

مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 44 . العدد 15

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 الالكتروني : [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
36-11	يارا فرج د. نبيه رسلان	هل المعالجات السنية اللا رضية حقاً غير راضة للطفل؟
68- 37	ياسمين السلطان د. ناصر بهرلي	دراسة مخبرية مقارنة بين تأثير نوعين من التحضير على مقاومة كسر القشور الاطباقية الزيركونية
86-69	أحمد خطاب د. حكمت يعقوب	تقييم فعالية الطريق المفتوح في الإصلاح الثانوي للأنف لدى مرضى شقوق الشفة وقبة الحنك في مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية
124-87	آلاء حوا د. سلاف الوسوف	دراسة أثر مكملات الفوسفور والمغنزيوم في تحسين الكثافة العظمية عند النساء بعد سن الإياس
156-125	بريسكيلا عواد د. غالية صباغ د. سلاف الوسوف	التقييم المخبري والحاسوبي لفلافونويدات قشور الحمضيات كمضادات جرثومية محتملة للكلبسيلا الرئوية المعزولة من مرضى الالتهاب الرئوي

هل المعالجات السنية اللا رضية حقاً غير راضية للطفل؟

طالبة الدراسات العليا: يارا مخلص فرج

كلية طب الأسنان جامعة تشرين

إشراف: د. نبيه رسلان

المخلص

المقدمة: تعتبر تقنية العلاج الترميمي اللا راض Atraumatic Restorative Treatment

(ART) وتقنية العلاج الترميمي اللا راض المعدل بالفضة (SMART)

Silver Modified Atraumatic Restorative Treatment، هما طريقتين لتدبير النخور العاجية اللا عرضية عند الأطفال بعمر ما قبل المدرسة غير المتعاونين.

هدف البحث: مقارنة الألم المرافق لاستخدام تقنية ART، وتقنية SMART في تدبير نخور الأسنان المؤقتة.

المواد والطرائق: تألفت عينة الدراسة من 40 سناً مؤقتاً لدى 12 طفلاً غير متعاون حسب تصنيف فرانكل، سليمين صحياً، تراوحت أعمارهم من 3-5 سنوات، من مراجعي قسم طب أسنان الأطفال بجامعة تشرين، استخدمت طريقة الفم المشطور وتم توزيع الأسنان عشوائياً على مجموعتين حسب تقنية تدبير النخر المستخدمة، المجموعة A: عولجت بتطبيق تقنية ART (n=20) والمجموعة B: تقنية SMART (n=20)، أجريت المتابعات السريرية والشعاعية بعد 6 أشهر و12 شهراً، استخدم لتقييم الألم خلال

المعالجة في كلتا التقنيتين مقياس FLACC، كما استخدم التحليل الإحصائي Wilcoxon لمقارنة قيم الألم أثناء المعالجة، اعتبرت الفروق مهمة إحصائياً عندما تكون القيمة الاحتمالية ($P \text{ value} < 0.05$).

النتائج: سجل ألم شديد في حالتين فقط (16%) في كل من المجموعتين، وأيضاً سجل ألم متوسط في حالتين فقط (16%) في كل من المجموعتين، بينما في معظم الحالات لم يسجل ألم أو كان الألم خفيفاً، ولم تكن هناك فروق مهمة إحصائياً بين تطبيق التقنيتين من حيث الألم أثناء المعالجة $P= 0.317$.

الاستنتاج: تسبب التقنيتين ART و SMART رضاً أصغرياً من ناحية الألم أو حتى أنها قد لا تسبب أي رض عند تطبيقها عند الأطفال غير المتعاونين بعمر ما قبل المدرسة.

الكلمات المفتاحية: العلاج الترميمي اللا راض، العلاج الترميمي اللا راض المعدل بالفضة، الألم.

Are Atraumatic dental treatments really atraumatic for the child?

Abstract

Introduction: Atraumatic Restorative Treatment technique (ART) and Silver Modified Atraumatic Restorative Treatment technique (SMART) are approaches of managing dentinal caries in uncooperative preschool children.

Aim of study: The aim of this study was to compare pain related to ART and SMART technique in managing of primary teeth.

Materials and Methods: The study sample consisted of 40 primary teeth in 12 children were uncooperative according Frankel behavior Scale, healthy aged between (3-5) years. All Procedures were conducted at the Department of pediatric dentistry at Tishreen University. The split mouth method was used in this study, the teeth were randomly allocated into two group: group A treated with ART (n=20) and group B using SMART (n=20). Clinical and radiographic follow-ups were performed after 6 and 12 months. Moreover pain was assessed using the FLACC pain scale. Data were assessed using Wilcoxon test. Differences were considered statistically significant when the P value < 0.05.

Results: Severe pain levels were recorded in only two cases (16%) in each of the two groups, also moderate pain levels were recorded in only two cases (16%) in each of the two groups. While in Most cases no pain or mild pain levels were recorded. In general, there were no statistically significant differences between the application of the two techniques in terms of pain during treatment (P= 0.317).

Conclusion: ART and SMART are cause minimal or no trauma in pain when applied to uncooperative preschool children

Key Words: Atraumatic Restorative Treatment technique, Silver Modified Atraumatic Restorative Treatment technique, Pain.

المقدمة Introduction:

مؤخراً برز نقاش طويل بين الأطباء والباحثين حول محاسن ومساوئ طب الأسنان ذي التداخل الأصغري (MID) Minimal intervention dentistry مقارنة مع المعالجة التقليدية في علاج الأسنان المؤقتة المنخورة بلا أعراض. إذ يجب أن تكون طرق تدبير النخور في طب أسنان الأطفال أقل كلفة ومقبولة بالنسبة للأطفال والوالدين وتسبب أقل إزعاج ممكن للطفل. اعتبرت إجراءات MID المستخدمة لتدبير النخور السننية عند الأطفال خياراً فعالاً من حيث التكلفة [1] ، بالإضافة إلى ذكر المرضى نتائج إيجابية بالنسبة لألم الطفل و قبول الأطفال ومقدمي الرعاية لهذه الإجراءات [2] [1] [3] [4].

أظهرت دراسة BaniHani et al أن تقنيات العلاج ذو التداخل الأصغري للآفات النخرية أحادية السطح-وهي: تقنية Hall، والتطبيق الموضعي لـ 38% SDF ، والإزالة الانتقائية للنسج السننية المنخورة، وتقنية ART-كانت فعالة في إيقاف تقدم النخور السننية في الأسنان المؤقتة بالمقارنة مع عدم المعالجة أو المعالجة التقليدية؛ واستنتج الباحثون أن هناك حاجة ماسة لزيادة التركيز على اعتبار هذه التقنيات كخيار أساسي لتدبير النخور السننية في الظروف التي تكون فيها الطريقة التقليدية غير ممكنة بسبب عدم تعاون الطفل أو الكلفة المادية المرتفعة [5].

تعتبر تقنية ART موثوقة وقد اقترحت كإجراء غير راض، إذ أظهرت دراسة مرجعية

Carvalho et al أن تقنية ART طريقة علاجية مقبولة لأنها تستخدم الأدوات اليدوية ولا تتطلب تخديراً موضعياً، كما في المعالجة التقليدية فالأدوات الدوارة لها ضوضاء مميزة تؤدي إلى إخافة الطفل أو إثارة تجربة غير سارة مما يسبب عدم راحة، وأيضاً الإبرة المستخدمة في التخدير تسبب إزعاج نفسي وألم جسدي، كما أن استخدام الأدوات اليدوية يخلق تجاوباً أصغر وألم أقل، مما يمنح هذه التقنية الخصائص غير

الراضة، نتيجة لذلك قد يقترح استخدام ART عند الأطفال وكبار السن وذوي الاحتياجات الخاصة أو المرضى الذين لديهم خوف سني إذ يجعل سلوكهم العلاج غير ممكناً أو مستحيلاً تماماً، بالتالي إن وعي طبيب الأسنان وفهمه لاحتياجات كل مريض له أهمية كبيرة في نجاح العلاج [6].

كما أثبت التطبيق الموضوعي لفلورايد ثنائي أمين الفضة Silver Diamine Fluoride (SDF) أنه علاج سهل في منع وإيقاف تطور النخور السنية [7]. إن استخدام SDF في تقنية SMART وهي تقنية علاج غير راضة لا تحتاج إلى تخدير موضعي يتم فيها معالجة النخور بالـ SDF أولاً ثم الترميم بالإسمنت الزجاجي الشاردي التقليدي أو الإسمنت الزجاجي الشاردي عالي اللزوجة [9] High viscosity (HVGIC) [8] glass inomer، يعزز فرص بقاء السن حية في حال سقوط الحشوة [10]، ولكن ربما يكون لـ SDF أثر راض للطفل بسبب تهيج اللثة في بعض الأحيان، وطعمه المعدني، وربما تهيج اللب في حال النخور العاجية العميقة SMART. ومن جهة ثانية قد تكون تقنية ART مؤلمة لأنه يتم فيها تجريف للنخر لذلك كان لابد من إجراء هذه الدراسة لمقارنة استخدام كل من تقنية ART و SMART من حيث التسبب في رض ألمي عند الأطفال غير المتعاونين.

المواد والطرائق **Materials and methods**:

تصميم الدراسة: هي تجربة سريرية عشوائية Randomized Clinical Trial (RCT)،

تألفت العينة من 40 سناً مؤقتاً لدى 12 طفلاً غير متعاونين وذلك حسب مقياس فرانكل

Frankl Behavior rating scale الجدول(1)، سليمين صحياً حسب جمعية المخدرين الأمريكية (ASA I) American Society of Anesthesiology، بأعمار تتراوح بين

(3-5) سنوات لديهم نخور مجوفة لا عرضية، كان جميع الأطفال المشاركين بالدراسة من الأطفال المراجعين لقسم طب أسنان الأطفال في كلية طب الأسنان بجامعة تشرين. وزعت الأسنان عشوائياً بالتساوي على مجموعتين هما:

- المجموعة A : تقنية العلاج الترميمي اللا راض ART إذ يتم إزالة النخر بمجرقة يدوية فقط بدون تخدير موضعي ثم الترميم بالإسمنت الزجاجي الشاردي EQUIA. FORTE®

(Equia Forte GC Corporation LLC, Tokyo Japan) ، يظهر الشكل(1) كبسولة EQUIA FORTE®.

- المجموعة B: تقنية العلاج الترميمي اللا راض المعدل بالفضة SMART يتم تطبيق SDF

(Advantage Arrest ® SDF 38%, Elevate Oral care LLC, FI33411, USA)

ثم الترميم بالإسمنت الزجاجي الشاردي EQUIA FORTE®. يظهر الشكل (2) عبوة مادة SDF.

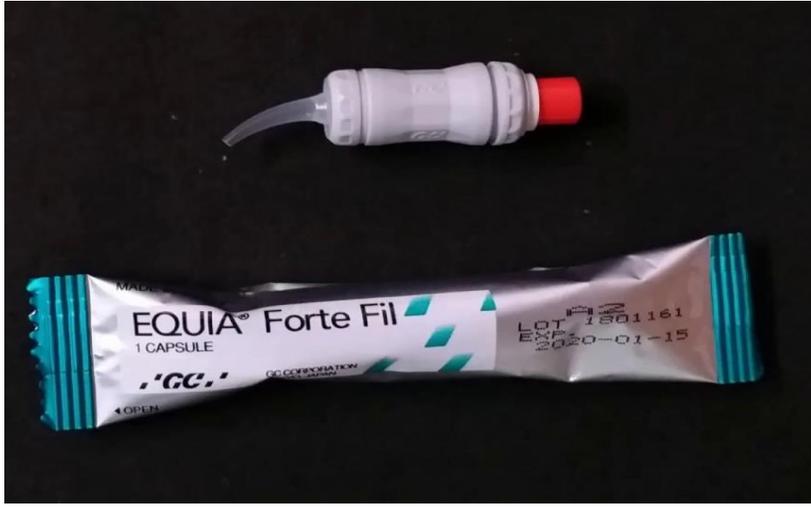
في بادىء الأمر تم اعتماد مبدأ الاحتمال الرياضي بالعملة النقدية لإختيار جهة الفك المراد البدء بالمعالجة فيها، و من أجل توزيع الأسنان بين المجموعتين A و B بشكل متساوٍ، تم تحضير 20 بطاقة وذلك كما يلي: (10 بطاقات تحمل الرمز ART و 10 أخرى تحمل الرمز SMART)، وقبل البدء بالعلاج وضعت البطاقات وغلفت بمغلفات كتيمة ووضعت بصندوق، حيث تم الطلب من مساعد ليس له علاقة بالبحث بسحب ظرف واحد وبناءً على نتيجة البطاقة المسحوبة تم اختيار الطريقة المتبعة في الجهة المراد البدء فيها وتكون التقنية الثانية هي المستخدمة في الجهة المقابلة.

كانت معايير اختيار الأسنان هي التالية:

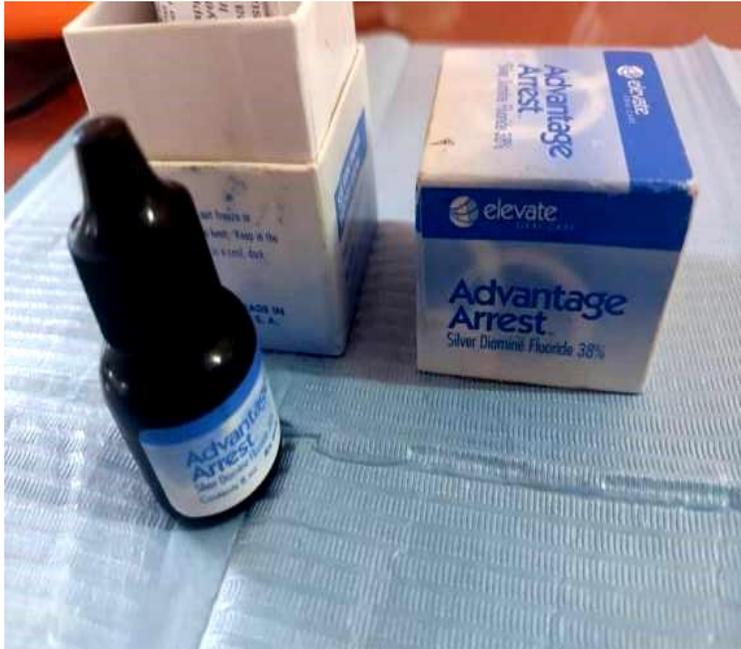
1. آفات نخرية غير نافذة لللب.
 2. عدم وجود أعراض أو علامات سريرية أو شعاعية لالتهاب لب غير ردود.
- تم الحصول على الموافقات الخطية الكاملة من الوالدين قبل الإجراء.

الجدول (1) [11] Frankl Behavior rating scale

التقييم	السلوك	
1	سلبي مطلق	رفض المعالجة، البكاء بشدة أو خوف أو أي دليل آخر واضح على السلوك السلبي
2	سلبي	التردد في المعالجة، غير متعاون، بعض الأدلة على موقف سلبي ولكن غير معلنة، متجهم، منسحب
3	إيجابي	قبول العلاج، سلوك حذر ببعض الأحيان، رغبة في الامتثال لأوامر الطبيب مع بعض التحفظ، يتبع تعليمات الطبيب بشكل متعاون
4	إيجابي مطلق	علاقة جيدة مع الطبيب الأسنان، مهتم بإجراءات المعالجة، يضحك ويستمتع



الشكل (1) كبسولات EQUIA FORTE®



الشكل (2) SDF Advantage Arrest® 38%

الإجراء السريري: تمت جميع المعالجات للأسنان في كلتا المجموعتين A و B من قبل طبيب أسنان واحد (الباحثة). بعد الفحص السريري و الشعاعي و تحديد الجهة التي سيتم البدء بها والمجموعة التي ينتمي إليها السن تم تطبيق إحدى التقنيتين التاليتين. يوضح الشكل (3) الأسنان بعد تطبيق كل من التقنيتين لدى نفس الطفل.

المجموعة A بروتوكول ART :

أولاً: تحضير الحفرة حسب Frencken [12]:

توضع لفافات قطنية بجانب السن المراد معالجته، يزال العاج المنخور بالمجرفة حتى الحصول على ملتقى مينائي عاجي خالٍ من النخر. يزال النخر القريب من اللب بحذر. يتم تجفيف الحفرة ثم الترميم بالإسمنت الزجاجي الشاردي ® EQUIA FORTE .

ثانياً: ترميم الحفرة حسب YU et al. 2004 [13] :

التأكد من الحفاظ على الحفرة جافة في مرحلة الترميم إذ يتم العزل باستخدام اللفافات القطنية وماصة اللعاب، مزج كبسولة ®EQUIA FORTE. لمدة 10 ثواني كحد أقصى حسب تعليمات الشركة المصنعة، بعد المزج يفرغ محتوى الكبسولة ببطء في الحفرة مباشرةً.

