

مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 44 . العدد 13

1443 هـ - 2022 م

الأستاذ الدكتور عبد الباسط الخطيب

رئيس جامعة البعث

المدير المسؤول عن المجلة

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

مديرة مكتب مجلة جامعة البعث

بشرى مصطفى

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

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

الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة البعث

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

. هاتف / فاكس : ++ 963 31 2138071

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

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

ISSN: 1022-467X

شروط النشر في مجلة جامعة البعث

الأوراق المطلوبة:

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

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

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

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

آ . إذا كان المرجع أجنبياً:

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

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

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

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

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

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

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

رسوم النشر في مجلة جامعة البعث

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

المحتوى

الصفحة	اسم الباحث	اسم البحث
32-11	زيدون مقلد د. تهامة يوسف د. لى الهوشي	تقييم فعالية هلام الميتفورمين 1% كعلاج داعم للمعالجة الجراحية للجيوب تحت العظمية في التهاب النسيج حول السنينة
58- 33	د. عبد الوهاب نورالله د. سارة بدر	فعالية تقنية الواقع الافتراضي في تدبير القلق عند الأطفال أثناء التخدير الناحي للعصب السنخي السفلي (دراسة سريرية عشوائية مضبوطة)
84-59	شروق حجاج د. أنطون اللحام د. جميلة حسيان	دراسة تأثير إضافة بلمرات محبة للماء ومضاعفة حمل سفترياكسون الصوديوم في حبيبات كبريتات الكالسيوم $CaSO_4$ beads على معدل التحرز وعلى الخواص الفيزيوكيميائية للحبيبات.
104-85	د. عبير عساف	تقييم عوامل الخطورة المرتبطة ببعض أمراض المناعة الذاتية
126-105	د. غياث سليمان	الأثر المتبقي للفلورفينيكول في كبد الفروج في الأسواق المحلية في محافظة طرطوس

156-127	د. علي خليل غيث سينو	تقييم فعالية حمض الزوليدرونك الموضعي على الشفاء العظمي بعد عمليات الزرع السني في مناطق نقص الكثافة العظمية
---------	-------------------------	--

تقييم فعالية هلام الميتفورمين 1% كعلاج داعم للمعالجة الجراحية

للجيوب تحت العظمية في التهاب النسيج حول السنينة

طالب الدراسات العليا: زيدون حافظ مقلد

كلية: طب الأسنان – جامعة: تشرين

الدكتورة المشرفة: تهامة يوسف + د. لمى الهوشي

الملخص :

المقدمة Introduction: الامتصاص العظمي واحد من أهم علامات التهاب النسيج حول السنينة ، ويعتبر الميتفورمين من الأدوية التي تمتلك القدرة على تقليل الامتصاص العظمي وذلك من خلال تحريض تكاثر وتمايز الخلايا المصورة للعظم وتثبيط كاسرات العظم.

هدف الدراسة Aim of study : تقييم فعالية هلام الميتفورمين بتركيز 1% كعلاج داعم للمعالجة الجراحية عند مرضى التهاب النسيج حول السنينة .

المواد والطرائق Material and methods : شملت عينة البحث 20 مريض يعانون من التهاب نسيج حول سنينة مزمن ولدى كل منهم جيب تحت عظمي واحد أو أكثر بحيث تم تقسيمهم إلى مجموعتين :

- المجموعة الشاهدة : خضعت لتجريف جراحي فقط (تجريف مفتوح).
 - المجموعة التجريبية : خضعت لتجريف جراحي (تجريف مفتوح) بالإضافة لتطبيق هلام الميتفورمين بتركيز .
- مع دراسة مشعر النزف عند السبر (BOP) ومشعر مستوى الارتباط السريري (CAL) في الفترات قبل المعالجة وبعد 3 و 6 أشهر .

تقييم فعالية هلام الميتفورمين 1% كعلاج داعم للمعالجة الجراحية للجيوب تحت العظمية في التهاب النسيج حول السنينة

النتائج Results: في مشعر النزف عند السبر (BOP) لم يظهر فرق ذو دلالة إحصائية بين المجموعتين ، بينما في مشعر مستوى الارتباط السريري (CAL) كانت الأفضلية لصالح المجموعة التي طبق عليها هلام الميتفورمين بفرق دال إحصائياً حيث $P = 0.011 > 0.05$ بعد 6 أشهر .

الخاتمة Conclusion : أثبت هلام الميتفورمين دوره في تحسين مستوى الارتباط السريري بعد المعالجة الجراحية للجيوب تحت العظمية في التهاب النسيج حول السنينة مع إمكانية تحضيره بسهولة وبكلفة قليلة .

الكلمات المفتاحية Key words: التهاب نسيج حول سنينة - جيوب تحت عظمية - ميتفورمين - التطبيق الموضعي للأدوية .

Evaluating the Effectiveness of Metformin Gel as an adjunctive Therapy with Surgical Treatment of Intrabony pockets in Periodontitis

Abstract

Introduction: Bone absorption is one of the main signs of periodontitis. Metformin is a drug that has the ability to reduce bone resorption by stimulating the proliferation and differentiation of osteoblasts and inhibiting osteoclasts

Aim of study: Evaluate the efficacy of 1% metformin gel as an Adjunctive Therapy with Surgical Treatment of Intrabony pockets in Periodontitis.

Material and methods : A total of 20 patients with one sites or more having intrabony pockets were assigned to two groups :

- 1) control group : underwent open flap debridement (OFD) only.
- 2) Test group : underwent open flap debridement + 1% metformin gel.

Bleeding on probing index (**BOP**) and clinical attachment level (**CAL**) were measured at baseline ,followed at 3 and 6 months.

Results: In Bleeding on probing index (**BOP**) no statistically significant difference was found between the two groups, while in clinical attachment level index (**CAL**) the preference was in favor of the group to which metformin was applied,

تقييم فعالية هلام الميتفورمين 1% كعلاج داعم للمعالجة الجراحية للجيوب تحت العظمية في التهاب النسيج حول السنينة

with a statistically significant difference where $p=0.011^* < 0.05$ after 6 months .

Conclusion : Metformin has demonstrated its role in increase of CAL reduction, after surgical treatment of intrabony pockets in periodontitis, with easy of preparation and use at low cost .

Key words : periodontitis , intrabony pockets, Metforemin, local delivery drugs .

مقدمة Introduction :

يعرف المرض حول السني بأنه مرض جرثومي يُسبب مظاهر التهابية في النسيج حول السنية، يبدأ بالتهاب لثة وعند عدم المعالجة يتطور إلى التهاب نسيج حول سنية مزمن ويمتد عميقاً ليشمل النسيج الرخوة (اللثة والرباط حول السني) والنسيج الصلبة (العظم السنخي والملاط) مما يسبب خسارة في الارتباط البشري والعظم السنخي وبالتالي تشكل الجيوب العظمية حول السنية (1). تتم معالجة التهاب النسيج حول السنية بالسيطرة على اللويحة وبالالتزام المريض بتعليمات الصحة الفموية الاعتيادية، ثم التشخيص الدقيق للحالة وإزالة القلح فوق وتحت اللثة (2)، لكن وجود مناطق يصعب الوصول إليها كالجيوب العظمية العميقة والحواف العظمية الغير منتظمة يجعل هناك حاجة لإجراء تدخل جراحي لوصول أسهل للعظم المؤوف وكشف كامل سطح الجذر وتنظيفه وإزالة النسيج الحبيبية الإلتهابية من الجيب (3).

تصنف المعالجة الدوائية ضمن المعالجات الداعمة للمعالجة الجراحية والتي تتضمن استخدام المطهرات أو المضادات الحيوية موضعياً أو جهازياً وذلك للإقلال من الجراثيم حول السنية (4) . ومن هذه الأدوية الميتفورمين الذي ينتمي إلى مجموعة البيغوانيدات وهو دواء مضاد للسكري حيث يستخدم في تدبير النمط الثاني من الداء السكري، يملك هذا الدواء تأثير إيجابي على تشكل العظم ، وذلك من خلال ألبتين وهما زيادة تكاثر مصورات العظم والحد من نشاط كاسرات العظم . (5,6)

أظهرت نتائج عدة دراسات أن استخدام الميتفورمين في حالات التهاب النسيج حول السنية له دور في تقليل فقدان العظمي وتحسين المشعرات السريرية (10-6) ، وبالتالي يجب الاستفادة من ميزات هذا الدواء في تقليل الامتصاص العظمي الناتج عن التهاب النسيج حول السنية، ومن هنا جاءت فكرة هذا البحث بتحليل الميتفورمين ضمن هلام وتطبيقه موضعياً ضمن الجيوب تحت العظمية بعد المعالجة الجراحية خاصة أن الدراسات حول الاستخدام الموضعي في المعالجة الجراحية قليلة نوعاً ما .

أهمية البحث :

- الاستفادة من المواد الرخيصة والمتوفرة بشكل إيجابي في المعالجة التجديدية للنسج حول السنينة
- قلة الدراسات السريرية المجراة على استخدام هلام الميتفورمين في معالجة الجيوب تحت العظمية .

هدف البحث Aim of study :

تقييم فعالية هلام الميتفورمين بتركيز 1 % كعامل مساعد للمعالجة الجراحية للجيوب تحت العظمية في التهاب النسج حول السنينة بدراسة المشعرات السريرية التالية : مشعر النزف عند السبر (BOP) - مشعر مستوى الارتباط السريري (CAL).

المواد والطرائق Material and methods:

تضمنت عينة البحث 20 مريضاً لدى كل منهم جيب تحت عظمي أو أكثر ، وتم تقسيمهم إلى مجموعتين :

- المجموعة الشاهدة : تمت المعالجة في هذه المجموعة بإجراء تجريف جراحي (تجريف مفتوح) فقط.
- المجموعة التجريبية : تمت المعالجة في هذه المجموعة بإجراء تجريف جراحي (تجريف مفتوح) مع تطبيق هلام الميتفورمين 1 % ضمن الجيوب تحت العظمية .

تم اختيار المرضى الذين ليس لديهم أمراض جهازية وغير المدخنين أو الذين يدخنون أقل من 20 سيجارة يومياً و لديهم جيوب بعمق سبر 5 ملم أو أكثر (جيب تحت عظمي 3ملم أو أكثر)

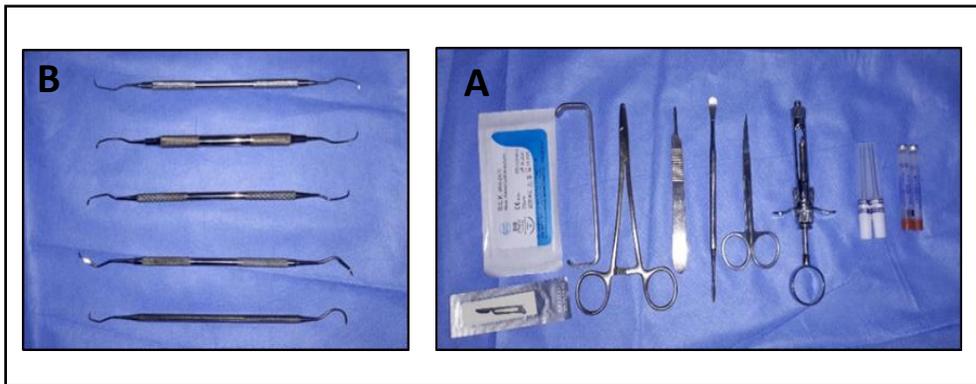
مع الأخذ بعين الاعتبار استبعاد المرضى ذوي الصحة الفموية السيئة وغير المتعاونين و الخاضعين لمعالجة تقويمية .

بروتوكول المعالجة Treatment Protocol:

أخذت المشعرات السريرية وهي : مشعر النزف عند السبر (BOP) ومشعر مستوى الارتباط السريري (CAL) قبل البدء بالعمل .

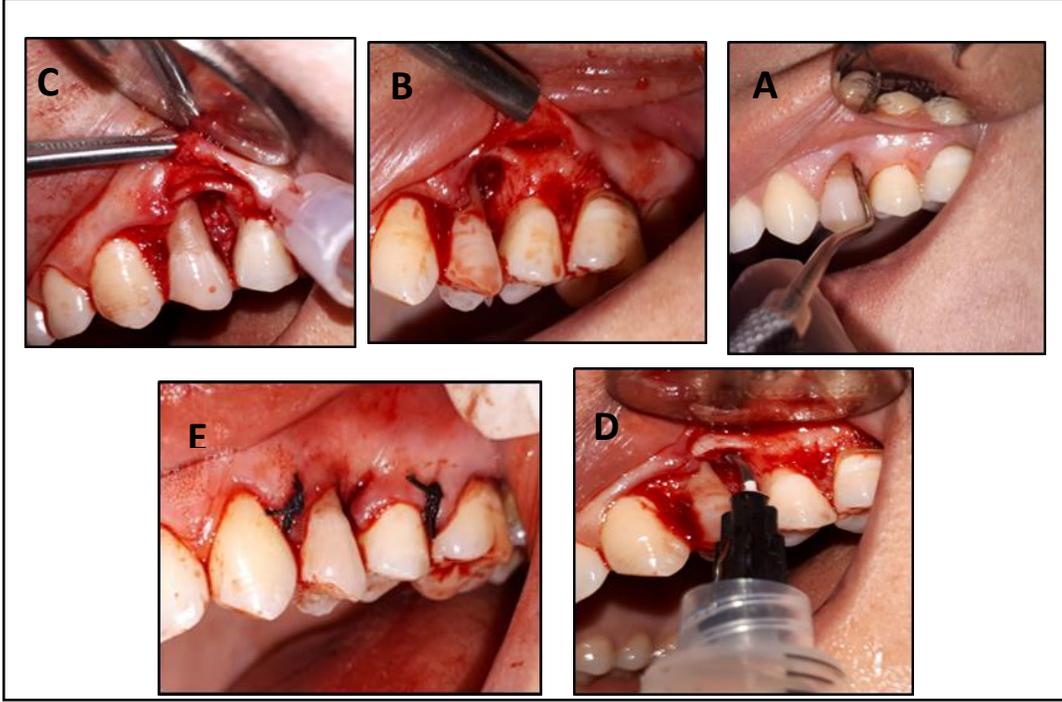
بعد ذلك تم إجراء عملية تخدير موضعي لمنطقة العمل الجراحي بإستخدام Lidocaine 2% يحتوي على Epinephrine 1/80000 ومن ثم أجري شق داخل ميزابي لرفع شريحة مخاطية سماقية كاملة الثخانة Full Thickness Flap ، وبعدها تمت عملية التجريف والإزالة الكاملة للنسج الحبيبية داخل الجيب العظمي مع إجراء عملية صقل وتسوية وتنعيم للجذور وذلك بإستخدام المجارف اليدوية (مجارف غريسي) ، ومن ثم تمت عملية غسل للمنطقة بالمصل الفيزيولوجي عدة مرات للحصول على ساحة عمل نظيفة.

تم تطبيق هلام الميتفورمين ضمن الجيب العظمي في المجموعة التجريبية بينما لم يتم تطبيق الدواء في المجموعة الشاهدة وأخيراً تم رد الشريحة إلى مكانها وإجراء الخياطة المتقطعة البسيطة ، ثم متابعة المرضى بعد 3 و6 أشهر من الجراحة.



الشكل 1 : الأدوات المستخدمة، A: أدوات الجراحة حول السنية، B: المناجل ومجارف غريسي

تقييم فعالية هلام الميتفورمين 1% كعلاج داعم للمعالجة الجراحية للجيوب تحت العظمية في التهاب النسيج حول السنية



الشكل 2 : مراحل العمل السريري، A: سبر الجيب حول السني قبل العمل، B: رفع شريحة كاملة الثخانة لكشف الجيب تحت العظمي، C: بعد التقليل وتسوية الجذور وإزالة النسيج الحبيبية الالتهابية، D: حقن هلام الميتفورمين ضمن الجيب، E: رد الشريحة إلى مكانها وخباطتها.

النتائج Results :

طبق هلام الميتفورمين مع المعالجة الجراحية على 28 سن عند 10 مرضى ، في حين لم يطبق أي دواء على 30 سن عند 10 مرضى.

أولاً: دراسة مشعر النزف عند السبر (BOP) :

❖ المجموعة الشاهدة :

الجدول 1: الإحصاءات الوصفية لمشعر النزف في المجموعة الشاهدة

الفترة	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
قبل العمل	1.77	0.23	1.3	2.0
3 أشهر	1.20	0.23	1.0	1.5
6 أشهر	1.24	0.21	0.9	1.5

الجدول 2: نتائج اختبار ستودنت للمقارنة من حيث مشعر النزف في المجموعة الشاهدة

الفترة 1	الفترة 2	فرق المتوسطات	T.test	p-value	النتيجة
قبل العمل	3 أشهر	-0.57	-4.67	0.001**	معنوي دال إحصائياً
قبل العمل	6 أشهر	-0.53	-7.57	0**	معنوي دال إحصائياً
3 أشهر	6 أشهر	0.04	0.41	0.689n.s	غير دال إحصائياً

من الجدول السابق نلاحظ أن $p\text{-value} < 0.05$ أي توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية في الفترات (قبل العمل وبعد 3 أشهر ، قبل العمل وبعد 6 أشهر) ، ولم يكن الفرق معنوياً في الفترة (من 3 حتى 6 أشهر) حيث كانت $p\text{-value} > 0.05$ وبالتالي انخفض متوسط مشعر

تقييم فعالية هلام الميتفورمين 1% كعلاج داعم للمعالجة الجراحية للجيوب تحت العظمية في التهاب النسيج حول السنينة

النزف في المجموعة الشاهدة معنوياً بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر عما قبل المعالجة وثبات النتائج بعد 3 أشهر حتى 6 أشهر.

❖ المجموعة التجريبية :

الجدول 3: الإحصاءات الوصفية لمشعر النزف في المجموعة التجريبية

الفترة	المتوسط ط	الانحراف المعياري	Min	Max
قبل العمل	1.81	0.19	1.5 0	2.0 0
3 أشهر	1.19	0.19	1.0 0	1.6 0
6 أشهر	1.15	0.22	0.9 0	1.5 0

الجدول 4: نتائج اختبار ستودنت للمقارنة من حيث مشعر النزف في المجموعة التجريبية

الفترة 1	الفترة 2	فرق المتوسطات	T.test	p-value	النتيجة
قبل العمل	3 أشهر	-0.62	-8.53	0**	معنوي دال إحصائياً
	6 أشهر	-0.66	-12.19	0**	معنوي دال إحصائياً
3 أشهر	6 أشهر	-0.04	-0.61	0.555n.s	غير دال إحصائياً

من الجدول السابق نلاحظ أن $p\text{-value} < 0.05$ أي توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية في الفترات (قبل العمل وبعد 3 أشهر ، قبل العمل وبعد 6 أشهر) ، ولم يكن الفرق معنوياً في الفترة (من 3 حتى 6 أشهر) حيث كانت $p\text{-value} > 0.05$ وبالتالي انخفض متوسط مشعر النزف في المجموعة التجريبية معنوياً بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر عما قبل المعالجة وثبات النتائج بعد 3 أشهر حتى 6 أشهر .

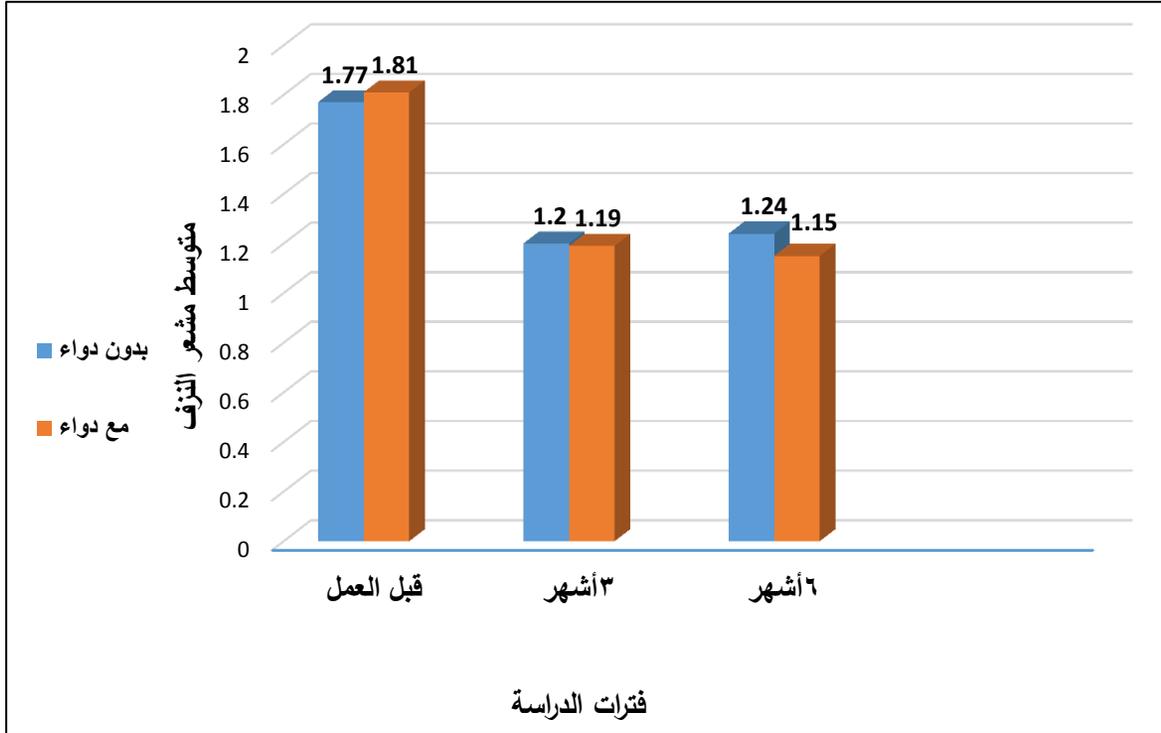
المقارنة بين المجموعتين :

الجدول 5: اختبار ستودنت للمقارنة بين قيم مشعر النزف في المجموعتين الشاهدة والتجريبية

النتيجة	p-value	T.test	فرق المتوسطات	مع دواء	بدون دواء	الفرق
غير دال إحصائياً	0.729n.s	- 0.35	0.05-	- 0.62	-0.57	قبل العمل وبعد 3 أشهر
غير دال إحصائياً	0.159n.s	- 1.47	0.13-	- 0.66	-0.53	قبل العمل وبعد 6 أشهر
غير دال إحصائياً	n.s0.502	- 0.69	0.08-	- 0.04	0.04	3 و 6 أشهر

تقييم فعالية هلام الميتفورمين 1% كعلاج داعم للمعالجة الجراحية للجيوب تحت العظمية في التهاب النسيج حول السنينة

حيث نلاحظ من الجدول السابق عدم تواجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية $p > 0.05$ في متوسط تغير مشعر النزف بين المجموعتين الشاهدة والتجريبية ونوضح ذلك



الشكل 3: المقارنة بين المجموعتين من حيث مشعر النزف

بالشكل (3).

دراسة مشعر مستوى الارتباط السريري (CAL) :

❖ المجموعة الشاهدة :

الجدول 6: الإحصاءات الوصفية لمشعر مستوى الارتباط السريري في المجموعة الشاهدة

الفترة	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
قبل العمل	17.8	4.10	9.0	27.0
3 أشهر	14.2	3.73	7.0	23.0
6 أشهر	12.6	3.75	5	20.0

الجدول 7: نتائج اختبار ستودنت للمقارنة من حيث مشعر مستوى الارتباط السريري في المجموعة الشاهدة

الفترة 1	الفترة 2	فرق المتوسطات	T.test	p-value	النتيجة
قبل العمل	3 أشهر	-3.64	-18.95	0**	معنوي دال إحصائياً
	6 أشهر	-5.29	-4.02	0**	معنوي دال إحصائياً
3 أشهر	6 أشهر	-1.64	-1.31	0.200n.s	غير دال إحصائياً

من الجدول السابق نلاحظ أن $p\text{-value} < 0.05$ أي توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية في الفترات (قبل العمل وبعد 3 أشهر ، قبل العمل وبعد 6 أشهر) ، ولم يكن الفرق معنوياً في

تقييم فعالية هلام الميتفورمين 1% كعلاج داعم للمعالجة الجراحية للجيوب تحت العظمية في التهاب النسيج حول السنينة

الفترة (من 3 حتى 6 أشهر) حيث كانت $p\text{-value} > 0.05$ وبالتالي انخفض متوسط مشعر مستوى الارتباط السريري في المجموعة الشاهدة معنوياً بعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر عما قبل المعالجة بينما حدث تحسن غير هام إحصائياً بعد 3 أشهر حتى 6 أشهر.

❖ المجموعة التجريبية :

الجدول 8: الإحصاءات الوصفية لمشعر مستوى الارتباط السريري في المجموعة التجريبية

الفترة	المتوسط	الانحراف المعياري	Min	Max
قبل العمل	15.9	3.94	7.0	22.0
3 أشهر	13.2	2.95	6.5	18.5
6 أشهر	8.15	2.53	3.0	16.5

الجدول 9: نتائج اختبار ستودنت للمقارنة من حيث مشعر مستوى الارتباط السريري في المجموعة التجريبية

الفترة 1	الفترة 2	فرق المتوسطات	T.test	p-value	النتيجة
قبل العمل	3 أشهر	-2.71	5.65-	0**	معنوي دال إحصائياً
قبل العمل	6 أشهر	7.82-	9.83-	0**	معنوي دال إحصائياً
3 أشهر	6 أشهر	5.10-	9.99-	0**	معنوي دال إحصائياً

من الجدول السابق نلاحظ أن $p\text{-value} < 0.05$ لجميع المقارنات وبالتالي انخفض متوسط مشعر مستوى الارتباط السريري في المجموعة التجريبية معنوياً خلال فترات الدراسة .

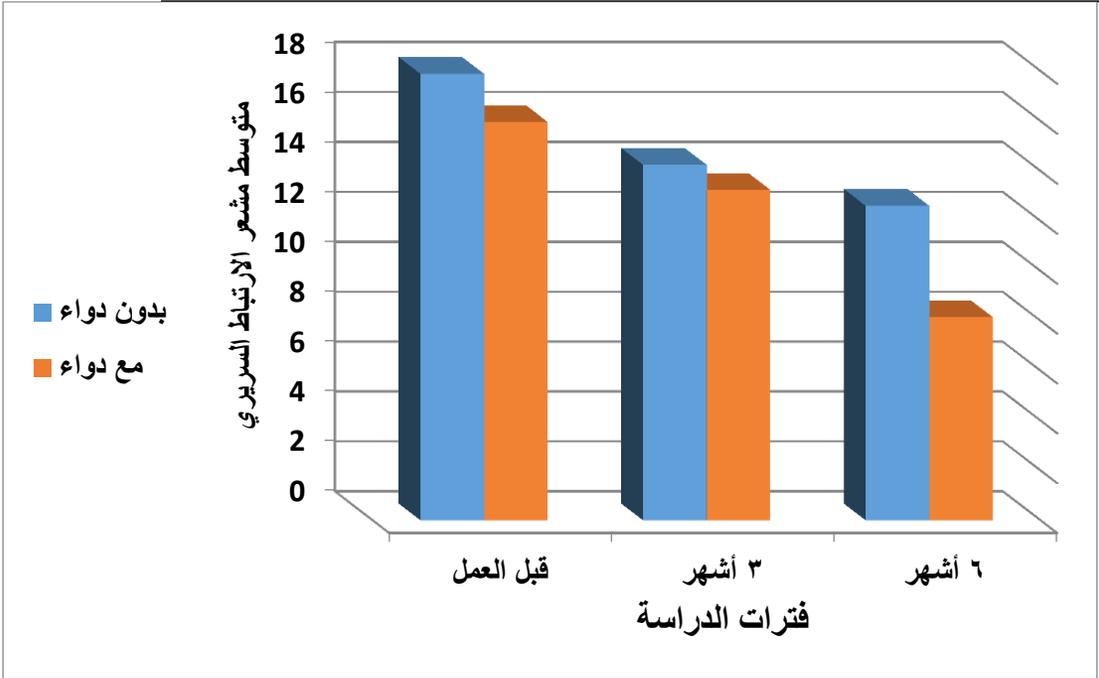
❖ المقارنة بين المجموعتين:

الجدول 10: اختبار ستودنت للمقارنة بين قيم مشعر مستوى الارتباط السريري في المجموعتين الشاهدة والتجريبية

النتيجة	p-value	T.test	فرق المتوسطات	مع دواء	بدون دواء	الفرق
غير دال إحصائياً	0.087n.s	1.74	0.93	- 2.71	-3.64	قبل العمل وبعد 3 أشهر
معنوي دال إحصائياً	*0	- 1.67	2.53-	- 7.82	-5.29	قبل العمل وبعد 6 أشهر
معنوي دال إحصائياً	*0.011	- 2.62	3.46-	- 5.10	-1.64	3 و 6 أشهر

حيث نلاحظ من الجدول السابق عدم تواجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية $p > 0.05$ في متوسط تغير مشعر مستوى الارتباط السريري بين المجموعتين في الفترة (قبل العمل وبعد 3 أشهر) كما نلاحظ تواجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية $p < 0.05$ في متوسط تغير مشعر مستوى الارتباط السريري في الفترات (من 3 حتى 6 أشهر ، ومن قبل العمل حتى 6 أشهر) وذلك لصالح المجموعة التي طبق عليها هلام الميتفورمين (المجموعة التجريبية) ونوضح ذلك بالشكل (4) .

تقييم فعالية هلام الميتفورمين 1% كعلاج داعم للمعالجة الجراحية للجيوب تحت العظمية في التهاب النسيج حول السنينة



الشكل 4 : المقارنة بين المجموعتين من حيث مشعر مستوى الارتباط السريري

المناقشة Discussion:

قد تحتاج المعالجة الجراحية في بعض الأحيان إلى تطبيق المطهرات أو الأدوية جهازياً أو موضعياً لتحسين النتائج وتسريع الشفاء وبالتالي فالمعالجة الدوائية تعتبر معالجة داعمة ومكملة للمعالجة الجراحية (11)

في هذا البحث تم اختيار الجيوب تحت العظمية والتي فيها امتصاص عظمي شاقولي لتتحري ونقيم فعالية هذا الدواء وتأثيراته على النسيج العظمية.

مناقشة مشعر النزف عند السبر (BOP):

- وجد تحسن في هذا المشعر بين فترتي (بداية العمل و3 أشهر) وثبات النتائج بين فترتي (3 و6 أشهر) في المجموعتين .
- المجموعتين أعطت نفس النتائج .

التعليل :

1. التزام المرضى بتعليمات وشروط الصحة الفموية خلال فترة الدراسة .
 2. إزالة العوامل المسببة للنزف عند السبر .
 3. خضوع المجموعتين لنفس إجراءات المعالجة والتطبيق وشروط الصحة الفموية .
- اتفقت نتائج هذا المشعر مع دراسة (12,13)

Pradeep et al ,2016 ▪

Pundir et al ,2021 ▪

مناقشة مشعر مستوى الارتباط السريري (CAL):

- في المجموعة الشاهدة : تحسن مستوى الارتباط السريري بين فترتي (بداية المتابعة وبعد 3 أشهر) وتحسنه بشكل أقل بين فترتي المتابعة (3 و6 أشهر).
- في المجموعة التجريبية : حدث تحسن كبير في هذا المشعر في جميع فترات المتابعة (البداية إلى 3 أشهر إلى 6 أشهر)
- عند مقارنة المجموعتين لوحظ تفوق مجموعة الميتفورمين على المجموعة الشاهدة بشكل طفيف بعد 3 أشهر ، بينما حدث تحسن كبير لصالح مجموعة الميتفورمين بعد 6 أشهر .

التعليل :

1. بما أن مستوى الارتباط السريري يقاس من الملتقى المينائي لملاطي حتى قاعدة الجيب (أي مجموع عمق السبر مع الانحسار اللثوي) فهذا دليل على كسب في الارتباط نتيجة الخواص المرمة لهذه المادة.
2. سبب تفوق الميتفورمين وخصوصاً بعد 6 أشهر دوره في تقليل عملية الامتصاص العظمي(5) والحث على ترميم العظم من خلال تنشيط تمايز مصورات العظم والحد من نشاط كاسرات العظم(5,6) وتحسن مشعر عمق السبر في هذه الدراسة.

تتفق هذه النتائج مع دراسة كل من (6,9,12-15)

- Bak et al 2010, Rao et al 2013 ,Pradeep et al 2016 ,Taneja et al 2017

Mushtaq et al 2018,Pundir et al 2021.

