء الرابطة C-H ضمن الحلقة العطرية ثنائية الاستبدال disubstituted	700 cm^{-1}
اهتزاز انحناء الرابطة C-H ضمن الحلقة العطرية trisubstituted تظهر على شكل اشارتين	$780-800 \text{ cm}^{-1}$
اهتزاز امتطاط الزمرة الكربونيلية C=O	1590 cm^{-1}
اهتزاز امتطاط بروتونات Csp3-H	2950 cm^{-1}
اهتزاز امتطاط بروتونات Csp2-H	3050 cm^{-1}
اهتزاز امتطاط الأمين الثانوي N-H	3400 cm^{-1}



الشكل 3: اندوميثاسين بواسطة IR

الجدول 4 يوضح القيم النوعية للاندوميثاسين بواسطة IR

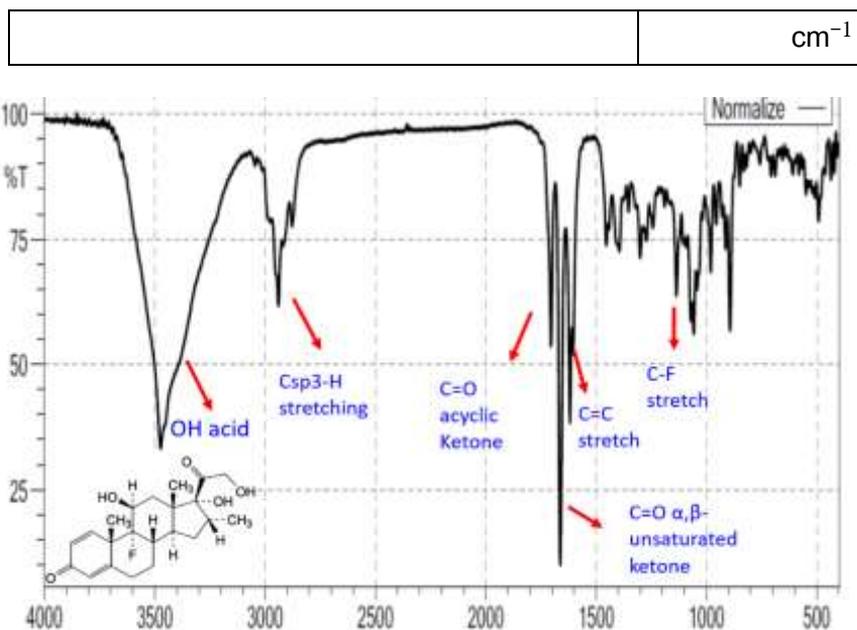
اهتزاز امتطاط الرابطة الايترية C-O-C	1050 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط زمرة الميتوكسي OCH3	1450 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط الزمرة الكربونيلية C=O في بنية الأמיד	1690 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط الزمرة الكربونيلية C=O في بنية الحمض الكربوكسيلي	1710 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط بروتونات Csp³-H	2950 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط الزمرة الهيدروكسيلية OH الحمضية	2600-3400 cm ⁻¹



الشكل 4: كيتوبروفين بواسطة IR

الجدول 5 يوضح القيم النوعية للكيتوبروفين بواسطة IR

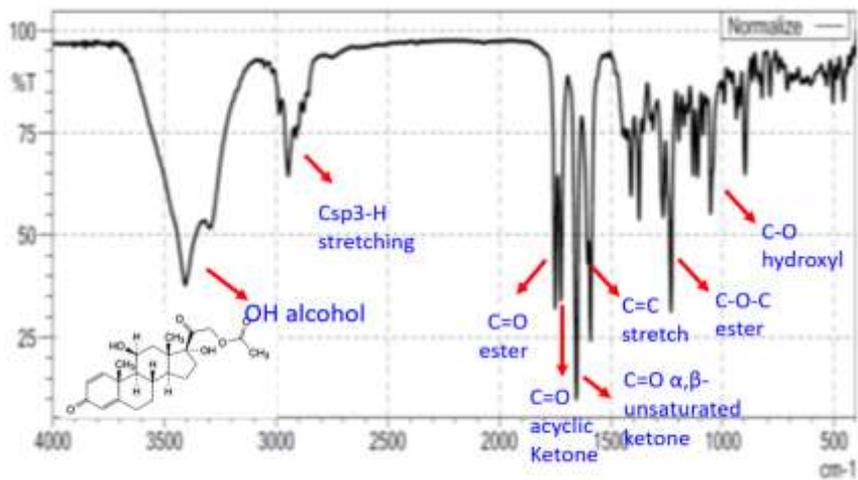
اهتزاز انحناء الرابطة C-H ضمن الحلقة العطرية أحادية الاستبدال	$700-720 \text{ cm}^{-1}$
اهتزاز امتطاط الرابطة C-O في بنية الحمض الكربوكسيلي	1290 cm^{-1}
اهتزاز امتطاط الرابطة المزدوجة كربون كربون C=C	1450 cm^{-1}
اهتزاز امتطاط الزمرة الكربونيلية C=O المترافقة مع الحلقات العطرية	1700 cm^{-1}
اهتزاز امتطاط الزمرة الكربونيلية C=O ضمن بنية الحمض الكربوكسيلي	1710 cm^{-1}
اهتزاز امتطاط C sp ³ - H	2900 cm^{-1}
اهتزاز امتطاط زمرة الهيدروكسيل الحمضية O-H	$2400-3400$



الشكل 5: ديكساميتازون بواسطة IR

الجدول 6 يوضح القيم النوعية للديكساميتازون بواسطة IR

اهتزاز امتطاط الهاليد C-F	1130 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط كربون C=C	1615 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط الزمرة الكربونيلية الكيتونية الحلقية- α,β C=O unsaturated ketone	1685 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط الزمرة الكربونيلية الكيتونية اللاحلقية acyclic C=O ketone	1705 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط C sp ³ - H	2900 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط زمرة الهيدروكسيل الغولية OH	3490 cm ⁻¹



الشكل 6: بريدنيزولون أسيتات بواسطة IR

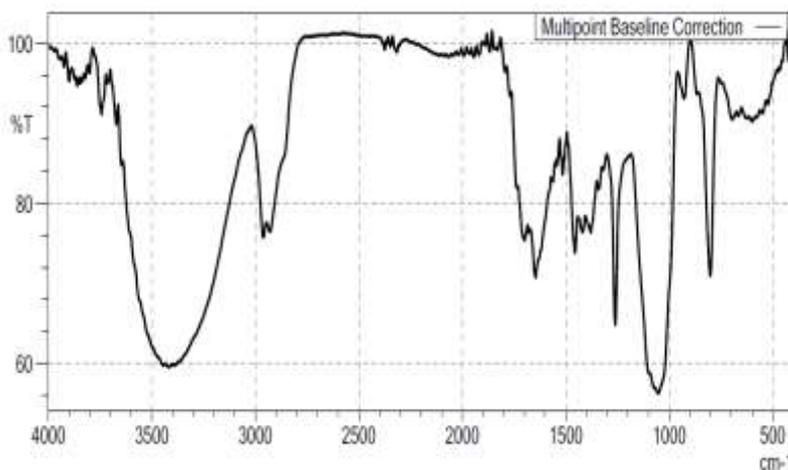
الجدول 7 يوضح القمم النوعية لبريدنيزولون أسيتات بواسطة IR

اهتزاز امتطاط الرابطة C-O في الزمرة الهيدروكسيلية	1050 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط الزمرة الاسترية C-O-C	1210 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط كربون C=C	1615 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط الزمرة الكربونيلية الكيتونية الحلقية-α,β C=O unsaturated ketone	1685 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط الزمرة الكربونيلية الكيتونية اللاحلقية acyclic C=O ketone	1710 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط الزمرة الكربونيلية الاسترية C=O	1750 cm ⁻¹
اهتزاز امتطاط H - sp ³ C	2900 cm ⁻¹

اهتزاز امتطاط زمرة الهيدروكسيل الغولية OH	3490 cm^{-1}
---	-----------------------

2.4. نتائج مسح المستحضرات العشبية المشتبه احتوائها على المواد المدروسة بطريقة الأشعة تحت الحمراء

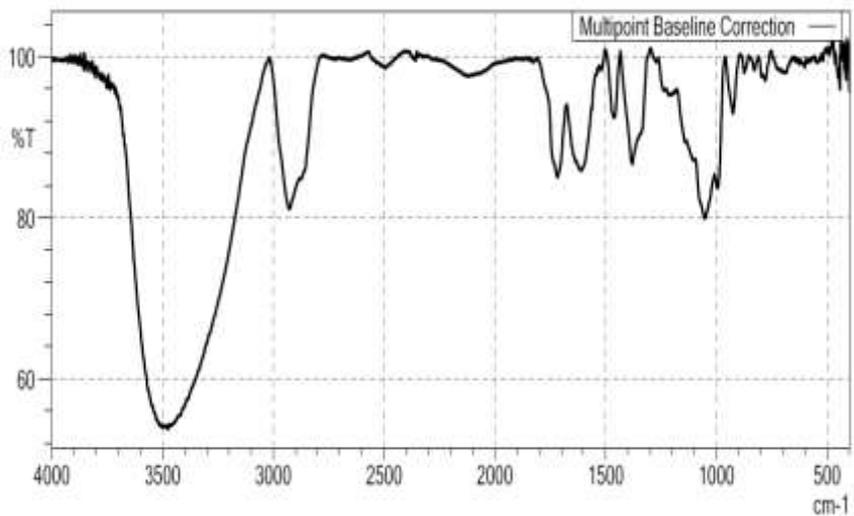
تم تحليل المستحضرات العشبية بواسطة IR ومن ثم مقارنة وجود القمم النوعية للمواد العيارية في أطيف المستحضرات العشبية.