يوضح الشكل(3) صور لطفلة من العينة أثناء الترميم بكبسولات EQUIA FORTE®. بعد أخذ موافقة أهل الطفلة على نشر الصور في هذه المقالة.



الشكل(3) صور لطفلة من العينة أثناء الترميم بكبسولات EQUIA FORTE®

-المجموعة B تقنية SMART :

في الموعد الأول: بروتوكول تطبيق مادة SDF حسب جامعة كاليفورنيا UCSF [14] :

يزال اللعاب بواسطة ماصة اللعاب، حماية اللسان والخد القريب من السن المصاب
بوساطة قطعة شاش أو لفافات قطنية، تعزل المنطقة المراد تطبيق SDF عليها باللفافات
القطنية

تجفف الآفة النخرية بتيار خفيف من الهواء، يتم تطبيق SDF بحذر باستخدام الفرشاة
الدقيقة مباشرةً على السطح المنخور. يجب أن تكون مدة التطبيق دقيقة على الأقل -3
(1دقائق). توصية الأطفال بعدم الأكل والشرب لمدة نصف ساعة من تطبيق SDF.

في الموعد الثاني: بعد أسبوعين من تطبيق SDF يتم تحري صلابة الآفة النخرية
باستخدام مسبر كليل (مسبر لثوي) [15] في حال كانت متصلبة يتم ترميم الحفرة
بالإسمنت الزجاجي الشاردي EQUIA FORTE®. وفي حال بقاء عاج مثلين تتم
إعادة تطبيق SDF مرة ثانية. يوضح الشكل(4) تطبيق كل من التقنيتين إذ نلاحظ
التصبغ الأسود على حواف الترميم في تقنية SMART.

	
السن 85 بعد تطبيق تقنية ART في الجهة المقابلة	السن 74 بعد تطبيق تقنية SMART لاحظ التصبغ الأسود على حواف الترميم

الشكل (4) الأسنان 74 , 84 بعد تطبيق كل من تقنية ART في جهة اليمين و

SMART في جهة اليسار لدى نفس الطفل.

المتابعات: أجريت المتابعات السريرية والشعاعية بعد 6 و 12 شهراً، واعتبرت المعالجة ناجحة عند غياب أي علامات سريرية و/ أو شعاعية لالتهاب لب غير ردود أو تموت لب.

تم تقييم سلوك الألم خلال المعالجة باستخدام المقياس السلوكي FLACC Scale:

يشمل هذا المقياس خمس فئات من السلوكيات ويبدل الاختصار FLACC على الكلمات التالية: الوجه والأرجل والنشاط والبكاء وإمكانية طمأنة المريض

(Face, Legs, Activity, Cry, Consolability). تقع وحدة القياس المترية له ضمن المجال من 0 إلى 10 وكل فئة من هذه الفئات تسجل إما 0 أو 1 أو 2 وينتج عن ذلك مجموع نهائي من النقاط بين 0 و 10. يمثل الجدول (2) فئات مقياس FLACC وكيفية استخدامه [16]. لتطبيق هذا المقياس تم إجراء تصوير فيديو لجميع المعالجات لكل طفل ويجب أن يظهر وجه الطفل بوضوح بالفيديو وكامل الجسم والأرجل والأيدي من قبل مساعد خارجي مما يساعد على التقييم بدقة باستخدام هذا المقياس، تم تقييم الفيديوهات من قبل مقيمين خارجيين لا علاقة لهما بالبحث.

الجدول (2) مقياس FLACC لتقييم الألم

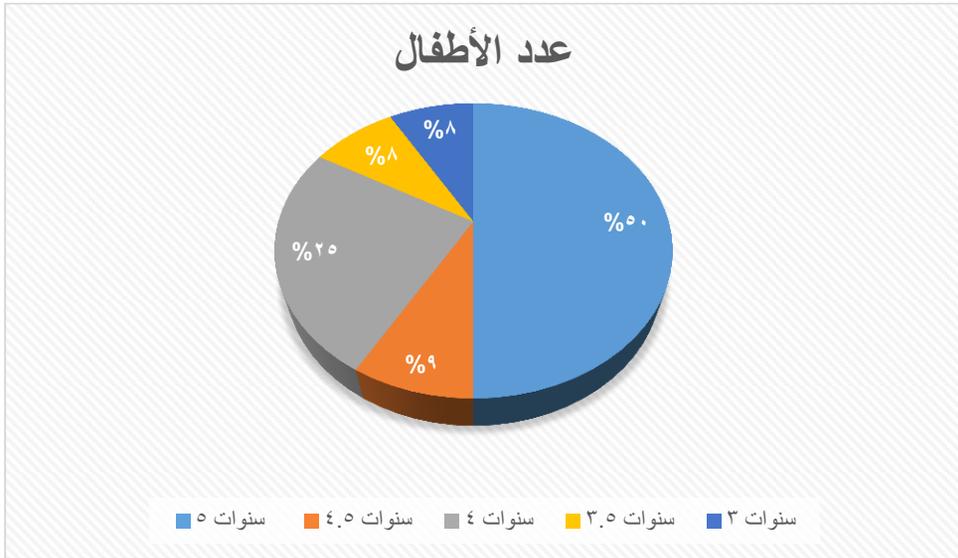
الفئات	القيم		
	2	1	0
الوجه	عبوس دائم أو متكرر فك مشدود ، ذقن مرتعش	كشر أو عبوس عرضي انسحاب، لا مبالاة.	لا وجود لتعابير محددة أو تبسم(وجه طبيعي)
الأرجل	ركل أو رفع الأرجل للأعلى	غير مستقر ضيق الصدر متوتر	وضع طبيعي أو استرخاء
النشاط	يتقوس يتصلب يتشنج	مرتبك متوتر مشدود يتحرك للأمام والخلف	مستلق بهدوء وضع طبيعي يتحرك بأريحية
البكاء	بكاء مطرد صراخ يكاء وشكوى متكررة	أنين أو شكوى أحياناً	لايوجد (نائم أو صاح)
الطمأننة	من الصعب مواساته أو طمأنته	يمكن إعادة الطمأننة خلال اللمس العناق أو التحدث معه قابل للإلهاء	مسترخ وهادئ لاجابة للطمأننة

تفسر النتيجة السلوكية كما يلي: 0 مسترخ ومرتاح، 1_3 عدم راحة خفيف ، 4_6 ألم

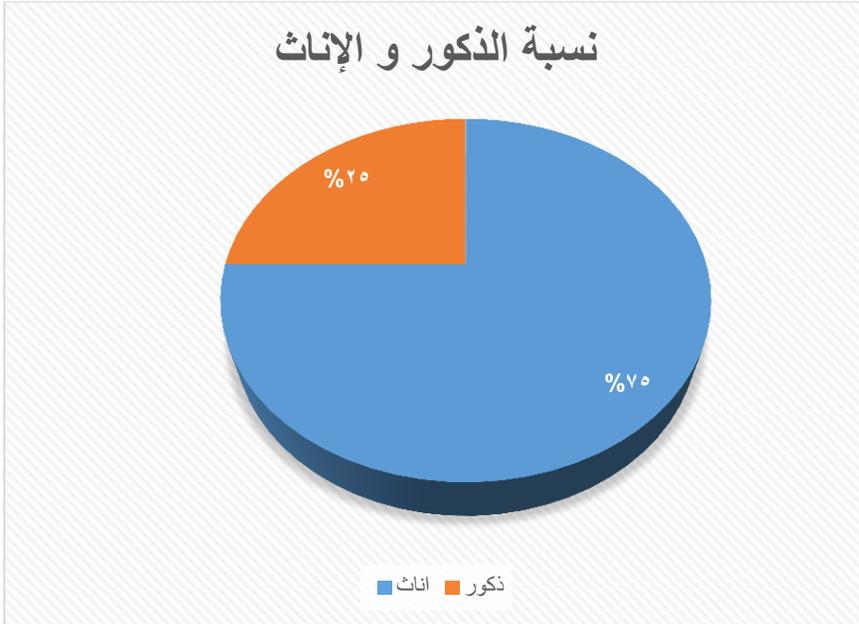
متوسط ، 7_10 ألم أو عدم راحة شديد أو كلاهما [17].

النتائج Results:

تراوحت أعمار الأطفال في العينة 3-5 سنوات و بلغ المتوسط الحسابي للعمر (4.4 سنة)، مع انحراف معياري (0.67 سنة) يوضح الشكل (5) توزيع أطفال العينة حسب العمر. كما بلغ عدد الذكور في عينة البحث 3 ذكور فقط في حين بلغ عدد الإناث 9 إناث. يوضح الشكل (6) النسبة المئوية لتوزيع الذكور والإناث في العينة.



الشكل (5) مخطط توزيع أطفال العينة حسب عمر الطفل



الشكل (6) مخطط توزيع أطفال العينة حسب جنس الطفل

كانت الطريقتين متساويتين في عدد حالات النجاح والفشل لمعالجات الأسنان المنجزة، إذ تم تسجيل حالتين فشل في كل منهما بالتالي كانت نسبة النجاح بعد 12 شهراً (95%). اختبرت درجة التوافق بعد إعادة التقييم للفيديوهات من قبل المقيم نفسه وكذلك درجة التوافق مع المقيم الآخر باستخدام تحليل Cohen's Kappa Statistic والذي بين وجود تطابق تام للمقيم مع نفسه ($K=1$) وتطابق شبه تام بين المقيمين ($K=0.85$) والتي تدل على توافق ممتاز [18].

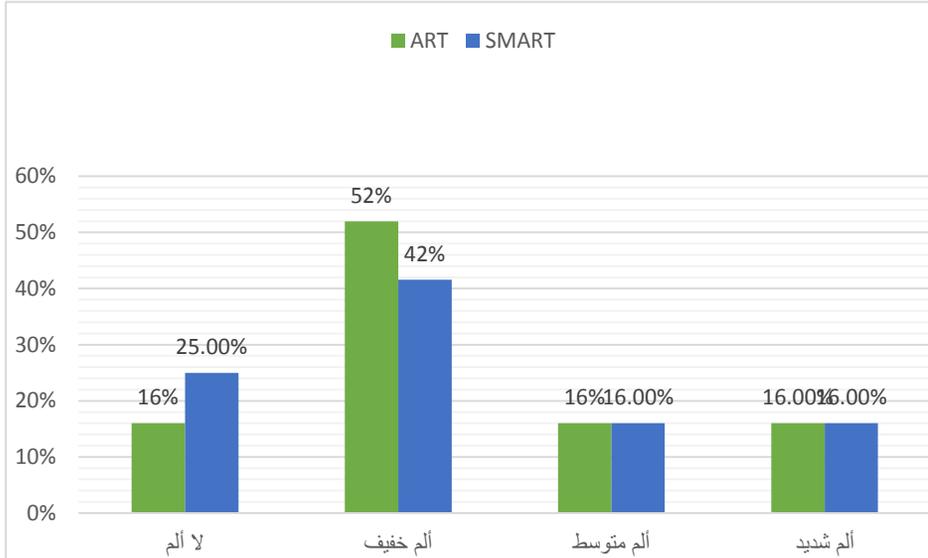
عند مقارنة شدة الألم حسب مقياس FLACC تبين تفوق تقنية SMART من حيث عدم وجود ألم إذ سجل عدم وجود ألم عند 3 مرضى (25%) في تقنية SMART بينما سجل عند 2 مرضى (16%) في تقنية ART، كما سجل وجود ألم خفيف عند 6 مرضى (52%) في تقنية ART وكان أعلى مقارنة بتقنية SMART إذ سجل عند 5 مرضى (41.6%) ، أما بالنسبة إلى تقييم وجود ألم متوسط وألم شديد فسجل عند عدد

متساو من المرضى في كلتا التقنيتين (مريضين لكل منهما). بالرغم من أن درجات الألم في تقنية SMART كانت أقل من ART إلا أن الفرق لم تكن مهمة إحصائياً، $P=0.317$ كما هو موضح في الجدول (3).

الجدول (3) شدة الألم حسب مقياس FLACC في كلتا التقنيتين

P value	Median (min-max)	Mean \pm SD	FLACC				
			ألم شديد (3)	ألم متوسط (2)	ألم خفيف (1)	لا ألم (0)	
0.317	1 (0-3)	1.33 \pm 0.985	(%16)2	(%16)2	(%52)6	(%16)2	ART
	1 (0-3)	1.25 \pm 1.055	(%16)2	(%16)2	(%41.6)5	(%25)3	SMART

كما يوضح الشكل (4) مخطط بياني لشدة الألم في كلتا التقنيتين.



الشكل (7) مخطط بياني يوضح شدة الألم حسب مقياس FLACC في كلتا التقنيتين

المناقشة Discussion:

يعتبر التحكم بالألم من أهم الجوانب وأكثرها تحدياً لتدبير سلوك الطفل. من المرجح أن يحمل الأطفال اللذين لديهم تجارب مبكرة مؤلمة أثناء الإجراءات السنية مشاعر سلبية تجاه طب الأسنان حتى مرحلة البلوغ. لذلك من المهم أن يبذل الأطباء قصارى جهدهم لتقليل الألم وعدم الراحة أثناء علاج الأسنان. يجب أن يتقن الطبيب مهارة وفن إعطاء الإبر بأقل قدر ممكن من الألم. سيحاول العديد من الأطباء تجنب إعطاء التخدير الموضعي، مع ذلك فإن هذا يؤدي في كثير من الأحيان إلى ممارسة سنية سيئة بالإضافة إلى ذلك هناك أوقات يصبح فيها الإجراء "البسيط" المتوقع إجراء رئيسياً ومعقداً ويوضع المريض في موقف مؤلم بسبب نقص تخدير الأسنان. من ناحية أخرى، فإن أحد أكبر مخاوف مريض أسنان الأطفال هو "الإبرة" تتبع مخاوف الطفولة من عدة مصادر، قد يكون أحد الأسباب المحتملة لقلق الأسنان العام هو التعرض السابق للرعاية السنية الغازية *invasive medical care* في مرحلة الطفولة المبكرة. إن الخوف من الإبر قد ينتج بعد تجربة سلبية في عيادة الطبيب أو طبيب الأسنان. يتم تعلم العديد من مخاوف الطفولة وقد تكون نتيجة لظروف الطفولة (أي "الحقن" التي تعطى منذ الطفولة) [19].

الخوف/القلق السني والألم/عدم الراحة هي ظواهر متعددة العوامل يمكن أن يكون لها تأثير سلبي على حياة الفرد يجب أن يكون أطباء الأسنان قادرين على تحديد ومعالجة المرضى الخائفين باستخدام طرق تقلل مستويات القلق السني تم عرض تقنية ART لتسبب انزعاجاً أقل من الطرق التقليدية وبالتالي يعتبر نهج تدبير واعد "لاراض" لعلاج الآفات النخرية المجوفة عند الأطفال، البالغين القلقين، وربما مرضى الرهاب السني [20].

أجريت الدراسة الحالية لتقييم الألم والتحقق من كون التقنيتين ART و SMART هما طريقتين بسيطتين وغير راضتين لتدبير النخور عند الأطفال الصغار غير المتعاونين اللذين لا يمكن معالجتهم بالطريقة التقليدية.

سجلت معظم الحالات في الدراسة الحالية عدم وجود ألم أو وجود ألم خفيف في كل من التقنيتين إذ تعد تقنية ART تقنية غير مؤلمة وغالباً ما تكون مفضلة على أساليب المعالجة التقليدية، وضرورية بشكل خاص في الحالات التي لا يمكن فيها إجراء المعالجة التقليدية للأطفال، أظهرت دراسة قام بها Peter Arrow et al أن استخدام نهج المعالجة ART أتاح علاج الأسنان في الوقت المناسب للأطفال الصغار الموصى بعلاجهم تحت التخدير العام ويجب أن يكون من بين خيارات العلاج التي يتم النظر فيها [21]. كما أظهرت دراسة أن 93% من أطفال الدراسة لم يذكروا أي ألم أثناء إجراء المعالجة وكان 86% منهم على استعداد لتلقي العلاج مرة أخرى [22]. لكن يبقى تقييم الألم إجراء غير سهل عند الأطفال وخاصة في الأعمار الصغيرة حيث يواجهون صعوبات في التعبير عن مشاعرهم [23]. هذه المشكلة تم رصدها في دراسة Menezes Abreu et al عام 2009 إذ قورنت تجربة الألم عند مجموعة من الأطفال الصغار 4-7 سنوات بعد أن تمت معالجتهم حسب تقنية ART مقارنة مع الطريقة التقليدية باستخدام أدوات دوارة وحاجز مطاطي وتخدير. ذكر أطفال مجموعة ART ألم أقل من أولئك الذين تمت معالجتهم بالطريقة التقليدية، كما تبين أن الأطفال البالغين من العمر 4 سنوات أبلغوا عن ألم أكثر من الأطفال اللذين تراوحت أعمارهم بين 5-7 سنوات وذلك عند استخدام مقياس Wong-Baker [24]. لم يتم استخدام مقياس التقييم الذاتي الذي يعتمد على الطفل نفسه مثل مقياس التصنيف الألمي لـ Wong-Baker المستخدم في الدراسات السابقة كون الأطفال في العينة من فئة عمرية صغيرة وممكن أن يختاروا الوجوه الحديدية من المقياس (خصوصاً الوجه المبتسم) [25].