الخلاصة :

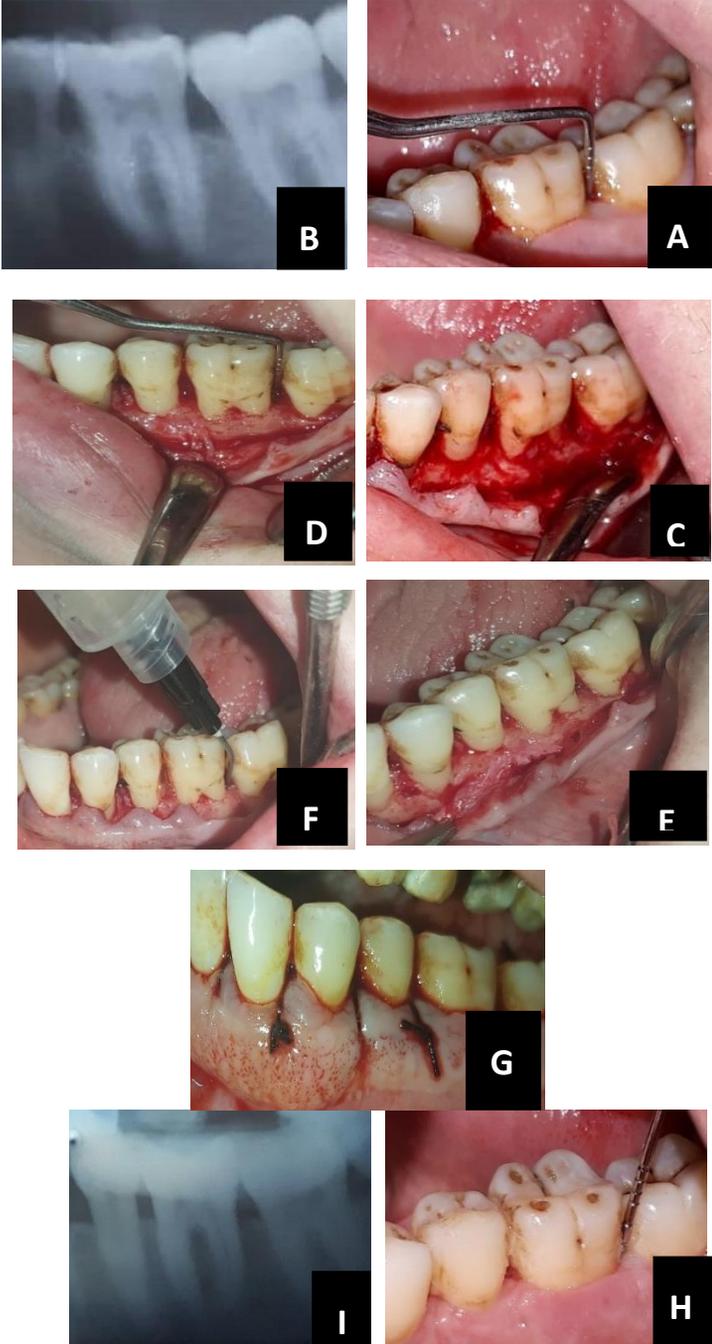
تبين من هذه الدراسة أن حقن هلام الميتفورمين بتركيز 1% يحسن من نتائج المعالجة الجراحية للجيوب تحت العظمية في التهابات النسيج حول السنية وذلك في مشعر مستوى الارتباط السريري، لكن استخدام هذا الهلام لا يؤثر على نتائج مشعر النزف عند السبر .

التوصيات Recommendations :

نوصي باستخدام هلام الميتفورمين 1% بالشكل الدوائي المحضر في هذه الدراسة كدواء داعم للمعالجة الجراحية للجيوب تحت العظمية في تدبير مرضى التهاب النسيج حول السنية .

المقترحات Suggestions :

1. دراسة فعالية تطبيق هلام الميتفورمين موضعياً في معالجة إصابات مفترق الجذور .
2. دراسة فعالية هلام الميتفورمين في تثبيت حركة الأسنان بشكل خاص في حالات الرضوض
3. إجراء المزيد من الأبحاث حول الميتفورمين عند مرضى التهاب النسيج حول السنية باستخدام أشكال صيدلانية أخرى ، مثل الخيوط المشربة بالميتفورمين أو رقائق ميتفورمين تطبق ضمن الجيوب حول السنية .



A: سبر الجيب حول السني قبل البدء بالعمل، B: صورة شعاعية قبل البدء بالعمل، C : رفع شريحة كاملة
الثخانة لكشف الجيب العظمي، D : تحري وجود الجيب العظمي بالسبر بعد رفع الشريحة، E: بعد النقل
وتسوية الجذور وإزالة النسج الحبيبية الالتهابية من الجيب، F: حقن هلام الميتفورمين ضمن الجيب، G: رد
الشريحة والخياطة، H: سبر الجيب بعد 6 أشهر (المتابعة بعد 6 أشهر)، I: صورة شعاعية بعد 6 أشهر

: مراجع References

1. AAP (The American Academy of Periodontology). Annual Report. J Periodontol. 1999, 70: 1575-1586.
2. American Academy of Periodontology, Ad Hoc Committee on the a. Parameters of Care: Phase I therapy, J Periodontol 71(Suppl):856, 2000.
3. Flores de Jacoby L, Mengel R, Conventional surgical procedures.periodontal 2000, 1995,9,p:38-54.
4. Lindhe JA , Karring TH, Lang NI, Clinical periodontology and implant dentistry, 4th ed, Blackwell munksgaard, United Kingdom, 2008, Ch:4,18.31.37.38.
5. Cortizo AM, Sedlinsky C, McCarthy AD, Blanco A, Schurman L. Osteogenic actions of the anti-diabetic drug metformin on osteoblasts in culture. Eur J Pharmacol. 2006;536:38–46. [PubMed].
6. Bak, E.J., Park, H.G., Kim, M., Kim, S.W., Kim, S., Choi, S., Cha, J., Yoo, Y., 2010. The effect of metformin on alveolar bone in ligature-induced periodontitis in rats: a pilot study. J. Periodontol. 81, 412–419.
7. Pradeep AR, Rao NS, Naik SB, Kumari M. Efficacy of varying concentrations of subgingivally delivered metformin in the treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. J Periodontol 2013;84:212-20.
8. Pradeep, A., Nagpal, K., Karvekar, S., Patnaik, K., Naik, S.B., Guruprasad, C., 2015. Platelet-rich fibrin with 1% metformin for the treatment of intrabony defects in chronic periodontitis: a randomized controlled clinical trial. J. Periodontol. 86, 729–737.
9. Rao NS, Pradeep AR, Kumari M, Naik SB. Locally delivered 1% metformin gel in the treatment of smokers with chronic periodontitis: A randomized controlled clinical trial. J Periodontol 2013;84:1165-71.

10. Liu, L., Zhang, C., Hu, Y., Peng, B., 2012. Protective effect of metformin on periapical lesions in rats by decreasing the ratio of receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin. J. Endod. 38, 943–947.
11. Cobb CM. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence- based perspective of scaling and root planning. J Clin Periodontol. 2002. 29 (Suppl 2):6-16. PMID: 12010523.
12. Pradeep, A.R., Patnaik, K., Nagpal, K., Karvekar, S., Ramamurthy, B.L., Naik, S.B., Suke, D., Singh, P., Raju, A., 2016. Efficacy of locally-delivered 1% metformin gel in the treatment of intrabony defects in patients with chronic periodontitis: a randomized, controlled clinical trial. J Invest Clin Dentist. 7, 239–245.
13. Aena Jain Pundir, Smriti Gupta, Siddharth Pundir, Shruti Bhatnagar, Nikita Agrawal, Nida Sultana. Evaluation of Efficacy of Subgingivally Delivered 1% Metformin Gel as an Adjunct to Scaling and Root Planing in the Treatment of Chronic Periodontitis. International Journal of Medical Science and Current Research | January-February 2021.
14. Neha Taneja, Praveen B Kudva, Hema P Kudva Comparative Evaluation of Platelet-rich Fibrin with Metformin and Platelet-rich Fibrin Alone in the Treatment of Intrabony Periodontal Defects: A Clinical and Radiographical Stud International Journal of Oral Care and Research, July-September 2017;5(3):178-186.
15. Iqra Mushtaq. Comparative Evaluation of 1% Metformin Gel as an Adjunct to Scaling and Root planing in the Treatment of Chronic Periodontitis with Scaling and Root planing Alone: A Randomized Controlled Clinical Tria International. Journal of Oral Care and Research, April-June 2018;6(2):79-88.

تقييم فعالية هلام الميتفورمين 1% كعلاج داعم للمعالجة الجراحية للجيوب تحت العظمية في التهاب
النسج حول السنينة

فعالية تقنية الواقع الافتراضي في تدبير القلق عند الأطفال أثناء التخدير الناحي للعصب السنخي السفلي (دراسة سريرية عشوائية مضبوطة)

*أ.د. عبد الوهاب نورالله ** د. سارة بدر

الملخص

مقدمة: يعد كل من القلق و الخوف السني من أهم عوائق إنجاز المعالجات السنية عند الأطفال، و من الممكن أن يتحول إلى فوبيا العيادة السنية وبالتالي تجنب العلاج السني.
الهدف: تهدف هذه الدراسة إلى تقييم فعالية تقنية الواقع الافتراضي في تدبير القلق أثناء إجراء التخدير الناحي للعصب السنخي السفلي عند الأطفال.

المواد و الطرائق: شملت هذه الدراسة 64 طفلاً، مصنفيين سلوكياً إلى (+)(-) حسب مقياس فرانكل المعدل.

تتراوح أعمارهم بين (6 - 10) سنوات. قسمت العينة إلى مجموعتين : **المجموعة الشاهدة (A):** 32 طفلاً تم تدبير سلوكهم بالطرق التقليدية ، **مجموعة الدراسة (B):** 32 طفلاً تم تدبير سلوكهم باستخدام الواقع الافتراضي. قيمت التغيرات في مستويات القلق حسب المقاييس التالية : مقياس Venham (مقياس ذاتي) ، و مقياس النبض (مقياس فيزيولوجي)

النتائج: بعد استخدام اختبار مان ويتني Mann-Whitney في برنامج (SPSS20) على مقياس القلق Venham تبين أن متوسط رتب القلق في العينة الشاهدة أعلى معنوياً من متوسط رتب القلق في عينة الواقع الافتراضي ($p\text{-value} < 0.05$) و عند إجراء اختبار ستودنت للعينات المستقلة Independent Sample t.test على مقياس النبض، لم نجد فرق احصائي بين المجموعتين ($p\text{-value} > 0.05$)

الاستنتاجات: تفوقت طريقة تقنية الواقع الافتراضي على الطرق التقليدية في تدبير السلوك في تخفيف القلق المرافق للتخدير الناحي للعصب السنخي السفلي عند الأطفال.

الكلمات المفتاحية: القلق ، الواقع الافتراضي ، تخدير الناحي للعصب السنخي السفلي ، مقياس Venham ، مقياس النبض.

.....
.....

*أستاذ مساعد ، قسم طب أسنان الأطفال ، جامعة تشرين ، اللاذقية ، سوريا . **طالبة دراسات عليا ، قسم طب أسنان الأطفال ، كلية طب الأسنان - جامعة تشرين ، اللاذقية ، سوريا.

Effectiveness of virtual reality technique in anxiety management during inferior alveolar nerve block in children

(A Randomized Controlled Clinical Trial)

Abstract

Introduction: Fear and anxiety are the principal obstacles for dental treatment in children and can turn into dental phobia, leading to patients avoiding dental treatment.

Aim of study: The aim of this study was to evaluate the efficiency of using virtual reality technique in anxiety management during inferior alveolar nerve block(IANB) in children.

Materials and Methods: The study sample consisted of 64 children were rated(+)(-+) according to the modified Frankel scale, aged between(6-10) years. The sample was randomly divided into two groups.

group A(control group): 32 children were treated by using conventional behavioral management .

group B (test group): 32 children were treated by using virtual reality technique.

anxiety levels were evaluated by: Venham's picture test (self-report), and pulse rate (physiological)

Results: After conducting Mann –Whitney Test in the SPSS 20 statistics software on Venham's picture scale the results were a higher average of ranks in the control group with statistically significant differences ($P<0.05$) ,and after conducting the Independent Sample T.Test on pulse ratings, there were no statistically significant differences between the two groups.

Conclusion: Virtual reality technique had the best results in relieving dental anxiety caused by IANB anesthesia.

Key Words: Anxiety , Virtual Reality , IANB, Venham's picture test, Pulse rate.

المقدمة Introduction:

يعد كل من القلق ، الخوف والتوتر من الأمور الشائعة في العيادة السنية في جميع أنحاء العالم (Buldur B,2018) . ترتبط هذه المشاكل بشكل خاص بطب أسنان الأطفال. ينتشر الخوف والقلق لدى

(%10 - %20) من البشر . تكون هذه النسبة أكثر ارتفاعاً في الأعمار الصغيرة

(Basudan S et al,2017) .

يتجنب المرضى الذين يعانون من القلق السني الأدوات والإجراءات السنية الشائعة مثل: القلع، والأدوات الدوارة ، والإبر وهذا يؤدي الى تفاقم المشاكل السنية و سوء الحالة الصحية الفموية لديهم. (Gujjar KR et al 2019) (Buldur B.2020)

يجب تمييز المرضى الذين يعانون من القلق السني بأقرب فرصة ممكنة ومعالجة مخاوفهم وذلك من خلال التفاعل الأولي المتبادل بين الطبيب والمريض (Appukuttan ,2016)

يتم تقييم القلق عند الأطفال بثلاث طرق :

تقييم ذاتي ، تقييم غير ذاتي (عن طريق مراقبة السلوك)، المقاييس الفيزيولوجية (AACAP,2021)

وبالنسبة لأخصائي طب أسنان الأطفال، بغض النظر عن تمييز القلق السني عند المرضى من المهم والضروري أيضاً اتباع طرق تدبير السلوك لضمان أن يكون سلوك الطفل في الزيارة القادمة إيجابياً

(Sadana G et al,2016) .

تُستخدم تقنيات تشتيت الانتباه على نطاق واسع لتدبير السلوك في طب أسنان الأطفال لأنها بسيطة وأمنة وغير مكلفة (Liu Y et al, 2019) (Achmad MH et al , 2019)

تهدف تقنيات تشتيت الانتباه إلى إلهاء الأطفال عن المنبهات المؤلمة وغير السارة، وذلك عن طريق : التلفاز، الموسيقى، رواية القصص ... (Zhang C et (Bradt J et al,2018) al,2019) (Prado IM et al 2019)

ومع ذلك، فإن مشاهدة التلفاز أو الاستماع إلى الموسيقى أثناء علاج الأسنان لتقليل الألم والقلق لن تكون فعالة إلا إذا كان انتباه الطفل مركزاً بالكامل عليها، مما يصرف انتباهه عن البيئة المحيطة.

. (Ram D et al, 2010)

يعدّ الواقع الافتراضي (VR) تقنية تشتيت انتباه جديدة، وقد تكون أكثر فعالية من أساليب تشتيت الانتباه التقليدية. تستخدم هذه التقنية تقنيات متقدمة لإنشاء بيئات افتراضية تتيح للمرضى الانغماس في عالم تفاعلي محاكى وبالتالي، تفكير أقل بالإجراء العلاجي. يتم ذلك باستخدام شاشة عرض مثبتة على الرأس تغطي العينين بعدسة بصرية وشاشتين منفصلتين. (Atzori B et al,2018)

يرتبط الواقع الافتراضي بقبول وفعالية أفضل مقارنة بتقنيات تدبير السلوك التقليدية في طب الأسنان (Gujjar KR et al,2019).

على الرغم من أن للواقع الافتراضي العديد من المزايا في مجالات طب الأسنان والطب العام (Gujjar KR et al,2019) (Carl E et al,2019)، فإن الاهتمام البحثي بفعالية الواقع الافتراضي في تقليل القلق أثناء علاج الأسنان عند الأطفال ما زال محدوداً. لذلك تم القيام بإجراء هذه الدراسة لتقييم فعالية استخدام تقنية الواقع الافتراضي في تدبير القلق المرافق للتخدير الناحي للعصب السنخي السفلي عند الأطفال.

المواد والطرائق **Materials and methods**:

تصميم الدراسة: هي دراسة سريرية عشوائية مضبوطة (RCT) Randomized Controlled Clinical Trial

شملت العينة 64 طفلاً مصنفيين إلى إيجابي و سلبي/ إيجابي حسب مقياس فرانكل المعدل (الجدول 1) . تتراوح أعمارهم بين (6 - 10) سنوات ممن هم بحاجة لإجراء تخدير ناحي في الفك السفلي في أحد الجانبين بهدف القيام بالإجراءات العلاجية. كان جميع الأطفال المشاركين بالدراسة من مراجعي قسم طب أسنان الأطفال في جامعة تشرين.

➤ معايير الإدخال :

1. أطفال بعمر (6-10) سنوات .
2. أصحاء جسدياً لا يعانون من أية اضطرابات عصبية أو أمراض عامّة.
3. أطفال مصنفيين إلى : سلبي/إيجابي أو إيجابي حسب مقياس فرانكل السلوكي المعدل.
4. أطفال بحاجة لعلاج سني أحادي الجانب للأرحاء المؤقتة في الفك السفلي، بحيث تتطلب هذه المعالجات إجراء تخدير ناحي للعصب السنخي السفلي .

➤ معايير الاستبعاد:

1. أطفال غير متعاونين و يبديون مشاكل سلوكية واضحة .
2. تناول أي أدوية قد تؤثر على معدل النبض .
3. أطفال لديهم مشاكل في الإدراك الحسي الحركي أو في الإدراك السمعي البصري .

الجدول (1) مقياس فرانكل السلوكي المعدل

سلبى مطلق	رفض المعالجة ، البكاء الشديد، محاولة الهروب من الكرسي
سلبى	دموع، صمت، عدم تعاون، زيادة الحركة، تجنب الاتصال
سلبى/إيجابي(متردد)	تعبير عدم الرضى ، أوضاع متوترة على الكرسي، الحذر
إيجابي	قبول المعالجة بحذر وتحفظ
إيجابي مطلق	علاقة ودية مع الطبيب ، الابتهاج والاستمتاع أثناء المعالجة

مراحل العمل: تمت جميع المعالجات في المجموعتين من قبل طبيب أسنان واحد (الباحثة) خلال زيارة واحدة لكل طفل.

قسمت العينة عشوائياً "بالتساوي" إلى مجموعتين :

A(المجموعة الشاهدة): 32 طفلاً تم تدبير سلوكهم بالطرق التقليدية أثناء إعطائهم حقنة التخدير الناحي للعصب السنخي السفلي .

B (مجموعة الدراسة): 32 طفلاً طبقت عليهم تقنية تشتيت الانتباه السمعي البصري بواسطة نظارات الواقع الافتراضي . حيث تم عرض فيلم كرتوني من خلال النظارات أثناء إعطائهم حقنة التخدير الناحي للعصب السنخي السفلي .

تمت عشوة العينة عن طريق وضع ورقتين ضمن صندوق ، تشمل كل ورقة طريقة تدبير السلوك (تقليدية أو مع نظارة واقع افتراضي) ، يقوم الطفل أو ولي أمره بسحب ورقة من الصندوق وبناء على ما هو مدون عليها تم اختيار طريقة تدبير السلوك المتبعة.

بعد جلوس الطفل على كرسي المعالجة السنية بوضعية مريحة يتم تعريفه على نظارات الواقع الافتراضي Oculus go VR headset-Oculus وتطبيقها مع عرض فيلم كرتوني (توم وجيري) و ذلك استناداً على استبيان تم إجراؤه على مجموعة من الأطفال الذين خضعوا لإجراءات علاجية في كلية طب الأسنان جامعة دمشق وذلك بغية تحديد أفلام الرسوم المتحركة الأكثر شعبية عند الأطفال ، حيث كانت النسبة الأعلى للعرض الكرتوني توم وجيري 22% (Bashara-Alhalabi 2018) ثم البدء بإجراء التخدير الناحي للعصب السنخي السفلي. يوضح الشكل (1) صورة لطفل من العينة أثناء العمل بعد أخذ الموافقة من الأهل لعرض الصورة في هذه المقالة.

تم تقييم القلق خلال المعالجة باستخدام المقاييس التالية:

1. تسجيل النبض القلبي (تقييم فيزيولوجي) باستخدام جهاز قياس العلامات الحيوية-PM 12 Patient Monitor-Promed وذلك قبل البدء بالإجراءات السنية ، و أثناء إجراء التخدير.

(Trilby Coolidge et al,2022)

2. تقييم القلق بواسطة (VENHAM'S PICTURE TEST (VPT) (تقييم ذاتي) : (الشكل 2)

يتألف هذا المقياس من 8 بطاقات تحوي كل منها شخصيتين: الأولى قلقة والثانية غير قلقة. تم عرض البطاقات على الطفل بالترتيب بعد الإنتهاء من التخدير وبحال اختار الطفل الشخصية القلقة تسجل درجة واحدة أما إذا اختار الشخصية غير القلقة تسجل الدرجة صفر ، يتم جمع المرات التي اختار فيها الطفل الشخصية القلقة لإعطاء النتيجة النهائية (الدرجة الدنيا = 0 والدرجة القصوى = 8) (, Agarwal M et al 2013)



الشكل (1) صورة لطفل من عينة الدراسة أثناء العمل

الشكل (2) مقياس فينهام Venham



الشكل (2) مقياس فينهام Venham

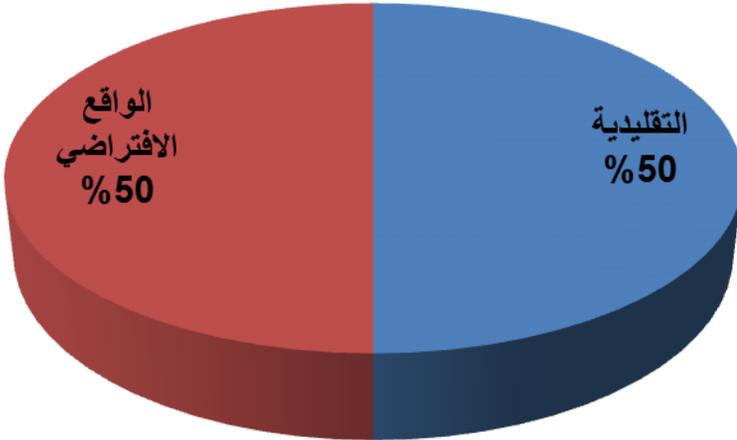
النتائج Results:

وصف عينة البحث:

شملت عينة البحث 64 مريضاً تم توزيعهم إلى مجموعتين : مجموعة مؤلفة من 32 مريض تم إجراء التخدير لديهم مع تدبير السلوك بالطريقة التقليدية ومجموعة أخرى مؤلفة من 32 مريضاً تم إجراء التخدير لديهم مع تدبير السلوك بطريقة الواقع الافتراضي وتم إجراء القياسات الآتية:

- مشعر القلق
- النبض قبل البدء
- النبض أثناء التخدير

يوضح الشكل (3) التالي توزيع المرضى في عينة البحث:



الشكل (3) عينة البحث

يبين الجدول (2) التالي متوسط أعمار عينة البحث:

الجدول(2) الإحصاءات الوصفية لأعمار عينة البحث

Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	الطريقة
10	6	1.45	8.66	التقليدية
10	7	1.13	8.56	الواقع الافتراضي

الدراسة على متغير القلق:

يبين الجدول(3) الآتي التكرارات المطلقة و النسبية لدرجات القلق في عينتي الدراسة.

الجدول(3) التكرارات المطلقة و النسبية لدرجات القلق في عينتي الدراسة

درجات القلق		التكرار	النسبة %
التقليدية	.00	6	18.8
	1.00	8	25.0
	2.00	4	12.5
	3.00	6	18.8
	4.00	2	6.3
	5.00	2	6.3
	6.00	3	9.4
	7.00	1	3.1
	Total	32	100.0
الواقع الافتراضي	.00	23	71.9
	1.00	5	15.6
	2.00	4	12.5

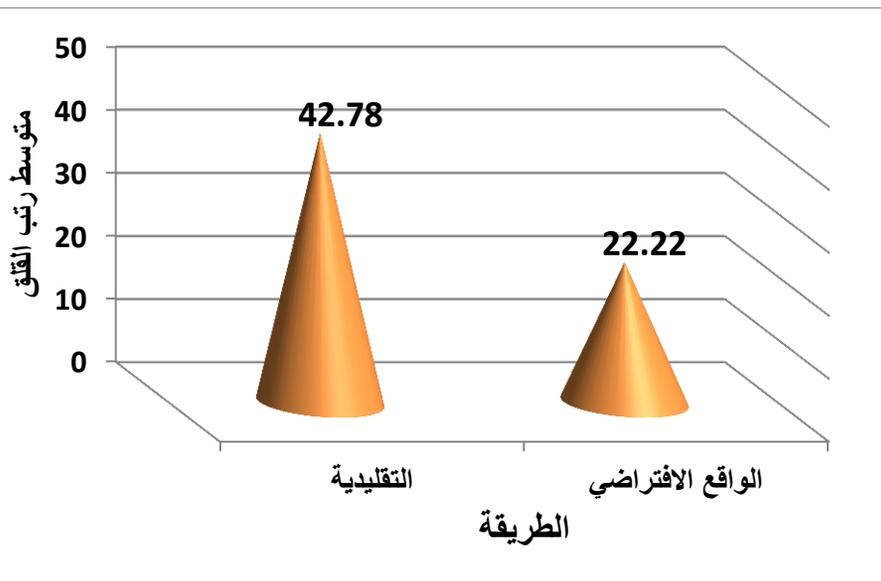
درجات القلق		التكرار	النسبة %
التقليدية	.00	6	18.8
	1.00	8	25.0
	2.00	4	12.5
	3.00	6	18.8
	4.00	2	6.3
	5.00	2	6.3
	6.00	3	9.4
	7.00	1	3.1
	Total	32	100.0

ولإجراء المقارنة الاحصائية تم استخدام اختبار مان ويتني Mann-Whitney نوضح نتائجها في الجدول الآتي.

الجدول (4) المقارنة بين عيني الدراسة من حيث درجة القلق

الطريقة	متوسط الرتب	Mann-Whitney	p-value	النتيجة
التقليدية	42.78	183	**0	دال إحصائياً
الواقع الافتراضي	22.22			

يلاحظ من الجدول السابق أن متوسط رتب القلق في المجموعة التي طبقت عليها الطريقة التقليدية أعلى معنوياً ($p\text{-value} < 0.05$) من متوسط رتب القلق في المجموعة التي طبقت عليها تقنية الواقع الافتراضي وبنسبة بلغت 92.53% أي أكثر من 90% ونوضح ذلك بالشكل (4).



الشكل (4) متوسطات رتب درجة القلق في عيني الدراسة

الدراسة على متغير النبض:

1. مجموعة الطريقة التقليدية في تدبير السلوك:

1.1 الإحصاءات الوصفية:

يبين الجدول (5) الآتي الإحصاءات الوصفية للنبض في المجموعة التي

طبقت عليها الطريقة التقليدية خلال فترات الدراسة:

الجدول (5) الإحصاءات الوصفية للنبض في مجموعة الطريقة التقليدية

MAX	MIN	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الفترة
152.00	71.00	16.67	96.91	قبل البدء
161.00	75.00	21.54	106.19	اثناء التخدير

حيث لوحظ تزايد متوسط النبض اثناء التخدير .

2.1 المقارنة الإحصائية:

لإجراء المقارنة الإحصائية تم استخدام اختبار ستودنت للعينات المرتبطة Paired Sample t.test ونوضح نتائجه في الجدول الآتي:

الجدول (6) المقارنة بين متوسطات النبض في مجموعة الطريقة التقليدية

النتيجة	p-value	t.test	فرق المتوسطات	الفترة 2	الفترة 1
دال إحصائياً	0.009**	2.796	9.281	اثناء التخدير	قبل البدء

يلاحظ من الجدول السابق: وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية في متوسط النبض بين فترة (قبل البدء) و (أثناء التخدير) حيث $p\text{-value} < 0.05$ وبما أن الفرق موجب هذا يعني ارتفاع متوسط النبض معنوياً أثناء التخدير بنسبة 9.58% عما قبل البدء بالتخدير.

2. مجموعة الواقع الافتراضي:

1.2 الإحصاءات الوصفية:

يبين الجدول (7) الآتي الإحصاءات الوصفية للنبض في المجموعة التي طبقت عليها تقنية الواقع الافتراضي خلال فترات الدراسة:

الجدول (7) الإحصاءات الوصفية للنبض في عينة الواقع الافتراضي

MAX	MIN	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الفترة
145.00	75.00	15.19	98.50	قبل البدء
140.00	77.00	16.27	107.34	اثناء التخدير

حيث لوحظ تزايد متوسط النبض أثناء التخدير.

2.2 المقارنة الإحصائية:

لإجراء المقارنة الإحصائية تم استخدام اختبار ستودنت للعينات المرتبطة Paired Sample t.test ويوضح الجدول (8) النتائج :

الجدول (8) المقارنة بين متوسطات النبض في عينة الواقع الافتراضي

النتيجة	p-value	t.test	فرق المتوسطات	الفترة 2	الفترة 1
دال إحصائياً	0.012*	2.679	8.844	اثناء التخدير	قبل البدء

يلاحظ من الجدول السابق: وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية في متوسط النبض بين فترة (قبل البدء) و (أثناء التخدير) حيث $p\text{-value} < 0.05$ وبما أن الفرق موجب مما يعني ارتفاع متوسط النبض معنوياً أثناء التخدير بنسبة 8.98% عما قبل البدء.

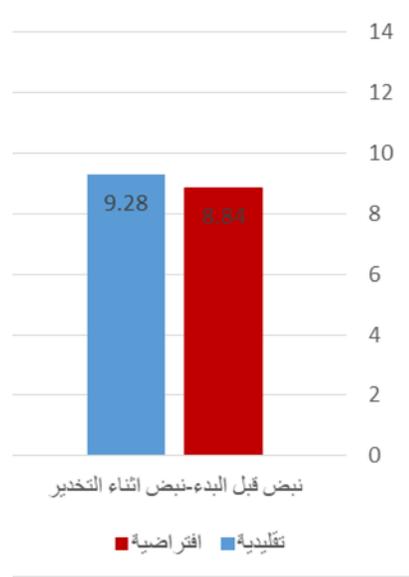
3. المقارنة بين الطريقتين:

لإجراء المقارنة الإحصائية تم استخدام اختبار ستودنت للعينات المستقلة Independent Sample t.test ونوضح نتائجه في الجدول الآتي:

الجدول (9) المقارنة بين متوسطات تغير النبض في العنيتين

النتيجة	p-value	t.test	فرق المتوسطات	الواقع الافتراضي	التقليدية	الفرق
غير دال إحصائياً	0.926n.s	-0.093	-0.437	8.844	9.281	يل البدء - التخدير

من الجدول السابق نلاحظ أنه بالرغم من أن التغير في معدلات النبض أثناء التخدير مقارنة مع قبل البدء كان أقل عند استخدام طريقة الواقع الافتراضي في تدبير السلوك مما هو عليه عند استخدام الطريقة التقليدية إلا أنه لا توجد فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين الطريقتين ($p\text{-value} > 0.05$) ونوضح ذلك بالشكل (5).



الشكل (5) مقارنة الفرق بين متوسط النبض قبل البدء مع متوسط النبض أثناء التخدير في الطريقة الافتراضية والطريقة التقليدية

المناقشة Discussion :

مناقشة منهج البحث:

على الرغم من التطور التقني الكبير الذي يشهده طب الأسنان والذي يقدم فوائد علاجية عديدة، ما يزال جو العيادة السنية والقلق المرتبط به مشكلة عالمية، الأمر الذي يجعل منه العائق الأكبر في الرعاية السنية

(Nigam et al.,2013) ، و إن أحد أكبر مخاوف المريض الطفل هو الإبرة و محقنة التخدير (Kupietzky A.2022).

يجب أن يكون أطباء الأسنان قادرين على تمييز الأطفال القلقين ومعالجتهم باستخدام طرق تقلل من مستويات القلق السني لديهم (Leal SC,2009) . يعدّ التدبير والسيطرة السلوكية جزءاً أساسياً من تدبير سلوك الأطفال في العيادة السنية، لما لذلك من تأثير بشكل واضح على جودة ونوعية المعالجة السنية المقدّمة للطفل (Singh et al,2014) . يعد تشيبت الانتباه

السمعي البصري بواسطة تقنية الواقع الافتراضي من الطرق الحديثة في تدبير السلوك
(Custódio NB et al,2020)

□ أجريت الدراسة الحالية لتقييم فعالية تقنية الواقع الافتراضي مقارنة مع الطرق التقليدية في تدبير
القلق المترافق مع إجراء التخدير الناحي للعصب السنخي السفلي عند الأطفال .

تم استخدام إصدار Oculus go VR headset-Oculus من نظارات الواقع الافتراضي في
هذه الدراسة وذلك لما تتميز به من: خفة وزنها ، وصغر حجمها مقارنة مع الإصدارات القديمة
التي يعد شكلها و حجمها عائقاً في الوصول إلى منطقة التخدير والأسنان المراد معالجتها مما
حد من قدرة الممارس على التحكم بدقة وسرعة الإجراء السني المراد إنجازه Ram et
(al2010)، (Bashara-Alhalabi 2018)

يعد مقياس فينهام المصور (VPT) Venham's Picture Test الطريقة الأكثر موثوقية
للإبلاغ عن القلق الذاتي عند الأطفال (Singh et al,2014) كما تعتبر المقاييس الفيزيولوجية
(النبض، الضغط، الأكسجة...) ذات موثوقية عالية كتقييم موضوعي للقلق Trilby
(Coolidge et al,2022) ويعد مقياس النبض القلبي مقياساً فيزيولوجياً ذو موثوقية عالية في
تقييم القلق في العيادة السنية وبناء على ذلك تم استخدامه في العديد من الدراسات السابقة التي
درست قلق الأطفال ضمن العيادة السنية (Zhang et al.2019)

ونظراً لموثوقية وعلمية هذين المقياسين في تقييم مستويات القلق عند الأطفال تم استخدامها في
هذه الرسالة.