الشكل 7: يوضح طيف المستحضر A1 بواسطة IR

الجدول 8 يوضح القمم النوعية للمستحضر A1 بواسطة IR

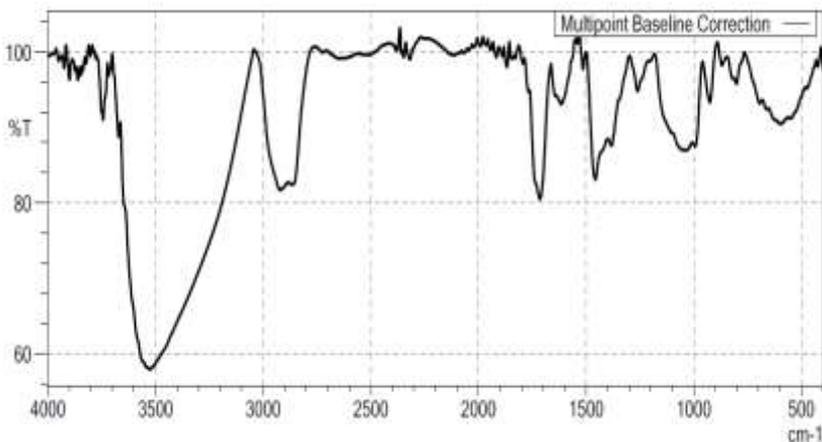
لا يمكن الاعتماد عليهما	1700 cm^{-1}
	2900 cm^{-1}
قد تعود لزمرة OH.	3500 cm^{-1}



الشكل 8: يوضح طيف المستحضر A2 بواسطة IR

الجدول 9 يوضح القيم النوعية للمستحضر A2 بواسطة IR

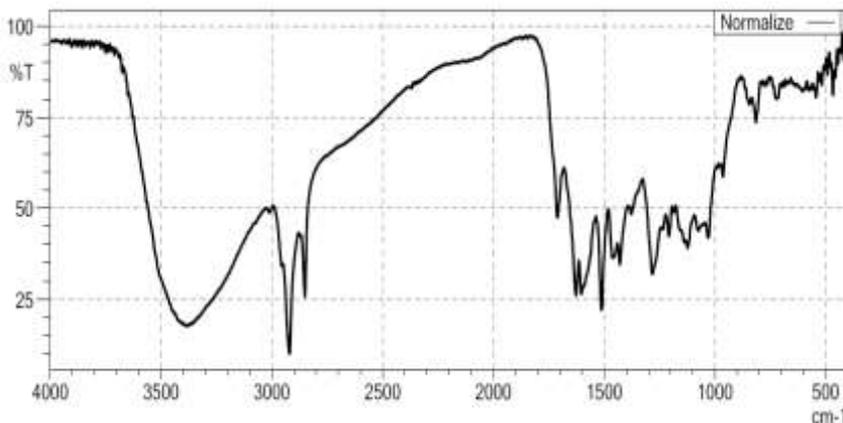
لا يمكن الاعتماد عليها	2900 cm^{-1}
قد تعود لزمرة OH.	3500 cm^{-1}



الشكل 9: يوضح طيف المستحضر A3 بواسطة IR

الجدول 10 يوضح القمم النوعية للمستحضر A3 بواسطة IR

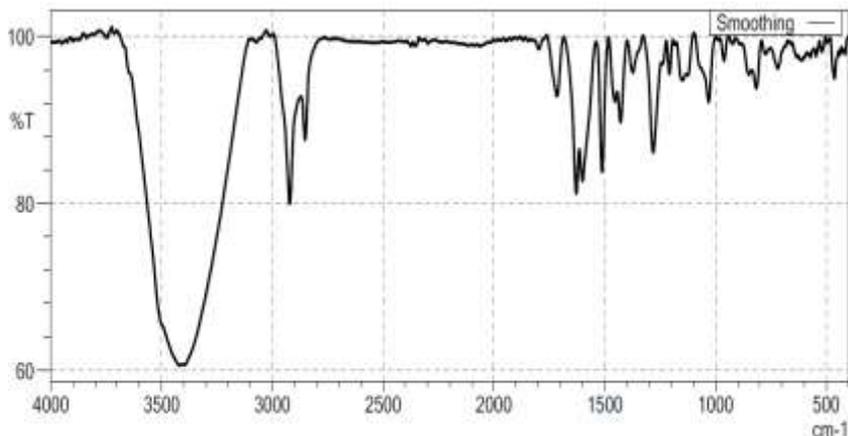
لا يمكن الاعتماد عليها	2900 cm ⁻¹
قد تعود لزمرة OH.	3500 cm ⁻¹



الشكل 10: يوضح طيف المستحضر B1 بواسطة IR

الجدول 11 يوضح القمم النوعية للمستحضر B1 بواسطة IR

لا يمكن الاعتماد عليها	1450 cm ⁻¹
	1700 cm ⁻¹
	2900 cm ⁻¹
قد تعود لزمرة OH	3500 cm ⁻¹

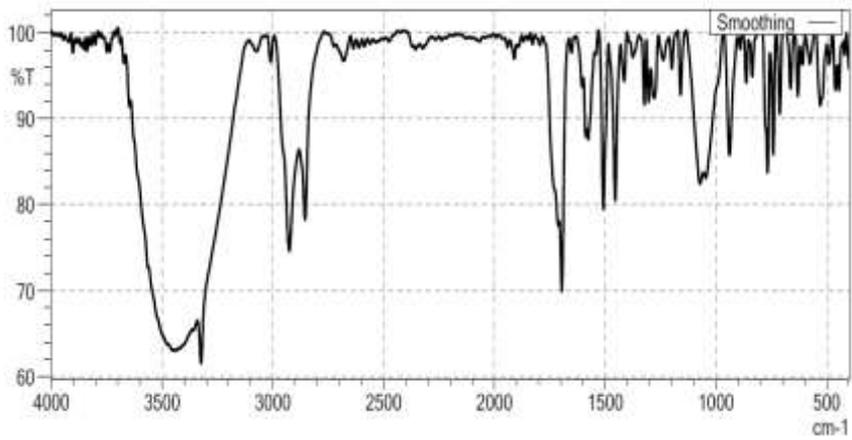


الشكل 11: يوضح طيف المستحضر B2 بواسطة IR

الجدول 12 يوضح القمم النوعية للمستحضر B2 بواسطة IR

لا يمكن الاعتماد عليها	1450 cm ⁻¹
	1700 cm ⁻¹
	2900 cm ⁻¹
قد تعود لزمرة OH	3500 cm ⁻¹

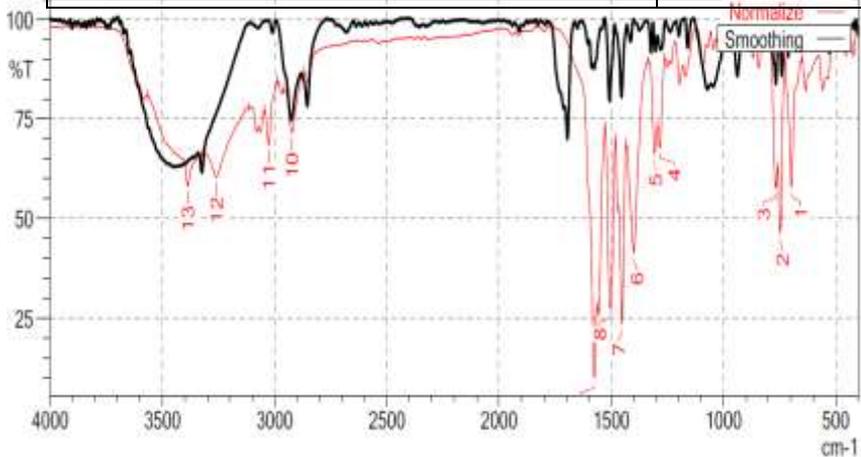
بالمقارنة بين القمم النوعية للمواد المدروسة والمستحضرات A1، A2، A3، B1 و B2 نجد أنه لا يوجد أي توافق بين أي من هذه القمم، وبالتالي لا يمكن الاعتماد عليها في تحديد المواد الموجودة في المستحضر والتي قد تكون عائدة لمواد أخرى غير مذكورة ومغايرة للمواد المدروسة في هذا البحث، عائدة لمادة من مواد المستحضر الفعالة، أو لأحد سواغات الشكل الصيدلاني.