وفي دراسة لـ T.F de Souza et al أجريت عام 2020 للمقارنة بين تقنية ART واستخدام ART+Brix 3000 من حيث الوقت اللازم لإجراء كل تقنية، وتجربة الألم باستخدام نفس المقياس المستخدم في الدراسة الحالية وهو مقياس FLACC، كان متوسط الألم في تقنية ART في جميع مراحل العمل 1 ± 0.00 وهو قريب من متوسط الألم في الدراسة الحالية في تقنية ART والذي كان 1.33 ± 0.985 وكذلك في تقنية SMART إذ كان متوسط الألم متقارباً مع تلك القيمة 1.25 ± 1.055 [26]. ويمكن تفسير تشابه قيم الألم بين التقنيتين وعدم وجود فروق مهمة بينهما في دراستنا إلى عدم وجود إجراءات إضافية مؤلمة في تقنية SMART. بالرغم من عدم وجود فروق مهمة إحصائياً في تقييم الألم بين التقنيتين، إلا أن تقنية SMART أظهرت تفوق في عدم وجود ألم وذلك ربما يعود إلا أنه في تقنية ART يوجد تجريف للعاج وبسبب بنية العاج فإنه في نهج ART تم ذكر القليل من الألم أثناء التجريف وكان من المتوقع حدوث المزيد من الألم فيما يتعلق بالتجاويف العميقة والقريبة من اللب [27] إذ أن الأنابيب الممتدة في العاج أكثر كثافة بالقرب من اللب مقارنة بالمحيط وهي طريق لنقل التنبيه الحسي [28]، وهذا مايفسر ارتباط عمق التجويف مع ذكر وجود ألم في تقنية ART تبعاً لحجم الحفرة وعمق التجويف. كما أن الألم الناجم عن التجريف يكون خاصة في منطقة الملتنقى المينائي العاجي وهو مايفسر حدوث ألم أثناء التجريف في حفر الصنف الثاني إذ تم ذكر العديد من الآليات التي تفسر حساسية العاج منها حركة السائل عبر الأنابيب العاجية. هذه النظرية الهيدروديناميكية، تقترح أن حركة السوائل ضمن الأنابيب العاجية تحدث تخرب موضعي في بنية اللب. يتم تفسير الحساسية الزائدة عند الملتنقى المينائي العاجي من خلال التفرع الغزير للأنابيب العاجية في هذه المنطقة. تشرح الفرضية الهيدروديناميكية سبب فشل التخدير الموضعي المطبق على العاج المكشوف في منع الحساسية، ولماذا ينتج الألم عن طريق التغير الحراري والسبر الميكانيكي والمحاليل مفرطة التوتر والجفاف [29].

عند النظر إلى مستويات الألم التي تم تسجيلها أثناء إجراء كل من تقنية ART و SMART، يمكن ملاحظة أن كلتا التقنيتين تسبب ألم وعدم راحة قليل للطفل عند علاج الأسنان المؤقتة لدى أطفال غير متعاونين.

الاستنتاج **conclusion**:

تسبب التقنيتين ART و SMART رضاً أصغرياً من ناحية الألم أو حتى أنها قد لا تسبب أي رض عند تطبيقها عند الأطفال غير المتعاونين بعمر ما قبل المدرسة.

التوصيات **Recommendations**:

تطبيق كل من تقنيتي ART و SMART لمعالجة النخور العاجية عند الأطفال غير المتعاونين.

المقترحات **Suggestions**:

- إجراء المزيد من الدراسات للتحقق من فعالية وديمومة تقنية ART و SMART على المدى الطويل.
- إجراء دراسة مشابهة لتصميم الدراسة الحالية بفئات عمرية مختلفة وحجم عينة أكبر.

:References المراجع

1. BaniHani A, Deery C, Toumba J, Duggal M. Effectiveness, Costs and Patient Acceptance of a Conventional and a Biological Treatment Approach for Carious Primary Teeth in Children. *Caries Res.* 2019;53:65–75.
2. Crystal YO, Janal MN, Hamilton DS, Niederman R. Parental perceptions and acceptance of silver diamine fluoride staining. *J Am Dent Assoc* 1939. 2017;148:510-518.e4.
3. El-Yousfi S, Innes NPT, Holmes RD, Freeman R, Cunningham KB, McColl E, et al. Children and parents' perspectives on the acceptability of three management strategies for dental caries in primary teeth within the "Filling Children's Teeth: Indicated or Not" (FICTION) randomised controlled trial - a qualitative study. *BMC Oral Health.* 2020;20:69.
4. Santamaría RM, Abudrya MH, Gül G, Mourad MS, Gomez GF, Zandona AGF. How to Intervene in the Caries Process: Dentin Caries in Primary Teeth. *Caries Res.* 2020;54:306–23.
5. BaniHani A, Santamaría RM, Hu S, Maden M, Albadri S. Minimal intervention dentistry for managing carious lesions into dentine in primary teeth: an umbrella review. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent.* 2021;
6. Carvalho T-S, Ribeiro T-R, Bönecker M, Pinheiro E-C-M, Colares V. The atraumatic restorative treatment approach: an "atraumatic" alternative. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal.* 2009;14:e668-673.
7. Hansen R, Shirtcliff RM, Ludwig S, Dysert J, Allen G, Milgrom P. Changes in Silver Diamine Fluoride Use and Dental Care Costs: A Longitudinal Study. *Pediatr Dent.* 2019;41:35–44.

8. Bridge G, Martel A-S, Lomazzi M. Silver Diamine Fluoride: Transforming Community Dental Caries Program. *Int Dent J*. 2021;71:458–61.
9. Hu S, Meyer B, Duggal M. A silver renaissance in dentistry. *Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent*. 2018;19:221–7.
10. Raskin SE, Tranby EP, Ludwig S, Okunev I, Frantsve-Hawley J, Boynes S. Survival of silver diamine fluoride among patients treated in community dental clinics: a naturalistic study. *BMC Oral Health*. 2021;21:35.
11. Frankl SN, Shiere FR, Fogels HR. Should the parent remain with the child in the dental operatory? *J Dent Child* 1962;29:150- 3. 1962;31.
12. Frencken JE, Pilot T, Songpaisan Y, Phantumvanit P. Atraumatic restorative treatment (ART): rationale, technique, and development. *J Public Health Dent*. 1996;56:135–40; discussion 161-163.
13. Yu C, Gao XJ, Deng DM, Yip HK, Smales RJ. Survival of glass ionomer restorations placed in primary molars using atraumatic restorative treatment (ART) and conventional cavity preparations: 2-year results. *Int Dent J*. 2004;54:42–6.
14. Horst JA, Ellenikiotis H, Milgrom PL. UCSF Protocol for Caries Arrest Using Silver Diamine Fluoride: Rationale, Indications and Consent. *J Calif Dent Assoc*. 2016;44:16–28.
15. Chu CH, Lo ECM, Lin HC. Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children. *J Dent Res*. 2002;81:767–70.
16. Merkel SI, Voepel-Lewis T, Shayevitz JR, Malviya S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs*. 1997;23:293–7.

17. Merkel S, Voepel-Lewis T, Malviya S. Pain assessment in infants and young children: the FLACC scale. *Am J Nurs.* 2002;102:55–8.
18. Peacock J, Peacock PJ. *Oxford handbook of medical statistics.* Oxford: Oxford University Press; 2011.
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 SC, Abreu DM de M, Frencken JE. Dental anxiety and pain related to ART. *J Appl Oral Sci Rev FOB.* 2009;17 Suppl:84–8.
21. Arrow P, Forrest H. Atraumatic restorative treatments improve child oral health-related quality of life: A noninferiority randomized controlled trial. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2020;48:349–56.
22. Lo EC, Holmgren CJ. Provision of Atraumatic Restorative Treatment (ART) restorations to Chinese pre-school children--a 30-month evaluation. *Int J Paediatr Dent.* 2001;11:3–10.
23. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs.* 1988;14:9–17.
24. de Menezes Abreu DM, Leal SC, Frencken JE. Self-report of pain in children treated according to the atraumatic restorative treatment and the conventional restorative treatment--a pilot study. *J Clin Pediatr Dent.* 2009;34:151–5.
25. Stinson JN, Kavanagh T, Yamada J, Gill N, Stevens B. Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents. *Pain.* 2006;125:143–57.
26. de Souza TF, Martins ML, Tavares-Silva CM, Fonseca-Gonçalves A, Maia LC. Treatment time, pain experience and acceptability of

the technique for caries removal in primary teeth using the ART approach with or without Brix3000TM papain gel: a preliminary randomised controlled clinical trial. Eur Arch Paediatr Dent Off J Eur Acad Paediatr Dent. 2021;

27. Farag A, Frencken JE. Acceptance and discomfort from atraumatic restorative treatment in secondary school students in Egypt. Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent. 2009;18:26–30.

28. Mjör IA. Dentin permeability: the basis for understanding pulp reactions and adhesive technology. Braz Dent J. 2009;20:3–16.

29. Nanci A. Ten Cate's oral histology: development, structure, and function [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 21]. Available from: <http://www.dawsonera.com/depp/reader/protected/external/AbstractView/S9780323485180>

دراسة مخبرية مقارنة بين تأثير نوعين من التحضير على مقاومة كسر القشور الاطباقية الزركونية

طالبة الماجستير: ياسمين علي السلطان كلية طب الأسنان - جامعة تشرين

اشراف الدكتور: ناصر بهرلي

الملخص:

هدف البحث :

تمثل تحضيرات القشور الإطباقية بدائل محافظة للتيجان التي تحافظ قدر الامكان على النسيج السنية و تقدم علاجاً فعالاً لترميم تآكل الأسنان لذلك فإن الهدف من هذه الدراسة هو تحديد طريقة التحضير التي تؤمن درجة مقاومة أكبر للكسر ضمن القشرة الاطباقية المصنوعة من الزركونيا .

المواد و الطرق :

تتألف عينة البحث من 40 رحي مقلوعة حديثاً وزعت بالتساوي على مجموعتين (n=20) وذلك وفقاً لطريقة التحضير. المجموعة الاولى : تم تحضير السطح الاطباقية بثخانة 1 مم ثم تحضير الحواف العلوية للسطوح المحورية بثخانة 1 مم و خط انها كتف مدور 90° . المجموعة الثانية : تم تحضير السطح الاطباقية بثخانة 1 مم ثم تم شطب الحواف العلوية للسطوح المحورية . ثم تم ترميم العينات بالقشور الاطباقية الزركونية المصنعة بطريقة CAD/CAM . ثم تم اجراء اختبار إجهاد الضغط باستخدام جهاز universal testing machine و بسرعة 1 mm/min حتى حصول الفشل . جمعت البيانات و تم تحليلها إحصائياً باستخدام تحليل T test . ثم تم تسجيل أنماط الفشل و تحليلها إحصائياً باستخدام تحليل Chi-Square Tests .

النتائج :

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين الأولى و الثانية . كما أظهرت عدم وجود ارتباط بين طريقة التحضير و أنماط الفشل .

الاستنتاجات :

أظهرت هذه الدراسة مقاومة كسر متقاربة للتصميمات المدروسة لتحضيرات القشور الإطباقية الزركونية .

الكلمات المفتاحية :

الزركونيا ، طريقة التحضير ، مقاومة الكسر ، القشور الإطباقية .

In vitro comparative study to evaluate the effect of two preparation designs on the fracture resistance of zirconia occlusal veneers

ABSTRACT :

objective : occlusal veneers preparations represent conservative alternatives to crowns that preserve as much as possible of the dental tissues and provide an effective treatment for the restoration of dental wear. The aim of this study is to determine the best preparation that provide a better fracture resistance within the occlusal ceramic veneer made of zirconia .

Materials and methods : forty extracted molars were assigned to two groups (n=20). In group 1 , the teeth received a preparation for a conservative full-coverage occlusal veneer restoration with 90° rounded shoulder margin . In group 2, the teeth underwent a 1 mm cusp reduction with a marginal chamfer. CAD/CAM zirconia restorations were made to restore the specimens . the specimens were loaded to fracture with universal testing machine perpendicular to the long axis of the teeth with 1 mm/min speed . Collected data were statistically analyzed with t test and Chi-Square Tests.

Results: The results of the statistical analysis showed no statistically significant differences between the first and second groups. It also showed no correlation between the method of preparation and failure patterns .

Conclusion : This study demonstrated similar fracture resistance of the two considered preparations designs for occlusal veneer made of zirconia.

Key words : zirconia , occlusal veneers , fracture resistance , preparation design .

المقدمة :

مع تزايد الاهتمام بالناحية الجمالية و السعي لمحاكاة الطبيعة البشرية ، أنتجت عدة مواد لتحقيق هذه المطالب ، حيث طورت مواد الخزف الكامل التي تتمتع بالعديد من الخصائص و تتميز بالكثير من المزايا : (جمالية عالية و تقبل حيوي و ديمومة طويلة و استقرار كيميائي في الحفرة الفموية) التي تجعلها بديلة عن الترميمات الخزفية المعدنية في كثير من الحالات ، الأمر الذي زاد من استخدامها بشكل متسارع ، من بين هذه المواد برزت الزركونيا و التي أثبتت جدارتها في هذا المجال . [1]

الزركونيا هي ثاني أكسيد الزركونيوم البلوري ZrO_2 ، خصائصه الميكانيكية شبيهة جداً بخصائص المعدن و لونه شبيه بلون الأسنان . [9]

تعتبر الزركونيا أفسى و أقوى خزف متوفر و مستخدم في طب الأسنان في الوقت الحاضر ، و استعمالاتها كثيرة و متعددة (تيجان مفردة ،جسور قصيرة و طويلة كما أمكن استخدامها في المناطق عالية الجهود كالمناطق الخلفية من الفم) [2]

غالبًا ما تكون الزركونيا عبارة عن بلورات زركونيا رباعية معدلة بالايتريا. يضاف الإيتريا لتحقيق الاستقرار ضمن التركيب البلوري أثناء المعالجة الحرارية عند درجة حرارة مرتفعة ولتحسين الخصائص الفيزيائية للزركونيا . [2]

تقليديا ، لون الزركونيا أبيض باهت ويمكن أن تخفي عتامة بنية ما تحتها. تشير معظم أنظمة الزركونيا السنية إلى تلوين الهيكل الأبيض من أجل تحسين الجمالية . حاليًا ، يتم تقديم ترميمات متجانسة من الزركونيا (ذات محيط تشريحي كامل) ، والتي يمكن أن تختصر عمل المخبر الأسنان على ترميمات الزركونيا. [2]

تم استخدام ترميمات الزركونيا لسنوات بنجاح في طب الأسنان بسبب توافقها الحيوي وخصائصها الميكانيكية الجيدة. و بسبب افتقارها للشفافية ، يتم بناء الخزف الفلدسباري فوق قالب من الزركونيا ، مما يجعل الترميم أضعف بسبب فشل الارتباط بين المادتين.