مناقشة نتائج البحث:

1. مناقشة نتائج مقياس Venham (تقييم الذاتي للقلق) :

تفوقت طريقة تشتيت الانتباه بواسطة الواقع الافتراضي في تدبير القلق مقارنة مع الطريقة
التقليدية لتدبير السلوك وذلك أثناء التخدير الناحي للعصب السنخي السفلي عند الأطفال . وقد
يعزى ذلك إلى أن تشتيت الانتباه هو أسلوب مصمم لتحويل انتباه المريض بعيداً عن البيئة
المحيطة وتركيز اهتمامه على شيء آخر ، وبالتالي يعد استراتيجياً سلوكية مفيدة في مساعدة

Kaur R et al المرضى على التعامل مع الضغوط القصيرة الأمد.
(2015)

حيث يساعد الواقع الافتراضي الطفل على نسيان البيئة المحيطة ويأخذه إلى جو خالٍ من الضغوطات والقلق وذلك عن طريق الحجب الكامل للرؤية لدى الأطفال (Panda A,2017)

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج (DU ET AL,2022) و (Rajan M et al,2022)

اختلفت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة (Shah and Bhatia,2018) حيث لوحظ انخفاض في مستويات القلق في مجموعتي (الواقع الافتراضي و الشاهدة) وعند المقارنة لم يكن الفرق بينهما معنوياً وقد يعزى هذا الاختلاف الى اختلاف المجموعة العمرية المشمولة في هذه الدراسة (4-7) عن الدراسة الحالية (6-10) سنوات

كما اختلفت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة (Buldur and Candan,2020) حيث لوحظ انخفاض في القلق في كلا المجموعتين (الواقع الافتراضي و الشاهدة) وعند المقارنة بين المجموعتين لم يكن هناك فرق معنوي قد يعزى هذا الاختلاف الى اختلاف مشعر القلق المستخدم في هذه الدراسة. Facial Image Scale (FIS) عن المشعر المستخدم في الدراسة الحالية Venham's Picture Test (VPT) .

2. مناقشة نتائج مقياس النبض (تقييم فيزيولوجي للقلق):

بالرغم من ان التغيرات في معدل النبض بين البدء و أثناء التخدير كانت أقل في طريقة الواقع الافتراضي مما يدل أن الأطفال كانوا أكثر استرخاءاً لكن لم يكن هناك فرقاً معنوياً عند المقارنة بين الطريقتين

اتفقت نتائج الدراسة الحالية في هذه النتيجة مع نتائج دراسة Garroch et al (2018) و

(Custódio NB et al2020)

و اختلف مع نتائج دراسة (Koticha P,2019) (Sherif Adel Zakhary, et al.2020)

حيث كان هناك فرق معنوي في مشعر النبض في المجموعة التي طبقت عليها الطريقة التقليدية فقط مع عدم وجود فرق معنوي في مجموعة الواقع الافتراضي وقد يعزى هذا الاختلاف إلى استخدامهم جهاز قياس التأكسج النبضي الاصبعي ، أما في الدراسة الحالية فقد تم استخدام جهاز قياس العلامات الحيوية (المونيتور).

الاستنتاج conclusion :

تفوقت طريقة تقنية الواقع الافتراضي على الطرق التقليدية لتدبير السلوك في تخفيف القلق المرافق للتخدير الناحي للعصب السنخي السفلي عند الأطفال.

التوصيات Recommendations:

استخدام تقنية الواقع الافتراضي في تدبير سلوك الأطفال القلقين من المعالجة السنية والتخدير السني.

المقترحات Suggestions :

- إجراء المزيد من الدراسات المستقبلية لتقييم فعالية تأثير تقنية الواقع الافتراضي في تدبير القلق عند فئات عمرية مختلفة.
- إجراء المزيد من الدراسات المستقبلية لتقييم تأثير استخدام تقنية الواقع الافتراضي على سلوك الأطفال في الجلسات التالية.

: مراجع References

1. Achmad, M.H., Horax, S., Rizki, S.S., Ramadhany, S., Singgih, M.F., Handayani, H. and Sugiharto, S., 2019. Pulse rate change after childhood anxiety management with modeling and reinforcement technique of children's dental care. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 19.. <https://doi.org/10.4034/PBOCI.2019.191.97>
2. Adel Zakhary, S., Eid, M.H. and Wassef, N.M., 2020. Audio-visual distraction effect on heart rate in children during dental treatment, a randomized clinical trial. *Egyptian Dental Journal*, 66(1-January (Orthodontics, Pediatric & Preventive Dentistry)), pp.27-34
3. Agarwal, M.D.U.M. and Das, U.M., 2013. Dental anxiety prediction using Venham Picture test: A preliminary cross-sectional study. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 31(1), p.22
4. Al-Halabi, M.N., Bshara, N. and AlNerabieah, Z., 2018. Effectiveness of audio visual distraction using virtual reality eyeglasses versus tablet device in child behavioral management during inferior alveolar nerve block. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*, pp.55-61.
5. Appukuttan, D.P., 2016. Strategies to manage patients with dental anxiety and dental phobia: literature review. *Clinical, cosmetic and investigational dentistry*, 8, p.35

6. Atzori, B., Lauro Grotto, R., Giugni, A., Calabrò, M., Alhalabi, W. and Hoffman, H.G., 2018. Virtual reality analgesia for pediatric dental patients. *Frontiers in psychology*, 9, p.2265..
7. Basudan, S., Binanzan, N. and Alhassan, A., 2017. Depression, anxiety and stress in dental students. *International journal of medical education*, 8, p.179.
8. Bradt, J. and Teague, A., 2018. Music interventions for dental anxiety. *Oral diseases*, 24(3), pp.300–306.
9. Buldur, B.U.R.A.K. and Armfield, J.M., 2018. Development of the Turkish version of the Index of Dental Anxiety and Fear (IDAF-4C+): Dental anxiety and concomitant factors in pediatric dental patients. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*, 42(4), pp.279–286
10. Buldur, B., 2020. Pathways between parental and individual determinants of dental caries and dental visit behaviours among children: Validation of a new conceptual model. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 48(4), pp.280–287.
11. Carl, E., Stein, A.T., Levihn-Coon, A., Pogue, J.R., Rothbaum, B., Emmelkamp, P., Asmundson, G.J., Carlbring, P. and Powers, M.B., 2019. Virtual reality exposure therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of anxiety disorders*, 61, pp.27–36.
12. Coolidge, T. and Kotsanos, N., 2022. Child Dental Fear, Communication and Cooperation. *Pediatric Dentistry*, pp.37–60.

13. Custodio, N.B., Costa, F.D.S., Cademartori, M.G., da Costa, V.P.P. and Goettems, M.L., 2020. Effectiveness of virtual reality glasses as a distraction for children during dental care. *Pediatric Dentistry*, 42(2), pp.93–102.
14. Du, Q., Ma, X., Wang, S., Zhou, S., Luo, C., Tian, K., Fei, W. and Liu, X., 2022. A digital intervention using virtual reality helmets to reduce dental anxiety of children under local anesthesia and primary teeth extraction: A randomized clinical trial. *Brain and Behavior*, p.e2600..
<https://doi.org/10.1002/brb3.2600>
15. Garrocho–Rangel, A., Ibarra–Gutiérrez, E., Rosales–Bérber, M., Esquivel–Hernández, R., Esparza–Villalpando, V. and Pozos–Guillén, A., 2018. A video eyeglasses/earphones system as distracting method during dental treatment in children: A crossover randomised and controlled clinical trial.
16. Gujjar, K.R., van Wijk, A., Kumar, R. and de Jongh, A., 2019. Efficacy of virtual reality exposure therapy for the treatment of dental phobia in adults: A randomized controlled trial. *Journal of anxiety disorders*, 62, pp.100–108.
<https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.12.001>
17. Kaur, R., Jindal, R., Dua, R., Mahajan, S., Sethi, K. and Garg, S., 2015. Comparative evaluation of the effectiveness of audio and audiovisual distraction aids in the management of anxious pediatric dental patients. *Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry*, 33(3), p.192..
18. Koticha, P., Katge, F., Shetty, S. and Patil, D.P., 2019. Effectiveness of virtual reality eyeglasses as a distraction aid to reduce anxiety among 6–10–year–old children undergoing

- dental extraction procedure. International Journal of Clinical Pediatric Dentistry, 12(4), p.297
19. Kupietzky A. Wright's behavior management in dentistry for children [Internet]. 2022 [cited 2022 Mar 11]. Available from: <https://doi.org/10.1002/9781119680987>
20. Leal, S.C., Abreu, D.M.D.M. and Frencken, J.E., 2009. Dental anxiety and pain related to ART. Journal of Applied Oral Science, 17, pp.84–88.
21. Liu, Y., Gu, Z., Wang, Y., Wu, Q., Chen, V., Xu, X. and Zhou, X., 2019. Effect of audiovisual distraction on the management of dental anxiety in children: A systematic review. International journal of paediatric dentistry, 29(1), pp.14–21. <https://doi.org/10.1111/ipd.12430>
22. Nigam, A.G., Marwah, N., Goenka, P. and Chaudhry, A., 2013. Correlation of general anxiety and dental anxiety in children aged 3 to 5 years: A clinical survey. Journal of international oral health: JIOH, 5(6), p.18
23. Panda, A., 2017. Effect of virtual reality distraction on pain perception during dental treatment in children. Int J Oral Res, 5, pp.278–281.
24. Prado, I.M., Carcavalli, L., Abreu, L.G., Serra- Negra, J.M., Paiva, S.M. and Martins, C.C., 2019. Use of distraction techniques for the management of anxiety and fear in paediatric dental practice: A systematic review of randomized controlled trials. International Journal of Paediatric Dentistry, 29(5), pp.650–668. <https://doi.org/10.1111/ipd.12499>
25. Rajan, M., Sharma, N., Komanduri, S., Prabakar, S., Suganya, M. and Chakravarthy, B.D., 2022. Comparative

- Evaluation of VR Distraction Technique in Management of Pediatric Dental Patients. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research*, 10(3), pp.10–13.
26. Ram, D., Shapira, J., Holan, G., Magora, F., Cohen, S. and Davidovich, E., 2010. Audiovisual video eyeglass distraction during dental treatment in children. *Quintessence international*, 41(8).
27. Shah, U. and Bhatia, R., 2018. Effectiveness of Audiovisual Distraction Eyeglass Method Compared to Tell–Play–do Technique Among 4–7–year–old Children: A Randomized Controlled Trial. *Int J Oral Care Res*, 6(2), pp.1–7.
28. Singh, H., Rehman, R., Kadtane, S., Dalai, D.R. and Jain, C.D., 2014. Techniques for the behaviors management in pediatric dentistry. *International Journal*, 2(7), p.270..
29. Zhang, C., Qin, D., Shen, L., Ji, P. and Wang, J., 2019. Does audiovisual distraction reduce dental anxiety in children under local anesthesia? a systematic review and meta- analysis. *Oral diseases*, 25(2), pp.416–424

دراسة تأثير إضافة بلمرات محبة للماء ومضاعفة حمل سفترياكسون الصوديوم في حبيبات كبريتات الكالسيوم CaSO₄ beads على معدل التحرر وعلى الخواص الفيزيوكيميائية للحبيبات.

اسم الباحث: شروق حماد حجاج ماجستير في كلية الصيدلة - جامعة دمشق، قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية.

الأستاذ المشرف: أ.د. أنطون اللحام أستاذ في قسم الصيدلانيات والصيدلة الحيوية.

المشرف المشارك: أ.د. جميلة حسين أستاذة في قسم الصيدلانيات والصيدلة الصناعية.

ملخص البحث:

يمتلك سفترياكسون الصوديوم فعالية ضد طيف واسع من الجراثيم المسببة لإنتانات الأنسجة الرخوة، والتي قد تسببها الكسور المفتوحة، يسمح التطبيق الموضعي لسفترياكسون الصوديوم بواسطة حبيبات (سُبحات) كبريتات الكالسيوم بتوفير تراكيز عالية منه في موقع الإصابة.

تم تحضير وتقييم عدة صيغ لحبيبات كبريتات الكالسيوم: الصيغة C1 تحوي فقط سفترياكسون الصوديوم 6% مع كبريتات الكالسيوم، الصيغتان (C2, C3) تحوي سفترياكسون الصوديوم مع كبريتات الكالسيوم وأضيف لها بلمرات محبة للماء (HPMC100k, HPMC2600k) على التوالي بنسبة 10%، الصيغة C4 ضوعف

فيها حمل سفترياكسون الصوديوم حتى 12% مع وجود البلمر HPMC 100k 10%. بينت النتائج أنّ إضافة البلمرات المحبة للماء بنسبة 10% لحبيبات كبريتات الكالسيوم حسّنت من خواصها الميكانيكية، وأنّ إضافة البلمر HPMC 100k بنسبة 10% حسّنت من معدل التحرر أيضاً بالإضافة لتحسين الخواص الميكانيكية، بينما بالمقابل مضاعفة حمل سفترياكسون الصوديوم 12% بوجود هذا البلمر بنسبة 10% حسّنت فقط من الخواص الميكانيكية دون تحسين معدل التحرر.

الكلمات المفتاحية: كسور مفتوحة، حبيبات، كبريتات الكالسيوم، سفترياكسون الصوديوم، HPMC.

Study the effect of adding hydrophilic polymers and doubling ceftriaxone sodium load in calcium sulphate beads on the rate of release and the physicochemical properties.

Abstract:

Ceftriaxone sodium has antibacterial activity against wide spectrum of bacteria that cause soft tissue infections caused by open fractures. Topical administration of Ceftriaxone sodium by calcium sulphate beads provides high local concentration at the site of action. Several formulations of calcium sulfate beads were prepared and evaluated: Formula C1 contains only Ceftriaxone Sodium 6% with Calcium Sulfate, Formulas (C2, C3) Contain Ceftriaxone Sodium with Calcium Sulfate and hydrophilic polymers (HPMC100k, HPMC2600k) were added respectively 10%, The load of Ceftriaxone Sodium in formula C4 was doubled up to 12% with the presence of the polymer HPMC 100k 10%. The results showed that adding 10% hydrophilic polymers to calcium sulfate beads improved their mechanical properties, and adding HPMC 100k polymer 10% improved the release rate also in addition to improving mechanical properties, while in contrast doubling the load of Ceftriaxone Sodium 12% in the presence of this polymer 10% Only improve mechanical properties without improving release rate.

Keywords: Open fractures, Ceftriaxone sodium, Beads, Calcium sulphate CaSO₄, HPMC.

1- المقدمة:

تتضمن بروتوكولات المعالجة للكسور المفتوحة الوقاية من الانتانات التي قد تصيب الأنسجة الرخوة، فبعد تقييم الإصابة وحالة المريض بدقة، يُجرى التنضير الجراحي الشامل، مع تغطية الأنسجة الرخوة إذا لزم الأمر، وتثبيت الكسر، والإعطاء المبكر للمضادات الحيوية الجهازية والموضعية فيجب إعطائها في الـ 3 ساعات الأولى من التعرض للإصابة، لتجنب المضاعفات التي قد تؤخر من التئام الكسر (1)(2)(3)(4).

وافقت منظمة الغذاء والدواء الأمريكية FDA على استخدام الاسمنت العظمي PMMA (البولي ميثيل ميتاكريلات) غير المتدرّك كحوامل للمضادات الحيوية لتطبيقها موضعياً في مواقع الإصابة، ولم توافق بعد على استخدام حبيبات (سُبُحات) الـ PMMA والحبيبات المتدركة حيويًا مثل حبيبات كبريتات الكالسيوم $CaSO_4$ beads، لكن تستخدم هذه الحبيبات وتسوّق على نطاق واسع في أوروبا، يُشير الجدول (1) إلى بعض الحبيبات التجارية المسوّقة (5)(6).

جدول (1) أشكال تجارية لحبيبات كبريتات الكالسيوم الحاملة للمضادات الحيوية

اسم المنتج	تركيبته	المضاد الحيوي	الشركة المصنعة
Osteoset® T	Calcium sulfate	توبرامايسين	Medical Wright Technology, USA
Heracell® beads G	Calcium sulfate/Calcium carbonate	جنتامايسين	Heraeus GmbH, Germany
Cerament™ V	Calcium sulfate/HA	فانكوميسين	Bonesupport AB, Sweden

دراسة تأثير إضافة بلمرات محبة للماء ومضاعفة حمل سفترياكسون الصوديوم في حبيبات كبريتات الكالسيوم **CaSO₄ beads** على معدل التحرر وعلى الخواص الفيزيوكيميائية للحبيبات.

توفر الحبيبات المطبقة موضعياً تراكيز عالية من المضادات الحيوية في موقع الإصابة، متجنباً الآثار الجانبية، ومخاطر حدوث السمية جهازياً، وتُعدّ طريقة آمنة وفعالة في تدبير الكسور المفتوحة خاصة الدرجة الثالثة والتهاب العظم والنقي (7)(5)(2).

تُعدّ حبيبات كبريتات الكالسيوم **(CaSO₄) beads** المحملة بالمضادات الحيوية متوافقة حيويًا، وهي قابلة للامتصاص، وتحرر العديد من المضادات الحيوية، كما أنها لا تحتاج إلى إجراء عملية جراحية أخرى لإزالتها كما في حبيبات الـ PMMA لهذا بدأ التوجه لاستخدامه وطرحه في السوق الدوائية (8)، تُعدّ ذات PH فيزيولوجية، وهذه الحبيبات تصبح ناعمة بعد الترطيب لا تسبب خدوشاً في المفاصل، كما تبيّنت فعاليتها في الوقاية من الإنتانات في الكسور المفتوحة وتحميلها مضادات حيوية عدّة، وفقاً لدراسات مختلفة (9) (10) (11) .

ذكرت الأدبيات السابقة فعالية حبيبات سفترياكسون الصوديوم، في إطلاق تراكيز مثبتة للجراثيم سواءً كانت محملة بحامل اسمنتي الـ PMMA، أم محملة بكبريتات الكالسيوم (12)(13) (14)، فذكرت نتائج البحث الذي تناول تحرر سفترياكسون الصوديوم من حبيبات كبريتات الكالسيوم أن معدل تحرره منخفض، بسبب احتمال تشكل معقد غير منحل بين الكالسيوم والسفترياكسون (15).

أظهرت بعض الدراسات أن إضافة بلمرات محبة للماء مثل HPMC من الممكن أن يُعزّز تحرر المواد الدوائية بالتالي يزيد معدل تحررها من الحبيبات (21).

لم يُذكر في الأبحاث السابقة نسبة تحميل المضادات الحيوية أكثر من 8% ضمن الحبيبات، وتراوحت تراكيز المضادات الحيوية ضمن الحبيبات المسوّقة تجارياً بين 1-4%، علماً بأنه لا يتوفر شكل تجاري مُسوّق بعد لحبيبات تحتوي سفترياكسون الصوديوم (5)(6).

2- هدف البحث:

دراسة تأثير إضافة بلمرات محبة للماء ومضاعفة حمل سفترياكسون الصوديوم في حبيبات كبريتات الكالسيوم، على معدل تحرر السفترياكسون من الحبيبات، وعلى خواص الحبيبات الفيزيوكيميائية. فمن الممكن زيادة تركيز سفترياكسون الصوديوم ضمن الحبيبة الواحدة يغني عن استخدام حبيبات عدة في موقع الإصابة

3- المواد والأجهزة والطرائق Materials and methods:

3-1- المواد Materials:

سفترياكسون الصوديوم من شركة (Zhuhai United Laboratories Co, China) مقدمة من شركة لاما فارما. كبريتات الكالسيوم $CaSO_4 \cdot 2H_2O$ (Calcium sulphate dehydrate) من شركة Merck الألمانية، هيدروكسي بروبيل ميثيل سيللوز - هايبرميللوز (Hydroxypropyl methylcellulose HPMC k100, HPMC k2600) من شركة (Nitika) الهندية.

3-2- الأجهزة Instrumentation:

تم استخدام الأجهزة التالية في هذا البحث : جهاز تقطير (Automatic Water Still, SHIN SAENG), جهاز الأمواج فوق الصوتية (PHYLO For Technology, DIGITAL ULTRASONIC CLEANER), فرن تجفيف (CARBOLITE), ميزان إلكتروني حساس (Sartorius) بدقة تعادل 0.001 mg، جهاز الطيف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية (Instruments UV/VIS Spectrometer T80+), جهاز مقياس الـ pH، جهاز قياس الهشاشة (ERWEKA TAR 20-GmbH)، مقياس القساوة والقطر (ERWEKA TBH) (300 S).

3-3- الطرائق Methods:

3-3-1- طريقة تحضير حبيبات السفترياكسون:

- مُزجت المساحيق بعد إضافتها فوق بعضها تدريجياً، ثم أُضيف الماء المقطر (حيث اختلفت نسبة الماء المُضافة لكل صيغة باختلاف البلمر للحصول على عجينة قابلة للمد على القوالب).

- استمر مزج الخليط حتى الحصول على عجينة متماسكة، ثم أُضيفت إلى قالب السيليكون (المطاطي والمرن) ذي تجاويف نصف كروية، بقطر 7 ملم، حتى تصبح صلبة (بعد نصف ساعة) ثم تُزال من القوالب بالضغط الخلفي عليها، وتُجف في المُجففة Desiccator باستخدام مادة ماصة للرطوبة لمدة يومين (15).

إذ أُضيفت كبريتات الكالسيوم تدريجياً لمسحوق سفترياكسون الصوديوم في الصيغة C1 بنسبة 94:6 سفترياكسون: $CaSO_4$ ، دُرست هذه الصيغة التي لم تحتوي على أي عامل رابط للتحقق من معدل التحرر والخواص الفيزيوكيميائية للحبيبات باستخدام كبريتات الكالسيوم فقط.

أما الصيغتين C2, C3 أُضيف العامل الرابط (HPMC 100k, HPMC 2600k) بنسبة 10%، فنسبة المساحيق HPMC: سفترياكسون: $CaSO_4$ 84:6:10 على التوالي. وُدرس استخدام البلمر نفسه لكن بنوعين مختلفين بالوزن الجزيئي وباللزوجة لمعرفة تأثير هذا الاختلاف على معدل التحرر وعلى الخواص الفيزيوكيميائية، ومُزج مع المساحيق السابقة كما ورد سابقاً.

أُضيف سفترياكسون الصوديوم في الصيغة C4 بنسبة 12% ليصبح المزيج HPMC100k: سفترياكسون: $CaSO_4$ 78:12:10 على التوالي كما يظهر الجدول (2).

جدول(2): محتويات الصيغ المحضرة للحصول على حبيبات سفترياكسون المحملة بكبريتات الكالسيوم

الصيغة	الصيغة	الصيغة	الصيغة	المواد المستخدمة
C4	C3	C2	C1	
12	6	6	6	سفترياكسون الصوديوم %
78	84	84	94	كبريتات الكالسيوم %
10	---	10	---	% HPMC 100k
---	10	---	---	% HPMC 2600k
52.8	60.1	54	58.9	الماء المضاف %

3-3-2- المسح الطيفي لسفترياكسون الصوديوم:

مُسح طيف السفترياكسون بواسطة جهاز الطيف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية Spectrometer UV/VIS Instruments (PG T80+) ضمن مجال من 200 إلى 400 نانومتر وذلك باستخدام دائرة الفوسفات pH=7.4 في تحضير محلول سفترياكسون الصوديوم للتأكد من قمة الامتصاص الأعظمي كما وردت ضمن المراجع (242 نانومتر) (16)(17).

ثم حُضرت ثلاث سلاسل عيارية من محلول سفترياكسون الصوديوم مع دائرة الفوسفات pH=7.4، وتُحقّق من خطيّة الطريقة المستخدمة لقياس تراكيز سفترياكسون الصوديوم المتحرّر من الحبيبات.

لتحضير السلسلة العيارية: أُذيب 10مغ من سفترياكسون الصوديوم في 5مل من الدائرة الفوسفاتية في بالون معايرة سعة 10 مل (1000مكغ/مل) ومُدّد حتى خط العلام مع المزج، ثم أخذ 1مل من المحلول السابق ومُدّد بالدائرة الفوسفاتية في بالون معايرة 10 مل حتى خط العلام (100مكغ/مل)، وبالتالي سُحبت أحجام مناسبة بالممصّ المعايير

دراسة تأثير إضافة بلمرات محبة للماء ومضاعفة حمل سفترياكسون الصوديوم في حبيبات كبريتات الكالسيوم **CaSO4 beads** على معدل التحرر وعلى الخواص الفيزيوكيميائية للحبيبات.

للوصول للتركيز (5،10،15،17،20) مكغ/مل، ثم قيست الامتصاصات بواسطة مقياس الطيف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية (PG T80+) Spectrometer UV/VIS Instruments عند طول موجة 240 نانومتر، أُعيدت التجربة ثلاث مرات وأخذت قيم الوسطي وحُسب الانحراف المعياري ($\pm SD$).

3-3-3- الفحوص الفيزيائية الكيميائية للحبيبات المحضرة:

ورد ذكر الحبيبات beads في دستور الأدوية الأمريكي، كأحدى أنواع الغرسات، وهي شكل صلب تشبه الأقراص، لذا طُبقت الفحوص على هذه الحبيبات كما تُطبق على الأقراص (18).

3-3-3-1- اختبار اختلاف الوزن (weight variation test):

وزنت 20 حبيبة انتُقيت عشوائياً من الصيغ المدروسة، باستخدام ميزان حسّاس بدقة تعادل 0.001 مغ، وحُسب الاختلاف عن الوزن الوسطي المقرر لكل صيغة، تمت مقارنته مع القيمة المقابلة دستورياً (يُسمح باختلاف في الوزن بانحراف نسبي $\pm 7.5\%$ عن الوزن الوسطي، في حال كان وزن القرص (130-324مغ) وفقاً لدستور الأدوية الأمريكي (18).

3-3-3-2- اختبار الهشاشة (Friability test):

قيست النسبة المئوية لهشاشة الحبيبات المحضرة باستخدام مقياس الهشاشة (ERWEKA TAR 20-GmbH) حيث طُبّق الاختبار على ما يقابل 6.5 غ من الحبيبات، وضعت داخل الجهاز، وشغل الجهاز 100 دورة بسرعة 25 دورة/د، وبعد إجراء الاختبار أخذت الحبيبات ومسح عنها الغبار ووزنت من جديد (هشاشة أقل من 1% تُعدّ مقبولة دستورياً) (18).

3-3-3-3 اختبار القساوة والقطر (Hardness and Diameter test):

فُحصت القساوة والقطر لعينات مؤلفة من 6 حبيبات من كل صيغة باستخدام مقياس القساوة والقطر (ERWEKA TBH 300 S).

3-3-3-4 اختبار معايرة المحتوى (Drug content):

أُجريت معايرة المادة الفعالة في مختلف صيغ الحبيبات المحضرة، حيث أخذت 10 حبيبات من كل صيغة وسُحقت، ثم أُخذ من المسحوق ما يقابل وزن حبيبة واحدة (240ملغ) لبالون عياري حجم 100مل وحُلت بدائرة فوسفاتية (pH=7.4) وبالإستعانة بالأموح فوق الصوتية وأُكمل الحجم حتى خط العلام، بعدها رُشح المحلول الناتج وأُخذ منه 1مل لبالون عياري 10مل وأُكمل الحجم حتى خط العلام باستخدام الدائرة الفوسفاتية (pH=7.4).

قيست كمية المادة الفعالة في المحلول النهائي بواسطة قياس امتصاص عينة منها باستخدام مقياس الطيف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية عند طول موجة 240 نانومتر أُعيدت العملية السابقة ثلاث مرات لكل صيغة (19).

3-3-3-4 اختبار التحرر (دراسة تحرر المادة الفعالة في الزجاج In vitro

(Elution test):

أُجري اختبار تحرر المادة الدوائية من الحبيبات لجميع الصيغ المدروسة بوضع حبيبة واحدة من كل صيغة في أوعية محكمة الإغلاق تحوي 10 مل من دائرة الفوسفات (pH=7.4) المحضر وفق دستور الأدوية الأمريكي، (18) أُستبدل الوسط الـ 10مل (دائرة الفوسفات ذات pH=7.4) بوسط محضّر حديثاً عند كل فاصل زمني، وقيس فيه كمية المادة الدوائية المتحررة، كما حُفظت الأوعية جميعها بدرجة حرارة 37[°] درجة مئوية في الفرن لمدة 4 أيام، رُشحت الشطّافة باستخدام مرشح ميكرونية (0.20 ميكرون)، ثم حُسبت كمية المادة الدوائية (سفترياكسون الصوديوم) المتحررة من كل صيغة بقياس امتصاصها باستخدام جهاز مقياس الطيف الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية (PG

دراسة تأثير إضافة بلمرات محبة للماء ومضاعفة حمل سفترياكسون الصوديوم في حبيبات كبريتات الكالسيوم **CaSO4 beads** على معدل التحرر وعلى الخواص الفيزيوكيميائية للحبيبات.

(Spectrometer UV/VIS Instruments)، عند طول موجة 240 نانومتر عند كل فاصل زمني (3،24،48،72،96 ساعة) كررت هذه العملية ثلاث مرات لكل صيغة محضرة (15).

3-3-5- دراسة أنماط حركية تحرر الدواء في الزجاج:

دُرست أنماط حرائك تحرر سفترياكسون الصوديوم من الحبيبات المحضرة باستخدام نماذج عدة للتحرر، حيث استُخدم برنامج مايكروسوفت إكسل (2010)، وحُسبت قيم معامل الارتباط (R^2) correlation coefficient، فكان النمط الأفضل هو الذي يملك قيمة معامل ارتباط أعلى من بقية الأنماط، وعليه حُلّت النتائج واختير نمط التحرر المناسب من الأنماط التالية (22):

- نمط التحرر من الرتبة صفر (Zero Order Model):

يعتبر التحرر من هذا النمط مثالياً لإعطاء تأثير مديد للدواء، يصف نظام الإيتاء الدوائي الذي يكون فيه معدل تحرر الدواء غير معتمد على تركيزه، ويعطى بالعلاقة:

$$Q_t = Q_0 + K_0 t$$

حيث Q_t النسبة المئوية التراكمية المتحررة من الدواء مقابل الزمن t ، Q_0 : كمية الدواء البدئية وغالباً $Q_0 = 0$ ، K_0 : ثابتة تحرر الرتبة صفر.

- نمط التحرر من الرتبة الأولى (First Order Model):

يصف نظام الإيتاء الدوائي الذي يكون فيه معدل تحرر الدواء معتمد على تركيزه، بحيث تتناقص فيها الكمية المتحررة من الدواء خلال واحدة الزمن، ويعطى بالعلاقة:

$$\log Q = \log Q_0 - k t / 2.303$$

حيث Q : النسبة المئوية التراكمية المتحررة من الدواء في اللحظة t ، Q_0 : النسبة المئوية البدئية المتحررة في الوسط، K : ثابتة تحرر الرتبة الأولى.

- نمط التحرر هيكسون-كروول (Hixson-Crowell Model):

يصف التحرر من النظم التي يحدث فيها تغير بمساحة سطح و قطر الأجزاء أو المضغوطات، و يتحرر الدواء بواسطة الإنتشار وتآكل البلمر، يعبر عن هذا النمط من التحرر بالعلاقة:

$$Q_0^{1/3} - Q_t^{1/3} = k t$$

حيث Q_0 : النسبة المئوية البدئية المتحررة من الدواء في اللحظة t ، Q_t : الكمية المتبقية من الدواء في الشكل الصيدلاني في اللحظة t .

- نمط التحرر هيغوتشي (Higuchi Model):

و يدل على أن تحرر الدواء يتم بعملية الإنتشار ويتبع قانون فيك (Fick's law)، ويعطى بالعلاقة:

$$Q = K_H t^{1/2}$$

حيث Q : النسبة المئوية التراكمية المتحررة من الدواء في اللحظة t ، K_H : ثابتة تحرر هيغوتشي.

- نمط التحرر كورس ماير - بيباس (Korsmeyer- Peppas Model) :

يعبر عن هذا النمط من التحرر بالعلاقة:

$$f_t = (Q_t/Q) = a. t^n$$

- حيث f_t : الجزء المتحرر من الدواء في اللحظة t ، a : ثابت حركية نظام بلمر/

دواء، ويعبر عن الخواص البنوية والهندسية لنظام إيتاء الدواء المستخدم، Q_t :

النسبة المئوية التراكمية المتحررة من الدواء في اللحظة t ، Q : كمية الدواء الكلية، n

: أس التحرر أو الإنتشار ويعبر عن الآلية التي يتحرر بها الدواء

• $n < 0.45$ فالتحرر يتبع قانون فيك الأول للإنتشار (Fickian diffusion)، أي

أن آلية الإنتشار هي العملية التي تضبط تحرر الأدوية عبر البلمر المستخدم.