الشكل 12: يوضح طيف المستحضر C بواسطة IR

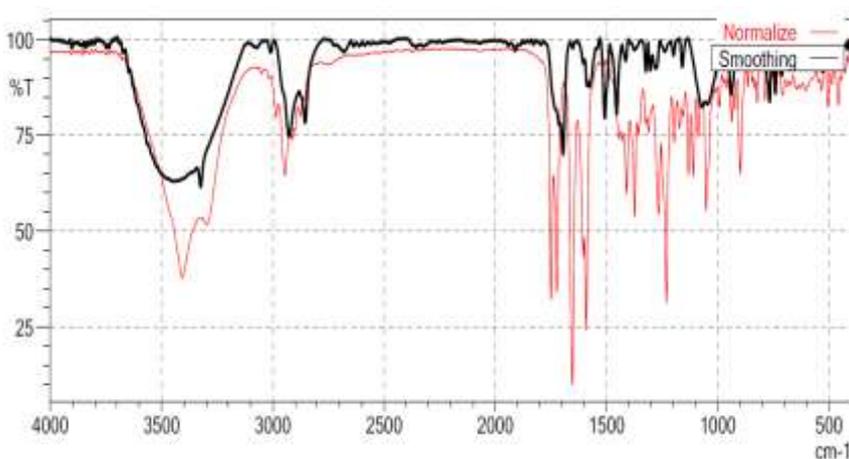
الجدول 13 يوضح القيم النوعية للمستحضر C بواسطة IR

اهتزاز امتطاط الحلقة العطرية	$700-740 \text{ cm}^{-1}$
اهتزاز امتطاط الرابطة C-O في الزمرة الهيدروكسيلية	1050 cm^{-1}
اهتزاز امتطاط الزمرة الاسترية C-O-C	1100 cm^{-1}
اهتزاز امتطاط الزمرة الكربونيلية C=O	1700 cm^{-1}
اهتزاز امتطاط الزمرة N-H	1710 cm^{-1}
اهتزاز امتطاط بروتونات Csp ³ -H	2950 cm^{-1}
اهتزاز امتطاط الأمين الثانوي N-H	3300 cm^{-1}



الشكل 13: يوضح طيف المستحضر C باللون الأسود وطيف ديكلوفيناك الصوديوم باللون الأحمر بواسطة IR

بمقارنة القمم النوعية لديكلوفيناك الصوديوم مع المستحضر C، نجد توافق في قمم امتطاط الحلقة العطرية عند $700-800\text{ cm}^{-1}$ ، امتطاط الزمرة الكربونيلية C=O عند 1700 cm^{-1} ، امتطاط بروتونات Csp³-H تظهر عند 2950 cm^{-1} ، وامتطاط الأمين الثانوي N-H 3350 cm^{-1} .



الشكل 14: يوضح طيف المستحضر C باللون الأسود وطيف بريدينزولون أسيتات باللون الأحمر بواسطة IR

بمقارنة القمم النوعية للبريدنيزولون أسيتات مع المستحضر C، نجد توافق في قمم اهتزاز امتطاط الرابطة C-O في الزمرة الهيدروكسيلية عند 1050 cm^{-1} ، امتطاط الزمرة الكربونيلية C=O عند 1700 cm^{-1} ، امتطاط بروتونات Csp³-H تظهر عند 2950 cm^{-1} .

5. مناقشة النتائج

في هذه الدراسة تم إجراء مسح طيفي للمواد العيارية ديكلوفيناك الصوديوم، اندوميتاسين، كيتوبروفين، ديكساميتازون وبريدنيزولون أسيتات بواسطة مطيافية الأشعة تحت الحمراء ومن ثم تحديد القمم النوعية في طيف كل مادة عيارية.

عند مقارنة القمم النوعية لكل مادة عيارية مع قمم المستحضرات العشبية المدروسة، كان هناك توافق بين قمم المستحضر C مع القمم النوعية لمادتي ديكلوفيناك الصوديوم وبريدنيزولون أسيتات وبالتالي احتمالية وجودها في هذا المستحضر.

العينة التي تم الشك بتزويرها (C) دليل على سعي الشركة المصنعة والتي تدعي كونها طبيعية التركيب إلى تحقيق نتائج سريعة في تخفيف الألم على اعتبارها مواد آمنة بهدف إرضاء المستهلكين لمستحضراتها سواء أكان طبيياً ليصفها للمرضى، أو مرضى لتشجيعهم على شرائها بشكل مستمر عن طريق إضافة الأدوية الوصفية وهذا شائع حسب دراسة Popescu وزملاؤه [16] و Horani وزملاؤه [11] ولمّا كانت تقنية IR ليست تقنية كمية معتمدة فإنّه من الصعب تحديد نسبة المواد المضافة وإتّما يتوجب استخدام طريقة تحليلية إضافية مثل الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء.

6. التوصيات

1- متابعة الدراسة على عدد أكبر من المستحضرات العشبية لعلاج آلام المفاصل والعضلات.

2- التحري عن وجود مواد كيميائية أخرى مضافة دون التصريح عنها (باراسيتامول، ميتوتريكسات، مرخيات عضلية، مضادات التهاب غير ستيروئيدية ومركبات ستيروئيدية).

3- ضرورة اعتماد أكثر من طريقة تحليلية عند الكشف عن غشّ المستحضرات العشبية بمواد غير مُعلن عنها وذلك لتأكيد النتائج.

7.المراجع:

- [1] Cohen M. and Braun L., 2010 – Herbs & natural supplements: an evidence-based guide. Churchill Livingstone Elsevier 3ed edition. Chatswood, NSW 1236p.
- [2] Byard R. W., Musgrave I., Maker G., and Bunce M., “What risks do herbal products pose to the Australian community?,” 2017, Medical Journal of Australia, vol. 206, no. 2, pp. 86–90,
- [3] Megh R. Goyal and Chauhan D. N., PLANT- AND MARINE-BASED PHYTOCHEMICALS FOR HUMAN HEALTH.
- [4] Ekar T. and Kreft S., “Common risks of adulterated and mislabeled herbal preparations,” 2019, Food and Chemical Toxicology, vol. 123, pp. 288–297,
- [5] Nili-Ahmadabadi A., Borzouee Z., Ahmadimoghaddam D., Firozian F., and Dastan D., “The occurrence of acetaminophen/codeine as an adulterant in herbal analgesic supplements in Hamadan, Iran: A pilot study,” 2019, Complementary Therapies in Medicine, vol. 42, pp. 223–225,
- [6] Zhang C. Y., Chang D. L., and Chen S. L., 2011, “Simultaneous Determination of Five Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Two Glucocorticoids in Adulterated Traditional Herbal Medicines for the Treatment of

Rheumatism,” *Analytical Letters*, vol. 44, no. 10, pp. 1769–1782,

- [7] Kim H. J., Lee J. H., Park H. J., Kim J.–Y., Cho S., and Kim W. S., 2014, “Determination of non–opioid analgesics in adulterated food and dietary supplements by LC–MS/MS,” *Food Additives & Contaminants: Part A*, vol. 31, no. 6, pp. 973–978,
- [8] Zhou S., Guo C., Shi F., Jiang W., and Wang L., 2016, Application of an ultrahigh–performance liquid chromatography coupled to quadrupole–orbitrap high–resolution mass spectrometry for the rapid screening, identification and quantification of illegal adulterated glucocorticoids in herbal medicines,” *Journal of Chromatography B*, vol. 1038, pp. 34–42,
- [9] Balayssac S., Gilard V., Zedde C., Martino R., and Malet–Martino M., 2012 “Analysis of herbal dietary supplements for sexual performance enhancement: First characterization of propoxyphenyl–thiohydroxyhomosildenafil and identification of sildenafil, thiosildenafil, phentolamine and tetrahydropalmatine as adulterants,” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 63, pp. 135–150,

- [10] Dahma N. and Al-Haddad E., 2020, "Quality Evaluation of Locally Manufactured Pharmaceutical Slimming Products Used as Nutritional Supplements in Comparison with International Products." Al-Ba'ath University, Syria. 196p
- [11] Alhorani A. and Saleh T., 2020 "Analyzing Sibutramine Using Some Photo Spectroscopy And Its Detection In Herbal Slimming Products . Aleppo University, Syria, 119P.
- [12] Bahawana K., Munish Kumar M., and Lav K., 2018, "Screening of adulterants in herbal formulations for forensic considerations," *J Pharmacogn Phytochem*, vol. 7, no. 2, pp. 532-536.
- [13] Wiest J., Schollmayer C., Gresser G., and Holzgrabe U., 2014, "Identification and quantitation of the ingredients in a counterfeit Vietnamese herbal medicine against rheumatic diseases," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 97, pp. 24-28.
- [14] Bakker-'t Hart I. M. E., Ohana D., and Venhuis B. J., 2021, "Current challenges in the detection and analysis of falsified medicines," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 197, p. 113948.
- [15] Liang Q., Qu J., Luo G., and Wang Y., 2006, "Rapid and reliable determination of illegal adulterant in herbal medicines and dietary supplements by LC/MS/MS," *Journal of*

Pharmaceutical and Biomedical Analysis, vol. 40, no. 2, pp. 305–311.