[3]

المشكلة الأكثر شيوعاً للتعويضات المصنوعة من الزركونيا هي انفصال الخزف المغطي عن الزركونيا . [3]

تم استخدام ترميمات الزركونيا ذات المحيط التشريحي الكامل في السنوات الأخيرة في المجال السني بهدف حل هذه المشكلة من أجل تجنب مشكلة انكسار الخزف المغطي، وكذلك لتغطية متطلبات المسافة الإطباقية القليلة والتي هي ميزة واضحة لترميمات الزركونيا ذات المحيط التشريحي الكامل . [3]

إن فقدان المفرد لبنية الأسنان التاجية أو التآكل الشديد في الأسنان هو ظاهرة شائعة بين المرضى ، و ترتبط المسببات المتعددة للاهتراء بالعوادات الغذائية ، و ببعض الحالات الطبية ، و \ أو العادات الفموية التي تؤدي الى تآكل و حت و سحل الميناء و العاج .و كان تدمير بنية الأسنان مصدر قلق كبير لأنه يؤثر على الانسجام العضلي الهيكلي ، واستقرار الإطباق ، وراحة الفم ، والجمالية ، ورضا المرضى بشكل عام عن أسنانهم . [4]

تقترح مفاهيم المعالجة التقليدية تعويض اهتراء الأسنان عن طريق التيجان الكاملة ، و مع ذلك فإن هذه الطريقة تؤدي الى المزيد من فقدان لمادة الأسنان السليمة من خلال التحضير الزائد الأسنان المهترئة بالفعل . [5]

و يعد الحفاظ على بنية الأسنان السليمة المتبقية و الحفاظ على ديمومة الأسنان المرممة أمراً بالغ الأهمية خاصة عند فقد جزء كبير من بنية الأسنان . لذلك كان من الواجب تطبيق استراتيجيات جديدة لإعادة بناء النسيج السنية المتضررة بشكل يحافظ على المادة السنية المتبقية قدر الامكان و بالتالي زادت الحاجة للترميمات الخزفية ذات التغطية الجزئية . [6]

و في الآونة الأخيرة تم اقتراح القشور الاطباقية و التي هي ترميمات مغطية ذات تصميم غير مثبت ، و هي بديل للتعويضات التقليدية الأكثر هدرا للنسيج السنية مثل التيجان التقليدية و التيجان الجزئية و ترميمات onlays , inlays ذات الشكل المثبت . [6]
الدراسات السابقة :

1 - قام Xiaoqiong Huang و زملاؤه بدراسة تأثير تصميم التحضير على مقاومة الكسر للقشور الاطباقية، حيث تمت المقارنة بين 4 تحضيرات للقشور الاطباقية تم ترميمها بالخزف الزجاجي . و استنتجوا أن الترميمات التي تغطي السطح الاطباقى فقط

كانت أعلى مقاومة للكسر من التصميمات التي تغطي السطح الاطباقي مع أحد السطوح المحورية و كذلك أعلى مقاومة من التاج التقليدي ولم تظهر أية اختلافات في أنماط الكسر . [7]

2 - في دراسة مخبرية أجريت من قبل Daniele Angerame و زملاؤه عام 2018 لتقييم مقاومة الكسر و الانطباق الحفافي للقشور الاطباقية المصنوعة من ثنائي سيليكات الليثيوم مع تصميمين للتحضير ، حيث تم تحضير الأسنان في المجموعة الاولى بسماكة 1 مم و بخط انهاء شبه كتف مدور و تم تحضير المجموعة الثانية بسماكة 1 مم مع شطب للحواف ، ثم تم اجراء اختبارات للكسر . و لم يجد فروق هامة بين المجموعتين ، حيث اظهرت هذه الدراسة أداء مرضيا متشابها لكلا التصميمين . [8]

3- في دراسة مخبرية أجريت من قبل Mehran Falahchai و زملاؤه على تأثير طريقة تحضير القشور الاطباقية على مقاومة كسرها حيث قاموا بدراسة عام 2020 على 50 ضاحك أول علوي تم تقسيمها الى 5 مجموعات حسب طريقة التحضير : المجموعة (O) تخفيض اطباقي تشريحي ، المجموعة (OS) تخفيض اطباقي مع خط انهاء كتف مدور ، المجموعة (OG) تخفيض اطباقي مع أخذود مركزي ، المجموعة (OSG) تخفيض اطباقي مع خط انهاء كتف مدور و أخذود مركزي ، المجموعة (C) بدون تحضير ، ووجدوا بأن المجموعة (O) كانت أكثر مجموعة ذات تحضير محافظ و كذلك كانت أعلى مقاومة للكسر بين المجموعات . [6]

4 - في دراسة مخبرية أجريت من قبل Suad M Hassan و زملاؤها عام 2020 للمقارنة بين مقاومة الكسر لنوعين تحضير للقشور الاطباقية على 20 رحي وفق مجموعتين ، المجموعة S : تخفيض للسطح الاطباقي مع خط انهاء كتف مدور بزواوية 90 درجة ، المجموعة C : تخفيض للسطح الاطباقي مع شطب للحواف ، و استنتجت بأنه لا يوجد فرق جوهري في مقاومة الكسر بين المجموعتين . [9]

5 - في دراسة مخبرية أجريت من قبل Samaa Kotb و زملاؤها عام 2019 على 54 رحي مقلوعة قارنوا فيها بين 3 أنواع تحضير للقشور الاطباقية و تأثيرها على مقاومة الكسر وفق ما يلي : المجموعة I (تحضير تقليدي) تحضير مستوي للقشرة ، المجموعة II تحضير للقشرة مع خط انهاء محيطي ، المجموعة III تحضير للقشرة مع

تمديد لحفرة داخل التاج . و قد أظهرت المجموعتين I و II مقاومة كسر متماثلة و نمط فشل مفضل عند مقارنتها بالمجموعة III . [10]

6 - في دراسة مخبرية أجريت من قبل Zeinab N.Emam و زملاؤها عام 2020 على مقاومة كسر نوعين من التحضير للقشور الاطباقية و ذلك باستخدام مواد تعويض مختلفة حيث كانت المجموعة الاولى : تحضير اطباقي أصغري محافظ مماثل للتآكل الاطباقية ، و المجموعة الثانية : تحضير اطباقي مع شطب للحواف ، و أظهرت النتائج أن المواد الترميمية CAD / CAM المستخدمة في هذه الدراسة ، بغض النظر عن تصميم التحضير ، كان لها تأثير مهم إحصائياً على متوسط مقاومة الكسر ، في حين أن تصميم التحضير بغض النظر عن نوع المواد المستخدمة لم يكن له تأثير ذو دلالة إحصائية على متوسط مقاومة الكسر . [11]

7- و في دراسة مخبرية أجريت عام 2021 قام بها Yasmin Elgendy و زملاؤها على 32 ضاحك مقلوع حيث درسوا تأثير استخدام تصميمين ومواد مختلفة على مقاومة الكسر في ترميمات القشور الإطباقية. تم تقسيم العينة الى مجموعتين ، المجموعة B : تم تحضير السطح الاطباقية بسماكة 1.5 مم عند رؤوس الحدبات و 1 مم عند الميزاب المركزي ، المجموعة M : تم تحضير السطح الاطباقية مثل المجموعة B مع شطب عريض للحواف بسماكة 1 مم ، و استنتجوا بأنه لا يوجد فرق ذو دلالة احصائية فيما يتعلق بالمتغيرين (تصميم التحضير و نوع المادة) . [12].

8 - في دراسة مخبرية أجريت من قبل Carlos Alberto Jurado و زملاؤه عام 2021 على مقاومة الكسر بين تحضير تاج كامل تقليدي و بين تصميمي تحضير للقشور الاطباقية ، حيث كانت المجموعة الاولى : تحضير تاج كامل تقليدي ، المجموعة الثانية : تحضير قشور اطباقية overlay بحواف متوضعة 2 مم فوق الحافة الحرة للثة ، المجموعة الثالثة : تحضير قشور اطباقية بحواف متوضعة 4 مم فوق الحافة الحرة للثة ، و قد أظهرت الدراسة بأن التاج الكامل التقليدي كان أعلى مقاومة للكسر من القشور الاطباقية بشكل عام ، بينما أظهرت القشور ذات الحواف المتوضعة 2 مم فوق اللثة مقاومة أكبر للكسر من القشور ذات الحواف المتوضعة 4 مم فوق اللثة . [13]

هدف البحث :

أن الهدف من هذا البحث هو تحديد طريقة التحضير التي تؤمن درجة مقاومة أكبر للكسر ضمن القشرة الخزفية الاطباقية و ذلك لضمان أطول فترة بقاء ممكنة للقشرة .

المواد و الطرق :

المواد المستخدمة في البحث :

- 1- قبضة توربين .
 - 2- سنابل التحضير و الانهاء .
 - 3- اكريل ذاتي التصلب (مسحوق + سائل)
 - 4 - أسنان طبيعية مقلوعة
 - 5- قرص الزركونيا
 - 6- اسمنت الصاق ثنائي التصلب
- الأجهزة و البرامج المستخدمة :

- 1- ماسح رقمي (3 shape, Copenhagen, Denmark)
- 2- مخرطة CAD/CAM (ROLAND – DWX-1D DENTAL MILLING UNIT) .
- 3- مرملة (renfert , Germany) .
- 4- جهاز تصليب ضوئي .
- 5- آلة الاختبارات الميكانيكية العامة .
- 6- برنامج الاوتوكاد .
- نُظِّفَت سطوح الأسنان بواسطة أدوات التقليل اليدوية و ذلك لتفادي حدوث أي تصدعات في الميناء يمكن أن تسببها الادوات الآلية ، ثم حفظت في محلول ملحي الى حين إتمام جمع العينة . بالإضافة الى ذلك فإن الأسنان قد اختيرت متقاربة من حيث الشكل و الحجم كما تمت مقارنة مساحة الطاولة الاطباقية للأسنان قبل تطبيق الاختبارات للتقليل من التغيرات و الأخطاء الممكنة .



(الشكل 2) الماسح الرقمي (3shape)



(الشكل 1) المرملة (renfert , germany)



(الشكل 4) آلة الاختبارات الميكانيكية



(الشكل 3) المخرطة (ROLAND - DWX-1D)

- تم تثبيت الأسنان ضمن قوالب ذات أبعاد تتناسب مع جهاز الاختبارات الميكانيكية ثم ملئت هذه القوالب بالاكريل ذاتي التصلب و ذلك وفق المحور الطولي للسن و بواسطة جهاز التخطيط ، و بحواف 2 مم تحت الملتقى المينائي الملاطي .

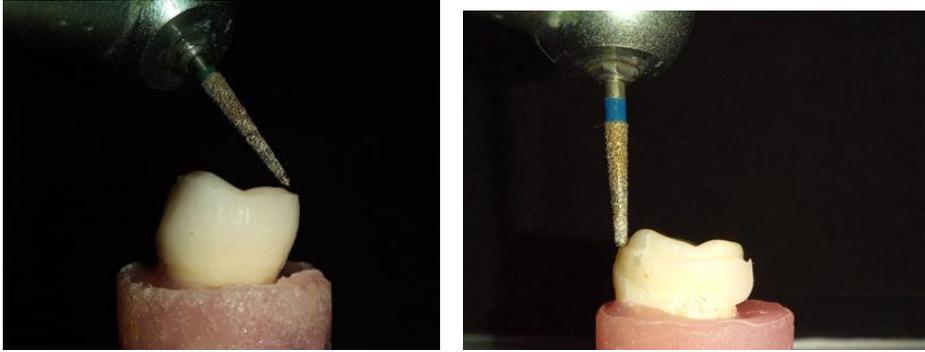


(الشكل 5) العينة

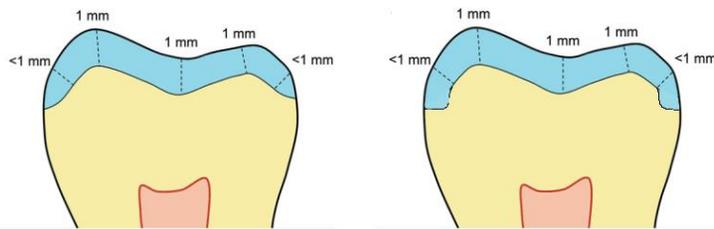
طريقة العمل :

تألفت عينة البحث من 40 رحي مقلوعة حديثا خالية من النخور أو التصدعات ذات حجوم و أبعاد متقاربة ، وزعت الأسنان بشكل عشوائي على مجموعتين بحيث ضمت كل مجموعة 20 سن و ذلك حسب طريقة التحضير كما يلي :

- 1- المجموعة الاولى : تم تخفيض السطح الاطباقي 1 مم حيث تم تحضير الحواف العلوية للسطوح المحورية بسماكة 1 مم و خط انهاء كتف مدور 90° بواسطة سنبله مخروطية مدورة الرأس ، ثم تم تنعيم جميع السطوح بواسطة سنابل الانهاء و التنعيم .
- 2- المجموعة الثانية : تحضير أقل للنسج وذلك بتخفيض السطح الاطباقي مثل المجموعة 1 (بسماكة 1 مم) و شطب للحواف العلوية للسطوح المحورية بواسطة سنبله مخروطية ، ثم تم انهاء و تنعيم جميع السطوح (كما في الشكل 6-7).

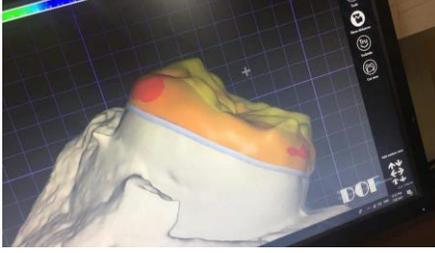


(الشكل 6) تحضير الدعامات



(الشكل 7) رسم تخطيطي لطريقة التحضير لكلا المجموعتين

بعد الانتهاء من تحضير الدعامات تم مسح العينات باستخدام ماسح رقمي (3 shape Copenhagen, Denmark) و ذلك للحصول على نسخة رقمية من الدعامات المحضرة ، بعدها تم تصميم التعويضات لكلا المجموعتين لتكون ثخانة القشرة الاطباقية 1 مم على كامل السطح الاطباقية ، ثم تمت الخراطة لقرص الزركونيا باستخدام مخرطة (ROLAND – DWX-1D DENTAL MILLING UNIT) ، حيث خرطت 40 قشرة اطباقية من الزركونيا ثم تم تثبيتها الى الدعامات .



(الشكل 8) تصميم الترميم على جهاز CAD/CAM

التجربة و الالصاق :

أجريت تجربة جميع التعويضات قبل إصاقها و تم إجراء التعديلات على التعويضات في حال وجود أي حاجة لها ، ثم ألصقت جميع التعويضات على الأسنان الموافقة لها باستخدام اسمنت راتنجي ثنائي التصلب (i-cem self adhesive , USA) وفق الخطوات التالية :

أولا : معالجة السطوح الداخلية للدعامات المحضرة :

- نظفت سطوح الأرحاء المحضرة بمسحوق الخفان الخالي من الفلور (i-Faste, medium,EU) ، ثم غسلت بتيار من الماء و الهواء ، بعدها تم تخريش الدعامات بحمض الفوسفور بتركيز 37 % (Condac 37%,FGM , Brazil) حيث طبق المخرش على الميناء لمدة 30 ثانية و على العاج لمدة 15 ثانية ، بعدها غسلت الدعامات بالماء الجاري لمدة 20 ثانية ثم تم تجفيفها بالهواء لمدة 20 ثانية .

- طبقت بعدها مادة الربط العاجي (ambar , FGM,brazil) على السطوح المحضرة ، ثم تم تطبيق تيار هوائي خفيف لتأمين انتشارها على كامل السطح ثم تم تصليبها لمدة 10 ثوان حسب تعليمات الشركة المصنعة.

ثانيا : معالجة السطوح الداخلية للتعويضات :

- تم تنظيف التعويضات و تطهيرها باستخدام الكحول ثم غسلت بتيار من الماء و الهواء ، بعدها جففت بالهواء .

- تم ترميل السطح الداخلي للترميم بواسطة ذرات الألومينا بحجم 50 ميكرون ، بضغط 2 بار و لمدة 5 ثوان .

- تم تطبيق مادة ربط تحتوي على 10- methacryloyloxydecyl dihydrogen phosphate (MDP) على السطح الداخلي للتعويض .

ثالثا : الالتصاق :

تم الصاق جميع الترميمات باسمنت الصاق راتنجي ثنائي التصلب حيث تم تطبيق الاسمنت على السطوح الداخلية للتعويضات ثم وضعت على الدعامات و تم تطبيق ضغط خفيف بواسطة إصبع اليد . تمت إزالة الزوائد من اسمنت الالتصاق قبل التصليب ثم تم تصليب الاسمنت باستخدام جهاز تصليب ضوئي من الأربع جهات (دهليزية - أنسية - وحشية - لسانية)لمدة دقيقة .

بعد الانتهاء تم حفظ العينة ضمن مصل فيزيولوجي حتى موعد إجراء اختبارات مقاومة الكسر .



(الشكل 9) الترميمات بعد الالتصاق

اختبار مقاومة الكسر :

أجري اختبار مقاومة الكسر تحت الضغط الثابت باستخدام جهاز الاختبارات الميكانيكية (Ibertest,IBMU series) الموجود في كلية الهندسة الميكانيكية في جامعة تشرين ، حيث تم تثبيت الأسنان على قاعدة مخصصة بحيث تم تطبيق قوة ضغط باستخدام رأس على شكل نصف كرة قطرها 6 مم و بشكل عمودي على السطح الاطباقي و بسرعة 1 مم/دقيقة .