دراسة تأثير إضافة بلمرات محبة للماء ومضاعفة حمل سفترياكسون الصوديوم في حبيبات كبريتات الكالسيوم **CaSO4 beads** على معدل التحرر وعلى الخواص الفيزيوكيميائية للحبيبات.

- $0.45 < n < 0.89$ فالتحرر شاذ ولا يتبع قانون فيك، أي يتم إيتاء الدواء بشكل مضبوط بواسطة آليتي الانتشار عبر البلمر وتآكل البلمر (diffusion and erosion).
- $n \geq 0.89$ فالتحرر يتبع قانون فيك الثاني للانتشار case II transport و Super case II transport، والذي يشير الى تآكل السلسلة البلمرية.

3-3-6- المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)

حصلنا على طيف المسح بالأشعة تحت الحمراء لكل من مسحوق سفترياكسون الصوديوم، ومساحيق السواغات المستخدمة (كبريتات الكالسيوم، HPMC) كل على حدة ومن ثم المزيج الفيزيائي لكل مادة دوائية مع السواغ المستخدم وذلك بنسب (1:1) دواء: سواغ)، وكان مجال المسح الطيفي (400-4000) سم⁻¹.

3-3-7- الدراسة الإحصائية لمقارنة منحنيات التحرر Statistical Study:

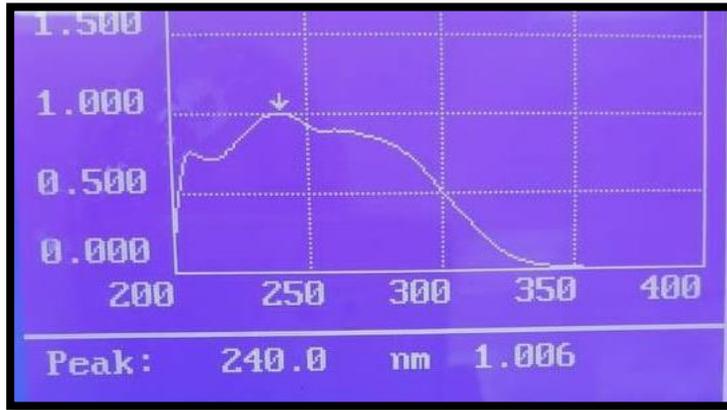
أجري تحليل البيانات إحصائياً باستخدام اختبار One-way ANOVA لتحليل بيانات النسب المئوية المتحررة من حبيبات سفترياكسون الصوديوم المحملة بكبريتات الكالسيوم من الصيغ المدروسة، عند كل نقطة زمنية باستخدام تحليل التباين وحيد الاتجاه One-way ANOVA، ومن ثم إجراء اختبار Least Significant Difference (LSD) وذلك لمقارنة منحنيات الانتشار للصيغ المحضرة، باستخدام برنامج SPSS 22 statistical software، واعتبرت القيمة $P < 0.05$ للدلالة على الفارق المعتمد به إحصائياً.

4- النتائج والمناقشة:

4-1- نتائج المسح الطيفي بالأشعة فوق البنفسجية:

مُسح طيف سفترياكسون الصُوديوم بمقياس الطيف الضوئي وحُدِّدت طول موجة الامتصاص الأعظمي، حيث ظهرت قمة امتصاص عظمى بمقياس طيف الأشعة فوق البنفسجية لمادة السفترياكسون في وسط الدائرة الفوسفاتية (pH=7.4) كما هو موضح بالشكل (1) عند طول موجة 240 نانومتر (وهي مماثلة لما ورد بالمراجع).

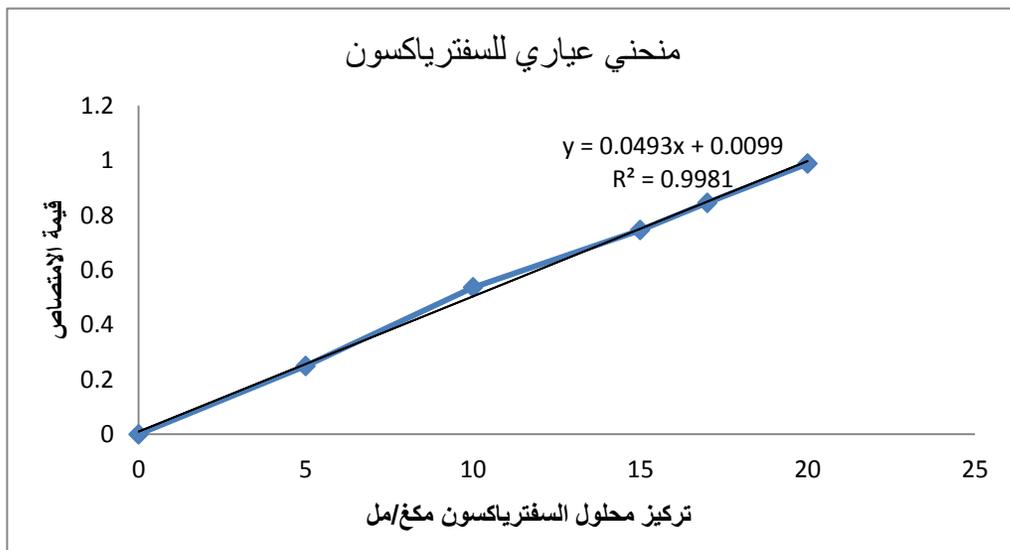
الشكل (1): طيف الأشعة فوق البنفسجية لسفترياكسون الصُوديوم في وسط الدائرة الفوسفاتية



(pH=7.4)

وللتأكد من خطية طريقة استخدام مقياس الأشعة فوق البنفسجية لقياس تركيز المادة الفعالة قيس امتصاص تراكيز متزايدة معلومة من سفترياكسون الصُوديوم في الدائرة الفوسفاتية pH=7.4، يظهر الجدول (3)، والشكل (2) النتائج، تؤكد هذه النتائج خطية هذه الطريقة في المقايسة، حيث كان معامل الارتباط $R^2 = 0.998$.

دراسة تأثير إضافة بلمرات محبة للماء ومضاعفة حمل سفترياكسون الصوديوم في حبيبات كبريتات الكالسيوم $CaSO_4$ beads على معدل التحرر وعلى الخواص الفيزيوكيميائية للحبيبات.



الشكل (2): منحني عياري لمادة السفترياكسون في وسط الدارئة الفوسفاتية (pH=7.4).

4-2- نتائج الفحوص الفيزيائية والكيميائية:

4-2-1- نتائج اختبار اختلاف الوزن (weight variation test):

حققت حبيبات السفترياكسون كافة شروط القبول الدستورية، حيث سُمح للأقراص التي وزنها بين 130-324 ملغ بنسبة انحراف $\pm 7.5\%$ فأظهرت جميع الصيغ المحضرة نتائج مقبولة حيث كانت جميع الأوزان ضمن نطاق الحدود الدستورية كما يُشير الجدول (4).

جدول (3): متوسط قيم الامتصاص الموافقة لقيم التراكيز المدروسة من مادة

السفترياكسون في وسط الدارئة الفوسفاتية (pH=7.4)، والانحراف المعياري ($SD \pm$)

باستخدام جهاز مقياس الطيف الضوئي.

الارتباط	معامل	معادلة الخط المستقيم	$SD \pm$	قيمة الامتصاص (Abs)	التركيز (مكغ/مل)
$R^2 =$		$y = 0.0493x$	0.000	0.000	0

0.9981	+0.0099	0.030	0.250	5
		0.010	0.536	10
		0.020	0.746	15
		0.020	0.845	17
		0.006	0.988	20

الجدول (4) نتائج الاختبارات الفيزيائية الميكانيكية لحبيبات السفترياسكون المحضرة، والانحراف المعياري ($SD \pm$).

القطر (مم) $SD \pm$	القساوة $SD \pm$ (كغ)	الهشاشة (%)	الوزن الوسطي (ملغ) $SD \pm$	محتوى الدواء الوسطي $SD \pm$ (%)	الصيغة
7.5±0.1	3±0.9	5.3	227±1.8	105±1	C1
7.4±0.5	4.6±1.5	0.2	240±1.7	90±1	C2
7.4±0.4	4.9±1.3	0.2	245±2	102±1.4	C3
7.4±0.5	6±1.8	0.4	239±1.6	96±1.7	C4

4-2-2- نتائج اختبار الهشاشة، واختبار القساوة والقطر:

يظهر الجدول(4)، أن جميع الصيغ أبدت قساوة جيدة تراوحت بين (3- 6)كغ، ومعظم الصيغ حققت المتطلبات الدستور لفحص الهشاشة (عدا الصيغة C1) حيث كانت $<1\%$.

أبدت الصيغة C1 قساوة منخفضة نسبياً مقارنةً بباقي الصيغ وكانت قيمة الهشاشة عالية خارج الحدود الدستورية المقبولة (5.3%)، يمكن أن يُعزى ذلك إلى عدم وجود عامل

دراسة تأثير إضافة بلمرات محبة للماء ومضاعفة حمل سفترياكسون الصوديوم في حبيبات كبريتات الكالسيوم **CaSO4 beads** على معدل التحرر وعلى الخواص الفيزيوكيميائية للحبيبات.

رابط فكريتات الكالسيوم كحامل للمادة الدوائية غير كاف لوحده لإعطاء مقاومة ميكانيكية كافية للحبيبات (20)، لذا استُخدم بلمر الـ HPMC (HPMC100k HPMC 2600k)، لتحسين الخواص الميكانيكية للحبيبات.

حققت الصيغ C2, C3, C4 قساوة جيدة، وهشاشة أفضل حيث وافقت القيم الدستورية $>1\%$ ، إضافة البلمر السابق _ رغم اختلاف وزنه الجزيئي _ بنسبة 10% أعطى قوة رابط جيدة حسّنت من الخواص الميكانيكية للحبيبات، كما تراوحت أقطار الحبيبات بين 7.4-7.5 ملم.

4-2-3- نتائج اختبار معايرة المحتوى (Drug content):

كما يبين الجدول (4) أن نسب المحتوى من المادة الفعّالة كانت ضمن الحدود الدستورية (85-115%) وفقاً لدستور الأدوية، حيث تراوحت ما بين (90-105)%.

4-3- نتائج اختبار تحرر المادة الفعّالة في الزجاج (الشطف) In vitro Elution test:

دُرست بيانات التحرر Elution test للحبيبات المحضرة في وسط الدائرة الفوسفاتية pH=7.4 بنقاط زمنية مختلفة لمدة 4 أيام، يظهر الجدول (5) والشكل (3) النسبة المئوية التراكمية المتحررة للسفترياكسون (Q%) للصيغ C1-C4.

- تحرر 17% من السفترياكسون (خلال أربعة أيام) من حبيبات الصيغة C1 التي لم تحتوي على أي عامل رابط، ويعود السبب بذلك لاحتمالية تشكيل معقد بين كبريتات الكالسيوم وسفترياكسون الصوديوم، إذ ترتبط أيونات الكالسيوم مع السفترياكسون وتترسب بشكل معقد لملح غير منحل، بالتالي يتحرر السفترياكسون ببطء، وذلك وفقاً لـ Peter Wahl وزملائه (15).

- حسّن إضافة بلمر الـ HPMC 100k في الصيغة C2 معدل التحرر فكانت النسبة المئوية التراكمية المتحررة لسفترياكسون الصوديوم من هذه الصيغة 32% أي الضعف عن الصيغة السابقة، وبفارق إحصائي يُعتد به ($P < 0.05$)، وذلك لأن الـ

HPMC بلمر محب للماء فيحسّن من تبلل المادة الدوائية (كبريتات الكالسيوم قليلة الانحلال بالماء)، كما أنه يزيد المسامية ويُسمح بتغلغل الوسط أكثر داخل السُّبحة لتصبح المادة الفعّالة داخل هذه الحبيبات على تماس أكثر مع الوسط، وبالتالي يحسّن من معدل التحرّر (21).

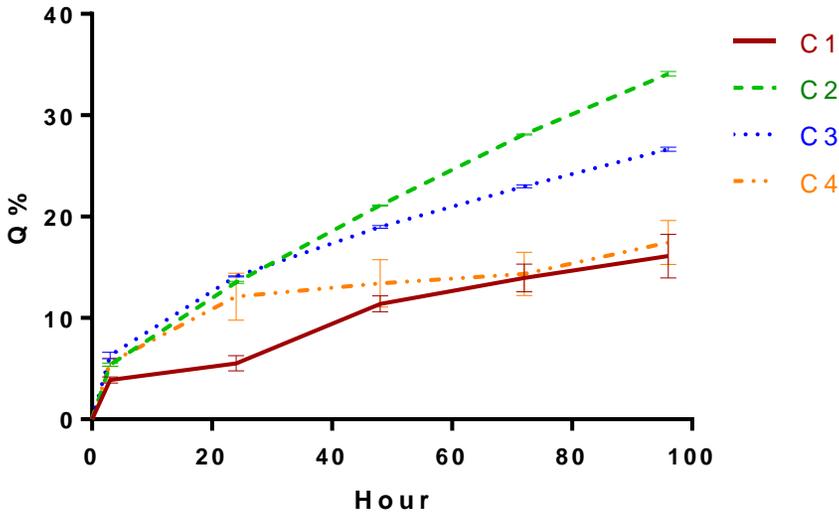
- كما ارتفع معدل تحرّر سفترياكسون الصُّوديوم أيضاً في الصيغة C3 التي أُضيف لها البلمر HPMC 2600k حيث أصبح 26% خلال 4 أيام، لكن لم يكن بفارق إحصائي يُعتد به ($P>0.05$)، وذلك بسبب ارتفاع لزوجة البلمر (HPMC 2600k) ذو لزوجة أعلى من (HPMC 100K) نتيجة ارتفاع وزنه الجزيئي، بالرغم من أنه منحل بالماء ويزيد المسامية ويسهل مرور الوسط السائل للسُّبحة أكثر إلا أنه مسؤول عن زيادة اللزوجة حول السُّبحة إذ أعاققت التحرّر، فكانت النسبة المتحرّرة من السفترياكسون بهذه الصيغة أقل من الصيغة C2.

- بما أنّ الصيغة C2 هي التي حققت أعلى معدّل بالتحرّر 32%، فصيغت حبيبات تحتوي على نفس مكونات الصيغة C2 لكن بمضاعفة تركيز السفترياكسون (12%)، كانت النسبة المئوية التراكمية المتحرّرة (17.3%)، فمعدل التحرّر انخفض مقارنة بالصيغة C2 وكان مشابهاً تقريباً للصيغة C1 (التي لم يُضاف لها أي عامل رابط يحسن من خواصها الميكانيكية أو يحسّن معدل التحرّر)، وهذا يتفق مع Virto وزملاؤه (21)، حيث لم تُلاحظ زيادة بالتحرّر حين ضاعفو كميّة الجنتاميسين بالحبيبات المحضرة، يمكن تفسير ذلك بأنه عند زيادة تركيز سفترياكسون الصُّوديوم حتى 12% لم تعد نسبة البلمر 10% كافية لتحسين معدل التحرّر، وبالتالي هنا يمكن أن نقترح صيغة جديدة تزيد فيها تركيز البلمر وتركيز سفترياكسون الصُّوديوم.

دراسة تأثير إضافة بلمرات محبة للماء ومضاعفة حمل سفترياكسون الصوديوم في حبيبات كبريتات الكالسيوم $CaSO_4$ beads على معدل التحرر وعلى الخواص الفيزيوكيميائية للحبيبات.

الجدول (5): النسبة المئوية التراكمية المتحررة لسفترياكسون الصوديوم من الصيغ (C4-C1).

نسبة سفترياكسون الصوديوم المتحررة %				الزمن
C4	C3	C2	C1	Hours
8.91	6.3	5.8	3.9	3
12.76	14.1	13.5	5.9	24
14.86	18.96	21.1	12.3	48
16.29	22.9	28	15.1	72
17.3	26.7	32	17.5	96



شكل (3) مخطط النسبة المئوية التراكمية المتحررة لسفترياكسون الصوديوم من الصيغ (C1-C4) في وسط الدائرة الفوسفاتية pH=7.4

4-4- نتائج دراسة حركية ونماذج التحرر:

يبين الجدول (6) نتائج حركية تحرر سفترياكسون الصوديوم من الصيغ (C1, C2, C3, C4):

- أظهرت الصيغتين C1، C2 نمط تحرر لسفترياكسون الصوديوم من الرتبة الأولى first order، حيث يعتمد معدل التحرر بهذا النمط على تركيز المادة الدوائية.
- وكان نمط تحرر السفترياكسون من الصيغة C3 وفق نمط Highochi، وهذا يدل على أن تحرر الدواء يتم بعملية الانتشار ويتبع قانون فيك للانتشار.
- أما الصيغة C4 فتدل على أن حركية تحرر الدواء تتبع نمط كورس ماير-بيباس، حيث أن آلية الانتشار هي العملية التي تضبط تحرر سفترياكسون عبر البلمر بما أن $1 < 0.45$.

الجدول (6) نتائج حركية تحرر سفترياكسون الصوديوم من الصيغ (C1, C2, C3, C4).

Peppas		Hicxon	Highochi	First	Zero	الصيغ
n	R ²					
0.44	0.894	0.969	0.942	0.971	0.967	C1
0.50	0.982	0.996	0.980	0.999	0.998	C2
0.41	0.998	0.974	0.999	0.977	0.965	C3
0.19	0.996	0.922	0.993	0.925	0.917	C4

دراسة تأثير إضافة بلمرات محبة للماء ومضاعفة حمل سفترياكسون الصوديوم في حبيبات كبريتات الكالسيوم $CaSO_4$ beads على معدل التحرر وعلى الخواص الفيزيوكيميائية للحبيبات.

4-5- نتائج المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء (FTIR) Fourier transform infrared spectroscopy:

تم الحصول على طيف الأشعة تحت الحمراء لسفترياكسون الصوديوم، والسواغات المضافة للصينج كلاً على حدة، ولمزائجهم الفيزيائية بنسب (1:1)، لمعرفة إذا حدث تداخل بين المواد الدوائية والسواغات المستخدمة.

يظهر الجدول (7) والشكل (4) أهم القمم الوصفية لمادة سفترياكسون الصوديوم كما ورد ذكره في الأدبيات (17)(23).

الجدول (7) قمم سفترياكسون الصوديوم الوصفية

العدد الموجي (سم ⁻¹)	المجموعة الوظيفية
3691	امتطاط مجموعة O-H
1737	امتطاط لمجموعة الكربونيل C=O
1398 /1364	امتطاط C-N
1600	امتطاط مجموعة الأמיד
1031	امتطاط C-O

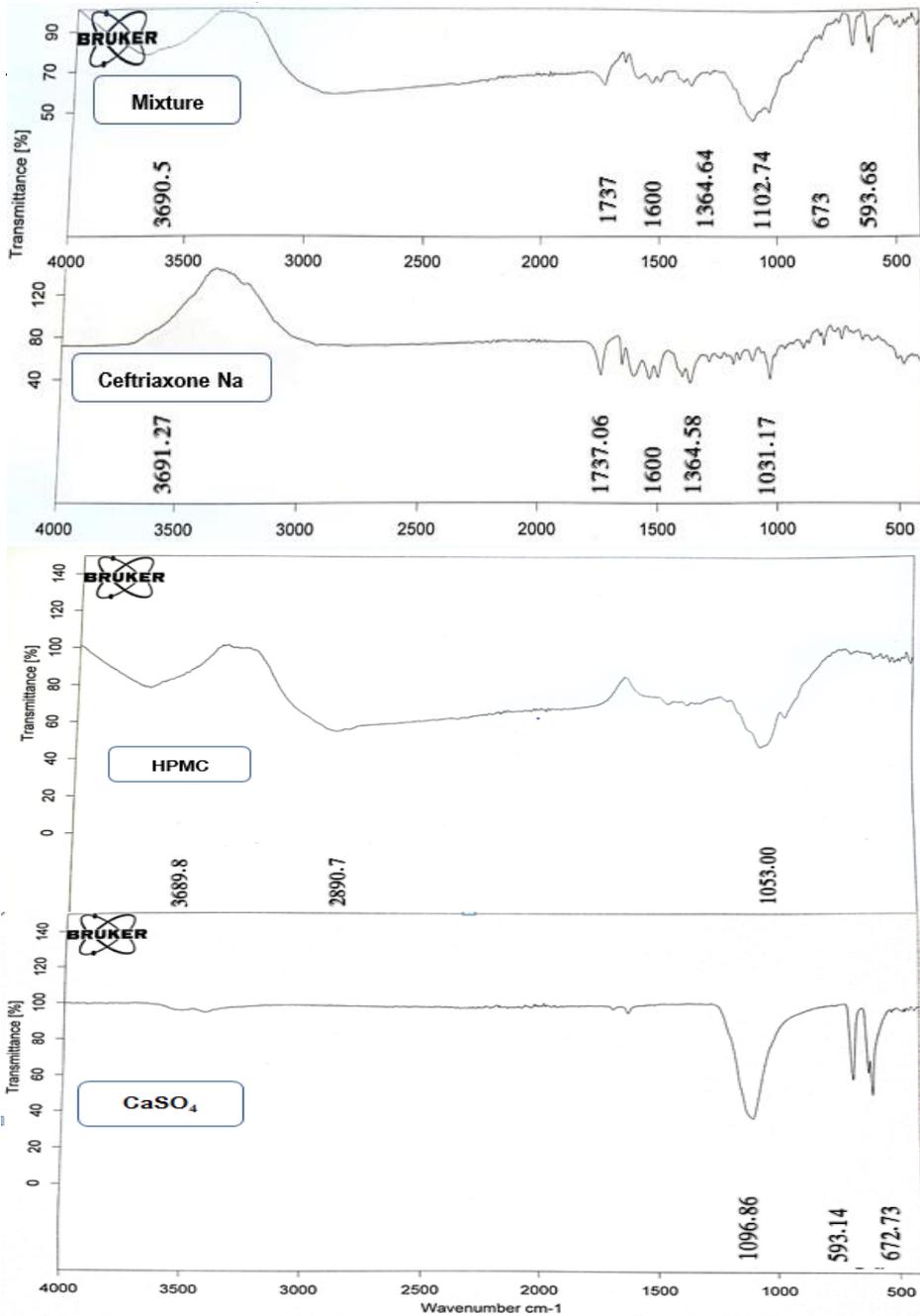
- يوضح الشكل (4) نتيجة المسح الطيفي بالأشعة تحت الحمراء لمادة كبريتات الكالسيوم $CaSO_4$ ، تشير عصابات الامتصاص عند 1096، وامتطاط القمتين 672-593 للكبريتات، كما يظهر في طيف الـ HPMC امتطاط الرابطة O-H عند القمة 3689، وامتطاط الرابطة C-O عند القمة 1053.

- يوضح الشكل (4)، الـ Mixture طيف الـ FTIR للمزيج الفيزيائي لسفترياكسون الصوديوم والـ HPMC، وكبريتات الكالسيوم بنسبة (1:1:1) التي حافظت على معظم القمم المميزة لسفترياكسون ولم تظهر قمم جديدة، لكن حدث اندماج لبعض

قم السواغات المضافة فمن المحتمل وجود تأثير بين السواغات (كبريتات الكالسيوم والـ HPMC) وسفترياكسون الصوديوم، ويؤكد ذلك اختبارات أخرى يُوصى بها كاختبار الـ DSC.

5- الاستنتاجات والتوصيات:

- ساهمت إضافة البلمر HPMC 100k بنسبة 10% بتحسّن تحرّر سفترياكسون الصوديوم 6% من حبيبات كبريتات الكالسيوم، وبتحسّن الخواص الميكانيكية للحبيبات.
- حافظت حبيبات كبريتات الكالسيوم التي ضُوعف فيها تركيز سفترياكسون الصوديوم 12% والحاوية على بلمر HPMC 100k 10% لكنها لم تحسّن من معدل التحرّر.
- نوصي بتحضير وتقييم صيغ أخرى لحبيبات كبريتات الكالسيوم يتم فيها مضاعفة حمل سفترياكسون الصوديوم من جهة وزيادة تراكيز البلمر المستخدم (HPMC 100k) من جهة أخرى للحصول على أفضل معدل تحرر ممكن.
- تحتاج نتائج المسح الطيفي للـ FTIR اختبارات أخرى كاختبار الـ DSC لإثبات حدوث أو عدم حدوث تداخل بين كبريتات الكالسيوم وبلمر الـ HPMC وسفترياكسون الصوديوم.



الشكل (4) طيف الأشعة تحت الحمراء (FTIR) لمساحيق : Ceftriaxone Na، HPMC، CaSO₄، والمزيج الفيزيائي Mixture بنسبة (1:1:1) لكل منهم.

6-المراجع References

1. Wu AM, Bisignano C, James SL, Abady GG, Abedi A, Abu-Gharbieh E, et al. Global, regional, and national burden of bone fractures in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. **Lancet Heal Longev.** 2021. vol:2. iss:9. pp:e580–e592.
2. Moehring HD, Gravel C, Chapman MW, Olson SA. Comparison of antibiotic beads and intravenous antibiotics in open fractures. **Clin Orthop Relat Res.** 2000. vol:372. pp:254–261.
3. Messner J, Papakostidis C, Giannoudis P V., Kanakaris NK. Duration of Administration of Antibiotic Agents for Open Fractures: Meta-Analysis of the Existing Evidence. **Surg Infect (Larchmt).** 2017. vol:18. iss:8. pp:854–867.
4. Zalavras CG. Prevention of Infection in Open Fractures. **Infect Dis Clin North Am.** 2017. vol:31. iss:2. pp:339–352.
5. Gogia J, Meehan J, Di Cesare P, Jamali A. Local Antibiotic Therapy in Osteomyelitis. **Semin Plast Surg.** 2009. vol:23. iss:02. pp:100–107.
6. Kluin OS, Van Der Mei HC, Busscher HJ, Neut D. Biodegradable vs non-biodegradable antibiotic delivery devices in the treatment of osteomyelitis. **Expert Opin Drug Deliv.** 2013. vol:10. iss:3. pp:341–351.

7. Zalavras CG, Patzakis MJ, Holtom P. Local Antibiotic Therapy in the Treatment of Open Fractures and Osteomyelitis. **Clin Orthop Relat Res.** 2004. vol:427. pp:86–93.
8. Moore K, Os RW Van, Dusane DH, Brooks JR, Delury C, Aiken SS, et al. Elution kinetics from antibiotic-loaded calcium sulfate beads, antibiotic-loaded polymethacrylate spacers, and a powdered antibiotic bolus for surgical site infections in a novel in vitro draining knee model. **Antibiotics.** 2021. vol:10. iss:3.
9. Carver DC, Kuehn SB, Weinlein JC. Role of Systemic and Local Antibiotics in the Treatment of Open Fractures. **Orthop Clin North Am.** 2017. vol:48. iss:2. pp:137–153.
10. Maale GE, Eager JJ, Mohammadi DK, Calderon FA. Elution Profiles of Synthetic CaSO4 Hemihydrate Beads Loaded with Vancomycin and Tobramycin. **Eur J Drug Metab Pharmacokinet.** 2020. vol:45. iss:4. pp:547–555.
11. Pförringer D, Obermeier A, Kiokekli M, Büchner H, Vogt S, Stemberger A, et al. Antimicrobial formulations of absorbable bone substitute materials as drug carriers based on calcium sulfate. **Antimicrob Agents Chemother.** 2016. vol:60. iss:7. pp:3897–3905.
12. Ene R, Nica M, Ene D, Cursaru A, Cirstoiu C. Review of Calcium–Sulphate–Based Ceramics and Synthetic Bone Substitutes Used for Antibiotic Delivery in PJI and

- Osteomyelitis Treatment. **EFORT Open Rev.** 2021. vol:6. iss:5. pp:297–304.
13. Lubis AMT, Tobing SDL, Siregar PU. The use of ceftriaxone impregnated beads in the management of chronic osteomyelitis. **Med J Indones.** 2005. vol:14. iss:3. pp:157–162.
 14. Alonge TO, Ifesanya AO, Okoje VN, Nottidge TE, Fashina NA. An evaluation of the shelf life of ceftriaxone–polymethylmethacrylate antibiotic beads. **Eur J Orthop Surg Traumatol.** 2009. vol:19. iss:8. pp:571–575.
 15. Wahl P, Rönn K, Bohner M, Decosterd LA, Meier C, Schläppi M, et al. In vitro study of new combinations for local antibiotic therapy with calcium sulphate – Near constant release of ceftriaxone offers new treatment options. **J Bone Jt Infect.** 2018. vol:3. iss:4. pp:212–221.
 16. Lennard M. Clarke’s Analysis of Drugs and Poisons. 3 rd. British Journal of Clinical Pharmacology. 2004. 99–99 p.
 17. M. Owens H, K. Dash A. Ceftriaxone Sodium: Comprehensive Profile. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. Academic Press Inc.; 2003. p. 21–57.
 18. Convention USP. The United States Pharmacopeia USP40–National Formulary35. USP40–NF35 ed. USP convention Inc; 2017. p. 3477,3478.
 19. COMMISSION BP. British Pharmacopoeia. Stationery Office

UK; 2004. p. 1079p.

20. Lewis KN, Thomas M V., Puleo DA. Mechanical and degradation behavior of polymer–calcium sulfate composites. **J Mater Sci Mater Med**. 2006. vol:17. iss:6. pp:531–537.
21. Virto M., Frutos P, Torrado S, Frutos G. Gentamicin release from modified acrylic bone cements with lactose and hydroxypropylmethylcellulose. **Biomaterials**. 2003. vol:24. iss:1. pp:79–87.
22. Dash S, Murthy PN, Nath L, Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. **Acta Pol Pharm**. vol:67. iss:3. pp:217–223.
23. Anum K, Naureen H, Masood–Ur–Rehman, Riaz T, Sarwar A, Ahsan A, et al. Development and characterization of ceftriaxone in–situ gel–forming biodegradable parenteral depot system. **Trop J Pharm Res**. 2022. vol:20. iss:4. pp:673–680.

تقييم عوامل الخطورة المرتبطة ببعض أمراض المناعة الذاتية

الدكتورة عبير سليم عساف*
جامعة تشرين - كلية التمريض

الملخص

تعتبر أمراض المناعة الذاتية من الأمراض المنتشرة والشائعة في الوقت الحالي، وهي تؤثر في وظيفة وأداء الجهاز المناعي، وسبب هذه الاضطرابات غير معلوم ولكن هناك العديد من العوامل المتهمه في حدوثها؛ مثل اضطرابات الأنماط الغذائية والعوامل الوراثية والتغيرات والتقلبات المناخية، والاضطرابات النفسية والاجتماعية. لذلك جاء البحث الوصفي الحالي لتقييم عوامل الخطورة المرتبطة ببعض أمراض المناعة الذاتية. تكونت عينة البحث من 50 مريض/ مريضة من المقبولين أو المراجعين لعيادات وأقسام مستشفى تشرين الجامعي والمشخص لهم أمراض (البهاق، أو التصلب اللويحي المتعدد، أو داء كرون)، و تم اختيارهم بطريقة العينة المتاحة، واستخدم استبيان لجمع البيانات صممه الباحثة لهذا الغرض، وأظهرت النتائج أن هناك الكثير من عوامل الخطورة التي يمكن التحكم بها مثل التدخين و النظام الغذائي غير الصحي والضغط النفسية. وأوصى البحث بضرورة تصميم برامج تنقيفية تتضمن أهم عوامل الخطر القابلة للتعديل والمرتبطة بنمط الحياة على أن يشارك فيها الأفراد الأكثر عرضة للإصابة بالمرض و إجراء حملات توعية مجتمعية حول الأمراض المرتبطة بتلوث البيئة للعمل على الحد من أخطارها ما أمكن.

* مدرس - قسم تمريض صحة المجتمع - كلية التمريض - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

البريد الإلكتروني: assafaber77@gmail.com

الكلمات المفتاحية: عوامل الخطورة، المناعة الذاتية.

Assessment of Risk Factors Associated with Some Autoimmune Diseases

Abstract

Autoimmune diseases are considered among the widespread and common diseases at the present time, and they affect the function and performance of the immune system. The cause of these disorders is unknown, but there are many factors accused of their occurrence; such as disorders of dietary patterns, genetic factors, climatic changes and fluctuations, and psychological and social disorders. Therefore, the current descriptive study came to assess the risk factors associated with some autoimmune diseases. The research sample consisted of 50 patients admitted or reviewed by the clinics and departments of Tishreen University Hospital and diagnosed with diseases (vitiligo, multiple sclerosis, or Crohn's disease), they were selected using the available sample method, a questionnaire was used to collect data designed by the researcher for this purpose, the results showed that there are many risk factors that can be controlled, such as smoking, unhealthy diet and psychological stress. The study recommended the need to design educational programs that include the most important modifiable risk factors related to lifestyle, with the participation of individuals most vulnerable to disease, and to conduct community awareness campaigns about diseases related to environmental pollution to work to reduce their risks as much as possible.