- [16] Pupescu .A.M., Radu .J.L.,2015, “DETECTION OF ADULTERANTS BY FTIR AND GC–MS IN HERBAL SLIMMING FOOD SUPPLEMENTS,” U.P.B. Sci. Bull, vol. 77.
- [17] Payán M. R., López M. Á. B., Torres R. F., Navarro M. V., and Mochón M. C.,2011, “Electromembrane extraction (EME) and HPLC determination of non–steroidal anti–inflammatory drugs (NSAIDs) in wastewater samples,” Talanta, vol. 85, no. 1, pp. 394–399,
- [18] Li M. *et al.*, 2017, “Rapid screening of non–steroidal anti–inflammatory drugs illegally added in anti–rheumatic herbal supplements and herbal remedies by portable ion mobility spectrometry,” *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, vol. 145, pp. 203–208.
- [19] Sacré P.Y. *et al.*, 2010, “Comparison and combination of spectroscopic techniques for the detection of counterfeit medicines,” Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, vol. 53, no. 3, pp. 445–453.

- [20] Sun S., Chen J., Zhou Q., Lu G., and Chan K., 2010, "Application of Mid-Infrared Spectroscopy in the Quality Control of Traditional Chinese Medicines," *Planta Med*, vol. 76, no. 17, pp. 1987–1996.
- [21] Qu L., Chen J., Zhou Q., Zhang G., Sun S., and Guo Y., 2016, "Identification of authentic and adulterated *Aquilariae Lignum Resinatum* by Fourier transform infrared (FT-IR) spectroscopy and two-dimensional correlation analysis," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1124, pp. 216–220.
- [22] Wei Y., Fan W., Zhao X., Wu W., and Lu H., 2015, "Rapid Authentication of *Dendrobium officinale* by Near-Infrared Reflectance Spectroscopy and Chemometrics," *Analytical Letters*, vol. 48, no. 5, pp. 817–829,

أنماط حساسية المكوّرات العنقودية المذهّبة والزوائف

الزنجارية المعزولة من تقرّحات الساق المزمنة

للصادات الحيوية

ص.لارا العباس¹ أ.د.وليد خدام¹ أ.م.د.فهد الشريباتي²

¹ قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة - كلية الصيدلة - جامعة البعث

² قسم الجراحة - كلية الطب البشري - جامعة البعث

المخلص:

تمثّل المكوّرات العنقودية المذهّبة والزوائف الزنجارية الجراثيم الأكثر شيوعاً المعزولة من تقرّحات الساق المزمنة، غالباً كغشاء حيوي مقاوم للعلاج المضاد للميكروبات. تمتلك هذه الجراثيم مقاومة متأصلة ومكتسبة للصادات الحيوية، ذلك يجعل التدبير السريري للعدوى بهما معقداً، مع زيادة في معدّل المراضة والوفيات والإقامة المطوّلة في المشافي وارتفاع تكاليف العلاج. كان الهدف من هذه الدراسة تحديد أنماط حساسية المكوّرات العنقودية المذهّبة *S. aureus* والزوائف الزنجارية *P. aeruginosa* المعزولة من تقرّحات الساق المزمنة للصادات الحيوية. اشتملت الدراسة على 50 مريضاً مصابين بتقرّحات ساق مُزمنة والذين تمّ قبولهم في بعض مشافي مدينة حمص بين أيار 2020 وكانون الأول 2020. تمّ عزل *S. aureus* و *P. aeruginosa* من الآفات والتعرّف عليها من خلال شكل المُستعمرات، تلوين غرام والاختبارات الكيميائية الحيوية. تمّ تحديد حساسية العزلات للصادات الحيوية بطريقة انتشار القرص كيربي باور Kirby-Bauer. تمّ الحصول على 16 عزلة *S. aureus* (32%) و 9 عزلات *P. aeruginosa* (18%) من 50 مريضاً. كان الصاد الحيوي Imipenem الأكثر فاعليّة ضدّ كلّ من *S. aureus* و *P. aeruginosa*. بالإضافة إلى Imipenem، كان Vancomycin

أنماط حساسية المَكُورَات العنقوديَّة المذهَّبة والرَّوائف الزنجاريَّة المعزولة من تفرَّحات السَّاق
المُزمنة للصادَّات الحيويَّة

و Linezolid الأكثر فاعليَّة ضد *S. aureus*، بينما كان Amikacin و Gentamicin أكثر الصادَّات الحيويَّة فاعليَّة ضدَّ *P. aeruginosa*. أظهرت هذه الدَّراسة مستويات منخفضة من الحساسِيَّة للصادَّات الحيويَّة التي يتم تناولها ذاتيًّا من قبل المرضى. لذلك، هناك حاجة لتجنُّب الاستخدام المُفرط للصادَّات الحيويَّة وتحسين برامج الإشراف على مضادَّات الميكروبات.

الكلمات المفتاحيَّة: المَكُورَات العنقوديَّة المذهَّبة، الرَّوائف الزنجاريَّة، تفرَّحات السَّاق المُزمنة، أنماط الحساسِيَّة للصادَّات الحيويَّة.

Antibiotic Susceptibility Patterns of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Chronic Leg Ulcers

Abstract: *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* represent the most common bacteria isolated from chronic leg ulcers (CLUs), often as a biofilm resistant to antimicrobial. They have intrinsic and acquired antibiotic resistance, which makes the clinical management of their infections complex, with increased morbidity and mortality, prolonged hospitalization and high treatment costs. The aim of this study was to determine antibiotic susceptibility patterns of *S. aureus* and *P. aeruginosa* isolated from chronic leg ulcers. The study included 50 patients with CLUs who were admitted to some hospitals in Homs city between May 2020 and December 2020. *S. aureus* and *P. aeruginosa* were isolated from lesions and identified by colonial morphology, gram staining and biochemical tests. Antibiotic susceptibility of isolates was determined using the Kirby–Bauer disk diffusion method. 16 isolates of *S. aureus* (32%) and 9 isolates of *P. aeruginosa* (18%) were obtained from 50 patients. The antibiotic Imipenem was the most effective against both *S. aureus* and *P. aeruginosa*. In

addition to Imipenem, Vancomycin and Linezolid were the most effective antibiotics against *S. aureus*, while Gentamicin and Amikacin were the most effective antibiotics against *P. aeruginosa*. This study showed low levels of susceptibility to self-administered antibiotics. Therefore, there is a need to avoid excessive use of antibiotics and improve antimicrobial stewardship programs.

Key words: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, Chronic Leg Ulcers, Antibiotic Susceptibility Patterns.

1-المقدمة:

تُصيب تقرّحات السّاق المُزمنة (Chronic Leg Ulcers (CLUs حوالي 1-2% من الناس حول العالم [1]، وهي منتشرة خاصّةً عند كبار السنّ (فوق 65 عاماً من العمر)، ومسؤولة عن زيادة تكاليف التشخيص والعلاج والرعاية التمريضية وإعادة التأهيل [2]. إنّ الأسباب الرئيسيّة لتقرّحات السّاق المُزمنة هي القصور الوريدي المزمن و/أو مرض انسداد الشرايين المحيطيّة في حوالي 80% من المرضى [3]. تُعدّ التقرّحات الوريديّة Venous ulcers النمط الأكثر شيوعاً لهذه التقرّحات، حيث تمثّل 60-80% من تقرّحات الساق Leg ulcers [4] ، أمّا التقرّحات الشريانيّة فهي أقلّ شيوعاً من التقرّحات الوريديّة وتمثّل حوالي 5-10% من تقرّحات السّاق [5].