استمر الجهاز بتطبيق القوة حتى حدوث الفشل ، حيث سجلت القوة المسببة للفشل بالنيوتن ، ثم تم فحص أنماط الفشل الحاصلة و تسجيلها في جداول خاصة .



(الشكل 11) اختبار الضغط



(الشكل 10) اختبار الضغط

النتائج :

وصف عينة البحث :

تألفت عينة البحث من 40 رحي مقلوعة حديثا ، قسمت الى مجموعتين متساويتين ، ضمت كل مجموعة 20 سن ، وزعت حسب تصميم تحضير السن ، ثم تم تصنيع 40 قشرة اطباقية من الزركونيا و تم الصاقها على الأسنان المحضرة الموافقة لها كما يلي :

1- المجموعة الاولى : تم تحضيرها بتخفيض السطح الاطباقي 1 مم و بخط انهاء

كتف مدور 90° ثم تم ترميمها بالتعويض الموافق لها .

2- المجموعة الثانية : تم تحضيرها بتخفيض السطح الاطباقي 1 مم مع شطب

للحواف ثم تم ترميمها بالتعويض الموافق لها .

بعد اجراء اختبارات مقاومة الكسر تم تسجيل قيمة مقاومة الكسر الخاصة بكل سن بالإضافة لأنماط الفشل الموافقة و يبين الجدول التالي تصنيف أنماط الفشل :

الجدول (1) توزع أنماط الفشل

نمط الفشل			نمط الفشل			نمط الفشل		نمط التحضير
كسر تحت الملتقى المينائي الملائم			كسر فوق الملتقى المينائي الملائم			عينة سليمة		
شظية		صدع	شظية		صدع			المجموعة الأولى (خط انهاء كتف مدور)
cohesive	adhesive		cohesive	Adhesive				
2	2	1	4	7	4	0		
2	1	1	1	12	2	0		المجموعة الثانية (شطب لخط الانهاء)

قبل البدء بإجراء التحليل الاحصائي قمنا بتطبيق اختبار (Kolmogorov-Smirnov Test) لمعرفة فيما إذا كانت قيم المتغير المدروس تتبع التوزيع الطبيعي وذلك لتحديد نوع الاختبار الاحصائي المناسب.

يبين الجدول التالي نتيجة الاختبار :

الجدول (2) نتيجة اختبار (Kolmogorov–Smirnov Test)

مقاومة الكسر	المؤشر	المجموعة
0.262	Test Statistic	المجموعة الأولى
.061	Sig. (2-tailed)	
0.342	Test Statistic	المجموعة الثانية
.070	Sig. (2-tailed)	

نلاحظ ان قيمة مستوى الدلالة (.Sig) اكبر من 0.05 وبالتالي القيم تتبع التوزيع الطبيعي ونستطيع ان نستخدم الاختبارات المعلمية .

دراسة الفرق بين متوسطي مقاومة الكسر في المجموعتين :

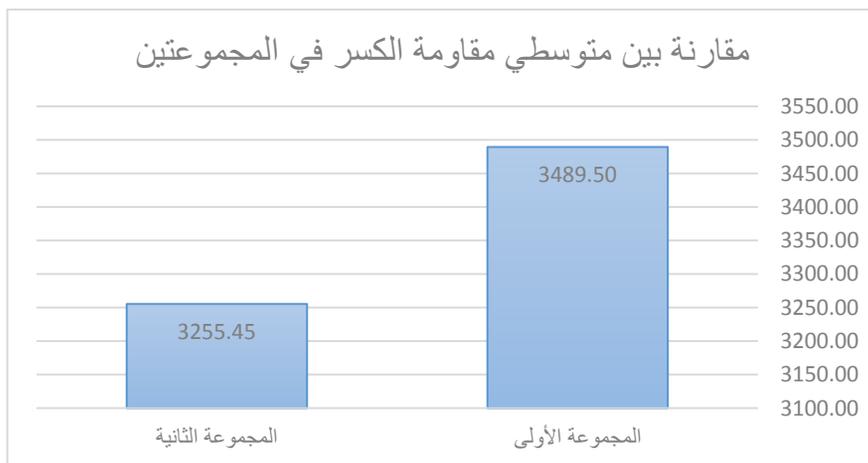
لدراسة دلالة الفرق في متوسط مقاومة الكسر (بالنيوتن) بين المجموعتين تم استخدام اختبار (Independent Samples Test) للمقارنة بين المتوسطين ويمثل الجدول التالي نتيجة الاختبار :

الجدول (3) نتائج اختبار Independent Samples Test لدراسة دلالة الفروق في

متوسط قوة الكسر بين المجموعتين

القرار	Sig.	T	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	المجموعة
لا يوجد فرق	0.157	1.445	297.619	3489.50	20	المجموعة الأولى
			660.399	3255.45	20	المجموعة الثانية

نلاحظ من الجدول السابق أن قيمة مستوى الدلالة Sig.=0.157 وهي أكبر من 0.05 وبالتالي لا يوجد فرق إحصائي هام في متوسط مقاومة الكسر بين المجموعتين .



(المخطط 1) يبين الفرق بين متوسطي مقاومة الكسر في كلا المجموعتين

دراسة العلاقة بين طريقة التحضير و نوع الكسر :

يمثل الجدول التالي توزيع العينة حسب مستوى الكسر :

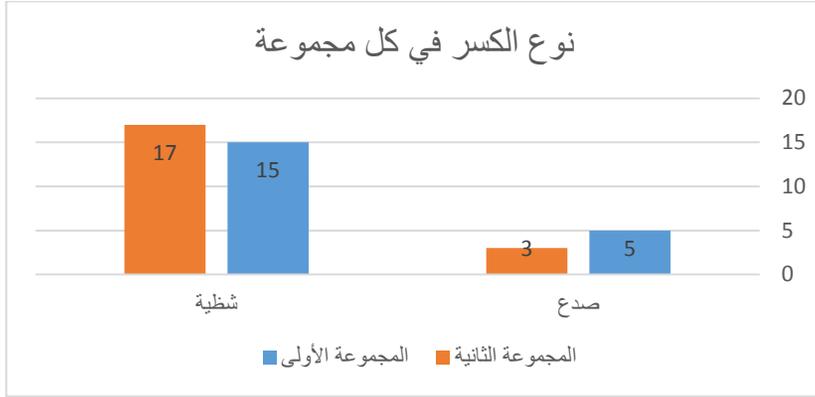
الجدول (4) توزيع العينة حسب مستوى الكسر

النسبة	المجموعة الثانية	النسبة	المجموعة الأولى	النسبة	العينة الكلية	مستوى الكسر
75.0	15	75.0	15	75.0	30	كسر فوق الملتقى
25.0	5	25.0	5	25.0	10	كسر تحت الملتقى
100.0	20	100.0	20.0	100.0	40	المجموع

كما يبين الجدول التالي توزيع العينة حسب نوع الكسر :

الجدول (5) توزع العينة حسب نوع الكسر

المجموعة الثانية		المجموعة الأولى		العينة الكلية		نوع الكسر
النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	
15.0	3	25.0	5	20.0	8	صدع
85.0	17	75.0	15	80.0	32	شظية
100.0	20	100.0	20	100.0	40	المجموع



(المخطط 2) يبين توزع أنماط الفشل حسب نوع الكسر في كل مجموعة

يبين الجدول التالي توزيع أنماط الفشل الحاصلة في العينة وفقاً لطريقة التحضير و نوع الكسر :

الجدول (6) توزيع أنماط الفشل الحادثة في العينة وفقاً لطريقة التحضير و نوع الكسر

نوع الكسر		المجموعة	
المجموع	نوع الكسر		
	شظية	صدع	
20	15	5	المجموعة الأولى
20	17	3	المجموعة الثانية
40	32	8	المجموع

ولدراسة العلاقة بين طريقة التحضير و نوع الكسر قمنا بتطبيق اختبار مربع كاي ويمثل الجدول التالي النتيجة:

الجدول (7) نتيجة اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين طريقة التحضير و نوع الكسر

المتغيران المدروسان : طريقة التحضير x نوع الكسر			
	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدر
اختبار كاي مربع	.625 ^a	1	.429

نلاحظ من النتيجة أن قيمة مستوى الدلالة $\text{Sig.} = 0.429 > 0.05$ أي أنه لا يوجد فرق ذو دلالة احصائية هامة في تكرار نمط الفشل الحاصل حسب نوع الكسر و بالعودة الى جدول توزيع أنماط الفشل وفقاً لنوع الكسر نلاحظ أن تكرار حدوث الكسر في العينة

كصدع و شظية متقارب بين المجموعتين وبالتالي لا يوجد ارتباط بين طريقة التحضير و نوع الكسر .

دراسة العلاقة بين طريقة التحضير و نمط الشظية :

الجدول (8) توزع العينة حسب نمط الشظية

المجموعة الثانية		المجموعة الأولى		العينة الكلية		نمط الشظية
النسبة	العدد	النسبة	العدد	النسبة	العدد	
82.3	14	60.0	9	71.8	23	Adhesive
17.7	3	40.0	6	28.2	9	Cohesive
100.0	17	100.0	15	100.0	32	المجموع

يبين الجدول التالي توزع أنماط الفشل الحادثة في العينة وفقاً لطريقة التحضير و نمط الشظية :

الجدول (9) توزع أنماط الفشل الحادثة في العينة وفقاً لطريقة التحضير و نمط الشظية

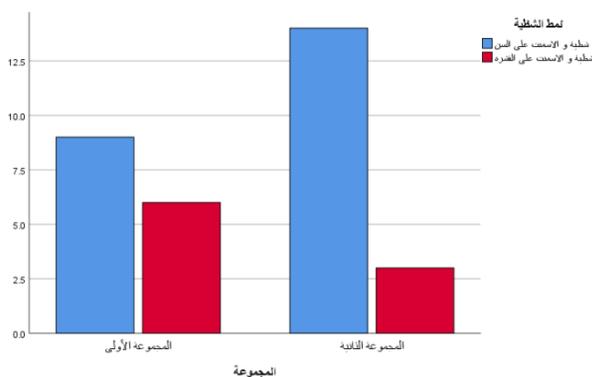
نمط الشظية		المجموعة	
المجموع	نمط الشظية		المجموعة
	cohesive	adhesive	
15	6	9	المجموعة الأولى
17	3	14	المجموعة الثانية
32	9	23	المجموع

ولدراسة العلاقة بين طريقة التحضير و نمط الشظية قمنا بتطبيق اختبار مربع كاي ويمثل الجدول التالي النتيجة:

الجدول (10) نتيجة اختبار كاي مربع لدراسة العلاقة بين طريقة التحضير و نمط الشظية

المتغيران المدروسان : طريقة التحضير x نمط الشظية			
	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدرة
اختبار كاي مربع	1.970 ^a	1	0.160

نلاحظ من النتيجة أن قيمة مستوى الدلالة $\text{Sig.} = 0.160 > 0.05$ أي أنه لا يوجد فرق ذو دلالة احصائية هامة في تكرار نمط الفشل الحاصل حسب نمط الشظية و بالعودة الى جدول توزيع أنماط الفشل وفقا لنمط الشظية نلاحظ أن نسبة حدوث نمط الفشل (adhesive و cohesive) متقارب بين المجموعتين وبالتالي نمط الشظية مستقل عن طريقة التحضير .



(المخطط 3) يبين توزيع أنماط الفشل حسب نمط الشظية في كل مجموعة

المناقشة :

تم اختيار الأرحاء في هذا البحث كونها من أول الأسنان التي تظهر عليها علامات السحل حيث يعد اكتشاف العلامات المبكرة السريية للسحل أمراً صعباً ، كونها غير ملحوظة بسهولة و تتطوي على فقدان خصائص أسطح السن و ظهورها بشكل ناعم ، و يمكن بسهولة الخلط بين التغيرات الطفيفة و المظهر الطبيعي للسن لأن الأسنان تختلف كثيراً بطبيعتها و لكن مع تقدم الحالة فإن أول من تظهر عليها علامات السحل هي الأرحاء و الحواف القاطعة للقواطع العلوية و السفلية تاركة خط مكشوف من العاج . [14]

يمكن أن تترافق حالات السحل مع نقص في البعد العمودي الاطباقية ويمكن أن يتضمن العلاج تعديل الاطباق و الترميمات من أجل العودة لوضع العلاقة المركزية أو اعادة تأهيل الفم و تطويل التيجان جراحياً و يمكن أن تتقدم الحالة لتتضمن المعالجات اللبية و استخدام الترميمات الجذرية التاجية ثم استخدام التيجان الكاملة التقليدية . [8]

تم اقتراح القشور الاطباقية كبديل محافظ للترميمات الجزئية التقليدية و التيجان الكاملة التقليدية لعلاج الآفات التآكلية و حالات السحل . تعد ترميمات القشور الاطباقية في الأساس ترميمات مغطية رقيقة ذات تصميم غير مثبت يسمح بالحفاظ على الهيكل التاجي و غالباً ما يجب علاج قناة الجذر و يمكن تصنيع هذه الترميمات بثخانات مختلفة ، و ثخانة دنيا (0.6) مم . [8]

يعد علاج المرضى الذين يعانون من الاهتراء و التآكل الشديد المعمم عملية معقدة ، و قد يختلف الأطباء حول أفضل استراتيجية ترميمية تفي بمتطلبات الاطباق المعقدة . يمكن أن تتمثل التحديات الرئيسية في احتمال تطاول الأسنان لتعويض عملية الاهتراء للحفاظ على البعد العمودي الاطباقية و كذلك الحاجة لتحضير النسيج السنية السليمة من أجل استعادة شكل و تشريح الأسنان و أيضاً بالإضافة الى ذلك وجود نطاق واسع في مقدار تخفيض النسيج تبعاً لتقنيات الترميم المختلفة لذلك يجب أن تراعي الاجراءات الترميمية رغبات المرضى ووعيهم بالجمال و الحفاظ على الأنسجة . [15]

قد يعتبر العلاج الذي يتضمن المزيد من التحضير للنسيج لدى المرضى الذين فقدوا بالفعل كمية كبيرة من النسيج السنية بسبب الاهتراء أمراً غير مناسب ، لذلك فإن ترميم

اهتراء الأسنان باستخدام الترميمات المصقفة المضافة التي تسمح بتحضير أصغري للنسج السنية السليمة (تصميم غير مثبت أو بدون تحضير) هو أفضل علاج بديل .
[15]

يوجد اختلاف بين الباحثين و الدراسات المخبرية و السريرية حول طريقة تحضير القشور الاطباقية ، استخدموا فيها تصميمات كثيرة متعددة ، حيث قام بعض الباحثين بتحضير للسطح الاطباقى بشكل يشبه الآفات الناتجة عن الحت أو التآكل [16] ، بينما قام باحثون آخرون بتحضير السطوح الاطباقية باستخدام خطوط انهاء مختلفة على الحواف العلوية للسطوح المحورية مثل الشطب أو الكتف المدور [8] ، حيث توفر هذه التصميمات أكبر قدر من المحافظة على النسج السنية ، كما قاموا بتحضيرها بثخانات مختلفة وامتدادات مختلفة تتضمن إزالة أكبر للنسج بغية الحصول على مقاومة أكبر للترميم بتحضير للسطح الاطباقى مع أخدود اطباقى [6] ، أو مع تحضير لسطح أو أكثر من السطوح المحورية [7] و بأبعاد مختلفة لخطوط الانهاء عن الملتقى المينائى الملاطى . [13]

بناء على ما سبق جاءت فكرة هذا البحث باختيار أكثر تصميم محافظ للنسج السنية السليمة و اختبار امكانية تأثير التحضير الأصغري في مقاومة كسر القشور الاطباقية ، لذلك تمت المقارنة بين التصميم الذي يعتمد على تخفيض السطح الاطباقى فقط و ذلك بخط انهاء كتف مدور مع التصميم بنفس الطريقة و لكن بشطب للحواف العلوية للسطوح المحورية .

تم اختيار تقنية CAD / CAM لصناعة القشرة الإطباقية في الدراسة الحالية نظراً لقدرتها على التحكم في ثخانة وتشريح الترميمات أثناء عملية التصنيع ، كما تسمح بتوحيد الانطباق الداخلى و الانطباق الحفافي للترميم على الدعامة . كما تتيح هذه التقنية تجنب العديد من متغيرات المخبر التي يحتمل أن تكون مربكة مثل اجراءات التصنيع اليدوي و اجراءات الكسي و الصب و الانهاء التي يمكن أن تؤثر في عملية التصنيع و بالتالي في نتائج الدراسة . و هذا مهم بشكل خاص عند استخدام القشرة

الإطباقية نظراً لأبعادها الدقيقة . كفل هذا الإجراء بتوحيد ثخانات قشور الإطباق بين مجموعات الدراسة.