Key words: Risk Factors, Autoimmune Diseases.

1- المقدمة:

تحدث اضطرابات المناعة الذاتية نتيجة خلل في وظيفة الجهاز المناعي، مما يتسبب في مهاجمة الجهاز المناعي للجسم نفسه، حيث يحارب الجهاز المناعي أعضاء الجسم مثل البشرة في البهاق، والأعصاب في التصلب اللويحي المتعدد، والظهارة الهضمية في داء كرون، ويتعامل معها على أنها جسم غريب عليه أن يتصدى لها، ويطلق عليها ما يعرف بالأجسام المضادة التي تهاجم الخلايا السليمة، وغالباً ما تكون أسباب تلك الاضطرابات مجهولة [1].

وتؤكد جميع الدراسات والأبحاث على العلاقة الوثيقة بين نوعية الغذاء ونشوء المرض المناعي، والدليل على هذه العلاقة هو أن اتباع أنظمة غذائية معينة تخفف بشكل ملحوظ من أعراض هذه الأمراض، حيث تقوم هذه الأنظمة الغذائية على تجنب كل الأغذية التي تستثير جهاز المناعة وتدفعه إلى رد الفعل العنيف والعشوائي، لذلك فإن التخفيف من أعراض الأمراض المناعية غالباً ما يركز على نظام غذائي غني جداً بالمغذيات، والمعروف أن نقص مغذيات معينة في الجسم يلعب دوراً في نشوء المرض المناعي، فهذا النظام يمد الجسم بالمغذيات الضرورية لعمل جهاز المناعة أولاً وللمساعدة في إصلاح أثار التلف التي تصيب الأنسجة والخلايا ثانياً [2].

كما يلعب العامل الوراثي دوراً مهماً في ازدياد خطر الإصابة بأمراض المناعة الذاتية، مثل مرض الذئبة الحمامية والتصلب اللويحي المتعدد والبهاق وداء كرون والداء السكري، وغيرها من الأمراض المناعية، حيث لوحظ انتشار تلك الاضطرابات لدى مجموعات معينة من العائلات، مع تفاوت بنسب حدوثها بين الذكور والإناث أو من دونها، ولاتزال أسباب ارتفاع معدل هذه الأمراض لدى تلك العائلات وتفاوت نسب حدوثها تبعاً للجنس أو العرق مجهولة، غير أن البعض يربطها بتناول بعض الأدوية الشهيرة باستثارتها للمناعة بشكل غير مسبوق لدرجة يتعامل فيها الجهاز المناعي بطريقة تقلل من قدرته على التمييز بين الخلايا الطبيعية وغير الطبيعية في الجسم [3].

كما تؤدي البيئة بعناصرها المادية والنفسية والاجتماعية دوراً مهماً في تقويض عمل الجهاز المناعي وتفعيل بعض أمراض المناعة الذاتية، حيث ترتبط العديد من تلك الأمراض بحالة البيئة التي يعيش فيها الإنسان، وتشمل "البيئة" هنا جميع الأشياء التي

يأكلها الإنسان وبتنفسها، حيث أن التعرض لتلك الأشياء قد يترافق مع عدد من أمراض المناعة الذاتية مثل الربو وداء كرون والتصلب اللويحي المتعدد، التي تتحفز أيضاً في ظل الضغوط الاجتماعية والنفسية التي يعيشها الإنسان في المجتمعات العمرانية الحديثة [4].

وتوصي جميع الدراسات أيضاً بمعالجة وتدبير الشدة النفسية، إذ أنها شريكة رئيسية في حدوث العديد من الأمراض المناعية، وقد لا يتأثر جميع الأفراد المعرضين لخطر الأمراض المناعية بنفس مستوى الضغوط، ولكن زيادة الشدة النفسية بفعل مجموعة من العوامل الاجتماعية المحيطة مثل خسارة عزيز أو وظيفة أو عمل قد تزيد من خطر الإصابة بأمراض المناعة الذاتية وخاصة في حال توافر مجموعة من عوامل الخطر الأخرى، لذلك فإن معرفة هذه الشدة النفسية والإقرار بها وتدبيرها يمكن أن يكون تحدياً بحد ذاته ومن المهم تحديد الشدة وكيف تؤثر على صحة جهاز المناعة، ومن ثم تطوير أسلوب فعال للتعامل معها، للوقاية من خطر الإصابة بالأمراض المناعية [5].

من الأمراض المهمة في سياق المناعة الذاتية مرض التصلب اللويحي وهو مرض يصيب الدماغ والنخاع الشوكي بسبب تدمير الغشاء المياليني نتيجة الالتهاب، حيث يقدر عدد المصابين به بنحو 2.3 مليون شخص حول العالم، وهو يصيب النساء أكثر من الرجال بنسبة 3 إلى 1 [5]. وفي سوريا يعاني حوالي 2600 شخص من التصلب اللويحي وذلك حسب الرابطة السورية للعلوم العصبية [6].

ومن الأمراض المناعية الذاتية المنتشرة أيضاً داء كرون وهو مرض التهاب الأمعاء الذي يسبب التهاباً في الجهاز الهضمي، والذي يمكن أن يتضمن (أي الالتهاب) مناطق مختلفة من جهاز الهضم، و في إحصائية أجريت عام 2012 م أظهرت أن معدل انتشاره في أوروبا وأمريكا 200 مصاب لكل 100000 شخص [7].

بينت نتائج دراسة (Poorolajal et al, 2015) بعنوان التصلب اللويحي وعوامل الخطر المؤهبة في إيران، أن نسبة انتشار المرض أعلى لدى الإناث منه لدى الذكور، ولدى الأشخاص الأقل عمراً منه لدى الأشخاص الأكبر بالسن، بالإضافة إلى أن البدانة والسمنة قد تساهم في زيادة معدل الخطر، كما أشارت نتائج الدراسة إلى وجود ارتباط كبير بين حدوث مرض التصلب اللويحي المتعدد والرضاعة الطبيعية والتدخين،

وموسم الولادة فقد لوحظ أن الأشخاص المولودين في فصل الخريف أكثر عرضة لخطر الإصابة بالتصلب اللويحي، غير أن نتائج الدراسة حسب رأي الباحثين ما زالت بحاجة للمزيد من التوسع والتدقيق والمقارنة مع دراسات أخرى طويلة الأمد للتحقيق في التأثير الحقيقي لعوامل الخطر المحتملة في التصلب اللويحي [8].

كما يعتبر الربو من أمراض المناعة الذاتية و هو مرض جلدي يحدث بسبب فقدان لون الجلد الطبيعي وظهور بقع بيضاء اللون فيه، وقد يؤثر أيضاً في الشعر وداخل الفم، حيث تصل نسبة الإصابة الاجمالية به حول العالم إلى 1-2% من سكان العالم [9]. ولا يوجد إحصائية محلية رسمية له، وهو يؤثر في جميع أنواع البشرة؛ لكن قد يكون أكثر وضوحاً في ذوي البشرة الداكنة [10].

أجريت دراسة في مصر من قبل (Abdallah et al, 2020) بعنوان دراسة وبائية لمرض الربو في مستشفى دمنهور التعليمي، وتم خلال ستة أشهر فحص حوالي 10000 مريض راجعوا المستشفى في عيادة الأمراض الجلدية، حيث تم فحصهم واستقصاء العوامل المؤهبة لديهم للإصابة بالمرض، ومن بين 10000 مريض خضعوا للفحص أظهرت النتائج أن هناك 86 حالة بهاق بنسبة انتشار بلغت 0.86% وكان غالبيتهم من الإناث، من سكان الريف المصري، ومن أكثر الاضطرابات المناعية المرافقة انتشاراً لتلك الحالات كان اضطرابات الغدة الدرقية، وكان العامل الأهم الذي يزيد من حدة تفاقم المرض هو الإجهاد النفسي [11].

2- أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث:

تتجلى أهمية البحث الحالي والذي يسלט الضوء على أهم عوامل الخطر التي تسبب الأمراض المناعية وتساهم بشكل أو بآخر في تفاقم وتعجيل مضاعفاتها، ومن ملاحظة تلك العوامل نجد أن بعضها يمكن الوقاية منه لأنه يرتبط بعوامل محيطية مثل البيئة وتلوثها والتغذية ونوعيتها، وبعض تلك العوامل لا يمكن ضبطها أو التحكم بها مثل العمر والجنس والوراثة، وبذلك سوف يوفر هذا البحث البيانات والمعلومات حول أكثر عوامل الخطر انتشاراً في بلدنا، للعمل لاحقاً على رفع سوية الوعي حولها للوقاية منها ما أمكن، بالإضافة لندرة الدراسات حول هذا الموضوع في سورية.

هدف الدراسة:

تقييم عوامل الخطورة المرتبطة ببعض أمراض المناعة الذاتية.

3- مواد البحث وطرائقه:

بناء البحث : اعتمد البحث المنهج الوصفي.

العينة: تكونت عينة البحث من 50 مريض/ مريضة من المقبولين أو المراجعين لعيادات وأقسام مستشفى تشرين الجامعي والمشخص لهم أمراض (البهاق، أو التصلب اللويحي المتعدد، أو داء كرون)، و تم اختيارهم بطريقة العينة المتاحة.

أدوات البحث

تم تصميم استبيان (questionnaire) من قبل الباحثة بعد الاطلاع على الدراسات السابقة المرتبطة بالموضوع. وهو مقسم إلى جزأين كالآتي:

الجزء الأول: يتضمن المعلومات الشخصية للمرضى (الجنس، العمر، الحالة الاجتماعية، المستوى التعليمي، المهنة، مكان السكن، الدخل الشهري)

الجزء الثاني: يتضمن تقييماً لعوامل الخطورة المرتبطة ببعض الأمراض، وهو مكون من خمسة محاور رئيسية تشتمل على مجموعة من الأسئلة التي تقيم أهم عوامل الخطورة المرتبطة ببعض أمراض المناعة الذاتية، وهي على الشكل التالي:

المحور الأول: عوامل الخطورة المتعلقة بنمط الحياة قبل تشخيص المرض

المحور الثاني: عوامل الخطورة المتعلقة بالتاريخ الطبي قبل تشخيص المرض

المحور الثالث: عوامل الخطورة المتعلقة بالعوامل الغذائية قبل تشخيص المرض ، يجب عليها المريض بإجابة واحدة إما (يوميةً أو أسبوعياً أو شهرياً أو نادراً أو لا يتناوله أبداً)

المحور الرابع: عوامل الخطورة المتعلقة بالعوامل البيئية قبل تشخيص المرض يجب عليها المريض بإجابة واحدة إما (نعم أو لا)

المحور الخامس: عوامل الخطورة المتعلقة بالعوامل النفسية والاجتماعية قبل تشخيص المرض يجب عليها المريض بإجابة واحدة إما (نعم أو لا أو أحياناً)

يجيب المريض على أسئلة الاستبيان بوضع إشارة بالخانة التي تتفق وحالته، والجدول التالي يوضح تحديد نسبة انتشار عامل الخطورة بناء على النسبة المئوية لإجاباته:

درجة الخطورة	نسبة الاجابات الموافقة للخطر
منخفضة	>50%
متوسطة	50%-75%
عالية	<75%

الطرائق

1. تم الحصول على الموافقة الرسمية لإجراء البحث من كلية التمريض وإدارة مستشفى تشرين الجامعي.
2. تم تطوير أداة البحث بعد الرجوع للمراجع ذات الصلة، ومن ثم عرضها على 5 خبراء في كلية التمريض لتقييم مصداقية الأداة.
3. ومن ثم تم حساب ثبات الأداة باستخدام معامل ألفا كرومباخ وقد بلغ 0.88 وهي درجة ثبات عالية ومناسبة لإجراء البحث.
4. تم إجراء دراسة استطلاعية (pilot study) على 10% من حجم العينة (تم استبعادهم من العينة بسبب إجراء تعديلات على بنود الاستبيان) للتحقق من وضوح فقرات الاستبيان وشموليته وإمكانية تطبيق الدراسة، ثم إجراء التعديلات النهائية لتصبح استمارة جمع البيانات جاهزة. والتعديلات التي تم إجراؤها هي كالاتي: (تعديل في بنود محاور عوامل الخطر الغذائية و عوامل الخطر النفسية والاجتماعية والبيئية).
5. تم تحديد المرضى الذين يمكن تطبيق الدراسة عليهم والحصول على موافقتهم الشفهية وشرح هدف الدراسة والتأكيد لهم بأن المعلومات لغرض البحث العلمي فقط.
6. تم توزيع الاستبيان على المرضى الذين قاموا بالإجابة على عباراته، وقد استغرق ملئ الاستمارة 10-15د.
7. قامت الباحثة بتفريغ الاستمارات وإجراء التحليل الإحصائي وعرض النتائج ضمن جداول.

4- النتائج والمناقشة:

النتائج:

الجدول (1): التوزع التكراري لأفراد العينة تبعاً لبياناتهم الشخصية

النسبة المئوية %	عدد العينة=50 N	المتغير	
46	23	ذكور	الجنس
54	27	إناث	
18	9	>20	العمر بالسنوات
44	22	20-35	
18	9	36-50	
20	10	<50	
34	17	عازب/ة	الحالة الاجتماعية
40	20	متزوج/ة	
14	7	مطلق/ة	
12	6	أرمل/ة	
6	3	أمي/ة	المستوى التعليمي
8	4	ابتدائي	
6	3	إعدادي	
26	13	ثانوي	
54	27	جامعي	
42	21	الريف	مكان السكن
58	29	المدينة	
94	47	>100 ألف ليرة	الدخل الشهري
6	3	100 ألف-300 ألف	
46	23	لا يعمل	المهنة
4	2	طبيب	
10	5	مهندس	
6	3	مدرس	
24	12	موظف قطاع عام	
4	2	موظف قطاع خاص	
6	3	عامل بأجرة يومية	

يظهر الجدول (1) التوزع التكراري لأفراد العينة تبعاً لبياناتهم الشخصية، حيث يبين أن أكثر من نصف المرضى هم من الإناث وأن أقل من نصفهم ممن تتراوح

أعمارهم بين 20-35 سنة، وأن أكثر من ثلثهم متزوجين، وأن المستوى التعليمي لأكثر من نصفهم جامعي، كما يبين الجدول أن أكثر من نصف المرضى يسكنون في المدينة، والدخل الشهري لغالبيتهم أقل من 100 ألف، وأن أقل من نصفهم لا يعملون، وحوالي ربعهم يعملون في القطاع العام، ونسبة قليلة جداً منهم أطباء.

جدول (2) التوزيع التكراري لأفراد العينة تبعاً للتشخيص الطبي

%	N	المتغير الحيوي	
16	8	داء كرون	المرض
60	30	الربو	
24	12	التصلب اللويحي المتعدد	
42	21	>25 سنة	العمر عند تشخيص المرض
30	15	25-35 سنة	
28	14	<35 سنة	

يبين الجدول (2) التوزيع التكراري لأفراد العينة تبعاً لتشخيصهم الطبي. حيث يبين أن النسبة الأكبر (حوالي ثلثي المرضى) كانوا مصابين بالربو، وأن أكثر من ثلثهم أصيبوا بالمرض في عمر أقل من 25 سنة.

الجدول (3-1) توزيع المشاركين في الدراسة حسب نسب إجاباتهم على محور نمط الحياة قبل تشخيص المرض

%	N	العامل	
20	10	≥4 ساعات	عدد ساعات النوم يومياً
62	31	5-8 ساعات	
18	9	<8 ساعات	
24	12	وجبة واحدة	عدد الوجبات اليومية
48	24	وجبتان	
28	14	ثلاث وجبات	
18	9	دائماً	هل كنت تمارس الرياضة
44	22	لا	
38	19	أحياناً	
56	28	دائماً	هل كنت تدخن قبل تشخيص المرض
26	13	لا	
18	9	أحياناً	
32.4	12	20	عدد السجائر المدخنة يومياً
59.4	22	40	
8.2	3	60	

يوضح الجدول (3-1) توزع المشاركين في الدراسة حسب نسب إجاباتهم على محور نمط الحياة قبل ظهور الأعراض وتشخيص المرض. حيث يبين أن حوالي ثلثي المرضى كان عدد ساعات نومهم 5-8 ساعات، وعدد الوجبات المتناولة يومياً وجبتان لدى أقل من نصفهم، وأن أقل من نصفهم أيضاً لم يكونوا يمارسون الرياضة، وأكثر من نصفهم كانوا يدخنون دائماً حيث أن حوالي ثلثيهم كانوا يدخنون 40 سيجارة يومياً.

الجدول (3-2): توزع المشاركين في الدراسة حسب نسب إجاباتهم على محور نمط

الحياة قبل تشخيص المرض

%	N	العامل	
28	14	دائماً	هل كنت تشرب الكحول
44	22	لا	
28	14	أحياناً	
24	12	>2 ساعة	عدد ساعات استخدام الهاتف المحمول
56	28	2-6 ساعات	
20	10	<6 ساعات	
62	31	دائماً	هل كنت تضع الهاتف المحمول قريبك أثناء النوم
8	4	لا	
30	15	أحياناً	
30	15	دائماً	هل كنت تتعرض لأشعة الشمس بكثرة
42	21	لا	
28	14	أحياناً	
26	13	>2 ساعة	عدد ساعات التعرض للشمس
44	22	2-6 ساعات	
30	15	<6 ساعات	

يظهر الجدول (3-2) توزع المشاركين في الدراسة حسب نسب إجاباتهم على محور نمط الحياة قبل ظهور الأعراض وتشخيص المرض. حيث يبين أن أقل من نصف المرضى لم يكونوا يتناولون الكحول قبل تشخيص المرض، وكان عدد ساعات استخدام الهاتف المحمول لدى أكثر من نصفهم يتراوح بين 2-6 ساعات يومياً، وكان حوالي ثلثيهم يضعون الهاتف المحمول بالقرب منهم أثناء النوم، كما يظهر الجدول أيضاً أن أكثر من ثلث المرضى لم يكونوا يتعرضون لأشعة الشمس بكثرة، وقد كان عدد ساعات التعرض من 2-6 ساعات لدى أكثر من ثلثيهم.

الجدول (4): توزع المشاركين في الدراسة حسب نسب إجاباتهم على محور عوامل الخطورة المتعلقة بالعوامل الغذائية قبل تشخيص المرض

عدد مرات تناول										الغذاء
لا أتناوله		نادراً		شهرياً		أسبوعياً		يوميّاً		
%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	
8	4	12	6	46	23	24	12	10	5	سمك
0	0	16	8	10	5	26	13	48	24	زيت زيتون
0	0	4	2	12	6	28	14	56	28	زيت عباد الشمس
6	3	8	4	12	6	26	13	48	24	زيت الذرة
0	0	2	1	30	15	44	22	24	12	اللحوم الحمراء
0	0	6	3	0	0	20	10	74	37	اللحوم البيضاء
4	2	8	4	8	4	18	9	62	31	الدهون والسمنة النباتية المهدرجة
26	13	8	4	8	4	34	17	24	12	السمن الحيواني البلدي
16	8	20	10	30	15	24	12	10	5	كبد البقر
2	1	10	5	10	5	50	25	28	14	البقوليات بأنواعها
0	0	8	4	34	17	34	17	24	12	الخضار (طازجة أو مطبوخة)
4	2	6	3	6	3	46	23	38	19	الفواكه
6	3	0	.	38	19	34	17	22	11	الشوكولا السوداء
4	2	0	0	64	32	14	7	18	9	الفطر
6	3	4	2	40	20	12	6	38	19	الحليب البقري
0	0	2	1	30	15	44	22	24	12	منتجات القمح (عدا الخبز) (معكرونة، كيك بسكويت....)
0	0	6	3	12	6	20	10	62	31	الوجبات السريعة
%4.8		%7.05		%20.5		%29.3		%33.9		المتوسط الحسابي للنسب المئوية

يظهر الجدول (4) توزع المشاركين في الدراسة حسب نسب إجاباتهم على محور عوامل الخطورة المتعلقة بالعوامل الغذائية /قبل تشخيص المرض. حيث يبين الجدول أن ثلاثة أرباع المرضى كانوا يتناولون اللحوم البيضاء يوميّاً، و حوالي ثلثيهم كانوا يتناولون الدهون والسمنة النباتية المهدرجة أيضاً يوميّاً، وأيضاً حوالي ثلثيهم كانوا يتناولون الفطر شهريّاً، ويتناولون وجبات سريعة يوميّاً، ونصفهم تماماً كانوا يتناولون

البقوليات بأنواعها أسبوعياً، كما يبين الجدول أن أقل من نصف المرضى كانوا يتناولون السمك شهرياً، ويتناولون زيت الذرة يومياً، وأكثر من ثلثهم كانوا يتناولون اللحوم الحمراء أسبوعياً، وأقل من نصفهم كانوا يتناولون منتجات القمح أسبوعياً، في حين أن ثلثهم تقريباً كانوا يتناولون الوجبات السريعة يومياً.

الجدول (5): توزع المشاركين في الدراسة حسب نسب إجاباتهم على محور عوامل

الخطورة المتعلقة بالعوامل البيئية قبل تشخيص المرض

لا		نعم		العامل البيئي
%	N	%	N	
90	45	10	5	هل يوجد مصنع بالقرب منك؟
76	38	24	12	هل يوجد مكب نفايات بالقرب منك؟
62	31	38	19	هل يوجد برج اتصالات بالقرب منك
72	36	28	14	هل تتعامل مع الأشعة في عملك
56	28	44	22	هل تتعامل مع المواد الكيميائية
72	36	28	14	هل تحرص على التعرض للشمس يومياً للحصول على فيتامين D
%71.3		%28.7		المتوسط الحسابي للنسب المنوية

يظهر الجدول (5) توزع المشاركين في الدراسة حسب نسب إجاباتهم على محور عوامل الخطورة المتعلقة بالعوامل البيئية / قبل تشخيص المرض. حيث يبين أن حوالي ربع المرضى (24%) كانوا يتواجدون بالقرب من مكب للنفايات، وحوالي خمسي المرضى (38%) كانوا يسكنون بالقرب من برج اتصالات، وأكثر من خمسيهم (44%) كانوا يتعاملون مع المواد الكيماوية، كما يظهر الجدول أن حوالي ثلاثة أرباع المرضى (72%) كانوا لا يحرصون على التعرض للشمس يومياً للحصول على فيتامين D.

الجدول (6-1): توزع المشاركين في الدراسة حسب نسب إجاباتهم على محور

عوامل الخطورة المتعلقة بالعوامل النفسية والاجتماعية قبل تشخيص المرض

أحياناً		لا		دائماً		العامل المؤهب
%	N	%	N	%	N	
4	2	14	7	82	41	هل كنت تتعرض للضغوط النفسية في حياتك؟
38	19	28	14	34	17	هل كان لديك مشاكل عائلية؟
38	19	22	11	40	20	هل كنت تتعرض لضائقات مادية؟
%36.6		%21.2		%52		المتوسط الحسابي للنسب المنوية

يظهر الجدول (6-1) توزع المشاركين في الدراسة حسب نسب إجاباتهم على محور عوامل الخطورة المتعلقة بالعوامل النفسية والاجتماعية /قبل تشخيص المرض. حيث يبين أن معظم المرضى (82%) كانوا يتعرضون بشكل دائم للضغوط النفسية، وأكثر من ثلثهم (34%) كانت لديهم مشاكل عائلية مستمرة، وخمسيهم كانوا يعانون بشكل دائم من ضائقات مادية.

الجدول (6-2): توزع المشاركين في الدراسة حسب نسب إجاباتهم على محور عوامل الخطورة المتعلقة بالعوامل النفسية قبل تشخيص المرض

لا		نعم		العامل المؤهب
%	N	%	N	
24	12	76	38	هل تعرضت لصدمة نفسية وأصبت بعدها بالمرض؟
38	19	62	31	هل فقدت عزيزاً وأصبت بعدها بالمرض؟
40	20	60	30	هل فقدت عملك وأصبت بعدها بالمرض؟
%34		%66		المتوسط الحسابي للنسب المنوية

يظهر الجدول (6-2) توزع المشاركين في الدراسة حسب نسب إجاباتهم على محور عوامل الخطورة المتعلقة بالعامل النفسية والاجتماعية /قبل تشخيص المرض. حيث يبين أن أكثر من ثلاثة ارباع المرضى قد تعرضوا لصدمة نفسية وأصيبوا بعدها بالمرض، وأن حوالي ثلثيهم فقدوا عزيزاً وأصيبوا بعدها بالمرض، وحوالي ثلثيهم أيضاً فقدوا عملهم ثم أصيبوا بعدها بالمرض.

المناقشة:

أظهرت نتائج البحث الحالي فيما يتعلق بعوامل الخطورة المتعلقة بنمط الحياة، أن حوالي ثلثي المرضى كانوا ينامون من 5-8 ساعات يومياً، ونصفهم كانوا يتناولون وجبتين من الطعام يومياً، كما كان نصفهم تقريباً لا يمارسون الرياضة، و أكثر من نصفهم كانوا يدخنون دائماً قبل تشخيص المرض، وحوالي نصفهم لم يكونوا يشربون الكحول قبل تشخيص مرضهم، وأكثر من نصفهم كانوا يستخدمون الهاتف المحمول من 2-6 ساعات يومياً، أكثر من ثلثيهم كانوا يضعونه بقرتهم أثناء النوم، كما بينت أن نصفهم تقريباً كانوا يتعرضون لأشعة الشمس لمدة 2-6 ساعات يومياً. اتفقت هذه النتائج مع نتائج دراسة فرنسية قام بها (Carbonnel et al, 2009) بهدف تقييم

عوامل الخطر البيئية لداء كرون والتهاب القولون التقرحي في فرنسا، حيث بينت نتائج تلك الدراسة أن لدى ثلثي المرضى مستوى جيد من نمط وعدد ساعات النوم يومياً، كما كان 53% من المشاركين من المدخنين سابقاً وحالياً أيضاً، كما كان ثلثيهم يتعرضون لأشعة الشمس لمدة تتجاوز الـ 4 ساعات يومياً [12]. على خلاف ذلك فقد جاءت النتائج الحالية منسجمة في جوانب ومختلفة في جوانب أخرى مع نتائج دراسة برازيلية قامت بها (Katia et al, 2009) لتقييم عوامل الخطر المتوقعة للإصابة بالتصلب اللويحي المتعدد في البرازيل، حيث أظهرت نتائج تلك الدراسة أن الغالبية العظمى من المشاركين في الدراسة كان معدل نومهم يومياً لا يتجاوز الـ 5 ساعات في معظم الأحيان، وكانت وجباتهم اليومية قليلة من حيث الكم والتكرار، كما كان غالبيتهم لا يمارسون التمارين الرياضية، وقد كان أكثر من ثلثهم ممن يتناولون الكحول يومياً ونصفهم بشكل أسبوعي، ومعظمهم كانوا يستخدمون الهاتف المحمول لساعات طويلة خلال اليوم ليلاً ونهاراً، كما بينت نتائج تلك الدراسة أن معظم المشاركين لم يكن تعرضهم لأشعة الشمس يومياً بالحد المطلوب [13]. يعزى هذا الاختلاف إلى التباين في الظروف البيئية والاجتماعية بين مجتمعي الدراستين، حيث يتسم المجتمع الغربي بأنه متسارع فيه الكثير من الضغط والعمل، بالإضافة إلى عاداتهم الاجتماعية التي تسود فيها عادة شرب الكحول نتيجة قلة ثمنه وسهولة الحصول عليه.

وسلّطت نتائج الدراسة الحالية الضوء على محور عوامل الخطورة المتعلقة بالعوامل الغذائية، حيث أن حوالي نصف المشاركين كانوا يتناولون السمك والفطر شهرياً، وهذا يؤكد لنا أهمية الفيتامين د في منع تطور الأمراض المناعية حيث ثبت أن الأشخاص المصابين بمرض هاشيموتو لديهم مستويات أقل بكثير من هذا الفيتامين مقارنةً بعامّة الناس، علاوة على ذلك تربط الدراسات بين انخفاض مستويات فيتامين (د) وشدة مرض هاشيموتو [8]. كما بينت نتائج الدراسة الحالية أن حوالي نصف المشاركين كانوا يتناولون اللحوم الحمراء والبقوليات بأنواعها والفواكه ومنتجات القمح أسبوعياً، كما بينت أن أكثر من نصفهم كانوا يتناولون زيت عباد الشمس يومياً، وأكثر من ثلثهم يتناولون الدهون والسمنة النباتية المهدرجة والوجبات السريعة يومياً. اتفقت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة إيرانية قام بها (Poorolajal et al, 2015) بهدف تقييم عوامل الخطر

المؤهبة للإصابة بالتصلب اللويحي، حيث بينت نتائج تلك الدراسة، أن حوالي نصف المشاركين كانوا يتناولون السمك بشكل شهري، واللحوم الحمراء والبيضاء والخضروات بأنواعها بشكل يومي إلى أسبوعي، كما بينت أن أكثر من 57% منهم كانوا يتناولون زيت عباد الشمس بشكل يومي، وقد كان 45% منهم يتناولون الوجبات السريعة الغنية بالزيوت والسمن والأملاح بشكل يومي [14]. هذه النتائج منطقية لأنه على بروتوكول المناعة الذاتية تم تصميم النظام الغذائي للأشخاص الذين يعانون من أمراض المناعة الذاتية، ويزيل الأطعمة التي يحتمل أن تكون ضارة مثل الحبوب ومنتجات الألبان والبقوليات والسكر المضاف والقهوة والبقوليات والبيض والكحول والمكسرات والبذور والسكريات المكررة والزيوت والمضافات الغذائية، ففي دراسة استمرت 10 أسابيع على 16 امرأة مصابة بمرض هاشيموتو، أدى النظام الغذائي إلى تحسينات كبيرة في جودة درجات الحياة وخفض بشكل ملحوظ مستويات بروتين سي التفاعلي [8].

كما أوضحت الدراسة الحالية في محور عوامل الخطورة المتعلقة بالعوامل البيئية؛ أن نسبة قليلة منهم كانوا يتواجدون بالقرب من مصنع، وربعهم لديهم مكب نفايات بالقرب منهم، ويتعاملون مع الأشعة والمواد الكيميائية في عملهم، و حوالي خمسيهم كانوا يسكنون بالقرب من برج اتصالات. اتفقت هذه النتيجة مع نتائج دراسة أجريت في أثيوبيا من قبل (Ashebir et al, 2018) بهدف تقييم انتشار البهاق وعوامل الخطر المصاحبة له لدى المرضى البالغين المراجعين لمستشفى (Ayder) التعليمي، فبينت نتائج تلك الدراسة أن 15% من المشاركين يسكنون بالقرب من مصنع، و 28% منهم يقطنون بالقرب من مكب نفايات بالقرب منهم، كما أن نسبة 29% منهم يتعرضون لأنواع مختلفة من الأشعة خلال عملهم، و 38% منهم أقيم بالقرب من مكان سكنهم برج اتصالات [15]. على الخلاف من ذلك فإن النتيجة الحالية لم تتفق مع نتائج دراسة (Mahajan et al, 2019) لتقييم الملف الوبائي للمرضى المصابين بالبهاق وهي دراسة بأثر رجعي من مركز الرعاية الثالثية شمال الهند، حيث بينت تلك الدراسة أن 88% من المرضى كانوا يسكنون قريباً من المصانع والمعامل التي يعملون فيها، و 75% منهم يوجد بالقرب منهم مكبات صغيرة للنفايات، ومعظم المشاركين يعملون في مجالات مهنية تصدر الكثير من الأشعة المؤذية [16]. يعزى هذا الاختلاف إلى أن

الهند تتميز بكثافة سكانية عالية في مدنها، وتترافق هذه الكثافة مع ازدياد في بناء المصانع والمعامل والوحدات السكنية التابعة لها التي تسهل عمل أفرادها، وقد يكون معظم هذه المعامل يصدر أشكالاً مختلفة من الإشعاعات الضارة.

وبينت الدراسة أيضاً في محور عوامل الخطورة المتعلقة بالعوامل النفسية والاجتماعية؛ أن معظم المشاركين كانوا يتعرضون دائماً للضغوط النفسية في حياتهم، وأن ثلثهم فقدوا عزيزاً فأصيبوا بعدها بالمرض، وكان لديهم مشاكل عائلية، وأقل من نصفهم كانوا يتعرضون دائماً لضغوط مادية. اتفقت هذه النتيجة مع نتائج الدراسة الأثيوبية التي أجريت من قبل (Ashebir et al, 2018) ، والتي بينت أن 82% من المرضى المشاركين بالدراسة أكدوا أنهم كانوا يتعرضون للضغوط النفسية والاجتماعية بشكل دائم ويومي، وأن معظمهم أصيبوا بالمرض بعد سماعهم خبر فقدان عزيز عليهم كأب أو أم أو أخ، كما أن 78% منهم كانوا يعانون من مشاكل عائلية ومادية [15]. على العكس من ذلك لم تتفق نتيجة الدراسة الحالية مع نتائج دراسة مصرية أجريت من قبل (Abdallah et al, 2020) بعنوان دراسة وبائية لمرض البهاق في مستشفى دمنهور التعليمي في مصر، حيث بينت نتائج تلك الدراسة أن القليل من المشاركين كانوا يتعرضون للضغوط الحياتية النفسية، وأن نسبة قليلة منهم 12% أصيبوا بالمرض بعد سماعهم أخبار سيئة، غير أن نسبة كبيرة 92% منهم كانوا يعانون من مشاكل مادية [17]. يعزى ذلك إلى أن معظم المرضى الذين شملتهم الدراسة المصرية هم من سكان الأرياف، حيث يعتبر سكان الريف أقل تعرضاً للضغوط الحياتية من سكان المدينة، بالإضافة إلى أنهم ونتيجة قلة العمل لديهم فغالباً ما يعانون من ضيق الأحوال المادية.

5- الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات

يمكن أن نستنتج من هذا البحث ما يلي:

1. أكثر من نصف المرضى كانوا يدخنون قبل تشخيص المرض لهم
2. حوالي ربع المرضى كانت ساعات نومهم أقل من 4 ساعات قبل تشخيص المرض لهم

3. حوالي ثلثي المرضى كانوا يضعون دائماً هواتفهم الخلوية بالقرب منهم أثناء النوم
4. حوالي نصف المرضى كانوا يتعاملون مع المواد الكيميائية
5. معظم المرضى كانوا يتعرضون بشكل دائم للضغوط النفسية
6. ثلثي المرضى فقدوا عزيزاً وأصيبوا بعدها بالمرض.

التوصيات

1. إجراء المزيد من الدراسات المشابهة للتعمق أكثر في عوامل الخطر المؤهبة للإصابة لتشمل شريحة أوسع من السكان.
2. تصميم برامج تثقيفية تتضمن أهم عوامل الخطر القابلة للتعديل والمرتبطة بنمط الحياة على أن يشارك فيها الأفراد الأكثر عرضة للإصابة بالمرض.
3. تعزيز دور كلية التمريض من خلال العمل على ربطها بقطاعات المجتمع المختلفة عن طريق ورشات عمل وندوات تثقيفية تساهم في زيادة معرفة افراد المجتمع في مجال الصحة العامة.
4. تعزيز دور الإعلام في نشر الوعي الصحي حول أنماط التغذية الصحية، وأنماط الحياة التي تزيد من جودة الحياة بشكل إيجابي كالتشجيع على ممارسة الرياضة.
5. إجراء حملات توعية مجتمعية حول الأمراض المرتبطة بتلوث البيئة، للعمل على الحد من أخطارها ما أمكن.

6- المراجع:

- 1- National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 2010- **Understanding the Immune System: How It Works**. Revised on 15/4/2021. Available at: http://www.imgt.org/IMGTEducation/Tutorials/ImmuneSystem/UK/the_immune_system.pdf. Reviewed on 13/6/2020.
- 2- ROOK, A; RAISON, L. 2013- immunoregulation, stress resilience and processed food antigens. **Evol Med Public Health**, Vol.1, 46–64.
- 3- PATRICIA, F. 2017- The Basics of Immunology: An Introductory Unit for High School Junior and Senior Students. **BMCJ**, Vol.5, N^o.8, 3-13
- 4- EIGENMANN, P; SICHERER, SH; BORKOWSKI, TA; COHEN, BA; SAMPSON, A. 1998- Prevalence of IgM-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. **Pediatr J**, Vol.101, N^o3, 1-8.
- 5- ALADELI, M. 2014- **Immune diseases, the immune system and its diseases in a simplified way**. Hamad Medical Corporation, Doha. Qatar .
- 6- SYRIAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL DISEASES. 2019- **The First Syrian International Scientific Conference for Multiple Sclerosis**. syrian association of neurological diseases. Revised on 23/4/2021. Available at: [/http://www.ssnsy.org/association-news](http://www.ssnsy.org/association-news).
- 7- KELVIN, T; WILLIAM, J; WILLIAM, S; ALAN, R; EDWARD, V. 2010- Risk Factors Associated With Progression to Intestinal Complications of Crohn’s Disease in a Population-Based Cohort. **Gastroenterology**, Vol.4, No.139, 1147- 86.
- 8- POOROLAJAL J, MAZDEH M & SAATCHI M. 2015- Multiple Sclerosis Associated Risk Factors: A Case-Control Study. **Iran J Public Health**; Vol.44, No 11,1498-505.
- 9- ZHANG, Y; CAI, Y; SHI, M; JIANG, S; SHAOSHAN, C; HONG-DUO, C. *The Prevalence of Vitiligo: A Meta-Analysis*. PLOS ONE, Vol.10, No.37, 2016, 1-17.
- 10- MINO, E; KELBORE, G. 2018- Prevalence of Vitiligo and Associated Factors Among Adult Patients Attending Ayder Referral Teaching Hospital Dermatology Clinic in Mekelle Town, Tigray

- Region-Northern Ethiopia. **Journal of Health, Medicine and Nursing**, Vol.52, 69- 70.
- 11- ABDALLAH, Y; HUSSEIN, O; ABDELMAGID, A. 2020- Epidemiological Study of Vitiligo in Damanhour Teaching Hospital. **Benha Medical Journal**; 37(9): 297-305.
- 12- CARBONNEL F, JANTCHOU P & MONNET E. 2009. Environmental risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis: an update Place des facteurs environnementaux dans la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales. **Gastroentérologie Clinique et Biologique**; 33(3):145-157.
- 13- KÁTIA, S; REGINA, M; PAPAIS, A; OSCAR, F; HÉLCIO, A; LUIZ, S. 2009- Potential Risk Factors for Multiple Sclerosis in Rio de Janeiro. **Arq Neuropsiquiatr**; Vol.67, No.2, 229-35.
- 14- ASHEBIR, M; ABRAHAM, K. 2018- Prevalence of Vitiligo and Associated Factors Among Adult Patients Attending Ayder Referral Teaching Hospital Dermatology Clinic in Mekelle Town, Tigray Region-Northern Ethiopia. **Journal of Health, Medicine and Nursing**, Vol.52, No3, 69-80.
- 15- MAHAJAN, V; VASHIST, S; SINGH, K. 2019- Clinico-Epidemiological Profile of Patients with Vitiligo: A Retrospective Study from a Tertiary Care Center of North India. **Indian Dermatology Online Journal**, Vol.8, No.9, 38-45.
- 16- ABDALLAH, Y; HUSSEIN, O; ABDELMAGID, A. . 2020- Epidemiological Study of Vitiligo in Damanhour Teaching Hospital. **Benha Medical Journal**, Vol.37, No.9, 297-305.
- 17- SOWA, M; BARBARA, G; MICHAŁ, K. 2020- Multiple Sclerosis – Risk Factors. **Wiad Lek**, Vol.73, No.12, 2677-82

الأثر المتبقي للفلورفينيكول في كبد الفروج في

الأسواق المحلية في محافظة طرطوس

د. غياث حيدر سليمان *

ملخص البحث

جمعت 60 عينة كبد فروج عشوائية من مناطق صافيتا وبانياس والشيخ بدر والدريكيش في محافظة طرطوس (15 عينة من كل منطقة)، وذلك خلال شهري كانون الثاني وشباط من عام 2022، بهدف الكشف عن التلوث بمتبقيات الفلورفينيكول باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة العالية الأداء HPLC.

وبيّنت الدراسة تفاوت واضح بتركيز ثملات الفلورفينيكول في العينات حيث كانت 41 عينة إيجابية (11 عينة من منطقة صافيتا و 11 عينة من منطقة بانياس و 6 عينات من منطقة الشيخ بدر و 13 عينة من منطقة الدريكيش) من أصل 60 عينة مدروسة (68.33% العينات إيجابية)، وبلغ متوسط تراكيز الفلورفينيكول في كبد الفروج من مناطق صافيتا وبانياس والشيخ بدر والدريكيش (331,93 ، 354,1 ، 15,4 ، 1020,18) ميكروغرام/كغ وزن رطب على التوالي، مع عدم وجود فروق معنوية في تراكيزه بين عينات صافيتا وبانياس والشيخ بدر ($P>0.05$)، ووجود فروق معنوية بين تراكيز عينات صافيتا والدريكيش ($P<0.05$)، وكانت نسبة العينات التي تجاوزت الحد المسموح به 8.33% من العينات المدروسة وذلك حسب المواصفات القياسية السورية.

الكلمات المفتاحية: فلورفينيكول، أثر متبقي، كبد، فروج، طرطوس.

* مدرس في قسم الصحة العامة والطب الوقائي . كلية الطب البيطري . جامعة حماة.

Florfenicol residues in broiler Liver in local market in Tartous Governorate

Dr. Ghiyath H. Soliman

The summary

The study was conducted on 60 random broiler liver samples that were collected from the areas of Safita, Baniyas, Sheikh Badr and Al-Drekish in Tartous Governorate (15 samples from each region) during the months of January and February of 2022, in order to detect contamination with florfenicol residues using High performance liquid chromatography (HPLC). The study showed a clear discrepancy in the concentrations of Florfenicol residues in the samples, where 41 samples were positive (11 samples from Safita region, 11 samples from Baniyas region, 6 samples from Sheikh Badr region, and 13 samples from Al-Drekish region) of the 60 studied samples (68.33% samples are positive), and the amount was The average concentrations of Florfenicol in broiler livers from the regions of Safita, Baniyas, Sheikh Badr and Al-Drekish (331.93, 354.1, 15.4, 1020.18) $\mu\text{g}/\text{kg}$ respectively, with no significant differences in its concentrations between samples of Safita, Baniyas and Sheikh Badr ($p>0.05$), and there are significant differences between the concentrations of samples of Safita and Drekish ($p<0.05$), and the percentage of samples that exceeded the permissible limit was 8.33% of all studied samples according to the Syrian standard specifications.

Key words: Florfenicol , residues, Liver, broiler, Tartous.

*DR in the , Department of public health and preventive medicine faculty of–fac. vet .med .Hama university

المقدمة Introduction :

يتم استهلاك لحوم الدواجن بشكل كبير بسبب ارتفاع قيمته الغذائية المتمثلة باحتوائه على الأحماض الأمينية الأساسية، وامتلاكه على أغلب الفيتامينات بالأخص مجموعة فيتامينات B، وكذلك على العناصر المعدنية الأساسية، ولاسيما عنصر الفوسفور (Robinson, 2001)، كما يمتاز لحم الدجاج بقلة الكولسترول، ويرخص ثمنه كسلعة، وبسهولة تحضيره ويطعمه المفضل (FAO, 2010). أظهر قطاع الدواجن خلال العقد الماضي نمواً كبيراً بالنسبة لقطاعات اللحوم الأخرى من الاستهلاك العالمي، ويمكن الحديث عن التوجه إلى استبدال اللحوم الأخرى بلحوم الدواجن، حيث أنه في الفترة الأخيرة انخفض استهلاك لحوم الأبقار والأغنام عند حسابها على أساس نصيب الفرد (Kanerva, 2013).

وتتوفر لحوم الدواجن بالأسواق بشكل ذبيحة كاملة أو قطع (صدر، فخذ، جناح، كبد) أو منتجات مصنعة (Risvik, 1994، Ristic, 1994)، ومع هذا التطور السريع في قطاع الدواجن واجه تحديات عدة منها استخدام المضادات الحيوية للوقاية والعلاج من الأمراض التي قد تسببها دون التقيد غالباً بالجرعة والمدة المطلوبة عند استعمالها، مما أدى عند استخدامها بشكل مفرط إلى وجود بقايا لهذه العقاقير في جسم الطائر ومنتجاته كالبيض واللحم (Kabir *et al.*, 2004)، وتأتي خطورة هذه المتبقيات من كونها يمكن أن تصبح عوامل مسرطنة، أو عوامل حساسية، أو عوامل سامة، أو يمكن أن تسبب نشوء عترات جرثومية مقاومة لهذه العقاقير (Mund *et al.*, Alambedji *et al.*, 2008) (al., 2017).

لقد أوضح Gracey وزملاؤه (1999) أن سبب ظهور ثمالات المضادات الحيوية في لحوم الدواجن هو الاستخدام المكثف لهذه الأدوية لعدة أسباب أهمها: العلاج الجماعي

للدواجن وليس المصاب فقط، وكثرة الأمراض التي تصيب الدواجن، والرغبة في السيطرة السريعة عليها، إضافة إلى صعوبة وجود عامل التشخيص في المزرعة.

وتتراكم المضادات الحيوية بشكل عام في الأعضاء الداخلية وخاصة الكبد والكلى في حين يكون تراكمها أقل في العضلات (Paige *et al.*, 1997).

تشير معظم التقارير إلى أن السبب الرئيس لظهور هذه المتبقيات في لحم وأعضاء الدواجن هو عدم الالتزام بوقت السحب (Paige, 1994، Nisha, 2008)، والذي يعرف بأنه الفترة التي يجب السماح بها للعضوية بأن تطرح العقار قبل أن يتم إرسال الحيوان إلى المسلخ، وهذا ما أكدته Nonga وزملاؤه (2009) في بحثهم على سبعين عينة كبد مأخوذة من عشرين مدجنة صغيرة في تنزانيا فوجدوا أن 95% من المداجن تسوق الدجاج قبل انتهاء فترة سحب الأدوية بسبب المخاوف من الخسائر الاقتصادية، وأن 70% من العينات التي تم اختبارها كانت إيجابية بالنسبة لمتبقيات الأدوية البيطرية.

من خلال نتائج الباحث (Asad, 2012) بدراسته على متبقيات المضادات الحيوية عند الدواجن في مدينة فيصل آباد في باكستان حيث تم جمع عينات من العضلات والأعضاء الداخلية (500 عينة لكل نوع)، وجد أن نسبة العينات التي احتوت على متبقيات مضادات حيوية عند دجاج اللحم كانت: عضلات الفخذ 30%، وعضلات الصدر 32%، والكبد 99%، وعضلة القلب 85%، أما عند الدجاج البياض فكانت النسبة: عضلات الفخذ 38%، عضلات الصدر 40%، الكبد 100% وعضلة القلب 72%، وكانت أعلى نسبة متبقيات للمضادات الحيوية عند الطيور في فصل الشتاء، ثم في فصل الصيف، وكانت النسبة الأقل في فصل الربيع.

ومن بين الصادات الحيوية التي تشكل خطورة على صحة المستهلك هو الفلورفينيكول Florfenicol الذي ينتمي إلى مجموعة Amphenicols وهو صاد واسع الطيف

يستخدم ضد أنواع مختلفة من الجراثيم السالبة والموجبة الغرام، وقد منحه وزنه الجزيئي المنخفض خاصية الامتصاص السريع من الأنسجة وأكسبه حركية دوائية متفوقة على كثير من مضادات الجراثيم الأخرى، ويصل التركيز الأقصى في الدم بعد 1 - 5 ساعات مما يعطيه أهمية كبيرة في علاج أمراض الجهاز الهضمي والتنفسي كالسالمونيلا والإشريكية القولونية، وهو نظير هيكلي للتيامفينيكول والكلورامفينيكول *White et al.* (2000) تم تطويره بإضافة ذرة فلور منحه فاعلية في العلاج أكبر منهما وعند جرعات أقل وضد العديد من السلالات المقاومة للكلورامفينيكول والتيامفينيكول (1984 *Marca et al.*)، ويعمل بنفس آليتهما على تثبيط تخليق البروتين الجرثومي (الريبوسوم 7)، ويختلف عن الكلورامفينيكول الذي تم حظره بسبب تأثيره المميت وسمية نخاع العظم بتحقيق شروط السلامة الصحية مما أدى إلى استعماله الواسع في الدواجن (Wareham and Wilson, 2002).

ولتقييم مدى أمان المنتجات الحيوانية من وجود بقايا المضادات الحيوية فقد تم وضع الحد الأقصى المسموح به (MRL) لكل مضاد حيوي في كل نسيج قابل للاستهلاك البشري من قبل الإتحاد الأوروبي (EC, 2009) و الكوديكس الدولي (CAC, 2006) إضافة إلى المنظمات الصحية في كل بلد ومن ضمنها الجمهورية العربية السورية حيث أصدرت هيئة المواصفات والمقاييس السورية مواصفات تحدد الحدود القصوى المسموح بها لكل مركب دوائي (SASMO, 2011)، فمثلا الحد الأقصى المسموح به لمركبات الفلورفينيكول في العضلات عند الدواجن هو 1000 ميكروغرام/كغ (0.1 ملغ /كغ)، وبالكم 2500 ميكروغرام/كغ (2.5 ملغ/كغ)، وبالكلى هو 2000 ميكروغرام/كغ (0.2 ملغ /كغ)، وفترة السحب التي يجب الالتزام بها قبل الذبح هي سبعة أيام.

إن دراسة متبقيات الفلورفينيكول في اللحم الموجودة في السوق المحلية قليلة حسب إطلاعنا، لذلك قمنا بهذا البحث بدراسة ميدانية للتقصي عن وجود بقايا مركبات الفلورفينيكول في كبد الفروج المستهلك في أربع مناطق من محافظة طرطوس.

أهمية البحث:

الاستخدام العشوائي وغير المدروس للصادات الحيوية ومن ضمنها الفلورفينيكول، وعدم الالتزام بفترة السحب لهذه الصادات قبل ذبح الفروج يؤدي إلى تراكمها في أنسجة الذبيحة المختلفة مما يسبب مخاطر صحية على جودة اللحم وصحة المستهلك، وقد تؤدي لدى المستهلك إلى حدوث السرطانات والتغير الجيني وأمراض بالدم وأشكال من الحساسية وغيرها من الأمراض التي تختلف باختلاف الصاد الحيوي المستخدم، كما أنه ينتج عنه خسائر اقتصادية كبيرة للمربين بسبب انخفاض معدلات النمو وارتفاع نسب النفوق، وحدوث مقاومة لبعض السلالات الجرثومية للصاد الحيوي المستخدم لاحقاً، وصعوبة تسويق المنتجات التي تحتوي على ثمالات منها إلى الأسواق الخارجية، ويسهم تحديد مستوى الصادات الحيوية في اللحم بضبط استخدامها مما يساعد في تحسين جودة اللحم والحفاظ على صحة المستهلك.

هدف الدراسة Objective of the Study:

يمكن أن نلخص أهداف البحث بما يلي:

1. الكشف عن متبقيات الفلورفينيكول في كبد الفروج في عدة مناطق من محافظة طرطوس
2. مقارنة نتائج تراكيز متبقيات الفلورفينيكول بين المناطق المدروسة
3. مقارنة نتائج تراكيز متبقيات الفلورفينيكول مع المواصفات القياسية السورية.

مواد وطرائق البحث MATERIALS and METHODS:

أ- جمع وتحضير العينات: تم جمع 60 عينة من كبد الفروج من الأسواق المحلية لأربعة مناطق في محافظة طرطوس (صافيتا، بانياس، الشيخ بدر، الدريكيش) بواقع 15 عينة من كل منطقة وذلك خلال الشهر الأول والثاني من عام 2022، وتم وضعها في أكياس بولي إيثيلين مدعم بآلية إغلاق وحفظت بالثلاجة بدرجة حرارة - 20 درجة مئوية لحين وقت الاستخلاص وذلك بعد الانتهاء من جمعها .

تحضير العينات: تم استخراج العينات من الثلاجة ثم تم طحنها بجهاز طحن العينات وتم مجانستها بشكل جيد ثم أخذنا وزن 5 غ من كل عينة لتتم عملية الإستخلاص.

ب- المواد والأجهزة المستخدمة:

جميع المحالّات العضوية والمواد الكيميائية التي استخدمت كانت من انتاج شركة Merck الألمانية وذات نقاوة عالية من الصنف HPLC- grade تتاسب مع إجراء هكذا تحاليل، أما المواد المعيارية للفلورفينيكول من انتاج شركة Sigma وبتكريز 100%، واستخدم جهاز الكروماتوغرافيا السائلة العالية الأداء HPLC من انتاج شركة Shimadzu اليابانية ذو الطراز LC20 ، وتمت عملية الفصل باستخدام العمود الكروماتوغرافي C 18 ((25cm x 4.6 mm, 5 µm)) صنع شركة Supelco Analytical ، وكانت جميع الأجهزة والمعدات الأخرى التي استخدمت في عمليات الاستخلاص والتحليل ذات دقة عالية، وذلك في مخبر الكيمياء الحديثة في كلية الطب البيطري بجامعة حماة.

ج- استخلاص وتحليل الفلورفينيكول: اعتمدت طريقة (Sniegoski *et al.*,)

2011 في التحليل وذلك بأخذ 5 غ عينة تم هرسها ومجانستها بشكل جيد ووضعها في أنبوب تنقيل سعة 50 مل، وتم إضافة 10 مل ائيل اسينات، وتم رجها بشكل جيد ثم تم تنقيلها على سرعة 3500 دورة /دقيقة، لمدة عشرة دقائق ثم أخذنا الطبقة العلوية الطافية وبخزناها بغاز الأزوت وغسلنا الباقي ب 10 مل ماء مقطر، وأضفنا للمحلول 10 مل هكسان لإزالة الدهون مرتين وتم تمرير الباقي على عمود الفصل

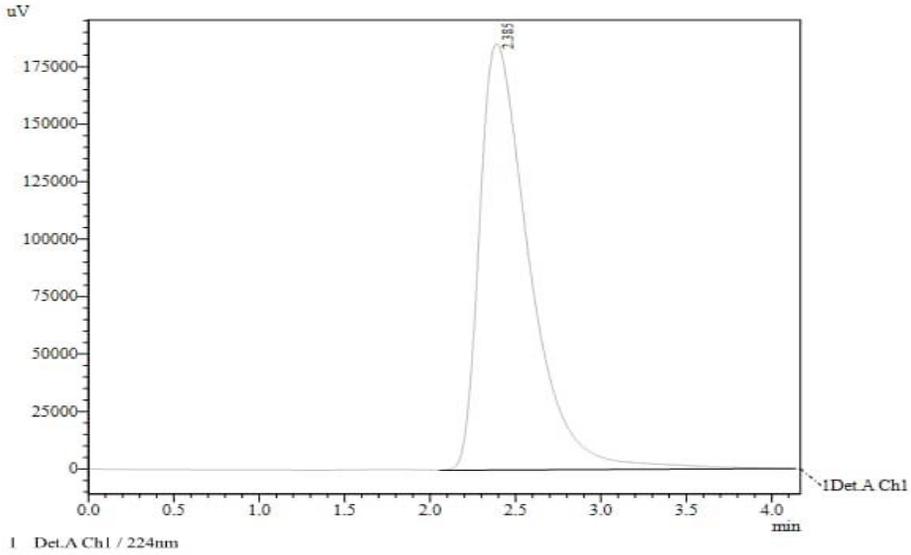
Cartrage (25cm x 4.6 mm, 5 µm) المهياً لذلك بعد تنشيطها بإمرار 5 مل ميثانول ومن ثم 50 مل ماء مقطر من خلاله، بعد ذلك مررنا العينة وغسلنا عمود الفصل بـ 6 مل ماء مقطر، ثم 30 مل من الميثانول 30% ، وشطفنا العينة بـ 3 مل من الميثانول 60 % وتمديدها بـ 5 مل ماء مقطر ثم مررنا كمية 8 مل من المادة المشطوفة على عمود فصل ثاني بعد تنشيطه بنفس الطريقة السابقة، وتم شطفها بـ 3 مل ميثانول لتصبح العينة جاهزة للحقن في جهاز الكروماتوغرافيا السائلة HPLC .

اعتمد في التحليل نظام Isocratic واستخدم فيه عمود الفصل 18 (25cm x 4.6 mm, 5 µm) C ، وطور متحرك ناتج عن مزيج من الميثانول والماء وحمض الخل (45 و 55 و 0.1) بتدفق 1مل/دقيقة، ودرجة حرارة عمود 40 مئوية، وطول موجة 224 نانومتر، وحضر المحلول المعياري للفلورفينيكول تركيز 50مكروغرام/مل.

د- **مردود طريقة الاستخلاص:** تم تحديد مردود طريقة الاستخلاص حسب الطريقة

المتبعة من قبل (Sniegoski *et al.*,2011) وذلك بإضافة 100 ميكروغرام من الفلورفينيكول إلى كبد فروج مأخوذ من مزرعة لم يستخدم فيها الفلورفينيكول (شاهد)، وتم تطبيق عملية الاستخلاص بكل مراحلها عليها ، فكانت نسبة الاسترجاع Recovery للفلورفينيكول 93.1% وهي نسبة جيدة منطقية تعطي ثقة في التحليل.

هـ- **التحليل على الجهاز HPLC :** تم حقن كمية 50 ميكروغرام/مل من الفلورفينيكول المعياري ولعدة مرات في جهاز HPLC لمعرفة زمن الاحتباس الخاص به، فكان زمن الاحتباس 2.385 دقيقة كما يوضح الشكل رقم 1:



الشكل (1): الكروماتوغرافيا المادية المعيارية للفلورفينيكول (2.385 د)

وقد تم حساب التركيز للفلورفينيكول في العينات المدروسة حسب المعادلة التالية:
 تركيز المادة في العينة $\mu\text{g} / \text{kg}$ = تركيز الساندر (المعيار) $\mu\text{g} / \text{kg}$ \times مساحة ذروة
 العينة /مساحة ذروة الساندر) \times (حجم المستخلص النهائي مل/وزن العينة غ).

التحليل الإحصائي Statistical Analysis:

استخدم في التحليل الإحصائي برنامج نظم التحليل الأمريكي (Statistics, Version 4.0)، كما استخدمنا تقنية اختبار التباين وحيد الاتجاه (Analysis of Variance, One Way, ANOVA) حسب المرجع (Petrie and Watson,1999)، وذلك لمقارنة المتوسطات الحسابية بين مجاميع الدراسة. تقوم هذه الطريقة على فكرة التركيز لتحليل مستويات عديدة لعامل وحيد. وفي كل مستوى تعرف مجموعة من المشاهدات. إن الافتراض في تحليل التباين وحيد الاتجاه يقول إن العينات الممتلة لمجاميع الدراسة هي مختارة عشوائياً ومستقلة عن بعضها البعض Randomly and Independently

وذات بيانات موزعة طبيعياً Normally Distributed. وتم حساب معامل الاختلاف Coefficient of Variation (C.V) الذي يمثل النسبة المئوية للانحراف المعياري من الوسط الحسابي، وحد الثقة بالنسبة للوسط الحسابي 95 % Calculating the Confidence Interval for the Mean والأصغري والأعظمي لمعرفة دقة النتائج التي حصلنا عليها في اختباراتنا (Petrie and Watson,1999).

النتائج والمناقشة :

RESULTS النتائج

تم توضيح البيانات التحليلية لنتائج تراكيز متبقيات الفلورفينيكول في عينات الكبد من مناطق الدراسة مقدراً بالميكروغرام/كغ وزن رطب في الجدول رقم (1) .

الجدول رقم (1): البيانات التحليلية لتركيز ثملات الفلورفينيكول في عينات الكبد (60 عينة) من الأسواق المحلية لمناطق الدراسة في محافظة طرطوس (ميكروغرام/كغ وزن رطب)

المنطقة العينة	صافيتا	بانياس	الشيخ بدر	الدريش
1	506.91	92.36	58.06	1826.67
2	268.32	2242.82	0	906.97
3	313.42	24.63	25.16	3108.52
4	422.31	88.21	15.28	2651.29
5	113.44	2753.28	0	287.66
6	215.17	13.46	22.53	1983.32
7	113.65	0	0	322.64
8	0	12.11	0	0
9	24.31	23.87	0	112.59
10	0	25.87	44.82	98.43
11	2643.09	0	0	769.02
12	336.54	0	65.19	2667.67
13	0	11.32	0	0
14	0	0	0	455.54
15	21.77	23.55	0	112.3

من خلال البيانات التحليلية المعروضة في الجدول (رقم 1)، نلاحظ أن 19 عينة سلبية من أصل 60 عينة بالنسبة للفلورفينيكول المدروس و 41 عينة إيجابية (11 عينة من منطقة صافيتا و 11 عينة من منطقة بانياس و 6 عينات من منطقة الشيخ بدر و 13 عينة من منطقة الدريكيش). حيث تراوح تركيز الفلورفينيكول للعينات ما بين الصفر و 2643.09 ميكروغرام/كغ وزن رطب في العينات المأخوذة من منطقة صافيتا، وبين الصفر و 2753.28 ميكروغرام/كغ وزن رطب في العينات المأخوذة من منطقة بانياس، وبين الصفر و 65.19 ميكروغرام/كغ وزن رطب في العينات المأخوذة من منطقة الشيخ بدر، أما في العينات المأخوذة من منطقة الدريكيش تراوح التركيز بين الصفر و 3108.52 ميكروغرام/كغ وزن رطب .

كما تم استعراض قيم المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية وحد الثقة الأصغري والأعظمي 95% ومعامل الاختلاف لتراكيز الفلورفينيكول في العينات المدروسة (الجدول 2) ، وتم مقارنة متوسط تراكيز العينات مع بعضها في مناطق الدراسة بأعمدة بيانية (المخطط 1) .

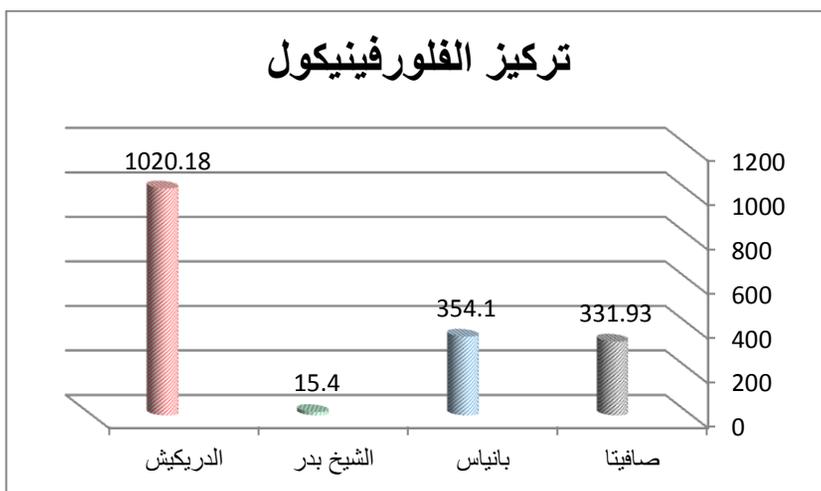
الجدول رقم (2): البيانات الإحصائية لتراكيز الفلورفينيكول في عينات الكبد من مناطق الدراسة مقدراً ب مكروغرام/كغ وزن رطب

المنطقة وعدد العينات	متوسط حسابي ± انحراف معياري	حد الثقة الأصغري والأعظمي %95	معامل الاختلاف
	MEAN ±SD	LO95%-UP95%	C.V
صافيتا (N=15)	661.45 *a ± 331.93	698.23-(-24.37)	199.27
بانياس (N=15)	876.24*b ± 354.1	839.39-(-131.15)	247.46
الشيخ بدر (N=15)	23.06*b ± 15.4	28.17- 2.63	149.72
دريكيش (N=15)	1112*c± 1020.18	1636 - 404.38	109
*ac الفروقات معنوية ما بين عينات منطقة صافيتا والدريكيش (p < 0.05)			
*ab الفروقات غير معنوية ما بين عينات منطقة صافيتا وبانياس والشيخ بدر (p > 0.05)			

نلاحظ من الجدول (رقم 2) أن أقل متوسط تراكيز للفلورفينيكول كان في عينات كبد الطيور المأخوذة من الشيخ بدر 15.4 ميكروغرام/كغ وزن رطب مع وجود معامل اختلاف C.V كبير 149.72، وأعلى متوسط تراكيز في عينات كبد الدريكيش 1020.18 ميكروغرام/كغ وزن رطب مع وجود معامل اختلاف C.V 109 . إحصائياً لوحظ أن الفروقات المعنوية لمتوسط تراكيز ثمالات الفلورفينيكول ما بين عينات كبد صافيتا وبين عينات كبد بانياس وعينات كبد الشيخ بدر كانت غير معنوية

($P>0.05$)، فيما كانت ما بين عينات كبد صافيتا وعينات كبد دريكيش معنوية ($P<0.05$).

كما تم تمثيل متوسط تراكيز ثمالات الفلورفينيكول في العينات المدروسة بأعمدة بيانية فكان المحتوى الأكثر في عينات الكبد من منطقة الدريكيش والمستوى الأدنى في عينات كبد الشيخ بدر (المخطط رقم 1).



المخطط البياني رقم (1): مقارنة بين متوسط تراكيز الفلورفينيكول بين عينات الكبد من مناطق الدراسة مقدراً ب مكروغرام/كغ وزن رطب

كما أظهرت النتائج أن نسبة العينات الإيجابية لمتبقيات الفلورفينيكول (68.33% من مجموع العينات المدروسة) والتي تجاوزت الحد المسموح به خمس عينات من أصل العدد الكلي المدروس (بنسبة 8.33%، وبنسبة 12.2% من أصل العينات الإيجابية) وذلك حسب هيئة المواصفات القياسية السورية رقم 3605 (SASMO,2011) والتي

حددت الحد الأقصى المسموح به لتركيز الفلورفينيكول في كبد الفروج هو 2500 ميكروغرام/كغ وزن رطب (جدول رقم 3).