عادةً ما يتم استعمار الجروح المُزمنة، بما فيها تقرّحات السّاق المُزمنة، من قبل مجموعة واسعة من الجراثيم إيجابية الغرام والجراثيم سلبية الغرام التي تساهم بشكل مباشر في تأخّر التئام هذه الجروح [6]. تمثّل المكورات العنقوديّة المذهبة *Staphylococcus aureus* والزوائف الزنجاريّة *Pseudomonas aeruginosa* الجراثيم الأكثر شيوعاً المعزولة من تقرّحات السّاق المُزمنة، غالباً كغشاء حيوي مقاوم للعلاج المضاد للميكروبات [1] [7] [8]، حيث تستعمر *S. aureus* و *P. aeruginosa* حوالي 93.5% و 52.2% من تقرّحات السّاق المُزمنة على التوالي [9]. عادةً ما يتم الكشف عن *S. aureus* في الطبقة العليا من الجروح [10]، وقد أشارت بعض الدراسات إلى أنّ وجود هذه المتعضيات في الجروح يتراوح من 20% إلى أكثر من 50% من الحالات [6] [11]. تستطيع هذه الجراثيم التعبير عن عوامل جرثوميّة وبروتينات تؤمّن التصاقها بالأنسجة وتؤثر على الاستجابة المناعيّة للمضيف [12] [13]. تتمركز *P. aeruginosa* بشكل تفضيلي في عمق الجروح وغالباً ما تسبّب الإلتانات المُزمنة القائمة على الأغشية الحيويّة التي قد تثبّط نشاط الكريات البيض في المضيف [14]،

وقد أفادت بعض الدّراسات أنّ *P. aeruginosa* هي العامل الممرض الرابع الأكثر عزلاً من إنتانات الجروح المُزمنة (8%) والمساهم الرئيسي السابع في إنتانات مجرى الدّم (2-6%) [15] [16]. يتضمّن العلاج الدّوائي لتقرّحات الساق المزمنة الاستخدام الجهازي والموضعي للصادات الحيويّة، لكن وبسبب تطوّر المقاومة الجرثوميّة للصادات الحيويّة، على وجه الخصوص *S. aureus* و *P. aeruginosa* التي تمتلك مقاومة متأصّلة ومكتسبة للصادات الحيويّة، فإنّ التدبير السريري للعدوى بهما معقد [10]، مع زيادة في معدّل المراضة والوفيات والإقامة المطوّلة في المشافي وارتفاع تكاليف العلاج [17].

2-هدف البحث:

كان الهدف من هذه الدّراسة تحديد أنماط حساسيّة *S. aureus* و *P. aeruginosa* المعزولة من تقرّحات السّاق المزمنة للصادات الحيويّة وذلك من أجل اختيار الصاد الحيوي الأنسب في المعالجة التخبّرية Empiric Therapy وتقادي الاستخدام العشوائي للصادات الحيويّة.

3-المواد والطرائق:

3-1-العينيّات: أُجريت هذه الدّراسة على 50 مسحةً مأخوذةً من 50 مريضاً يعانون من تقرّحات السّاق المُزمنة (30 تقرّح ساق وريدي و20 تقرّح ساق شرياني) الذين تمّ قبولهم في بعض مشافي مدينة حمص بين أيّار 2020 وكانون الأوّل 2020.

3-2-الأجهزة والأدوات المُستخدمة: حاضنة Incubator - صاد موصد Autoclave - مجهر Microscope - ميزان حساس Analytical Balance - جهاز تقطير ماء - Distiller - موقد بنزن Bunsen Burner - برّاد - أرلينة زجاجية سعة 500 ml - قضيب زجاجي - أعواد خشبية - ملقط خشبي - ملقط معدني - أطباق بتري 6 cm و 9 cm - إبرة زرع Inoculation Loop - قفّازات عقيمة - شرائح زجاجية - مساحات قطنية عقيمة Sterile Swabs - أنابيب زجاجية 16*150 mm.

3-3-3-المواد المستخدمة: وسط ماكونكي أغار MacConkey Agar - وسط الأغار المُدْمَى Blood Agar base - وسط Mannitol Salt Agar (MSA) - وسط سيمون سيتراتات Simmons Citrate Agar - إيثانول Ethanol - مولر هنتون أغار Mueller-Hinton Agar - أقراص تحسس للصادات Antibiotic Susceptibility - ماء أوكسجيني (3% H₂O₂) Hydrogen Peroxide - بلازما بشرية مجموعة في أنابيب EDTA - أقراص الأوكسيداز Oxidase Discs - محاليل تلوين غرام Gram Stain Kit - وسط Methyl Red Voges Proskauer MR-VP - كاشف أحمر الميتيل Methyl Red reagent - كاشف باريت Barritts reagent - مشعر حمرة الفينول - زيت الأرز - ورق سيلوفان.

3-4-طرائق الدراسة:

3-4-1-جمع العينات: بعد تنظيف سطح الآفات بمحلول ملحي عقيم، أخذت مسحات عميقة منها بواسطة مسحات قطنية عقيمة [18].

3-4-2-الزرع الجرثومي: تم زرع المسحات المأخوذة على وسط الأغار المُدْمَى ووسط ماكونكي التفرقي، ثم حُضنت الأطباق في ظروف هوائية وبدرجة حرارة 37 درجة مئوية لمدة 24 ساعة.

3-4-3-الفحص المجهرى: تم تعقيم عروة إبرة الزرع، وحُضرت لطاخة من المستعمرات النامية على أوساط الزرع السابقة، ثم تم تلوين اللطاخة بتلوين غرام من أجل الفحص المجهرى.

3-4-4-التشخيص الجرثومي:

تم تشخيص جراثيم *S. aureus* و *P. aeruginosa* بناءً على شكل المُستعمرات، تلوين غرام، والاختبارات الكيميائية الحيوية (اختبارات الكاتالاز، المختراز، تخمر المانيتول، الأوكسيداز، السيترات، أحمر الميتيل، فوكس بروسكاور).

3-4-5- اختبار الحساسية للصادات الحيوية: تم استخدام طريقة الانتشار على الغراء Disc Diffusion Method، وتعرف بطريقة الأقراص أو طريقة كيربي باور Kirby-Bauer Method وفقاً لإرشادات معهد المعايير السريرية والمخبرية Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) [19]، حيث تم تحضير معلق جرثومي وذلك بانتخاب عدد من المستعمرات النامية بعمر 24 ساعة وتعليقها بمصل فيزيولوجي، ومقارنة درجة عكر المعلق الجرثومي مع ثابت العكر القياسي (ماكفرلاند) والذي يعطي عدداً تقريبياً للخلايا مقداره $(10^8 \times 1.5)$ خلية/مل، ثم غُمرت مساحة قطنية بالمعلق الجرثومي وفُرشت على سطح أطباق تحتوي وسط مولر-هنتون أغار Mueller-Hinton Agar بشكل كثيف، وتُركت الأطباق لمدة 15 دقيقة لإتمام تجانس المزروع. استُخدمت أقراص الصادات الحيوية المدونة في الجدول (1)، إذ وُزعت على سطح الأغار بواسطة ملقط معدني مع الضغط الخفيف على سطح القرص لتثبيتته على الوسط الزرعي، ثم حُضنت الأطباق مباشرةً بالدرجة 37 درجة مئوية لمدة 24 ساعة. بعد الحضانة، تمّت قراءة النتيجة عن طريق قياس قطر هالة عدم النمو الجرثومي Inhibition zone حول كل قرص (في حال وجودها) باستخدام مسطرة مُدرّجة مليمترية. قورنت النتائج بالمعدلات القياسية لقطر منطقة التثبيط للصادات الحيوية المُعتمدة عالمياً [20]، وعلى هذا الأساس عُدّت الجراثيم حساسة Sensitive أو مقاومة Resistant لتلك الصادات الحيوية.

الجدول (1): الصادات الحيوية المستخدمة في الدراسة

التركيز (ميكروغرام/القرص)	الرمز	الصاد الحيوي
30	AUG	Amoxi+clavulanic
30	GNT	Gentamicin
30	AMK	Amikacin
5	CIP	Ciprofloxacin
5	LEV	Levofloxacin
10	NOR	Norfloxacin

30	VAN	Vancomycin
30	LZ	Linezolid
15	ERY	Erythromycin
15	AZ	Azithromycin
30	CPM	Cefepime
30	CRO	Ceftriaxone
10	FUC	Fucidic acid
25	SXT	Trimethoprim+Sulfamethoxazole
10	IMP	Imipenem

4-النتائج والمناقشة:

4-1- نتائج التشخيص الجرثومي:

4-1-1- تشخيص جراثيم *S. aureus*:

كانت مُستعمرات *S. aureus* على وسط الأغار المُدمى دائريّة ومحدّبة وبراقة وذات لون أصفر-ذهبيّ، ولم تتمكّن هذه الجراثيم من النّمو على وسط ماكونكي. أمّا مجهريّاً فكانت بهيئة مكوّرات إيجابيّة الغرام ومتجمّعة بهيئة عناقيد (clusters).

امتازت مستعمرات *S. aureus* على وسط MSA بكونها مستعمرات غير شفّافة (Opaque) وبراقة (Shiny) وذات لون أصفر. يُستخدم وسط MSA لتمييز جراثيم *S. aureus* عن بقية المكوّرات إيجابيّة الغرام المنتجة للكاتالاز. يحتوي هذا الوسط على 7.5% من كلوريد الصوديوم الذي يثبّط نمو الكثير من الأحياء المجهرية، أما جراثيم *S. aureus* فتمكّن من النمو عليه وتعمل على تخمير سكر المانيتول الموجود فيه منتجة حمضاً يتسبّب في تحوّل كاشف حمرة الفينول من اللون الوردي إلى اللون الأصفر. بالإضافة لذلك، كانت جراثيم *S. aureus* إيجابيّة لاختباري الكاتالاز والمخترز [21]. يوضّح الجدول (2) الاختبارات الشكلية والكيميائية الحيويّة لجراثيم *S. aureus*.