يعتمد نجاح الترميم الاطباقى الى حد كبير على المادة المصنوع منها ،حيث يجب أن تكون هذه المادة قادرة على تحمل القوى الاطباقية الكبيرة المتوقعة ، و التي ترتبط بعوامل مسببة أخرى تؤدي الى فقدان السطح الاطباقى للسن بسبب تطبيق هذه القوى بشكل دوري مما يزيد من تأثيرها الضار ، لذلك يجب أن تتمتع المادة المختارة بالقدرة على تحمل المادة القوى الاطباقية الدورية من خلال كونها مقاومة للكسر . و بشكل عام تظهر نتائج الدراسات المخبرية أن الزركونيا ذات المحيط التشريحي الكامل لديها مقاومة عالية للكسر حتى عند الحد الأدنى من الثخانة ، لذلك يمكن استخدامها في مناطق القوى الاطباقية الكبيرة بدون مشكلة حدوث التشطي.

وجد Ioannidis و زملاؤه في دراسة عام 2020 تفوق الزركونيا المصنعة بطريقة الطباعة ثلاثية الأبعاد على الزركونيا المصنعة بطريقة CAD/CAM و خزف سيليكات الليثيوم المصنع بطريقة الخزف المحقون من حيث مقاومة الكسر حيث بلغت أعلى مقاومة لها للكسر N 1900 بثخانة 0.5 مم [5] ، بينما تم استخدام العديد من المواد الأخرى في تصنيع القشور الاطباقية ، ففي دراسة Angerame بلغت أعلى مقاومة لكسر القشور المصنعة من خزف سيليكات الليثيوم N 2300 بثخانة 1 مم [8] ، بينما بلغت N 2428 للراتنج المركب في دراسة Egbert [4]، و بلغت 2490 للزركونيا عالية الشفافية بثخانة 1 مم في دراسة اخرى ل Ioannidis [16].

ثبتت الأبحاث ضمن قواعد إكربلية و ذلك لأن معامل مرونة الإكربل مقارب لمعامل مرونة العظم السنخي ، حيث صممت القواعد بشكل يسمح بتثبيتها على القاعدة المخصصة لجهاز الاختبارات الميكانيكية . استخدم جهاز الاختبارات الميكانيكية العام (Ibertest, IMU4 series) لدراسة مقاومة الترميمات للكسر حيث تتلقى الأسنان الخلفية القوى الإطباقية بشكل عمودي لذلك طبقت قوة ضغط عمودية وفق المحور الطولي للسن بواسطة رأس على شكل نصف كرة قطرها 6 مم وضعت فوق الوهدة المركزية لتحقيق تماس ثلاثي على الحدبات بشكل مماثل لحدة مقابلة و بسرعة 1 مم

دقيقة حتى حدوث الفشل ، واعتمدت هذه الطريقة في تطبيق القوة كونها الطريقة المتبعة في العديد من الأبحاث السابقة [4],[5],[6],[8]

فحص مقاومة الكسر :

صممت عينة التجربة لدراسة مقاومة كسر تصميمين للقشور الإطباقية تم فيهما تحضير السطح الإطباقية فقط و صنعت القشور من الزركونيا الشفافة و بطريقة CAD/CAM حيث تمت المقارنة بين :

1- قشور اطباقية مغطية للسطح الإطباقية بخط انهاء كتف مدور 90° على الحواف العلوية للسطوح المحورية ، بثخانة 1 مم .

2- قشور إطباقية مغطية للسطح الإطباقية مع شطب للحواف العلوية للسطوح المحورية و بثخانة 1 مم .

تم استخدام جهاز الاختبارات الميكانيكية العام (Ibertest , IBMU4 series) لدراسة مقاومة كسر العينات و ذلك من خلال تطبيق قوة عمودية على السطح الإطباقية للترميم بواسطة رأس على شكل نصف كرة قطرها 6 مم وضعت فوق الوهدة المركزية لتحقيق تماس ثلاثي القوائم على الحدبات و ذلك وفق المحور الطولي للسنت حتى حدوث الفشل .

أظهرت نتائج هذا البحث أن مقدار القوى المسؤولة عن الفشل في التصميمين كانت أكبر من القوى الإطباقية الطبيعية الفيزيولوجية التي قد تحدث في الحفرة الفموية ، حيث يتراوح مقدار القوى الماضية في الحالة الطبيعية بين 50 N و 250 N و في حالات الصرير بين 500 و 800 N في المنطقة الخلفية من الفك [8]. في حين أبدت المجموعة الأولى من الترميمات المستخدمة في البحث متوسط مقاومة كسر تحت قوى الضغط العمودية يقدر ب (3489 N) و الذي كان أكبر من متوسط مقاومة الكسر للمجموعة الثانية الذي يقدر ب (3255 N) و لكن قيمة مستوى الدلالة كانت (0.157) لذلك لم يكن هناك فرق جوهري في متوسط مقاومة الكسر بين المجموعتين . تشير هذه النتائج إلى أن خط الانهاء لا يبدو أنه يلعب دوراً أساسياً في مقاومة الكسر للترميم الجزئي غير

المباشر ، بشرط أن تظل المتغيرات الأخرى ثابتة. ربما يمكن تفسير نتائج دراستنا من خلال موقع نقطة التحميل أثناء اختبار الكسر ، والتي لم تكن بالقرب من خط الانتهاء . كانت مقاومة الكسر للقشرة الإطباقية في هذه الدراسة أعلى من القيم المذكورة في معظم الدراسات السابقة. في دراسة Xiaoqiong Huang كانت مقاومة الكسر بمقدار N1743 للقشرة الإطباقية المصنوعة من خزف سيليكات الليثيوم بثخانة 0.5 \ 1 مم عند خط انتهاء \ حدة [7].

كذلك أبلغ Jonathon S. Egbert و زملاؤه عن متوسط مقاومة كسر تبلغ N 1752 للقشرة الإطباقية المصنوعة من الراتنج المركب المصنع بطريقة CAD/CAM بثخانة 0.3 مم [4] ، فيما وجد A. Ioannidis و زملاؤه مقاومة للكسر تبلغ N1650 للزركونيا المصنوعة بطريقة الطباعة ثلاثية الأبعاد بثخانة 0.5 مم [5] ، يمكن أن يكون سبب الاختلافات في متوسطات مقاومة الكسر بسبب الاختلاف في ثخانات الترميمات المستخدمة في التعويض عن السحل كما يمكن ملاحظة انخفاض مقاومة الكسر في هذه الدراسات عن دراستنا و قد يكون ذلك بسبب كون مادة الزركونيا المستخدمة ذات مقاومة أكبر للكسر . وكذلك ، في دراسة أجراها Majed Al-Akhali و زملاؤه تم الإبلاغ عن مقاومة الكسر لتكون N 1015 لقشرة سيليكات الليثيوم المقواة بالزركونيا بسماكة ميزاب / حدة 0.5 / 0.8 مم . [17]

هذا يؤكد أنه بالإضافة إلى ثخانة ونوع الترميم المستخدم ، يمكن أن تؤثر عوامل أخرى على مقاومة الكسر مثل تصميم التحضير و ثخانة الترميم وشكل السن وتصميم الدراسة .

اتفقت نتائج هذه الدراسة مع دراسة Angerame في عام 2018 الذي لم يجد فروق هامة في متوسط مقاومة الكسر بين المجموعتين [8] ، كما اتفقت مع نتائج دراسة Suas M Hassan عام 2020 التي لم تجد فرق جوهري في مقاومة الكسر بين المجموعتين ، و مع دراسة Emam عام 2020 و دراسة Elgendy عام 2021 ، كذلك اتفقت مع دراسة Kotb و زملاؤه عام 2019 التي أظهرت مقاومة كسر متماثلة في تصميمي التحضير .

اختلفت نتائج دراستي مع جزء من دراسة Falahchai 2020 التي أظهرت تفوق التحضير المحافظ ذو الشطب ، يمكن تفسير ذلك بالاختلاف في ثخانة الترميم بين الدراستين حيث تم اعتماد ثخانة 1 مم لكامل الترميم في هذه الدراسة بينما كانت ثخانة الترميم 2مم في منطقة الحدبات و 1مم في منطقة الميزاب المركزي في دراسة Falahchai .

مناقشة أنماط الفشل :

صنفت أنماط الفشل في هذه الدراسة وفق 3 متغيرات و ذلك حسب :

1- مستوى الكسر :حيث تمت مشاهدة (كسر فوق الملتقى المينائي الملاطي و

كسر كسر تحت الملتقى المينائي الملاطي)

2- نوع الكسر (صدع و شظية)

3- نمط الشظية الحاصلة ، حيث تم تصنيف فشل الالتصاق الى :

- Adhesive : حدوث فشل في الارتباط بين اسمنت الالتصاق و سطح الزركونيا .

- Cohesive : حدوث فشل تماسكي ضمن اسمنت الالتصاق أو ضمن الترميم .

يعد الميناء والعاج عبارة عن أنسجة فريدة من نوعها ذات وظائف متخصصة للغاية ، وعند ترميم السن لا ينبغي أن يُأخذ فقط في الاعتبار المواد الترميمية التي تحاكي الميناء والعاج ، ولكن أيضاً محاكاة ارتباط الميناء و العاج مع اسمنت الالتصاق من خلال ارتباط ترميم - عاج ، والذي يمكن أن يعتبر هيكلاً مركباً حقيقياً. باستخدام ترميمات رقيقة للغاية "تشبه الميناء" ، تصبح استراتيجية الارتباط أكثر أهمية. [8]

تمتلك كل مادة معامل مرونة مختلف عن الأخرى لذلك يشكل السطح البيني للمواد مثل (خزف-عاج) نقطة ضعف في هذه التقنيات الترميمية ، حيث أن اختلاف المرونة و القساوة بين هذه المواد يؤثر في توزيع جهود القوى الاطباقية فمن الممكن أن يؤدي اختلاف معامل المرونة بين الزركونيا و العاج و اسمنت الالتصاق الى أنماط مختلفة من الفشل و هذا ما بدا واضحاً في مجموعتي العينة حيث كانت أغلب أنماط الفشل تتمثل بكسر فوق الملتقى المينائي الملاطي بنسبة (75%) في المجموعتين ، و كذلك انفصال

شظية من الترميم عن السن كانت أكبر في كلا المجموعتين بنسبة (75%) في المجموعة الاولى و بنسبة (85%) في المجموعة الثانية .
أظهرت النتائج أن حدوث فشل الارتباط بين الاسمنت الراتنجي و الزركون (adhesive failure) كان بنسبة (60%) في المجموعة الأولى و (82%) في المجموعة الثانية و هذا يدل على أن قوة ارتباط الاسمنت الراتنجي الى سطح السن أكبر من قوة ارتباط الاسمنت الراتنجي الى الزركونيا .

يوجد هناك سطحان متضمنان في الصاق الزركونيا : الاول هو الارتباط بين سطح الترميم و الاسمنت الراتنجي و الثاني هو الارتباط بين الاسمنت الراتنجي و سطح السن . وسرياً لوحظ أن سطح الارتباط الأضعف يكون بين الزركونيا و الاسمنت الراتنجي .
[18]

تم تخريش سطوح الدعامات بواسطة حمض الفوسفور من أجل تشكيل غؤورات مجهرية و من أجل زيادة طاقة السطح ، كما طبقت مادة الربط العاجي على سطح السن لتتشكل الطبقة الهجينة و التي تعتبر طبقة قوية و صلبة جداً تحقق ثباتاً ميكانيكياً كبيراً لمادة اللصاق الراتنجية .

كما تم في هذه الدراسة ترميل السطح الداخلي للزركونيا بواسطة ذرات الألومينا ، حيث تزيل ذرات الألومينا الطبقة الملوثة الموجودة على سطح الزركونيا و تزيد من خشونة السطح و مساحة السطح المطلوبة للارتباط مما يحسن من التشابك الميكانيكي المجهري و يعدل من ترطيب و طاقة السطح لزيادة قوة الارتباط [19] ثم تم استخدام عامل ربط عاجي يحتوي على مونومير وظيفي (10- methacryloyloxydecyl dihydrogen phosphate (MDP)) . يرتبط (MDP) مباشرة الى سطح الزركونيا ارتباطاً كيميائياً حيث يتم تشكيل رابطة تساهمية بين الاوكسجين و الفوسفور و الزركونيا (P-O-Zr) ، حيث تحتوي مونوميرات الفوسفات العضوية على مجموعات وظيفية قابلة للبلمره يمكن أن تتبلر مع القالب العضوي للاسمنتات الراتنجية . [18]

كما أظهرت النتائج أن حدوث فشل الارتباط بين الاسمنت الراتنجي و سطح السن (cohesive failure) كان بنسبة (40%) في المجموعة الاولى و (17%) في

المجموعة الثانية ، و هذا يدل على أن الرابطة الميكانيكية المجهرية التي شكلتها الطبقة الهجينة على سطح السن أكبر من الرابطة الكيميائية التساهمية التي تشكلت بين سطح الزركونيا و الاسمنت الراتنجي .

الاستنتاجات :

ضمن حدود دراستنا المخبرية :

- 1- أظهرت هذه الدراسة أداءً مُرضياً مشابهاً للتصميمات المُدرسة لتحضيرات القشرة الإطباقية باستخدام الزركونيا .
- 2- تدعم هذه الدراسة استخدام خطوط انهاء مختلفة من أجل تحضير القشور الإطباقية .

المقترحات و التوصيات :

- 1- إجراء دراسة باستخدام زوايا مختلفة للقوة المطبقة و لذلك من أجل محاكاة الواقع السريري لسحل الأسنان .
- 2- تطبيق دورات إجهاد حرارية و دورات محاكات حركات المضغ من أجل محاكاة عوامل البيئة الفموية .
- 3- إجراء دراسة سريرية لتقصي تأثير قوة العض و تأثير عوامل البيئة الفموية الأخرى على مقاومة القشور الاطباقية الزركونية .
- 4- استخدام أنواع أخرى من الزركونيا المطروحة في الأسواق و بثخانات مختلفة لمعرفة مدى مقاومتها للكسر .

References :

- 1- Edward A. McLaren, DDS. Zirconia-Based Ceramics: Material Properties, Esthetics, and Layering Techniques of a New Veneering Porcelain, VM9(2013)
- 2- Alvaro Della Bona . Zirconia as a Dental Biomaterial. Materials 2015, 8, 4978-4991.
- 3- Ozlem Malkondu. An overview of monolithic zirconia in dentistry. ISSN: 1310-2818. DOI: 10.1080/13102818.2016.1177470
- 4- Jonathon S. Egbert. Fracture strength of ultrathin occlusal veneer restorations made from CAD/CAM composite or hybrid ceramic materials. 1348-8643/© 2015 Japanese Stomatological Society.
- 5- A. Ioannidis. Load-bearing capacity of CAD/CAM 3D-printed zirconia, CAD/CAM milled zirconia, and heat-pressed lithium disilicate ultra-thin occlusal veneers on molars. The Academy of Dental Materials. 0109-5641(2020)
- 6- Mehran Falahchai, DDS, MSc. Effect of Tooth Preparation Design on Fracture Resistance of Zirconia-Reinforced Lithium Silicate Overlays. Journal of Prosthodontics 00 (2020) 1–6 .
- 7- Huang X, Zou L, Yao R, Wu S, Li Y, Effect of preparation design on the fracture behavior of ceramic occlusal veneers in maxillary premolars, Journal of Dentistry (2020).
- 8- Daniele Angerame MD, DDS1, Influence of preparation designs on marginal adaptation and failure load of full-coverage occlusal veneers after thermomechanical aging simulation. J Esthet Restor Dent. 2019;1–10.
- 9- Suad M Hassan *1, Walaa El Mekkawi. Influence of Different Preparation Designs on Fracture Resistance of Full-Coverage Occlusal Veneers After Thermo-Mechanical Aging Simulation. AADJ, Vol. 3, No. 2, October (2020) — PP. 145:154.