الجدول رقم (3): النسب المئوية للعينات الإيجابية والسلبية والعيينات التي تجاوزت الحد المسموح من متبقيات الفلورفينيكول في عينات الكبد من مناطق الدراسة حسب هيئة المواصفات القياسية السورية (2011/3605)

المنطقة العينات	صافيتا (N=15)	بانياس (N=15)	الشيخ بدر (N=15)	الدريكيش (N=15)
الإيجابية	%73.33	%73.33	%40	%86.67
السلبية	%26.67	%26.67	%60	%13.33
التي تجاوزت الحد المسموح	%6.67	%6.67	%0	%20

المناقشة Discussion:

من خلال النتائج السابقة لاحظنا أن نسبة العينات الإيجابية لمتبقيات الفلورفينيكول (68.33% من مجموع العينات المدروسة)، والتي تجاوزت الحد المسموح به بنسبة 8.33% من المجموع الكلي ، (وبنسبة 12.2% من أصل العينات الإيجابية)، وتراوحت تراكيز الفلورفينيكول في مناطق صافيتا وبانياس والشيخ بدر والدريكيش (بين 0 و 2643.09، (و 2753.28 و 65.19)، (0 و 3108.52) ميكروغرام/كغ

وزن رطب على التوالي، حيث كانت التراكيز الأعلى في عينات كبد منطقة الدريكيش، والأقل في العينات المأخوذة من منطقة الشيخ بدر، ويمكن تفسير التركيز المرتفعة في عينات كبد منطقة الدريكيش ومن ثم بانياس وصافينا عدم تطبيق المربين فترات السحب الموصى بها، أو استخدام هذا الصاد بجرعات عالية وقصر دورة التربية للفروج فهي حوالي خمسة أسابيع وتحتاج فترة سحب الصاد ل 20% من هذه المدة مع عدم إدراك المربي لخطورة بقائها في اللحم، أو قلق المربين في حال عدم إعطاء الصاد من حدوث نفوق مرتفع وعدم تحويل الفروج مما يجعل المربين مستمرين باستخدامه حتى مرحلة التسويق نظراً لحساسية الطيور في مراحلها الأخيرة للعديد من الأمراض التنفسية مما يزيد احتمال وجود ثملات هذا الصاد بالأخص لا يوجد رقابة أو قياس لثملات مختلف الأدوية أثناء التسويق وبعد الذبح لمعرفة مدى مطابقتها للمواصفات القياسية (SASMO,2011).

كما تؤثر العوامل الجوية المحيطة من حرارة ورطوبة في انتشار العديد من الأمراض لدى الفروج في الحظائر بالأخص النصف مغلقة حيث يؤثر الفصل على انتشار بعض الأمراض وكذلك الارتفاع عن سطح البحر مما يغير في الرطوبة الجوية فعينات الدراسة جمعت خلال الشتاء وهذا يزيد وجود الأمراض التنفسية والهضمية لدى الطيور مما يستدعي استخدام هذا الصاد للعلاج وهذا ما أكدته الدراسات على تأثير الفصل والتغيرات الجوية لانتشار العديد من الأمراض (Ahad *et al.*, 2015)، كما أن انخفاض الرطوبة في الأيام الأولى من التربية قد يؤدي إلى الضعف والجفاف لأكثر من أسبوع (Aviagen, 2009)، وتزداد الرطوبة بشكل كبير في الأيام الأخيرة للتربية لزيادة الزرق ورطوبة الفرشة وزيادة الأمونيا التي تؤهب لحدوث العديد من الأمراض (1991،) (Weaver and Meijerhof، كما للرطوبة دور كبير في انتشار الكثير من الفطور التي تفرز سموم فطرية (Pilar *et al.*, 2012) وهذا يتطلب لاستعمال العقاقير الدوائية

للقاية والعلاج، وكانت التراكيز الأقل في عينات الشيخ بدر ربما لقلة استعمال الفلورفينيكول وقلة الأمراض التي تستدعي استخدامه فالحرارة والرطوبة المعتدلة أكثر من باقي مناطق الدراسة.

وبالمقارنة مع دراسات مشابهة تعد نتائجنا أعلى من دراسة (Nassim *et al.*, 2016) حول وجود الفلورفينيكول في لحوم الفروج في باكستان حيث كان متوسط الفلورفينيكول 42.311 ميكروغرام/كغ.

وأعلى من نتائج (zhank *et al.*, 2008) حول متبقيات الفلورفينيكول والكلورفينيكول في لحوم الفروج في الصين فكانت تراكيز الفلورفينيكول بين 0.5 و 20 ميكروغرام/كغ في لحم الفروج.

وكانت نتائجنا في مناطق صافيتا وبانياس والشيخ بدر أقل من (Charif *et al.*, 2021) حول وجود بعض الصادات الحيوية في الفروج حيث وضح أن تركيز الفلورفينيكول في كبد الفروج المستهلك في محافظة اللاذقية 1118.87 ميكروغرام/كغ .

وكانت نسبة العينات الإيجابية 68.33% في دراستنا أقل من دراسة Fahim *et al.* (2018) حول وجود الفلورفينيكول في لحم الفروج في باكستان حيث بين أن نسبة العينات الإيجابية 80% ، وأقل من حيث النسبة المئوية من دراسة الباحث (Imran *et al.*, 2018) في باكستان على لحم الفروج الذي وجد أن نسبة العينات الإيجابية للفلورفينيكول 81.81% من العينات المدروسة، ولكن دراستنا أعلى من حيث تراكيز هذه الدراسة والتي كانت بين 8.7 و 32.8 ميكروغرام /كغ.

الاستنتاجات والتوصيات:

من الدراسة الحالية نستنتج التالي:

- 1- أن نسبة العينات الإيجابية لمتبقيات الفلورفينيكول (68.33% من مجموع العينات المدروسة) وبنسبة 8.33% التي تجاوزت الحد المسموح به (وذلك حسب هيئة المواصفات القياسية السورية التي حددت الحد الأقصى المسموح به لتركيز الفلورفينيكول في كبد الفروج هو 2500 ميكروغرام / كغ وزن رطب.
- 2- هناك اختلاف بتراكيز ثمالات الفلورفينيكول بين عينات الكبد المأخوذة من مناطق الدراسة المختلفة حيث كانت التراكيز الأعلى في العينات المأخوذة من منطقة الدريكيش دليل استخدام هذا المضاد بكثرة في العلاج أو الوقاية أو عدم الالتزام بفترة السحب قبل الذبح مقارنة بباقي مناطق الدراسة التي كانت التراكيز فيها أقل.

التوصيات Recommendations

1. تكثيف الدراسات المحلية للتقصي عن ثمالات الفلورفينيكول وبقية المضادات الحيوية ومضادات الطفيليات المستخدمة في مجال الدواجن في عموم الجمهورية العربية السورية في منتجات الدواجن والحيوانات الأخرى .
2. زيادة التوعية بمخاطر وجود ثمالات المضادات الحيوية في المنتجات الحيوانية على الانسان وضرورة الالتزام بفترة سحب الدواء .
3. تحديد الطيور التي أخذت دواء إن أمكن أو التي تبدو مريضة للتشديد على القرار الصحي لها.
4. عدم الإفراط في تناول لحوم الأعضاء التي لها القدرة على تجميع متبقيات الأدوية مثل الكبد وطهي اللحوم بشكل جيد .
5. تشديد الرقابة البيطرية على عملية بيع الأدوية واستخدامها في المزارع.
6. دعم إنتاج الدواجن العضوية والترويج لها.

7. تطوير بدائل آمنة للمضادات الحيوية تسهم إيجاباً في العمليات الاستقلابية والمناعية والإصابات المرضية.

:REFERENCES المراجع

1. Ahad S, Tanveer S, Malik TA 2015 Seasonal impact on the prevalence of coccidian infection in broiler chicks across poultry farms in the Kashmir valley. *J Parasit Dis.* 2015 Dec; 39(4): 736–740.
2. Alamedji R B, Akakpo1 A J, Teko-Agbo A, Chataigner B, Stevens A, Garin B 2008 Control of residues: example of antimicrobials in food in Senegal OIE Conference on Veterinary Medicinal Products in Africa, Dakar.
3. Asad F 2012 Antibiotic Residue in Poultry Products , Chemistry and Biochemistry, University of Agriculture , Faisalabad , Ph.D Thesis , Unpublished Data.
4. Aviagen 2009 Ross broiler management manual (2016- 03- 01). <http://www.thepoultrysite.com/downloads/single/94/>.
5. CAC (Codex Alimentarius Commission) 2006 Maximum Residue Limits for Veterinary Drugs in Foods,; pp 1-31.
6. Charif A , Nisafi A, Dalla T, Hallak A 2021 Detection of Florfenicol and Toltrazuril residues in broiler liver samples collected from Latakia markets - Syria, *journal.tishreen*, 2079-3065 , Online ISSN:2663-4260.
7. EC . European Community 2009 Commission Regulation No. 2377/90 of 26 June 1990 on Laying down a community procedure for the establishment of maximum residue limit of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin. Council Regulation,2009.
8. Fahim A, Aslam B, Mohsin M, Raza A Faisal M Hussain A 2018 Estimation of Florfenicol Residues in Layer Meat and Egg Samples using High Performance Liquid Chromatography, *Pak Vet J*, 2018, 38(3): 329-332.
9. FAO 2010 Agribusiness Handbook. Poultry Meat and Eggs. Rome, Investment Centre Division
10. Gracey J, Collins DS, Huey R 1999 Diseases Caused by Helminth and Arthropod Parasites in : Meat Hygiene , 10th edn. WB Saunders, UK, pp 635-699
11. Imran M, Habib F, Majeed S, Tawab A, Rauf W, Rahman M 2018 LC-MS-Based Determination of Chloramphenicol, Thiamphenicol, Florfenicol and Florfenicol Amine in Poultry

- Meat From The Punjab-Pakistan, Food Additives Contaminants Part A 35, issue 8, 1530-1542.
12. Kabir J, Umoh V J, Audu-Okoh E, Umoh J U, Kwaga J K P 2004 Veterinary drug use in poultry farms and determination of antimicrobial drug residues in commercial eggs and slaughtered chicken in Kaduna State. *Nigeria Food Control*, vol. 15, pp: 99–105.
 13. Kanerva M 2013 Brief overview of consumption data. In: *Meat consumption in Europe: Issue, trends and debates*. Ed. Kanerva M. Artec. Forschungshentrum Nachhaltigkeit, pp: 3-9
 14. Marca G, Mattina R, Dubini F, Cocuzza G. 1984 In-vitro antibacterial activity of Sch 25393, a fluorinated analogue of Thiamphenicol. *J of antimicrobial chemotherapy*, Vol 13, Num 5, pp 423-427
 15. Mund M D, Khan U H, Tahir U, Mustafa B E , Fayyaz A 2017 Antimicrobial drug residues in poultry products and implications on public health: a review, *international Journal of Food Properties*, Vol. 20 (7), pp: 1433-1446.
 16. Nasim A, Aslam B, Javed I, Ali A, Muhammad F 2016 Determination of Florfenicol residues in broiler meat and liver samples using RP-HPLC with UV–visible detection. *Journal of the science of food and agriculture* 2016. DOI 10.1002/jsfa.7220.
 17. Nisha A.R 2008 Antibiotic Residues – A Global Health Hazard. *Veterinary World*. Vol. 1 (12), pp: 375-377
 18. Nonga H.E, Mariki M, Karmuribo E. D and Mdegela R. H 2009 Assessment of antimicrobial usage and antimicrobial residues in Broiler chickens in Morogoro, Tanzania. *Pak. J. Nutr.*, vol. 8(3), pp: 203-207.
 19. Paige J C, Tollefson L and Miller M 1997 Public health impact on drug residues in animal tissues. *Vet. Human Toxicol*. Vol. 39, pp: 162-169.
 20. Paige JC 1994 Analysis of tissue residues. *FDA Vet*. Vol. 9, pp: 4-6.
 21. Petrie A, Watson P 1999 *Statistics for Veterinary and Animal Science*, Blackwell Science , pp. 114-115, pp. 90-92., pp. 114-115, pp. 90-92.
 22. Pilar MM, Magnoli CE, Chiacchiera SM 2012 Survey of *Aspergillus* and *Fusarium* species and their mycotoxins in raw materials and poultry feeds from Córdoba, Argentina. *Mycotoxins Research*, 2012. 28, 111–122.

23. Ristic M 1994 Carcass Value and Meat Quality in Poultry. *Fleisch*,74:384.
24. Risvik E 1994 Sensory Properties and Preferences. *Meat Science*, 36: 67-77.
25. Robinson F 2001 The Nutritional contribution of meat to the British diet. *British nutrition foundation bulletin*, 26.
26. SASMO (Syrian Arab Standards and Metrology Organization). Syrian Standard 3605/2011 Maximum limits for residues of veterinary drugs in animal products
27. Sniegoski T, Posyniak A, Zmudzki J 2011Determination of Thiamphenicol and Florfenicol in the chicken kidneys and liver by liquid chromatography-mass spectrometry. *Bul Vet Inst Pulawy* vol. 55, 749-753
28. Wareham DW, Wilson P. Chloramphenicol in the 21st century. *Hosp Med* 2002;63:157-161.
29. Weaver D, Meijerhof R1991The effect of different levels of relative humidity and airmovement on litter conditions, ammonia levels, growth, and carcass quality for broiler chickens. *Poultry Science*, 1991. 70, 746–755.
30. White DG, Hudson C, Maurer G. 2000 Characterization of Chloramphenicol and Florfenicol Resistance in *Escherichia coli* Associated with Bovine Diarrhea. *J of clinical microbiology*, 2000 p. 4593–4598 Vol. 38, American Society for Microbiology.
31. Zhang S, Liu Z, Guo X, et al. 2008 Simultaneous determination and confirmation of chloramphenicol, thiamphenicol, florfenicol and florfenicol amine in chicken muscle by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chrom B* 875:399-404.

تقييم فعالية حمض الزوليدرونيك الموضعي على الشفاء العظمي بعد عمليات الزرع السني في مناطق نقص الكثافة العظمية

علي خليل¹، غيث سينو²

الملخص

هدف البحث: يهدف البحث إلى تقييم فعالية حقن حمض الزوليدرونيك موضعياً والذي يندرج تحت بيسفوسفونات الجيل الثالث على الشفاء العظمي عند إجراء الزرع السني، وذلك عبر مقارنة الكثافة العظمية قبل الحقن مع الكثافة بعد إجراء الحقن بستة أشهر في منطقة الزرع السني، وكذلك تقييم شفاء النسيج الرخوة المغطية للزرعات السنية. **المواد والطرق:** 12 زرعة سنوية تم إجراؤها عند 8 مرضى متوسط أعمارهم 53 عام، تمت مقارنة قيم الكثافة العظمية قبل إجراء الزرع والحقن، مع قيم الكثافة العظمية بعد ستة أشهر من إجراء الحقن، وبسبب معاناة جميع المرضى في بداية البحث من تأخر شفاء النسيج الرخوة المغطية للزرعة، تم تقسيم العينة إلى مجموعتين فرعيتين على النحو التالي:

- **المجموعة الأولى:** تألفت من 6 زراعات سنوية تلقت جرعة حمض الزوليدرونيك في جلسة إدخال الزراعات السنية موضعياً تحت السمحاق.
- **المجموعة الثانية:** تألفت من 6 زراعات سنوية تلقت جرعة حمض الزوليدرونيك موضعياً تحت السمحاق بعد أسبوع من إدخال الزراعات السنية للسماح بحدوث شفاء أولي مقبول للنسيج الرخوة المغطية للزرعة السنية.

النتائج: أظهرت النتائج تحسن هام إحصائياً في متوسط قيم الكثافة العظمية بعد ستة أشهر من إجراء حقن حمض الزوليدرونيك وذلك عند دراسة العينة ككل، وكذلك عند دراسة كل مجموعة على حدة، فيما لم يكن هناك فرق إحصائي عند مقارنة قيم الكثافة العظمية بعد ستة أشهر من الحقن بين مجموعتي الدراسة (الحقن المباشر والحقن بعد أسبوع)، كما أظهرت فرق هام إحصائياً عند دراسة مشعر شفاء النسيج الرخوة عند تطبيقه

مباشرة في جلسة إجراء الزرع السني مقارنة مع الحقن بعد أسبوع من العمل الجراحي حيث أعاق التطبيق المباشر لحمض الزوليدرونك الشفاء الطبيعي للنسج الرخوة. **الاستنتاجات:** إن حقن حمض الزوليدرونك موضعيا في موقع إجراء الزرع السني قد حسن نوعية العظم المحيط بالزرعة وذلك عبر زيادة كثافته، ولم يكن هناك فرق بين مجموعة الحقن المباشر ومجموعة الحقن بعد أسبوع من ناحية الكثافة العظمية، وأن الحقن المباشر لحمض الزوليدرونك قد أعاق الشفاء الطبيعي للنسج الرخوة، فيما لم يسبب تطبيقه بعد أسبوع أي تأثير على النسج الرخوة.

الكلمات المفتاحية:

الزرع السني، حمض الزوليدرونك، الكثافة العظمية، شفاء النسج الرخوة

علي خليل: أستاذ مساعد في قسم جراحة الفم والفكين في كلية طب الأسنان جامعة

تشرين

غيث سينو: طالب ماجستير في قسم جراحة الفم والفكين في كلية طب الأسنان جامعة

تشرين

Evaluation of Local Zoledronic Acid Efficiency on Bone Healing After Implantation in Low-Density Bone.

Ali Khalil¹, Ghaith Sino²

ABSTRACT:

Objective: The aim of this study was to evaluate the effects of local zoledronic acid application on bone healing after dental implantation, By studying the bone density variable before and after six months of the local drug injection at the implant place, and evaluation of soft tissues healing after local injection of zoledronic acid.

Materials and methods: Twelve dental implants were involved in the study, The bone density values before the implant and the injection were compared with the bone density values six months after the injection. six patients at the beginning of the research suffered from delayed healing of the soft tissues covering the implant, so the sample was divided into two subgroups as follows:

- **Group 1:** six dental implants received immediately local injection of Zoledronic acid .
- **Group 2:** six dental implants received one week delayed local injection of Zoledronic acid .

Results: The results showed a statistically significant improvement in the average bone density values after six months of zoledronic acid injection when studying the sample as a whole, as well as when studying each group separately, while there was no statistical difference when comparing the bone density values between the two study groups (direct injection and injection after a week), and it also showed a significant statistical difference when studying soft tissues healing index between the groups.

Conclusions : This study demonstrated that Local injection of zoledronic acid at the dental implant site improved the quality of the

surrounding

bone by increasing its density, and there was no difference between the direct injection group and the after week injection group in terms of bone density, and the direct injection delayed the natural healing of the soft tissues, while its injection after one week did not cause any effect on the soft tissues.

Key words: Dental implants, Bone Density, Zoledronic Acid, Soft tissue healing.

Ali Khalil: Assistant Professor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tishreen University, Lattakia, Syria.

Ghaith Sino: master student. , Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Tishreen University, Lattakia, Syria.

المقدمة:

يطلق مصطلح الكثافة Density أو النوعية Quality لوصف البناء الداخلي للعظم والذي يعكس الخصائص الحيوية والميكانيكية للعظم كالقوة والمرونة. وتتحكم البنية الخارجية والداخلية للعظم بكل جوانب علم الزرع السني، وتلعب الكثافة العظمية دوراً حاسماً في خطة العلاج والمدخل الجراحي ومكان وعدد الزرعات، والزمن اللازم للشفاء والتحميل الوظيفي حيث يزيد الزمن المطلوب للتحميل الوظيفي عند إجراء الزرع في مناطق ذات كثافة عظمية منخفضة. [1] [2]

ذكر Friberg أن الثبات الأولي والاندماج العظمي للزرعات السنية قد تأثر بدرجة كبيرة عند إجراء الزرع في مناطق ذات كثافة عظمية منخفضة، وعليه يجب تقييم الكثافة العظمية عند وضع خطة المعالجة، واقتراح وسائل لزيادتها. [3]

سمح استخدام المباحث العظمية Osteotomes في مناطق نقص الكثافة العظمية بتكثيف وتكثيف العظم الإسفنجي، وظهرت فائدة هذه التقنية عبر تحسين الثبات الثانوي للزرعة السنية دون زيادة الكثافة. [4]

وكذلك تم اقتراح تقنية التكثيف العظمي Osseodensification لأول مرة عام 2013 [5] وذلك باستخدام سنابل خاصة بهدف زيادة الكثافة العظمية ودون إحداث كسور مجهرية في العظم الإسفنجي، لكن من مساوئ هذه الطريقة حاجتها إلى سنابل وتجهيزات خاصة قد لا تكون متوفرة دائماً [6]

وكذلك استخدمت هرمونات النمو مثل هرمون الميلاتونين Melatonin في موقع الزرع بهدف دراسة تأثيره على العظم، وقد ساهم في زيادة الكثافة العظمية عبر تطبيقه في مكان إجراء الزرع بعد تحضيره صيدلانياً على شكل هلام [7]

كما تم استخدام الأدوية المضادة للامتصاص العظمي مثل البيسفسونات bisphosphonate بهدف زيادة الكثافة العظمية وإنقاذ الامتصاص العظمي، حيث تم معالجة سطح الزرعة بالبيسفسونات وقد حسنت من قيم الكثافة والثبات الأولي، لكن تعتبر تقنية معالجة سطح الزرعة معقدة [8]

تم ذكر الحقن الموضعي المباشر لحمض الزوليدرونك Zoledronic Acid وهو أحد أجيال البيسفوسفونات في مكان إجراء الزرع السني كونه لا يحتاج لطرق تحضير خاصة وكانت النتائج إيجابية ، لكن هذه الدراسة كانت مخبرية.[9]

تعتبر البيسفوسفونات نظير مستقر للبيروفوسفات داخلي المنشأ endogenous pyrophosphates الذي يعمل على تثبيط الخسارة العظمية، وينقص خطر الإصابة بالكسور المترافقة مع نقص الكثافة العظمية، وخلال العقود الماضية تم اقتراح استخدام البيسفوسفونات لعلاج التخلخل العظمي وداء باجيت وفرط كالسيوم الدم [10]

أثبتت العديد من الدراسات التأثير الإيجابي للبيسفوسفونات على الزرع السني [11] ولكنها بقيت موضع جدل كبير بسبب قدرتها الخاصة على إحداث تموت عظم الفكين osteonecrosis of the jaws المرتبط بالاستخدام المديد وبجرعات عالية من البيسفوسفونات [12]

تم قبول التطبيق الموضعي للبيسفوسفونات مباشرة في موقع الزرع وبجرعات منخفضة جدا ليكون أكثر أمانا وفعالية [14][13]

يعتبر حمض الزوليدرونك من بيسفوسفونات الجيل الثالث الحاوية على النتروجين، ويفترض أن يكون له التأثير الأقوى على الامتصاص العظمي، ويستخدم بشكل واسع الوقاية من حدوث الامراض العظمية المسببة بالنقائل السرطانية، [15]

أشارت الدراسات إلى أن جرعة واحدة تحقن موضعيا من حمض الزوليدرونك كانت فعالة في تثبيط كاسرات العظم وزيادة عدد بانيات العظم [16]، وتحسين التشكل والإصلاح العظمي [17] زيادة حجم وكثافة الحويجزات العظمية [18].

هدف البحث:

يهدف البحث الى تقييم فعالية الحقن الموضعي لحمض الزوليدرونك على الشفاء العظمي بعد إجراءات الزرع السني، عبر مقارنة قيم الكثافة العظمية في موقع الزرع وذلك قبل الحقن وبعد إجراء الحقن بستة أشهر، باستخدام التصوير الطبقي المحوسب ذو الحزمة المخروطية CBCT.

وكذلك يهدف لدراسة تأثير الحقن الموضعي لحمض الزوليدرونك على النسيج الرخوة وشفائها.

المواد والطرق:

- المواد المستخدمة في البحث
- المادة الدوائية: حمض الزوليدرونك المتوفر تجاريا باسم Zoldria من شركة CIPLA LTD. الهندية. (الشكل-1)
- الزراعات السنية: من شركة Chaorum المصنوعة في كوريا الجنوبية تم معالجة سطحها بالترميل و التخريش الحمضي SLA (الشكل-2)
- أدوات الجراحة الفموية مع مجموعة تحضير مهد الزراعات السنية (الشكل-3)

معايير الإدخال:

- المرضى المرشحين للزرع السني
- توفر عظم كافي لاجراء الزرع السني دون أي اجراءات اخرى
- مرضى ذوي كثافة عظمية D4 أو D3 حسب تصنيف Misch للكثافات العظمية

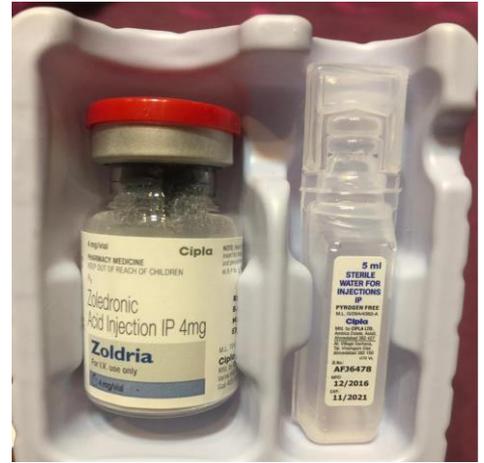
معايير الاستبعاد

- المرضى ذوي الأمراض الجهازية والمناعية
- مدمني المخدرات والكحول والتدخين
- المرضى الخاضعين لعلاج سرطان في وقت سابق لاحتمال خضوعهم للعلاج بالبيسفوسفونات
- المرضى الخاضعين لقلع سني في المنطقة المراد تعويضها قبل أقل من سنة حيث يحدث معظم الامتصاص العظمي خلال السنة الاولى بعد القلع.

تقييم فعالية حمض الزوليدرونك الموضعي على الشفاء العظمي بعد عمليات الزرع السني في مناطق
نقص الكثافة العظمية



(الشكل-2): زرعات التيتانيوم من شركة Chaorum



(الشكل-1): حمض الزوليدرونك "Zoldria" تجارياً



(الشكل-3) أدوات الجراحة مع مجموعة تحضير مهد
الزرع

تصميم الدراسة:

تألفت عينة البحث من 12 زرعة سنوية عند 8 مرضى متوسط أعمارهم 53 عام متوافقين مع معايير الإدخال. بعد إجراء 6 زراعات سنوية وبسبب حدوث تأخر شفاء النسيج الرخوة في جميع هذه الحالات تم تقرير إرجاء حقن المادة الدوائية لما بعد الشفاء الأولي للنسيج الرخوة، وتم إجراء الحقن بعد أسبوع من العمل الجراحي تحت سماح منطقة العمل الجراحي وبالتالي تم التقسيم ضمن العينة الأساسية الى مجموعتين فرعيتين: **المجموعة الاولى:** وهي المجموعة التي تلقت جرعة حمض الزوليديرونيك موضعياً في جلسة إجراء الزرع السني وعددها 6 زراعات سنوية. **المجموعة الثانية:** وهي المجموعة التي تلقت جرعة حمض الزوليديرونيك موضعياً بعد أسبوع من إجراء الزرع السني وحدث شفاء أولي مقبول للنسيج الرخوة وعددها 6 زراعات سنوية.

بروتوكول العمل:

في البداية تم إجراء صورة CBCT لكل مريض قبل العمل الجراحي، ثم قمنا بقياس وزن كل مريض لتحديد مقدار الجرعة الدوائية الواجب استخدامها، تم حل المقدار المطلوب من المادة الدوائية ب 1 مل من الماء المعقم المرفق مع عبوة المادة الدوائية وتهيئته في المحقنة.

بعد تهيئة المريض وتعقيم ساحة العمل الجراحي باستخدام البوفيدون و مضمضة المريض بمحلول كلورهكسيدين 0,12 % لمدة دقيقة، تم إجراء كافة العمليات الجراحية تحت التخدير الموضعي باستخدام محلول ليدوكائين 2% مع مقبض وعائي أدرينالين 80000/1، تم إجراء الشق الجراحي ورفع شريحة دهليزية كاملة الثخانة حتى كشف منطقة الزرع السني بشكل كامل وواضح، تم استخدام السنابل الدوارة لتحضير مهد الزرعة، وادخال الزرعة مباشرة، وبعدها تم رد الشرائح وإجراء الخياطة.

تقييم فعالية حمض الزوليدرونك الموضعي على الشفاء العظمي بعد عمليات الزرع السني في مناطق
نقص الكثافة العظمية

تم تحضير المادة الدوائية بالتركيز المناسب لوزن كل مريض على حده عبر حل الجرعة الدوائية مع 1 مل من الماء المعقم وذلك بعد حسابها و تقسيمها في مخبر الصيدلانيات بمشفى تشرين الجامعي .

بالنسبة للمجموعة الأولى: تم إجراء الحقن الموضعي للمادة الدوائية تحت السمحاق في منطقة العمل الجراحي من الناحية الدهليزية والحنكية بعد رد الشرائح وإجراء الخياطة مباشرة بجلسة الزرع نفسها .

أما بالنسبة للمجموعة الثانية فقد تم تأخير إجراء الحقن الموضعي للمادة الدوائية في مكان إجراء الزرع من الناحية الدهليزية والحنكية بعد أسبوع من العمل الجراحي وحدث الشفاء الأولي للنسج الرخوة.

تم إجراء صورة CBCT مراقبة بعد 6 أشهر من العمل الجراحي، وعندها تم كشف الزرعات السنية ووضع مُشكلات اللثة تمهيدا للبدء بالعملية التعويضية.

طريقة حساب الجرعة الدوائية

نظرا لعدم وجود دراسة سريرية مشابهة لدراستنا مع توفر دراسة مخبرية على حيوانات التجربة قام بها YING et al 2016 [9] قمنا باستخدام قانون التحويل بين الجرعات المستخدمة في الدراسات المخبرية الذي وضعه Nair et al 2017 وهذا نصه

$$\text{الجرعة عند البشر (مغ/مغ)} = \text{الجرعة عند حيوان التجربة (مغ/مغ)} \times \text{(الوزن الوسطي الحيوان التجربة [مغ] / الوزن الوسطي للإنسان [مغ])}^{1-0,67}$$

تم حساب متوسط وزن الانسان ومتوسط وزن حيوان التجربة بالاعتماد على الجدول الصادر من قبل منظمة الصحة و الغذاء الاميركية FDA كما هو موضح في (الجدول - 1):

(الجدول-1): القيم المرجعية لوزن الأتسان و حيوانات التجربة حسب FDA

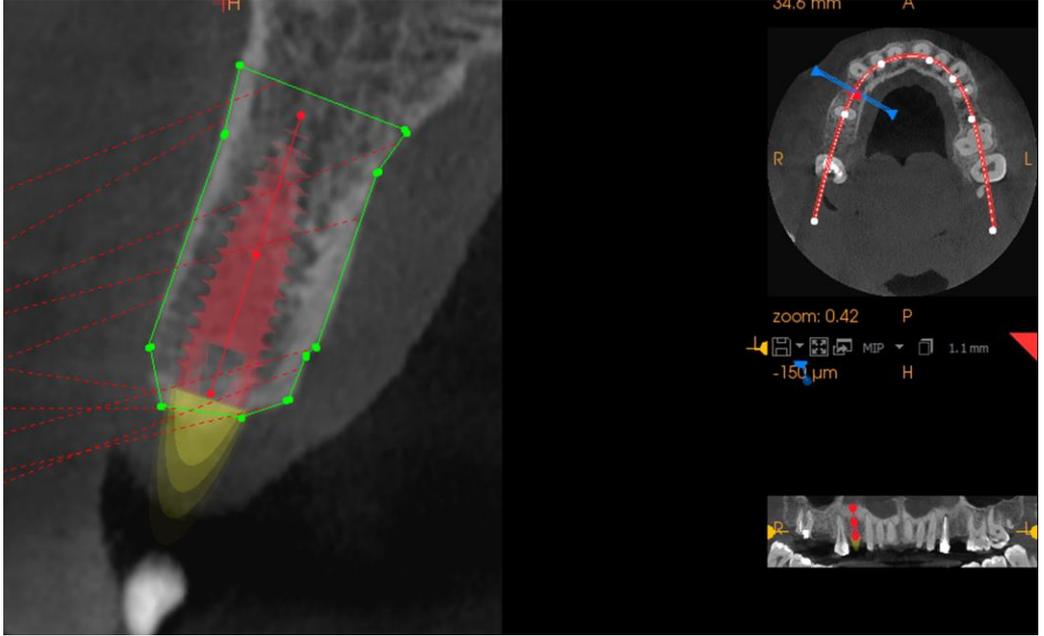
Table 1: Human equivalent dose calculation based on body surface area*

Species	Reference body weight (kg)	Working weight range (kg)	Body surface area (m ²)	To convert dose in mg/kg to dose in mg/m ² , multiply by K _m	Divid
Human	60	-	1.62	37	
Mouse	0.02	0.011-0.034	0.007	3	
Hamster	0.08	0.047-0.157	0.016	5	
Rat	0.15	0.08-0.27	0.025	6	
Ferret	0.30	0.16-0.54	0.043	7	

وبالاعتماد على القانون والقيم المرجعية والدراسة التي قام بها YING et al 2016 والذي استخدم بها الجرذان (Rats)، وبجرعة دوائية بمقدار 30 ميكروغرام/كيلو غرام، نستنتج أن الجرعة الدوائية المسموح بها لكل عند الانسان تساوي 0.0041 ملغ لكل 1 كيلو غرام. وعليه فإن الجرعة الدوائية لمريض بوزن 80 كغ تساوي 0,32 ملغ من حمض الزوليديرونك.