أنماط حساسية المَكُورَات العنقوديَّة المذهبية والزَّوائف الزنجارية المعزولة من تَفَرَّحات السَّاق
المُزمنة للصادات الحيويَّة

الجدول (2) الاختبارات الشكلية والكيميائية الحيوية لجراثيم *S. aureus*

الاختبار	الاستجابة
تلوين غرام	+
المظهر الخلوي	خلايا كروية بشكل عناقيد
ظروف النمو	لا هوائية اختيارية
اختبار الكاتالاز	+
تخمّر المانيتول	+
اختبار المختراز	+
الوسط الانتقائي Mannitol-Salt Agar	+

(+): نتيجة موجبة، (-): نتيجة سالبة

4-1-2- تشخيص جراثيم *P. aeruginosa* :

كانت مستعمرات *P. aeruginosa* على وسط الأغار المُدمى مسطحة وذات حواف مسننة وتمتلك بريقاً معدنيّاً ذا لون أخضر ولها رائحة شبيهة برائحة العنب فضلاً عن ظهور مناطق شفافة حول المستعمرات بسبب إنتاج الجراثيم للهيمولازين الذي يحلل الدّم الموجود في الوسط (الانحلال من نوع β). أمّا مجهريّاً فكانت بهيئة عصيات سلبية الغرام. ظهرت المستعمرات على وسط ماكونكي شاحبة على هذا الوسط بسبب عدم قدرتها على تخمير اللاكتوز. بالإضافة لذلك كانت جراثيم *P. aeruginosa* إيجابية لاختبارات الأوكسيداز، السيترات، والكاتالاز، في حين كانت سلبية لاختباري أحمر الميتيل وفوكس بروسكاور [22]. يوضّح الجدول (3) الاختبارات الشكلية والكيميائية الحيوية لجراثيم *P. aeruginosa*.

الجدول (3) الاختبارات الشكلية والكيميائية الحيوية لجراثيم *P. aeruginosa*

الاختبار	الاستجابة
تلوين غرام	-
المظهر الخلوي	خلايا عصوية الشكل
ظروف النمو	هوائية

+	اختبار الأوكسيداز
+	اختبار السيترات
+	اختبار الكاتالاز
-	اختبار أحمر الميثيل
-	اختبار فوكس بروسكاور

(+): نتيجة موجبة، (-): نتيجة سالبة

من المُحتمل أن تنشأ ملوثات الجروح من ثلاثة مصادر رئيسية: (1) البيئة المحيطة، (2) الجلد المحيط، (3) مصادر المريض الذاتية كالأغشية المخاطية [23]. على الرغم من الطبيعة متعددة الميكروبات للجروح المزمنة، فإن *S. aureus* و *P. aeruginosa* هي الجراثيم الأكثر عزلاً من هذه الجروح [7]. تُعتبر *S. aureus* سبباً هاماً للعدوى البشرية والتي تتراوح من خفيفة إلى مُهددة للحياة وغالباً ما تكون معزولة من تقرّحات الساق المُزمنة [24]. توجد هذه الجراثيم محمولةً في الأنف وعلى الجلد عند الكثير من الأشخاص الأصحاء. يُعتبر الناقل الأنفي أحد عوامل الخطر الرئيسية للإنتانات المكتسبة من المجتمع والإنتانات المشفوية بـ *S. aureus* [25]. في هذا الصدد أشارت دراسة سابقة إلى أنّ مصدر تلوث تقرّحات الساق المُزمنة بجراثيم *S. aureus* هو الفتحات الأنفية للمرضى ذاتهم [26]. في هذه الدراسة، تمّ الحصول على 16 عزلة *S. aureus* (32%)، وقد كانت هذه النسبة أقل بكثير ممّا هي عليه في دراسة سابقة [27]، في حين اتفقت تقريباً مع نتائج دراسات أخرى [28] [29].

أمّا بالنسبة لجراثيم *P. aeruginosa* فلا تُصنّف هذه الجراثيم كملوثات أو جزء من الفلورا الطبيعية وإنّما كممرضات خطيرة، وكانت قد أظهرت الدراسات تبايناً كبيراً حول ورودها في تقرّحات تمتد من 14.6% إلى 34.1% [30]. في دراستنا هذه، تمّ الحصول على 9 عزلات *P. aeruginosa* (18%)، قد يعود هذا التباين المرتفع إلى الطبيعة متعدّدة الميكروبات للتقرّحات المزمنة، وإلى حقيقة تركز الرّوائف بشكل تفضيليّ في عمق الجرح ممّا يؤدي إلى صعوبة عزلها [30].

4-2-نتائج اختبار الحساسية للصادات الحيوية:

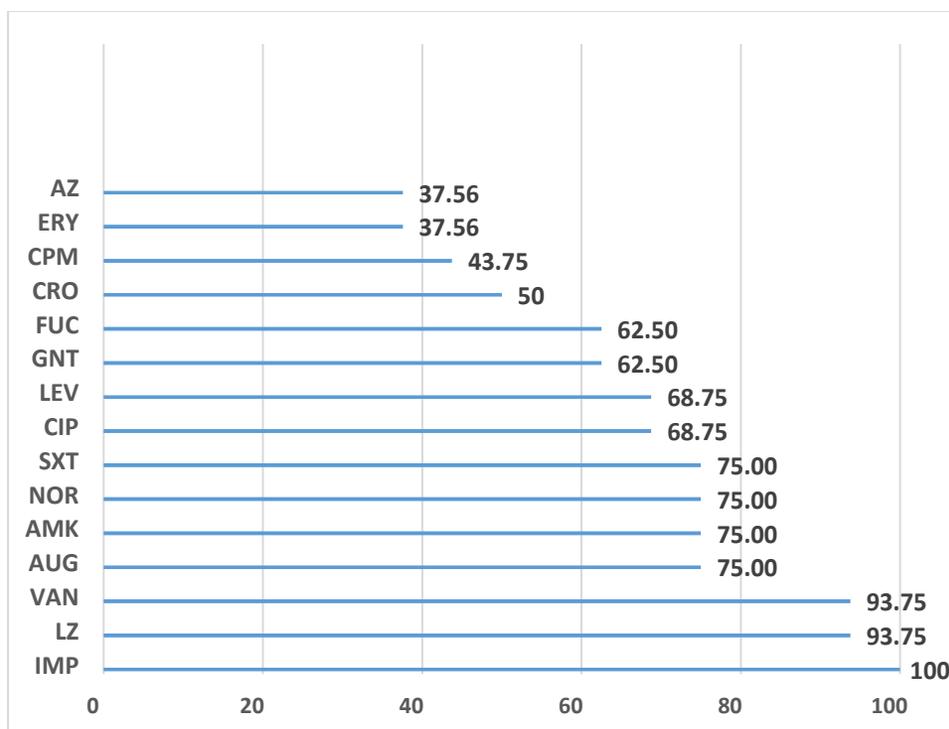
4-2-1-حساسية *S. aureus* للصادات الحيوية:

يوضّح الجدول (4) والشكل (1) النسب المئوية لحساسية *S. aureus* للصادات
الحيوية المدروسة.

الجدول (4) النسب المئوية لحساسية *S. aureus* للصادات الحيوية

100%	Imipenem
93.75%	Linezolid
93.75%	Vancomycin
75%	Augmentin
75%	Amikacin
75%	Norfloxacin
75%	Trimethoprim+Sulfamethoxazole
68.75%	Ciprofloxacin
68.75%	Levofloxacin
62.50%	Gentamicin

62.50%	Fucidic acid
50%	Ceftriaxone
43.75%	Cefepime
37.56%	Erythromycin
37.56%	Azithromycin



الشكل (1) النسب المئوية لحساسية *Staphylococcus aureus* للصادات الحيوية المدروسة

تبيّن من خلال دراستنا أنّ كافة عزلات المكورات العنقودية المذهبة (100%) كانت حسّاسة تجاه Imipenem، كما أبدت حساسيّة عالية (93.75%) تجاه صادّي Vancomycin و Linezolid، وقد اتفقت هذه النتيجة مع عدة دراسات سابقة [31] [18] أبدت فيها المكورات العنقودية المذهبة حساسيّة عالية (100%) تجاه

أنماط حساسية المكورات العنقودية المذهبية والزوائف الزنجارية المعزولة من تفرحات الساق
المُزمنة للصادات الحيوية