- 10- Samaa Kotb , Atef Shaker, Carl Halim . Fatigue resistance and 3D finite element analysis of machinemilled ceramic occlusal veneers with new preparation design: versus conventional design: an in vitro study . F1000Research(2019), 8:1038
- 11- Zeinab N. Emam * and Nada Ali A. Aleem. INFLUENCE OF DIFFERENT MATERIALS AND PREPARATION DESIGNS ON MARGINAL ADAPTATION AND FRACTURE RESISTANCE OF CAD/CAM FABRICATED OCCLUSAL VENEERS. EGYPTIAN DENTAL JOURNAL . Vol. 66, 439:452, January, 2020
- 12- Yasmin Elgendy*, Manal Mohamed Abo Madina. IMPACT OF TWO DIFFERENT DESIGNS AND MATERIALS ON FRACTURE RESISTANCE ON OCCLUSAL VENEERS (IN VITRO STUDY). EGYPTIAN DENTAL JOURNAL. Vol. 67, 3465:3473, October, 2021
- 13- Carlos Alberto Jurado, DDS, MS. Comparison of Fracture Resistance for Chairside CAD/CAM Lithium Disilicate Crowns and Overlays with Different designs. Journal of Prosthodontics 00 (2021) 1–7
- 14- D Bartlett, S O’Toole . Tooth wear and aging . Australian Dental Journal 2019; 64:(1 Suppl): S59–S62
- 15- Luís Henrique Schlichting. Novel-design ultra-thin CAD/CAM composite resin and ceramic occlusal veneers for the treatment of severe dental erosion , J Prosthet Dent 2011;105:217-226.
- 16– A. Ioannidis, S. Mühlemann, M. Özcan, JürgHüsler, C. Hämmerle and G. Benic, Ultra-thin occlusal veneers bonded to enamel and made of ceramic or hybrid materials exhibit loadbearing capacities not different from conventional restorations, Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials (2018) S1751-6161(18)31114-7.
- 17– M.Al-Akhali, M. Sad Chaar, A. Elsayed,A. Samran and M. Kern, Fracture resistance of ceramic and polymer-based occlusal

veneer restorations, Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials.(2017). S1751-6161(17)30251-5

18- Zaid A. Al Jeaidi¹), Mohammed A. Alqahtani², Bond strength of universal adhesives to air-abraded zirconia ceramics. Journal of Oral Science, Vol. 59, No. 4, 565-570, 2017.

19- N Tuloglu, CG Akay¹, S Bayrak. Shear Bond Strength of Zirconia Ceramic to the Primary Tooth Dentin. © 2020 Nigerian Journal of Clinical Practice | Published by Wolters Kluwer - Medknow

تقييم فعالية الطريق المفتوح في الإصلاح الثانوي

للأنف لدى مرضى شقوق الشفة وقبة الحنك في

مستشفى تشرين الجامعي في اللاذقية

طالب الدراسات العليا: أحمد خطاب الدكتور المشرف: حكمت يعقوب

كلية: طب الأسنان - جامعة: تشرين

الملخص:

خلفية البحث وهدفه:

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

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

مواد وطرق البحث:

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

النتائج:

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

الإستنتاج:

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

الكلمات المفتاحية: شق الشفة والحنك، إصلاح الأنف الثانوي ، الطريق المفتوح.

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

Abstract:

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

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

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

Results: Results showed an improvement in the variables (Columnella-midline angle, Nostril symmetry) during the follow up

period, sample patients maintained a consistent improvement regarding aesthetic and functional aspects.

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

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

المقدمة Introduction:

إنشقاق الشفة هو عبارة عن تشوه ولادي أو خلقي على شكل شق في الشفة و/أو قبة الحنك الصلبة و/أو الرخوة يشمل الإرتفاع السنخي بينها. (1)

يحدث الشق الشفوي نتيجة فشل التحام النواتئ الجنينية المشكلة للبنى الوجهية أثناء التطور الجنيني في الأسابيع الأولى من الحمل. ويتدرج هذا الشق من شق بسيط على الحافة الحمراء للشفة العلوية وحتى شق الشفة الكامل ثنائي الجانب الشامل الذي قد يمتد لقبة وشرع الحنك. أحيانا تترافق شقوق الشفة والحنك مع تشوهات ولادية خلقية أخرى. عادة ما يمكن تشخيص الإصابة بالشقوق الوجهية إبتداء من الشهر الثالث من الحمل وذلك باستخدام التصوير بالأموح فوق الصوتية عالية التقنية (2)

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

- تسطح جناح الأنف في الجانب المشقوق .
 - انزياح حاجز الأنف نحو الجانب غير المشقوق؛ وذلك بسبب فقد التوازن العضلي .
 - انحراف ظهر الأنف نحو الجانب غير المشقوق. (6.3)
 - أضاف (Armsrong وآخرون 1997 م) النقاط الآتية:
 - يكون غضروف جناح الأنف في الجانب المشقوق أقل ثخانة من غضروف جناح الأنف في الجانب غير المشقوق .
 - يكون العظم الأنفي في الجانب المشقوق أكثر انخفاضاً نحو الأسفل مقارنة بنظيره في الجانب غير المشقوق.
 - يأخذ الغضروف الوحشي العلوي حجماً أصغر وشكلاً مثلثياً أكثر .
 - يوجد انفصال بين الغضروف الوحشي العلوي وغضروف جناح الأنف في الجانب المشقوق(7) .
- مما يزيد من تعقيد هذه التشوهات الأنفية الأنفة الذكر سوء التوضع العظمي القاعدي الهيكلية، وهذا ما يتوافق مع ما لاحظته (Yamaha وآخرون 2003) من وجود إرتباط بين عرض شق السنخ ودرجة إنحراف العميد من جهة أخرى (31) .

يعد إصلاح التشوهات الانفية المترافقة مع شقوق الشفة من أكثر التحديات التي تواجه الجراحين Chaithanyaa.et al 2010.N فالتشوه التشريحي المترافق مع التندب الحاصل من الإجراءات الجراحية السابقة يجعل الإصلاح الثانوي أكثر تعقيدا. (9.8.4) ان التجدد الذي ترافق مع ظهور طرائق جديدة في رأب الشفة في مرحلة لاحقة لم يعط إهتماما كافيا للتشوه الأنفي أو قصر العميد حتى أن إهتمام الجراحين كان منصبا في تحقيق التناظر الشفوي فقط ثم ظهرت بعض التقنيات التي ساهمت في تصحيح أولي للأنف مترافق مع رأب الشفة الأولي، لكنها لا تحافظ على ثبات هذا المظهر مع نمو الطفل المصاب، الأمر الذي يتطلب تنقيح ندبات الشفة والإصلاح الثانوي للأنف. ونتيجة نمو الطفل فأن ندبة العمل الجراحي الأولي وتشوه الأنف المتبقي يجعل الطفل بحاجة للإصلاح الثانوي للشفة والأنف. (105.)

قد تم وصف العديد من التقنيات المستخدمة في تصحيح هذه التشوهات وهناك قلة في الدراسات الحديثة التي ناقشت نتائج تقنيات التصحيح لهذه التشوهات (26). حيث قام الباحثان Tajima و Maruyama عام 1977 بتطوير تقنية تصحيح تشوه الأنف المترافق مع شق الشفة من خلال إضافة شق على شكل U معكوسة متمادية مع الشقوق الحفافية.

وفي عام 1982 قام David Dibble بتصحيح التشوه بتقنية أطلق عليها الطريقة المغلقة ووصفت هذه الطريقة من قبل Blair و Sheehan و Young وقد حافظ هذا الاجراء على توضع الندبات والشقوق ضمن الحافة الغضروفية (25) ويتفق بعض المؤلفين من حيث المبدأ على إعادة فتح الشق الجراحي لإزالة الندبة والتداخل على الأنف في وقت التداخل على الشفة أو بعده والبعض يرى أنه لا يجوز التداخل على الأنف حتى أعمار متقدمة. وفي سياق إصلاح التشوهات الأنفية لدى مرضى شقوق الشفة قد تعددت وسائل التداخل على التشوهات الأنفية في الإصلاح الثانوي فمنهم من استخدم الشق الشفوي المستخدم في الإصلاح الثانوي للشفة.

ومنذ ظهور شق ريثي (الشق تحت الغضروف الجانبي السفلي) اكتفى البعض بالتدخل على تشوهات الأنف من خلال هذا الشق، بينما قام البعض بتعديله مثل (sbera) و (cronon) وآخرون كثر. (20)

في عام 2004 وصف Peterson عدة شقوق جراحية لإصلاح تشوهات الأنف قد تتم لوحدها للتدخل أو الجمع بينها (27)

والبعض الآخر شارك عدة شقوق للوصول الجيد الى غضاريف الأنف الجانبية (27) لكن رغم تعدد الدراسات والأبحاث حول الإصلاح الثانوي لتشوهات الانف المرافقة لشقوق الشفة وقبة الحنك إلا أنه لا يوجد هنالك تقنية ثابتة ممكن إتباعها كخوارزمية في تدبير هذه التشوهات(19).

هنالك عدة دراسات تم فيها تقييم تقنية تصحيح الأنف ولكن قلة من الدراسات التي تناولت تقييم الناحية الجمالية والوظيفية (25).

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

1- هدف البحث Aim research:

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

2- المواد والطرائق Materials and Method:

وصف العينة:

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

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

معايير قبول المرضى Inclusion Criteria:

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

معايير الاستبعاد Exclusion Criteria:

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

مواد البحث Materials:

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

بروتوكول المعالجة Treatment Protocol:

- تم إجراء العمل الجراحي تحت التخدير العام والمريض بوضعية الاستلقاء حيث تم
- 1- التخدير الموضعي بمخدر ليدوكائين مع مقبض وعائي من الادرينالين 1/1000000 ضمن الجلد تحت السمحاق المغلف للغضروف الجناحي السفلي في منطقة الجناح الجانبي للجناح الانفي ومنطقة الذروة والعميد
 - 2- إجراء شق جراحي في المنطقة الذيلية من تحت الغضروف الجانبي السفلي (الشق الحفافي) وشق آخر يتم بالجزء الانحف من عميد الأنف على مستوى أعلى من قاعدة العميد ويمكن أن يكون بشكل حرف V في منتصف العميد أو على شكل درجة Stair Step. ذلك يساعد على تخفيف الندبة ويساعد على الإغلاق وهذا الشق يتصل مع الشق الحفافي Marginal من الجانبين
 - 3- تسليخ الجلد نحو الأعلى بالاستعانة بالمبعد الشوكي ومقص التسليخ ثم متابعة التسليخ على الجانبين ورفعهم عن الغضروفين الجانبيين السفليين بحيث يتم الكشف عن ذروة الأنف والغضروفين الجانبيين السفليين حتى الوصول الى الغضروفين الجانبيين العلويين والغاء ذاكرة الغضروف في منطقة التشوه عبر تشطيب الغضروف في هذه المنطقة (منطقة التشوه)



الشكل رقم (1) تحضير المريض (يمين) الشق تحت الغضروف (يسار)

- 4- يتم عمل شق جراحي محرر لقاعدة الجناح الانفي على شكل V. Y وتحرير قاعدة الجناح الأنفي وتقريب القاعدة باتجاه قاع الأنف

- 5- يتم وضع قطبة عند قمة كل غضروف على حدا ثم يتم جمع القمتين في موضع علوي من العميد باستخدام خيط برولين 0/3
- 6- ثم يتم الإغلاق والخياطة باستخدام خيط برولين 0/5
- 7- يتم وضع دكات من الشاش ضمن الفتحة الانفية مع قطبة ضاغطة في منطقة الانخماص الجناحي على ظهر جناح الأنف



يبين الشكل رقم (2) خياطة قمتي الغضروفين (يمين) خياطة الجلد والدكات الأنفية (يسار)

8- العناية بعد العمل الجراحي

وصفة طبية تتضمن الصادات الحيوية ومسكنات الألم ومضاد للوذمة

Ross 1000 mg vial n= 6 (1x 2)

Flagyl 500 mg fla n= 9 (1x3)

Cetamol fla n=6 (1x2)

Bromonase fort tab (1x3)

حمية طرية

عدم التعرض للشمس وعدم ممارسة الرياضة والجهد

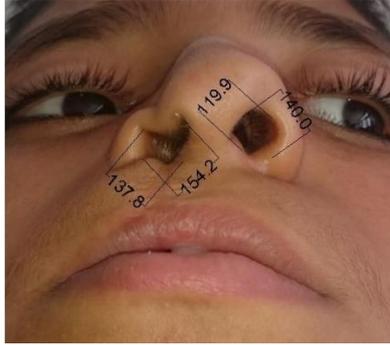
إزالة الدكات بعد أسبوع

مرحلة المتابعة :

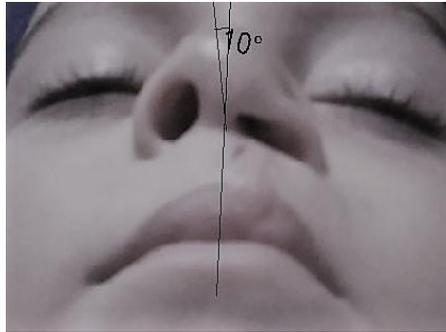
يتم أخذ الصور الضوئية قبل العمل الجراحي وبعد العمل الجراحي بستة أشهر
يتم تحليل الصور الضوئية بالوضع القاعدية السفلية

متغيرات البحث :Research Variables

- نسبة عدم تناظر فتحتي الأنف : تم حساب نسبة عدم التناظر بعد أخذ القياسات المطلوبة عبر برنامج الأوتوكاد بالقانون
- $$\frac{((2 * (nIL_nmL \ naL_npL) - (nIR - nmR \ naR - npR)) / ((nIL - nmL \ naL - npL) + (nIR - nmR \ naR - npR)) * 100$$



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



3- النتائج ومناقشتها Results and Discussion:

قمنا في البداية بدراسة التغيرات في قيم متوسطات كل متغير وفق القياسات المأخوذة خلال فترة البحث وذلك لكل متغير على حده . الاختبارات الإحصائية المستخدمة: المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية \ اختبار الفرق بين متوسطي العينات المترابطة.

أولاً: متغير نسبة عدم تناظر فتحتي الأنف:

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

Mean	Std. Deviation) Sig. (2-tailed	المتغير
33.0724	23.50950	.006	نسبة عدم تناظر فتحتي الأنف قبل العمل الجراحي وبعد العمل الجراحي
10.8870	6.93662		

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

ثانياً : تزوي العميد عن الخط الناصف

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

Mean	Std. Deviation) Sig. (2-tailed	المتغير
10.5000	1.58114	.000	تزوي العميد عن الخط الناصف قبل العمل الجراحي و بعد العمل الجراحي
5.5000	2.67706		

يبين الجدول السابق قيمة إختبار Paired Samples Test حيث أن قيمة P value

أقل من 0.05 أي أن هناك فروق ذات دلالة إحصائية

مناقشة النتائج الإحصائية ومقارنتها مع الدراسات السابقة:

المناقشة Discussion :

• نسبة عدم تناظر الفتحات الأنفية:

تمت المقارنة لقيم نسبة عدم التناظر قبل العمل الجراحي مع قيم بعد العمل الجراحي للطريق المفتوح وكان هناك فرق ذو دلالة إحصائية التعليل:

يفسر ذلك بسبب الوصول الجيد للبنى الهيكلية الغضروفية للأنف حيث تم تشذيب قمة الغضروف وتعديل موضع القمة للغضروف الجناحي السفلي في جهة الشق وتمكننا من تصحيح موضع قاعدة جناح الأنف في الجهة المشقوقة عن طريق نقله الى الأنسي باستخدام شريحة V-Y وتصحيح ميلان عميد الأنف عن طريق إعادة تموضع السويق الأنسي والذروة بالمنتصف والأعلى

وزيادة الدعم الغضروفي بإجراء قطب Mattress مع محاولة تخفيف ذاكرة الغضروف بمحاولة منعه من العودة لشكله القديم عبر تشطيبه باستخدام الشفرة في منطقة التشوه وإن استخدام الدكات الانفية كان له الأثر الكبير في الحفاظ على النتيجة وأتفق في ذلك مع Madhulaxmi Marimuthu et al.2012

• تزوي العميد عن الخط المتوسط

تمت المقارنة لقيمة متغير تزوي العميد عن الخط الناصف قبل العمل الجراحي وبعد العمل الجراحي للطريق المفتوح وكان هناك فرق ذو دلالة إحصائية التعليل:

الوصول الجيد للبنى الهيكلية الغضروفية للأنف عبر رفع الشريحة الجلدية المغطية لذروة الأنف وإمكانية إزالة البنى الليلية وفصل السويق الأنسي لكلا الغضروفين الجناحيين السفليين وإعادة تموضعهما بالوضع المطلوب الذي يحقق كل من التناظر والزاوية الصحيحة للعميد وإجراء قطب Mattress لزيادة الدعم الغضروفي والتثبيت في منطقة الذروة

وإضافة الدكات الأنفية بعد العمل الجراحي كان لها دور الكبير في الحفاظ على النتائج المطلوبة وأتفق في ذلك مع Ting –chen et al.2011