طريقة حساب الكثافة العظمية

- 1- تم وضع زرعة افتراضية في الصور الشعاعية قبل اجراء الزرع والحقن مماثلة للزرعة من حيث الابعاد ومكان اجراء الزرع وذلك بواسطة برنامج CS 3D Imaging
- 2- تم اختيار المقطع ثنائي البعد والذي يفترض مروره من منتصف الزرعة وذلك في المستويين الجبهي والسهمي (الشكل-4).
- 3- تم تحديد ثخانة المقاطع ب 1.3 ملم لكامل الحالات وذلك لأن البرنامج لم يتح توفر ثخانة 1.5 ملم المعتمدة حسب (Misch 2008).
- 4- تم حساب الكثافة العظمية في مجموعة من النقاط وحساب المتوسط الحسابي لها واعتمادها كقيمة للكثافة العظمية وذلك أيضا لأن التطبيق المستخدم لا يتيح حساب الكثافة العظمية لمنطقة ما، إنما بشكل نقطي.
- 5- قمنا بنفس الاجراء قبل العمل الجراحي و بعد إجراء الحقن الموضعي بستة أشهر



الشكل-4: تحديد المقطع ثنائي البعد والذي يفترض مروره من منتصف الزرعة وذلك في المستويين الجبهي والسهمي

تقييم شفاء النسيج الرخوة:

بعد اجراء العمل الجراحي واغلاق الشرائح تم الطلب من المريض مراجعتنا بعد 3 أيام وبعد أسبوع وبعدأسبوعين من تاريخ حقن حمض الزوليدرونيك ولذلك بهدف تقييم حالة النسيج الرخوة باستخدام مشعر شفاء الجروح المقدم من قبل Hoang 2005 وفق المعايير التالية

- تعطى القيمة 1 لحالات الشفاء الجيد للشق الجراحي واللثة غير متوذمة وغير ملتهبة والمريض لايشعر بأي ازعاج ولا يوجد قيح مكان العمل الجراحي (الشكل-5)

- تعطى القيمة 2 لحالات الشفاء الجيد للشق الجراحي المترافقة مع توذم أو احمرار بسيط باللثة والمريض يشعر بعدم الارتياح أو هناك تقزز بالشريحة لكن دون وجود القيح مكان العمل الجراحي (الشكل-6)
- تعطى القيمة 3 لحالات الشفاء المعيب مترافق مع توذم واحمرار هام باللثة والمريض يشعر بعدم الارتياح وهناك تقزز في الشريحة أو في حال وجود قيح مكان العمل الجراحي. (الشكل-7)



الشكل-6: نمط الشفاء ذو القيمة 2 (للباحث)



الشكل-5: نمط الشفاء ذو القيمة 3 (للباحث)



تقييم فعالية حمض الزوليدرونك الموضعي على الشفاء العظمي بعد عمليات الزرع السنّي في مناطق نقص الكثافة العظمية

الشكل-7: نمط الشفاء ذو القيمة 1 (للباحث)

النتائج

قمنا بتقسيم العينة المؤلفة من 12 زرعة سنّية الى مجموعتين

- المجموعة الاولى: مجموعة الحقن المباشر في جلسة الزرع
- المجموعة الثانية: مجموعة الحقن بعد أسبوع من جلسة الزرع.

قمنا بحساب متوسط الكثافة العظمية قبل الحقن ومتوسط الكثافة العظمية بعد الحقن بستة أشهر كما موضح في (الجدول-2)

(الجدول-2) متوسط قيم الكثافة العظمية قبل وبعد إجراء الحقن وإدخال الزراعات

بستة أشهر

متوسط الكثافة بعد الحقن بستة أشهر	متوسط الكثافة قبل الحقن	رقم الزرعة	المجموعة الثانية (الحقن بعد أسبوع)	متوسط الكثافة بعد الحقن بستة أشهر	متوسط الكثافة قبل الحقن	رقم الزرعة	المجموعة الاولى (الحقن المباشر)
889	704	7		919	658	1	
713	667	8		908	608	2	
815	780	9		790	545	3	
950	813	10		944	623	4	
955	730	11		801	530	5	
780	740	12		755	725	6	

قمنا أولاً بدراسة توزيع القيم في كلا القياسين من خلال تطبيق اختبار طبيعة توزيع القيم وكانت النتائج كما يلي في (الجدول-3):

(الجدول-3) اختبار طبيعة توزيع القيم باستخدام اختباري Shapiro-Wilk و

Kolmogorov-Smirnov

Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
.123	12	.200	.966	12	.863	الكثافة العظمية قبل الحقن
.207	12	.164	.900	12	.159	الكثافة العظمية بعد الحقن

نلاحظ من الجدول السابق أن قيمة مستوى الدلالة في كلا الاختبارين ولكلا المتغيرين كانت أكبر من 0.05 وبالتالي قيم المتغيرين تتبع التوزيع الطبيعي وبالتالي سوف نستخدم الاختبارات المعلمية

ولدراسة الفروق بين متوسطي الكثافة العظمية قبل الحقن وبعد الحقن في كلتا الطريقتين قمنا بتطبيق اختبار مقارنة المتوسطين للعينات المترابطة Paired Samples Statistics

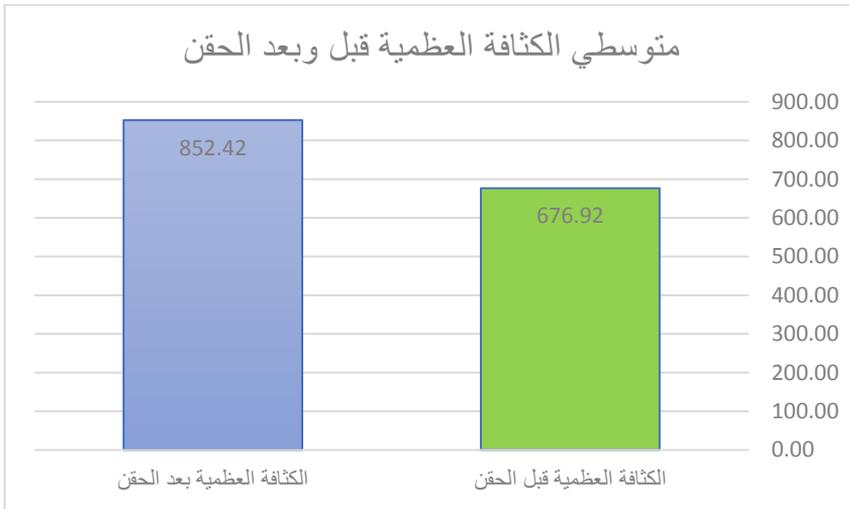
ويبين (الجدول-4) نتيجة الاختبار

(الجدول-4) يبين قيمة اختبار العينات المترابطة لمقارنة متوسطي الكثافة العظمية قبل

الحقن وبعد الحقن بستة أشهر لكامل العينة

المتغير	المتوسط	العدد	الانحراف المعياري	الاختبار	الدلالة	القرار
الكثافة العظمية قبل الحقن	676.92	12	88.465	-5.422	0.000	يوجد فرق
الكثافة العظمية بعد الحقن	852.42	12	85.406			

نلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة قد كانت أصغر من 0.05 وبالتالي يوجد فرق بين متوسط قيم الكثافة العظمية قبل الحقن ومتوسط قيم الكثافة العظمية بعد الحقن.



(المخطط 1) يبين متوسطي الكثافة العظمية قبل و بعد الحقن

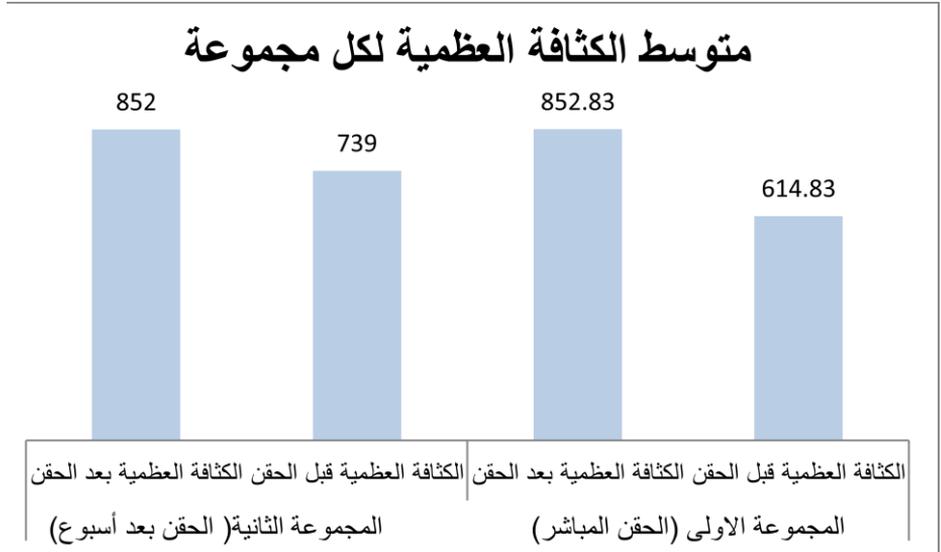
تقييم فعالية حمض الزوليدرونك الموضعي على الشفاء العظمي بعد عمليات الزرع السني في مناطق نقص الكثافة العظمية

قمنا بعد ذلك بدراسة الفرق في كل مجموعة على حدة وكانت النتائج كما في (الجدول-5):

(الجدول-5) يبين قيمة اختبار العينات المترابطة لمقارنة متوسط قيم الكثافة العظمية قبل الحقن وبعد الحقن لكل مجموعة على حدة

المجموعة	المتغير	المتوسط	العدد	الانحراف المعياري	الاختبار	مستوى الدلالة	القرار
المجموعة الأولى (الحقن المباشر)	الكثافة العظمية قبل الحقن	614.83	6	72.370	-5.525	0.003	يوجد فرق
	الكثافة العظمية بعد الحقن	852.83	6	79.924			
المجموعة الثانية (الحقن بعد أسبوع)	الكثافة العظمية قبل الحقن	739.00	6	52.246	-3.274	0.022	يوجد فرق
	الكثافة العظمية بعد الحقن	850.00	6	98.281			

نلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة قد كانت أصغر من 0.05 في كلتا المجموعتين وبالتالي يوجد فرق بين متوسط قيم الكثافة العظمية قبل الحقن ومتوسط قيم الكثافة العظمية بعد الحقن في الطريقتين المستخدمتين.

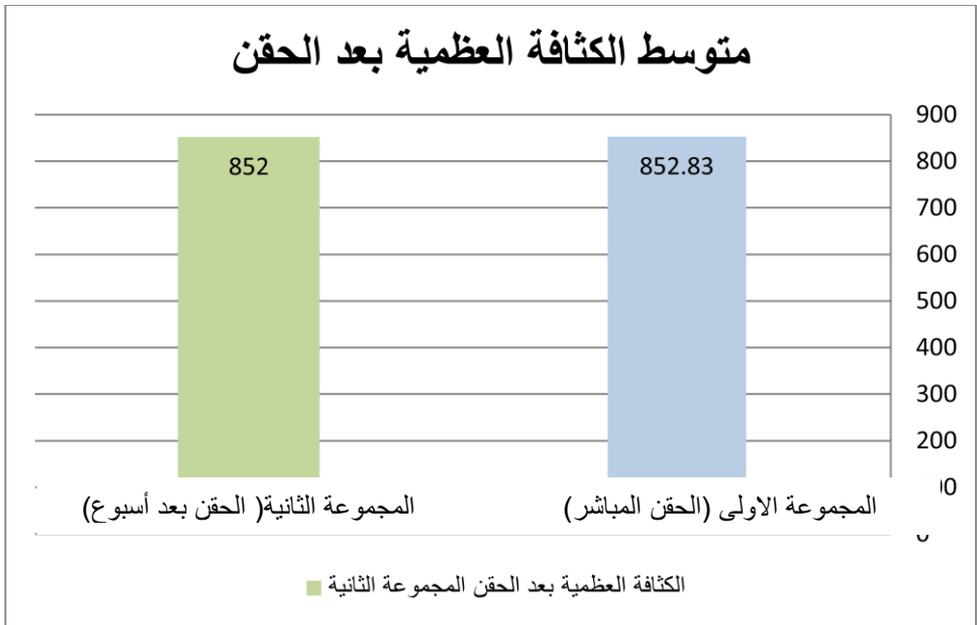


(المخطط 2) يبين متوسط الكثافة العظمية لكل مجموعة

قمنا بعد ذلك بمقارنة الكثافة العظمية بعد الحقن في كلتا المجموعتين أيضاً، قمنا باستخدام اختبار العينات المستقلة وبيين الجدول التالي نتيجة المقارنة (الجدول-6) يبين قيمة اختبار العينات المستقلة لمتوسطي الكثافة العظمية بعد الحقن في مجموعتي الدراسة.

المتغير	الطريقة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الاختبار	مستوى الدلالة	القرار
الكثافة العظمية بعد الحقن	الحقن المباشر	6	852.83	79.924	0.016	0.987	لا يوجد فرق
	الحقن بعد اسبوع	6	852.00	98.281			

نلاحظ أنه لا يوجد فرق في متوسط الكثافة العظمية بعد الحقن في المجموعة الاولى مع متوسط الكثافة العظمية بعد الحقن في المجموعة الثانية



(المخطط 3) يبين متوسط الكثافة العظمية بعد الحقن

نتائج مشعر شفاء النسيج الرخوة:

قمنا بعد ذلك دراسة مقارنة بين متوسطات مشعر شفاء النسيج الرخوة التي تم اخذها في
ثلاث مراجعات

المراجعة الاولى بعد 3 أيام من الحقن

المراجعة الثانية بعد اسبوع من الحقن

المراجعة الثالثة بعد اسبوعين من الحقن

(الجدول 7) يبين متوسطات مشعر شفاء النسيج الرخوة خلال الزيارات الثلاثة

رقم الزرعة	المراجعة الاولى	المراجعة الثانية	المراجعة الثالثة	
1	3	2	1	المجموعة الاولى الحقن المباشر
2	3	3	1	
3	3	3	1	
4	2	1	1	
5	3	3	1	
6	3	2	1	
7	1	1	1	المجموعة الثانية الحقن بعد اسبوع
8	2	1	1	
9	1	1	1	
10	1	1	1	
11	1	1	1	
12	1	1	1	

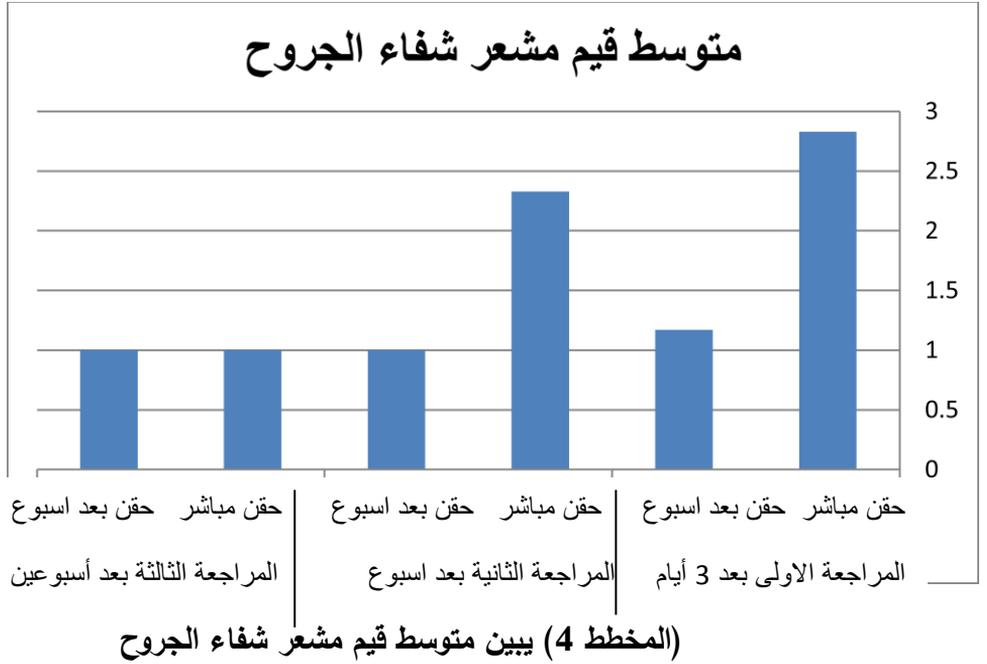
لدراسة الفرق بين متوسطات مشعر شفاء النسيج الرخوة التي تم اخذها في ثلاث مراجعات
تم المقارنة بين المجموعتين الحقن المباشر والحقن بعد أسبوع

(الجدول 8) يبين قيمة اختبار العينات المترابطة لمتوسطات مشعر شفاء النسيج الرخوة
خلال المراجعات الثلاثة

المتغير	المجموعة	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الاختبار	الدلالة	القرار
المراجعة الاولى بعد 3 أيام	المجموعة الاولى (الحقن المباشر)	6	2.83	0.408	7.071	0.000	يوجد فرق
	المجموعة الثانية الحقن بعد أسبوع	6	1.17	0.408			
المراجعة الثانية بعد أسبوع	المجموعة الاولى (الحقن المباشر)	6	2.33	0.816	4.000	0.003	يوجد فرق
	المجموعة الثانية الحقن بعد أسبوع	6	1.00	0.000			
المراجعة الثالثة بعد أسبوعين	المجموعة الاولى (الحقن المباشر)	6	1.00	0.000	0.000	1.000	لا يوجد فرق
	المجموعة الثانية الحقن بعد أسبوع	6	1.00	0.000			

نلاحظ من الجدول السابق أن قيمة مستوى الدلالة للفرق بين متوسط مشعر المراجعة الأولى في مجموعة الحقن المباشر ومتوسط مشعر المراجعة الأولى في مجموعة الحقن بعد أسبوع قد بلغت قيمة أقل من 0.05 وبالتالي يوجد فرق دال بين المتوسطين كما نلاحظ من الجدول السابق أن قيمة مستوى الدلالة للفرق بين متوسط مشعر المراجعة الثانية في مجموعة الحقن المباشر ومتوسط مشعر المراجعة الثانية في مجموعة الحقن بعد أسبوع قد بلغت قيمة أقل من 0.05 وبالتالي يوجد فرق دال بين المتوسطين. في حين انه نلاحظ من الجدول السابق أن قيمة مستوى الدلالة للفرق بين متوسط مشعر المراجعة الثالثة في مجموعة الحقن المباشر ومتوسط مشعر المراجعة الثالثة في مجموعة

الحقن بعد أسبوع قد بلغت قيمة أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق دال بين المتوسطين



المناقشة:

• مناقشة نتائج تطور الكثافة العظمية

أشارت النتائج الاحصائية الى تحسن دال احصائيا في قيم الكثافة العظمية المأخوذة قبل اجراء الحقن مقارنة مع القيم المأخوذة بعد إجراء الحقن وذلك عند المجموعة الأولى والمجموعة الثانية معا، وكذلك عند كل مجموعة على حدة اتفقنا مع ying et al 2016 بأن استخدام حمض الزوليدرونك زاد الكثافة العظمية في المنطقة المحيطة بإجراء زراعات التيتانيوم، والفرق الوحيد أنه قام بإجراء الزراعات السنية في منطقة الفك السفلي وعظم الظنوب عند حيوانات التجربة، بينما اقتصر بحثنا على عظم الفكين [9].

اتفقنا مع von knoch et al 2005 بأن استخدام البيسفوسفونات قد زاد من الكثافة العظمية حيث قام بدراسته بمقارنة تأثير كل من الأليندرونات وحمض الزوليدرونيك وفيتامين D على تكاثر وتمايز الخلايا المولدة للعظم واستنتج أن استخدام البيسفوسفونات قد زاد الكثافة العظمية. [19]

قد تفسر هذه النتائج بأنه عند إجراء الحقن الموضعي لحمض الزوليدرونيك قد قمنا بتركيزه مباشرة في المنطقة المحيطة بالزرعة السنية واستهدف بشكل مباشر مصورات العظم وكاسرات العظم في العظم الاسفنجي المجاور، وذلك بسبب ألفة حمض الزوليدرونيك الكبيرة لهيدروكسي الأباتيت الموجود في العظم، وارتباطه به قد غير من خصائص السطوح العظمية وكبح نشاط كاسرات العظم في منطقة إجراء الحقن [20] وكذلك قد تفسر هذه النتائج بتأثير حمض الزوليدرونيك على الخلايا الجذعية المشتقة من نقي العظم وتحسين التشكل العظمي [21]

مناقشة نتائج مشعر شفاء النسيج الرخوة

أشارت نتائج الدراسة الاحصائية الى وجود فرق احصائي هام في قيم مشعر Hoang المستخدم لتقييم شفاء الجروح في منطقة العمل الجراحي بين مجموعتي الدراسة عند المراجعة الأولى بعد 3 أيام من الحقن، و فرق دال إحصائيا عند المراجعة الثانية بعد أسبوع من الحقن، فيما كان الشفاء متماثلا بين مجموعتي الدراسة عند المراجعة الثالثة بعد أسبوعين من الحقن دون وجود فروق إحصائية،

يمكن تفسير هذه النتائج بأن الاستخدام الموضعي لحمض الزوليدرونيك قد ثبط هجرة وتكاثر الخلايا الظهارية الفموي، وكبح توليد الاوعية الدموية الجديدة، كما أثر على تمايز الخلايا المتوسطة الجذعية اللثوية.

اتفقنا مع Kobayashi et al 2009 في دراسته المخبرية على الفئران والذي ذكر من خلالها أن استخدام حمض الزوليدرونيك يؤخر شفاء الجرح الناتج عن القلع السني عبر تثبيط هجرة وتكاثر الخلايا الظهارية الفموية، دون أن يسبب تموت عظمي في الفك. [22]

ويتفق مع دراسة Saito et al 2013 والتي استنتج من خلالها أنه عند تطبيق حمض الزوليدرونك قد تأخر شفاء الجروح وعادة تظهرن المخاطية الفموية وذلك في دراسة مخبرية نسيجية.[23]

كما أنه يتفق مع مع دراسة Basso et al 2013 والتي ذكر خلالها أن الاستخدام الجهازي لحمض الزوليدرونك قد أثر على الشفاء المثالي للنسج الرخوة الفموية عند تعرضها لأذية موضعية ، حيث ذكر أن تعبير عامل نمو الأوعية الدموية البطانية الجديدة VEGF قد انخفض بنسبة %34، وكذلك انخفض تعبير عامل نمو مصورات الليف الأساسي بنسبة %51. [24]

الاستنتاجات:

نستنتج ضمن حدود دراستنا

- أن استخدام حمض الزوليدرونك قد حسن من طبيعة العظم في منطقة الزرع السني وذلك عبر تحسين قيم الكثافة العظمية
- أظهرت النتائج عدم وجود فرق بين الحقن الموضعي لحمض الزوليدرونك مباشرة أثناء وضع الزرعة أو بعد أسبوع من وضعها من حيث الكثافة العظمية.
- كذلك نستنتج أن التطبيق الموضعي لحمض الزوليدرونك مباشرة في جلسة وضع الزرعة قد أعاق الشفاء الطبيعي للنسج الرخوة، على عكس الحقن بعد أسبوع الذي لم يؤثر على النسج الرخوة.

التوصيات:

- نوصي باستخدام حمض الزوليدرونك بطريقة الحقن الموضعي عند المرضى ذوي الكثافة العظمية المنخفضة في منطقة الزرع

- كما نوصي بتأجيل حقن حمض الزوليدرونك لبعء أسبوع من العمل الجراحي للسماح بشفاء النسج الرخوة

المقترحات:

- نقترح بإجراء دراسة حول امكانية التحميل المبكر على الزراعات السنفة عند تطبيق حمض الزوليدرونك في مناطق نقص الكثافة العظمية
- نقترح بإجراء دراسة طويلة الأمد لمراقبة الامتصاص الحفافي حول عنق الزراعات التي يطبق معها حمض الزوليدرونك بعد تحميلها وظيفيا.

المراجع References

1. Misch CE: Density of bone: effect on treatment plans, surgical approach, healing, and progressive loading, *Int J Oral Implant* 6:23-31, 1990.
2. van Steenberghe D, Lekholm U, Bolender C et al: Applicability of osseointegrated oral implants in the rehabilitation of partial edentulism: a prospective multicenter study on 558 fixtures, *Int J Oral Maxillofac Implants* 5:272-281, 1990.
3. Friberg, B., Jemt, T. & Lekholm, U. (1991) Early failures in 4,641 consecutively placed bra°nemark dental implants: a study from stage 1 surgery to the connection of completed prostheses. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 6:142–146.
4. 19. Shalabi MM, Wolke JG, de Ruijter AJ, et al. A mechanical evaluation of implants placed with different surgical techniques into trabecular bone of goats. *J Oral Implantol.* 2007;33:51–58.
5. Huwais S, inventor; Fluted osteotome and surgical method for use. US Patent Application US2013/0004918. January 3, 2013.
6. P Trisi, M Berardini, New Osseodensification Implant Site Preparation Method to Increase Bone Density in Low-Density Bone: In Vivo Evaluation in Sheep. *IMPLANT DENTISTRY, VOLUME 25, NUMBER 1 2016, ISSN 1056-6163/16/02501-024.*
7. م. أسعد، ح. حسن، م. الدالي، تقييم تأثير التطبيق الموضعي للميلاتونين في نجاح الغرس السني من ناحية تطور الكثافة العظمية دراسة سريرية شعاعية، مجلة جامعة تشرين. العلوم الصحية المجلد (43) العدد (5) 2021 p67–78.
8. . J. Abtahi, P. Tengvall , P. Aspenberg, A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants, *Bone* 50 (2012) 1148–1151.

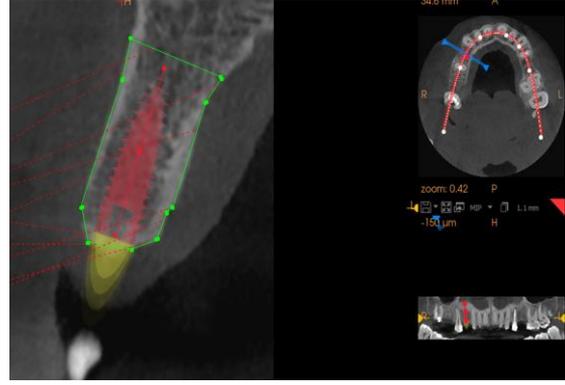
9. G. Ying, L. Bo, J. Yanjun, W. Lina, W. Binquan, effect of a local, one time, low-dose injection of zoledronic acid on titanium implant osseointegration in ovariectomized rats, Arch Med Sci 2016; 12, 5: 941–949 DOI: 10.5114/aoms.2016.61908.
10. Avramidis A, Polyzos SA, Moralidis E, et al. Scintigraphic, biochemical, and clinical response to zoledronic acid treatment in patients with Paget's disease of bone. J Bone Miner Metab 2008; 26: 635-41.
11. Carvas JSB, Pereira RMR, Caparbo VF, et al. A single dose of zoledronic acid reverses the deleterious effects of glucocorticoids on titanium implant osseointegration. Osteoporos Int 2010; 21: 1723-9.
12. Kos M. Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A retrospective case controlled study. Arch Med Sci 2014; 10: 117-23.
13. Gao Y, Luo E, Hu J, et al. Effect of combined local treatment with zoledronic acid and basic fibroblast growth factor on implant fixation in ovariectomized rats. J Bone Miner Res 2009; 44: 225-32.
14. Lu L, Zhang W, Wu X, et al. A novel ropivacaine-loaded in situ forming implant prolongs the effect of local analgesia in rats. Arch Med Sci 2013; 9: 614-21.
15. Tamura T, Shomori K, Nakabayashi M, Fujii N, Ryoke K and Ito H: Zoledronic acid, a third-generation bisphosphonate, inhibits cellular growth and induces apoptosis in oral carcinoma cell lines. Oncol Res 25: 1139-1143, 2011.
16. : S, Dundar Effects of local and systemic zoledronic acid application on titanium implant osseointegration: an experimental study conducted on two surface types, Journal of Craniofacial Surgery 28 (4), 935-938, 2017.

17. A, Baiomy Experimental comparison of the effects of locally administered zoledronic acid and alendronate on the rate of mandibular distraction osteogenesis in dogs DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.09.086>
18. M.Q. soares. Zoledronic Acid Induces Site-Specific Structural Changes and Decreases Vascular Area in the Alveolar Bone DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.03.007>.
19. F. Von Knoch, C. Jaquiery, M. Kowalsky Effects of bisphosphonates on proliferation and osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biomaterials* 26 (2005) 6941–6949
20. Tordjman S, Chokron S, Delorme R. Melatonin: Pharmacology, Functions, and therapeutic benefits. *Current neuropharmacology*.15(3),2017,434-443
21. S. AbuMoussa, D.S. Ruppert, C. Lindsay, L. Dahners. Local Delivery of a Zoledronate Solution Improves Osseointegration of Titanium Implants in a Rat Distal Femur Model. *Journal of Orthopaedic Research*. DOI 10.1002/jor.24125
22. Y. Kobayashi . T. Hiraga • A. Ueda. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice *J Bone Miner Metab* (2010) 28:165–175
23. T. Saito, K. Izumi, A. Shiomi, A. Uenoyama, H. Ohnuki Zoledronic acid impairs reepithelialization through downregulation of integrin $\alpha v \beta 6$ and transforming growth factor β signalling in a three-dimensional in vitro wound healing model *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014; 43: 373–380
24. F. G. Bassoa, A.S. Turrionib, J. Heblingb, Zoledronic acid decreases gene expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor by human epithelial cells, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 51 (2013) 971–973

صور سريرية للمجموعة الاولى (الحقن مباشرة):



التشخيص السريري وإجراء التخدير



التشخيص الشعاعي وقياس الكثافة العظمية قبل الزرع



رد الشريحة وإجراء الخياطة



إدخال الزرعة السنية

تقييم فعالية حمض الزوليدرونيك الموضعي على الشفاء العظمي بعد عمليات الزرع السني في مناطق
نقص الكثافة العظمية



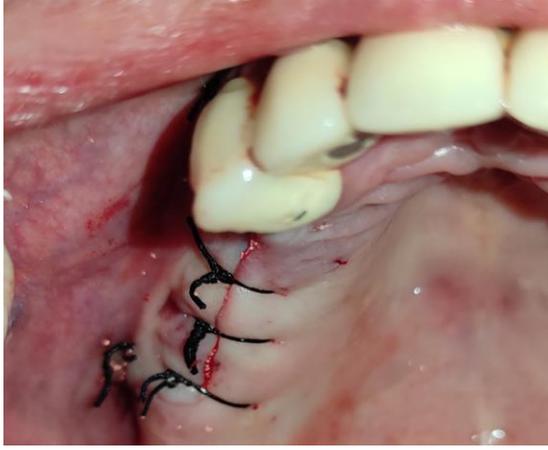
الحقن الموضعي لحمض الزوليدرونيك مباشرة بعد الخياطة

الحقن الموضعي لحمض الزوليدرونيك مباشرة
بعد الخياطة



شفاء معيب للنسج الرخوة بعد ثلاثة أيام من الحقن المباشر
لحمض الزوليدرونيك

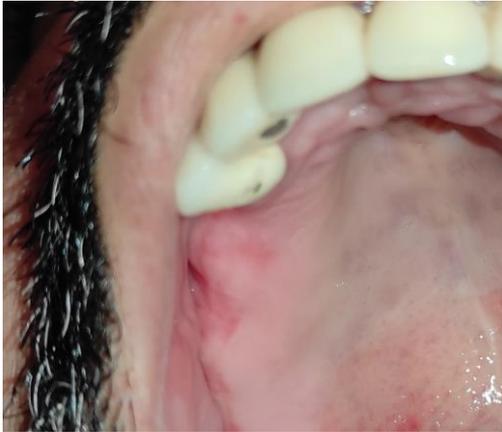
صور سريرية للمجموعة الثانية (الحقن بعد أسبوع من الزرع)



إجراء الخياطة وانتظار فترة شفاء النسيج الرخوة



ادخال زرعة سنية مكان الضاحك الأول
(المشمولة بالعينة)



شفاء النسيج الرخوة بعد أسبوعين من الحقن المتأخر
لحمض الزوليديرونيك



الحقن الموضعي لحمض الزوليديرونيك بعد أسبوع
من الزرع