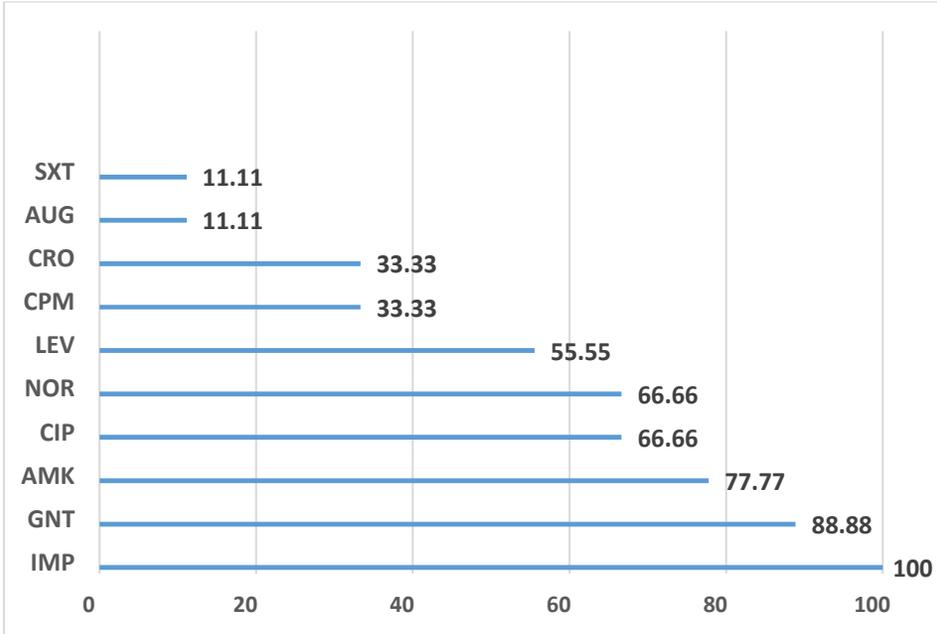
Vancomycin و Linezolid. في حين أبدت هذه الجراثيم حساسية (75%) تجاه Augmentin، Amikacin، Norfloxacin، Trimethoprim+Sulfamethoxazole و (68.75%) تجاه Ciprofloxacin و Levofloxacin، (62.50%) تجاه Gentamicin و Fucidic acid، (50%) تجاه Ceftriaxone، (43.75%) تجاه Cefepime. أبدت نسبة قليلة من العزلات (11.11%) حساسية تجاه صادّي Erythromycin و Azithromycin. ينتمي الصّادان Azithromycin و Erythromycin لمجموعة Macrolide ويمكن تفسير مقاومة المكورات العنقودية المذهبية لهما بثلاث آليات رئيسية: (1): تحويل الموقع الهدف للصاد الحيوي بواسطة عملية Methylation على الحمض النووي 23S rRNA، (2): تدفق الماكروليد من الخلية الجرثومية، (3): التنشيط الإنزيمي عن طريق إفراز إنزيم Estrase الذي يعمل على تحلل حلقة اللاكتون (Lactone ring) في بنية الماكروليد [32].

4-2-2- حساسية *P. aeruginosa* للصادات الحيوية:

الجدول (5) النسب المئوية لحساسية *P. aeruginosa* للصادات الحيوية

100%	Imipenem
88.88%	Gentamicin
77.77%	Amikacin
66.66%	Ciprofloxacin
66.66%	Norfloxacin
55.55%	Levofloxacin
33.33%	Cefepime
33.33%	Ceftriaxone
11.11%	Augmentin

11.11%	Trimethoprim+Sulfamethoxazole
--------	-------------------------------



الشكل (2) النسب المئوية لحساسية *Pseudomonas aeruginosa* للصادات الحيوية المدروسة

بالإضافة إلى آليات المقاومة المتأصلة والمكتسبة التي تمتلكها *P. aureuginosa*، فقد تم مؤخراً وصف آلية المقاومة التكيفية للصادات الحيوية Adaptive antibiotic resistance في هذه الجراثيم، والتي تتضمن المقاومة المتوسطة بالأغشية الحيوية Biofilm-mediated resistance وتشكيل خلايا مُستديمة متحملة للعديد من الأدوية Multidrug-tolerant persister cells، حيث تُعدّ هذه الآلية مسؤولة عن مقاومة هذه الجراثيم وفشل العلاج الدوائي في كثيرٍ من الأحيان [33]. في هذه الدراسة، كانت جميع عزلات *P. aureuginosa* (100%) حساسة تجاه Imipenem، وقد اتفقت هذه النتيجة مع العديد من الدراسات التي أُبلغ فيها أنّ Imipenem هو الصاد الحيوي الأكثر فاعلية ضد المتعضيات سلبية الغرام بما فيها *P. aeruginosa* [34]. أظهرت

هذه الجراثيم أيضاً حساسية (88.88%) تجاه Gentamicin وذلك كما في دراسة سابقة [35]، (77.77%) تجاه Amikacin، (66.66%) تجاه Ciprofloxacin و Norfloxacin، (55.55%) تجاه Levofloxacin، (33.33%) تجاه Cefepime و Ceftriaxone. في حين أبدت الحساسية الأقل (11.11%) تجاه صاڊي Augmentin و Trimethoprim+Sulfamethoxazole، اتَّقت هذه النتيجة تقريباً مع دراسة سابقة، أبدت فيها جراثيم *P. aureuginosa* مقاومة (100%) تجاه هذين الصاڊين [36].

يمكن أن تتحقَّق مقاومة الجراثيم لـ Augmentin والصادات من مجموعة Cephalosporin والتي تُعتبر من صاڊات β -lactams بثلاث آليات رئيسية: الأولى: بإفراز إنزيمات β -lactamases التي تعمل على تحلُّل حلقة البيتا لاكتام الموجودة في الصاڊ الحيوي، الثانية: تقليل نفاذية الجراثيم للصادات وبالتالي تمنعها من الدخول إلى داخل الخلية، أما الثالثة فتعتمد على تغيير الهدف المُحدَّد للصاڊ الحيوي الموجود في الخلية فيتعدَّر على الصاڊ الارتباط بالهدف المرسوم له، وبالتالي عدم القدرة على قتل الجرثوم [37].

قد تُعزى المقاومة العالية لبعض الصاڊات الحيويَّة في هذه الدِّراسة إلى الاستخدام العشوائي لهذه الأدوية من قبل المرضى أنفسهم دون الرجوع للطبيب ودون إجراء زرع جرثومي قبل وصف الصاڊ الحيوي المناسب ممَّا أدى لتطور مقاومة تجاهها، ومن أمثلتها: الصاڊات من مجموعة β -lactams، الصاڊات من مجموعة Macrolide، Trimethoprim+Sulfamethoxazole والمعروف تجارياً بـ (Septrin)، بالإضافة إلى Fucidic acid.

5- الاستنتاجات والتوصيات:

أظهرت هذه الدراسة أنّ الصاد الحيوي Imipenem هو الصاد الأكثر فعالية ضدّ كلِّ من *S. aureus* و *P. aeruginosa*. بالإضافة إلى Imipenem، أظهر Vancomycin و Linezolid فعالية عالية ضدّ *S. aureus*، كما أبدى Amikacin و Gentamicin فعالية عالية ضدّ *P. aeruginosa*. لوحظت خلال الدراسة مستويات منخفضة من الحساسية تجاه الصادات التي تُستخدم ذاتياً وبشكل عشوائي من قبل المرضى أنفسهم.

ختاماً، تخلص نتائج هذا البحث إلى بعض التّوصيات والمقترحات:

- إجراء مسحات جرثومية للآفات الجلدية وتحريّ الصاد المناسب لعلاجها، وذلك لضبط استخدام الصادات الحيويّة وتقليل تطوّر المقاومة الجرثوميّة تجاهها.
- استخدام طرق أكثر تطوراً للتحريّ عن السلالات الجرثوميّة الأكثر شيوعاً (تتميط جرثومي، PCR... وغيرها).
- متابعة الأبحاث حول الجراثيم الشائعة في مجتمعاتنا وما تسببه من إنتانات بشكل عام وإنتانات الجروح بشكل خاص.
- دعم برامج الإشراف على مضادات الميكروبات والتوعية بمخاطر الاستخدام العشوائي لها.

6-المراجع:

- [1] K. Gjødtsbøl, J. J. Christensen, T. Karlsmark, B. Jørgensen, B. M. Klein, and K. A. Kroghfelt, "Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study," *Int. Wound J.*, vol. 3, no. 3, pp. 225–231, Sep. 2006, doi: 10.1111/J.1742-481X.2006.00159.X.
- [2] Serra R, Grande R, Butrico L, et al, "Skin grafting and topical application of platelet gel in the treatment of vascular lower extremity ulcers." *Acta Phlebologica* , vol. 15, no. 3, pp. 129–136, 2014.
- [3] J. Dissemond, "Chronisches Ulcus cruris," *Der Hautarzt* 2017 688, vol. 68, no. 8, pp. 614–620, Jun. 2017, doi: 10.1007/S00105-017-4010-8.
- [4] B. Vasudevan, "Venous leg ulcers: Pathophysiology and Classification," *Indian Dermatol. Online J.*, vol. 5, no. 3, p. 366, 2014, doi: 10.4103/2229-5178.137819.
- [5] L. Skerritt and Z. Moore, "The prevalence, aetiology and management of wounds in a community care area in Ireland," *Br J Community Nurs* , vol. 19, no. SUPPL. 6, Jun. 2014, doi: 10.12968/BJCN.2014.19.SUP6.S11.
- [6] K. Rahim, S. Saleha, X. Zhu, L. Huo, A. Basit, and O. L. Franco, "Bacterial Contribution in Chronicity of Wounds," *Microb. Ecol.* 2016 733, vol. 73, no. 3, pp. 710–721, Oct.

- 2016, doi: 10.1007/S00248-016-0867-9.
- [7] M. . Fazli, M.; Bjarnsholt, T.; Kirketerp-Møller, K.; Jørgensen, B.; Andersen, A.S.; Krogfelt, K.A.; Givskov and T. Tolker-Nielsen, "Nonrandom distribution of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in chronic wounds," *J. Clin. Microbiol*, vol. 47, pp. 4084-4089, 2009.
- [8] S. Malic, K. E. Hill, A. Hayes, S. L. Percival, D. W. Thomas, and D. W. Williams, "Detection and identification of specific bacteria in wound biofilms using peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization (PNA FISH)," *Microbiology*, vol. 155, no. 8, pp. 2603-2611, Aug. 2009, doi: 10.1099/MIC.0.028712-0/CITE/REFWORKS.
- [9] C. B. Whitchurch, T. Tolker-Nielsen, P. C. Ragas, and J. S. Mattick, "Extracellular DNA required for bacterial biofilm formation," *Science*, vol. 295, no. 5559, p. 1487, Feb. 2002, doi: 10.1126/SCIENCE.295.5559.1487/ASSET/4225C9A5-F0A0-489E-9103-902D884CAB26/ASSETS/SCIENCE.295.5559.1487.FP.PNG.
- [10] R. Serra *et al.*, "Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*," *Expert Rev Anti Infect Ther*, vol. 13, no. 5, pp. 605-613, May 2015, doi: 10.1586/14787210.2015.1023291.

- [11] S. Saseedharan *et al.*, "Epidemiology of diabetic foot infections in a reference tertiary hospital in India," *Brazilian J. Microbiol.*, vol. 49, no. 2, p. 401, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.BJM.2017.09.003.
- [12] G. S. Schultz *et al.*, "Wound bed preparation: a systematic approach to wound management," *Wound Repair Regen.*, vol. 11, no. SUPPL. 1, pp. S1–S28, Mar. 2003, doi: 10.1046/J.1524-475X.11.S2.1.X.
- [13] I. Fedtke, F. Götz, and A. Peschel, "Bacterial evasion of innate host defenses – the Staphylococcus aureus lesson," *Int. J. Med. Microbiol.*, vol. 294, no. 2–3, pp. 189–194, Sep. 2004, doi: 10.1016/J.IJMM.2004.06.016.
- [14] P. Jensen *et al.*, "Rapid necrotic killing of polymorphonuclear leukocytes is caused by quorum-sensing-controlled production of rhamnolipid by *Pseudomonas aeruginosa*," *Microbiology*, vol. 153, no. 5, pp. 1329–1338, May 2007, doi: 10.1099/MIC.0.2006/003863-0.
- [15] K. Rahim *et al.*, "Pseudomonas aeruginosa as a Powerful Biofilm Producer and Positive Action of Amikacin Against Isolates From Chronic Wounds," *Jundishapur J. Microbiol. 2017 1010*, vol. 10, no. 10, Oct. 2017, doi: 10.5812/JJM.57564.
- [16] R. Gaynes and J. R. Edwards, "Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli.," *Clin Infect Dis*,

- vol. 41, no. 6, pp. 848–854, Sep. 2005, doi: 10.1086/432803.
- [17] V. Aloush, S. Navon–Venezia, Y. Seigman–Igra, S. Cabili, and Y. Carmeli, “Multidrug–resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 50, no. 1, pp. 43–48, Jan. 2006, doi: 10.1128/AAC.50.1.43–48.2006.
- [18] M. I. O. A. N. Popa, “Identification and phenotypic characterization of the most frequent bacterial etiologies in chronic skin ulcers,” *Rom. J. Morphol. Embryol. Rev. Roum. Morphol. Embryol.*, vol. 55, no. 4, pp. 1401–1408, Dec. 2014.
- [19] J. S. L. 2nd Melvin P Weinstein, “The Clinical and Laboratory Standards Institute Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Background, Organization, Functions, and Processes,” *J Clin Microbiol*, vol. 58, no. 3, 2020.
- [20] Franklin R Cockerill, "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing ; Twenty–First Informational Supplement", vol. 31, no. 1. 2011.
- [21] S. W. Ricketts, “Clinical Veterinary Microbiology P. J. Quinn, M. E. Carter and G. R. Carter Wolfe Publishing,” *Equine Vet. J.*, vol. 27, no. 1, pp. 50–50, Jan. 1995, doi: 10.1111/J.2042–3306.1995.TB03032.X.
- [22] P. Tille, *Bailey & Scott’s diagnostic microbiology.*, Thirteenth

- edition /. St. Louis Missouri: Elsevier, 2014.
- [23] P. G. Bowler, B. I. Duerden, and D. G. Armstrong, "Wound Microbiology and Associated Approaches to Wound Management," *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 14, no. 2, p. 244, 2001, doi: 10.1128/CMR.14.2.244-269.2001.
- [24] K. GjØdsbøl, J. J. Christensen, T. Karlsmark, B. JØrgensen, B. M. Klein, and K. A. Krogfelt, "Multiple bacterial species reside in chronic wounds: a longitudinal study," *Int. Wound J.*, vol. 3, no. 3, pp. 225-231, Sep. 2006, doi: 10.1111/J.1742-481X.2006.00159.X.
- [25] C. Hristof *et al.*, "Nasal Carriage as a Source of Staphylococcus aureus Bacteremia," *N Engl J Med* , vol. 344, no. 1, pp. 11-16, Aug. 2009, doi: 10.1056/NEJM200101043440102.
- [26] K. GjØdsbøl, M. E. Skindersoe, R. L. Skov, and K. A. Krogfelt, "Cross-contamination: Comparison of Nasal and Chronic Leg Ulcer Staphylococcus aureus Strains Isolated from the Same Patient," *Open Microbiol. J.*, vol. 7, no. 1, p. 6, Feb. 2013, doi: 10.2174/1874285801307010006.
- [27] S. M. Madsen, H. Westh, L. Danielsen, and V. T. Rosdahl, "Bacterial colonization and healing of venous leg ulcers," *APMIS*, vol. 104, no. 7-8, pp. 895-899, Jul. 1996, doi: 10.1111/J.1699-0463.1996.TB04955.X.
- [28] P. G. Bowler and B. J. Davies, "The microbiology of infected and noninfected leg ulcers," *Int. J. Dermatol.*, vol.

- 38, no. 8, pp. 573–578, Aug. 1999, doi: 10.1046/J.1365–4362.1999.00738.X.
- [29] C. E. Davies *et al.*, “Use of 16S ribosomal DNA PCR and denaturing gradient gel electrophoresis for analysis of the microfloras of healing and nonhealing chronic venous leg ulcers,” *J. Clin. Microbiol.*, vol. 42, no. 8, pp. 3549–3557, Aug. 2004, doi: 10.1128/JCM.42.8.3549–3557.2004/ASSET/754DAF0F–3CF0–4788–A76D–A135FA25B983/ASSETS/GRAPHIC/ZJM0080444260002.JPEG.
- [30] M. Y. Sieggreen and R. A. Kline, “Arterial insufficiency and ulceration: diagnosis and treatment options,” *Adv. Skin Wound Care*, vol. 17, no. 5 Pt 1, 2004, doi: 10.1097/00129334–200406000–00013.
- [31] M. Gajda *et al.*, “Virulence and Drug–Resistance of *Staphylococcus aureus* Strains Isolated from Venous Ulcers in Polish Patients,” *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no. 9, May 2021, doi: 10.3390/IJERPH18094662.
- [32] R. Leclercq, “Mechanisms of Resistance to Macrolides and Lincosamides: Nature of the Resistance Elements and Their Clinical Implications,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 34, no. 4, pp. 482–492, Feb. 2002, doi: 10.1086/324626.
- [33] Z. Pang, R. Raudonis, B. R. Glick, T. J. Lin, and Z. Cheng, “Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies,”

- Biotechnol. Adv.*, vol. 37, no. 1, pp. 177–192, Jan. 2019, doi: 10.1016/J.BIOTECHADV.2018.11.013.
- [34] A. V Rajalakshmi V, “Antibiotic susceptibility of bacterial pathogens isolated from diabetic patients,” *Int J Microbiol Res*, vol. 2, pp. 273–275, 2011.
- [35] H. Guan *et al.*, “Distribution and Antibiotic Resistance Patterns of Pathogenic Bacteria in Patients With Chronic Cutaneous Wounds in China,” *Front. Med.*, vol. 0, p. 274, Mar. 2021, doi: 10.3389/FMED.2021.609584.
- [36] E. G. Di Domenico *et al.*, “Biofilm is a major virulence determinant in bacterial colonization of chronic skin ulcers independently from the multidrug resistant phenotype,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 18, no. 5, 2017, doi: 10.3390/ijms18051077.
- [37] K. P. Sampath Kumar, D. Bhowmik, M. Chandira, and K. KTripathi, “Innovations in Sustained Release Drug Delivery System and Its Market Opportunities,” *J. Chem. Pharm. Res*, vol. 2, no. 1, pp. 349–360, 2010.