4- الاستنتاجات **Conclusion:**

تقنية الطريق المفتوح (open Rhinoplasty) وفقاً للبروتوكول الذي اتبعناه في البحث قد حسنت من بروز ذروة الأنف وحسنت شكل وموضع كلاً من عميد الأنف وجناح الأنف وبالتالي حصلنا على نتائج تجميلية جيدة حسنت التقنية المفتوحة من ميلان عميد الأنف أي تزوي العميد كما حسنت من تناظر الفتحات الأنفية

التوصيات **Recommendation:**

نوصي بإصلاح تشوهات الأنف بأعمار مبكرة تمهيداً للإصلاح النهائي بعد قفزة النمو
نوصي باستخدام الطريق المفتوح في حالات التشوه الأنفي الشديدة لدى مرضى شقوق الشفة وقبة الحنك
نوصي بالغاء ذاكرة الغضروف ومنعه من العودة إلى شكله القديم باستخدام الطريقة التي تمت عليه ضمن البحث
نوصي بتدعيم الغضاريف الأنفية بقطب الـ Mattress لتخفيف الشد والمحافظة على ارتفاع الذروة الجديد

. المقترحات **Proposition:**

استخدام الطعم الغضروفي لتدعيم الغضروف في منطقة التشوه
التطعيم العظمي لمنطقة الحفرة الإجاصية لجهة الشق مع اصلاح التشوهات الأنفية

5- المراجع References:

- 1) Noord Hoff, M.S; Chen P, K. Unilateral chelioplast. In: Mathes SJ edit. Plastic Surgery. 2nd ed. Phil-Adelphia: Saunders Elsevier, 2006, p. 165-215.
- 2) Cutting, C.B. Secondary cleft lip nasal reconstruction: state of the art. The Cleft Palat – Carniofacial Journal. 2000. 37(6):538-41
- 3) Basyouni A, Surender N: An atlas of the transvers dimensions of the face. J of Orthodontics. Vol. 30, No. 1, 86-87, Mar 2003.
- 4) Chaithanyaa, N., Raj, K., Shivakumar, H.R., & Upasi, A. 2011.
- 5) Honigmann, K. Experiences with the Reichert procedure in closure of unilateral cleft lips < PLast. Reconstr. Surg. 1980.65: 164
- 6) Butow KW: Primary unilateral cleft lip repair without primary rhinoplasty. A preliminary report. J Craniomaxillofac Surg, 18(1): p. 14-8. 1990.
- 7) Cutting F: Modified forked flap for controlling columella length in cleft lip open rhinoplasty. J Craniomaxillofac Surg, 36(3): p. 131-7, 2008.
- 8) Costella BJ , Ruiz RL: Cleft Lip and Palate. Comprehensive treatment planning and primary repair. In: Miloro M, Ghali GE, Larsen PE: Petersons principles of oral and maxillofacial surgery. BC Decker Inc, Hamilton. 2nd Edition, Volume 2, chapter 42;p. 839-858, 2004.
- 9) Daniel RK: Rhinoplasty. Creating an aesthetic tip. A preliminary report. Plast Reconstr Surg, 80(6): p. 775-83. 1987.
- 10) Delaire J: Significance of primary rhinoplasty. Technical considerations. Chir Pediatr, 24(4-5): p. 286-96, 1987.
- 11) Dennis SC et al: Open rhinoplasty in children. Facial Plast Surg, 23(4): p. 259-66, 2007. 12) Fara and JP Bessede: Guidelines for the clinical practice, aesthetic and functional rhinoplasty. Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord), 128(4): p. 203-30, 2007.

- 13) Kawamoto HK, et al: "Stuffy nose" rhinoplasty: diced cartilage grafts for correction of cleft nasal tip deformities. *Plast Reconstr Surg*, 122(4):p. 1138-43, 2008.
- 14) Koh KS, and JS Eom: Asymmetric incision for openrhinoplasty in cleft lip nasal deformity. *Plast Reconstr Surg*, 103(7):p. 1835-8, 1999.
- 15) Lee KC, et al: Nasal tip plasty using various techniques in rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg*, 28(6):p. 44555, 2004.
- 16) Merritt I: Part II: Understanding the embryology and genetics of cleft lip and palate. *Advances in neonatal care*, 5(2):64-71, April 2005.
- 17) Mottura AA: Short columella nasolabial complex in aesthetic rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg*, 25(4):p. 266-72, 2001.
- 18) Nassef PS, Kokosaka MS: Aesthetic facial analysis . 1-15, *Facial Plastic Surgery Clinics of North America* 7:1, 1999.
- 19) Angelos, P. & Wang. T. (2012). Revision of the cleft lip nose. *Facial Plastic surgery*, 28(04), 447-453
- 20) Cutting, C.B. Secondary cleft lip nasal reconstruction: state of the art. *The Cleft Palat – Carniofacial Journal*. 2000. 37(6):538-41
- 21) Pan B, et al: Rhinoplasty of unilateral cleft lip. *Zhonghua Zheng Xing Wai KE ZA ZHI*, 18(1):p. 20-1, 2002.
- 22) Perko M: Shape and function of the unilateral cleft nose in adolescents following modified Millard lip repair. *J Cranio-Maxillo-Facial Surg*, 15:117-121, 1987.
- 23) Pfeifer G: The wive-line procedure for primary cleft surgery . In: Johanson B, ed. *proceedings of thesecond international congress on cleft cleft palate* , abstract, 190, 1973.
- 24) Proof P, Wringartner J, Rottner K, Bayerlein T, Schoebel S, Kaduk W, Gedrange T: Functional 3-D analysis of patients with unilateral cleft lip, alveolus and palate (UCLAP) following lip repair. *J Craniomaxillofac Surg* , 34-26-30, 2006.

- 25) Angelos, P. & Wang. T. (2012). Revision of the cleft lip nose. Facial Plastic surgery, 28(04), 447-453
- 26) Haddock, N. T., & McRae, M. H. (2012). Long-term effect of primary cleft rhinoplasty on secondary cleft rhinoplasty in patients with unilateral cleft lip— cleft palate. Plastic and reconstructive surgery, 129(3), 740-748
- 27) Miloro, M., Ghali, G. E., Larsen, P., Peterson, L. J., & Waite, P. (2004). Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery (Vol. 1). PMPH-USA.

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

دراسة أثر مكملات الفوسفور والمغنزيوم في تحسين الكثافة العظمية عند النساء بعد سن الإياس

إعداد الصيدلانية: آلاء محمود حوا بإشراف الدكتورة: سلاف الوسوف

قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة - كلية الصيدلة - جامعة البعث

الملخص:

أهداف البحث: تهدف الدراسة إلى تقييم أثر مكملات الفوسفور والمغنزيوم عند مشاركتها مع العلاج التقليدي لترقق العظام في تحسين الكثافة العظمية وازدياد نشاط بانيات العظام عند النساء بعد سن الإياس المصابات بقلة عظام Osteopenia أو ترقق عظام Osteoporosis، ومن ثم تحري الآثار الجانبية لتلك المشاركة على معدل ضربات القلب وتشكل بلورات أملاح الكالسيوم في البول.

طرائق البحث: تم إجراء هذه الدراسة الاستهلاكية Prospective في مشفى القلمون في النبك خلال عامي 2020-2021، حيث تم اختيار عينة الدراسة من بين 125 امرأة بعد سن الإياس تتراوح أعمارهن بين 45-65 عام خضعن لقياس الكثافة العظمية باستخدام قياس امتصاص الأشعة السينية ثنائية الطاقة في العمود الفقري القطني ومنطقة الورك وحسب نتيجة T-score تم اختيار عينة عشوائية طبقية مكونة من 90 امرأة مصابة بقلة عظام Osteopenia أو ترقق عظام Osteoporosis ($T\text{-score} < -1$) محققة لشروط الاشتمال والاستبعاد الخاصة بالدراسة ثم تمت معايرة الفوسفاتاز القلوية الكلوية T-ALP والكالسيوم والفوسفور والمغنزيوم في المصل وتسجيل القيمة البدئية لهذه المتغيرات قبل البدء بالعلاج، ثم قسمت العينة إلى ثلاث مجموعات: اعتبرت المجموعة الأولى ($n=30$) مجموعة مقارنة خضعت المريضات فيها لكورس دوائي يتضمن العلاج التقليدي الموصوف من قبل الطبيب (مكملات الكالسيوم وفيتامين د وألدرونات) فقط، أما المجموعة الثانية ($n=30$) خضعت المريضات فيها لكورس دوائي تجريبي يتضمن

مكملات المغنزيوم بجرعة (120 mg/day من عنصر المغنزيوم) بالمشاركة مع العلاج التقليدي الموصوف من قبل الطبيب، أما المجموعة الثالثة (n=30) خضعت المريضات فيها لكورس دوائي تجريبي يتضمن مكملات الفوسفور بجرعة (43 mg/day من عنصر الفوسفور) بالمشاركة مع العلاج التقليدي الموصوف من قبل الطبيب، استمرت هذه المعالجة لمدة 6 أشهر لكل من المجموعات الثلاث، ثم تمت متابعة العلاج مع المجموعة الأولى فقط لمدة 6 أشهر إضافية تناولت فيها المريضات إضافة للعلاج التقليدي مكملات الفوسفور والمغنزيوم معاً (120 mg/day عنصر مغنزيوم و 43 mg/day عنصر فوسفور) لمتابعة أثرهما التآزري في تحسين الكثافة العظمية (المجموعة الرابعة). تم في نهاية فترة العلاج إعادة صورة الكثافة العظمية ومعايرة T-ALP والكالسيوم والمغنزيوم في المصل في كل مجموعة من مجموعات الدراسة الأربعة. كما تم جمع عينة بول صباحي لفحص راسب البول تحت المجهر (للبحث عن إيجابية بلورات أملاح الكالسيوم: فوسفات الكالسيوم، أوكزالات الكالسيوم....)، وقياس معدل ضربات القلب بواسطة جهاز الضغط الالكتروني لكل مريضة من مريضات الدراسة لتقييم الاستجابة والآثار الجانبية الناتجة عن اتباع كل كورس على حدة.

النتائج: كان تحسن الكثافة العظمية وتراكيز ALP المعبرة عن نشاط بانيات العظام أعلى ما يمكن في المجموعة الرابعة (مجموعة العلاج التقليدي مضافاً إليه الفوسفور والمغنزيوم) حيث بلغ ($\Delta BMD = 0.062, 0.050, P < 0.05$) في الفقرات القطنية وعنق الفخذ على الترتيب و ($\Delta ALP = 25.83, P = 0.044$) بعد 6 أشهر من العلاج. كما أدت مشاركة المغنزيوم مع المعالجة التقليدية إلى خفض تشكل بلورات الكالسيوم في البول ($P < 0.05$) بنسبة 7% ولم تتسبب في تسرع ضربات القلب ($P > 0.05$) الناجم عن تناول مكملات الكالسيوم لوحده.

الخلاصة: اقترحت هذه الدراسة أن مشاركة الفوسفور والمغنزيوم مع العلاج التقليدي لترقق العظام يزيد من مقدار تحسن الكثافة العظمية في منطقتي (الفقرات القطنية وعنق الفخذ)، وأن مكمل المغنزيوم كان له أثر في تقليل الآثار الجانبية المحتملة الناجمة عن

تناول مكملات الكالسيوم أو الفوسفور لوحدها، وبالتالي إضافتهما للعلاج يزيد من مقدار تحسن الكثافة العظمية خلال فترة زمنية أقصر وبأقل آثار جانبية.

الكلمات المفتاحية: مكملات الفوسفور، مكملات المغنيزيوم، هشاشة العظام، وهن العظام، ALP، BMD

Abstract:

Research objectives: The study aims to evaluate the effect of phosphorous and magnesium supplementation when combined with the traditional treatment of osteoporosis in improving bone density and increasing osteoblast activity in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis, and then investigating the side effects of that combined on heart rate and crystal formation. Calcium salts in urine.

Research Methods: This Prospective study was conducted at Al-Qalamoun Hospital in Al-Nabek during the years 2020-2021, where the study sample was selected from among 125 postmenopausal women aged 65-45 years who underwent bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry In the lumbar spine and hip area, according to the T-score, a stratified random sample of 90 women with osteopenia or osteoporosis (T-score < -1) was selected, fulfilling the inclusion and exclusion conditions of the study, then T-ALP, calcium, phosphorous and magnesium were calibrated in the serum and recording the initial value of these variables before starting the treatment, then the sample was divided into three groups: The first group (n = 30) was considered a comparison group in which the patients underwent a course of medicine that included the traditional treatment prescribed by the doctor (calcium supplements, vitamin D and aldrionate) only, the second group (n=30), the patients underwent an experimental drug course that included magnesium supplementation at a dose of 120 mg/day of elemental magnesium) in combination with the traditional treatment prescribed by the doctor, and the third group (n=30) patients underwent an experimental drug course that included phosphorous supplementation at a dose (43) mg/day of elemental phosphorous) in combination with the traditional treatment prescribed by the doctor, this treatment continued for 6 months for each of the three groups, then the treatment was followed up with The first group

only for an additional 6 months, in which the patients took, in addition to the traditional treatment, phosphorous and magnesium supplements together (120 mg/dl elemental magnesium and 43 mg/dl elemental phosphorous) to follow their synergistic effect in improving bone density (forth group)

At the end of the treatment period, bone density was re-imaged and T-ALP and serum calcium and magnesium were titrated in each of the four study groups.

A morning urine sample was also collected to examine the urine sediment under the microscope (to look for positive crystals of calcium salts: calcium phosphate, calcium oxalate...), and to measure the heart rate by means of an electronic pressure device for each of the study patients to evaluate the response and side effects resulting from the follow-up. Each course separately.

Results: The improvement of bone density and ALP concentrations expressing osteoblast activity was the highest in the fourth group (the traditional treatment group plus phosphorous and magnesium) where it reached $\Delta\text{BMD} = 0.062, 0.050, P = 0.035, 0.049$) in the lumbar vertebrae and femoral neck, respectively. and $\Delta\text{ALP}=25.83, P=0.044$ after 6 months of treatment.

Also, the combination of magnesium with traditional treatment reduced the formation of calcium crystals in urine ($P<0.05$) by 7% and did not cause tachycardia ($P>0.05$) caused by taking calcium supplement alone.

Conclusion : This study suggested that the combination of phosphorous and magnesium with the familiar treatment of osteoporosis increases the amount of improvement in bone density in the areas (lumbar vertebrae and femoral neck), and that magnesium supplement had an effect in reducing the potential side effects caused by taking calcium or phosphorous supplements alone, and thus Adding them to treatment increases the amount of bone density improvement over a shorter period of time and with fewer side effects.

Keywords: phosphorous supplementation, magnesium supplementation, osteoporosis, osteopenia, ALP, BMD

المقدمة:

يصيب مرض ترقق العظام حوالي 200 مليون امرأة حول العالم، حيث يعتبر هذا المرض من أخطر 10 أمراض تسبب العجز والمرضاة حسب منظمة الصحة العالمية (1)، وهو مرض هيكلية صامت يتميز بانخفاض قوة العظام مما يعرضها لخطر متزايد للكسور (2)، تشمل قوة العظام كثافة العظام وجودتها (3)، يتم تحديد كثافة العظام من خلال صورة الأشعة DEXA التي تحدد كثافة المعادن في العظام (BMD) Bone Mineral Density ودرجة T-score (4) والتي تعبر عن 70% من قوة العظام (5) وهي من الطرق الأساسية في تشخيص ترقق العظام (6) بينما تشير جودة العظام إلى البنية الهندسية المجهرية والتمعدن الجيد والذي يصعب قياسه بشكل روتيني (7).

ستصاب 30% من النساء بعد سن الخمسين بترقق العظام، حيث يعد سن الإياس عامل خطورة لانخفاض BMD والإصابة بترقق العظام (8)، تعاني النساء ضعف ما يعانيه الرجال من كسور الهشاشة (9) بسبب الاختلافات الجنسية في خصائص الهيكل العظمي بالإضافة إلى تأثير انخفاض هرمون الاستروجين بعد سن الإياس والذي يؤدي إلى اختلال التوازن بين الارتشاف والبناء العظمي لصالح الارتشاف مما يزيد من معدل فقد العظم السنوي ليصل إلى 2-3% في العظم القشري، و4.8% في العظم الاسفنجي (10)، يمكن أن يؤدي ترقق العظام إلى حدوث كسور عفوية في الفقرات الظهرية والمعصم والورك (11) حيث يعتبر كسر الورك من الكسور الخطيرة التي تؤدي إلى مرضة شديدة ومضاعفات صحية خطيرة مثل فقدان الوظيفة الحركية، وما يتبعه من عواقب مثل التزام البقاء الفراش لمدة طويلة وعدم القدرة على الحركة دون مساعدة مما يسبب انخفاض في النشاط الحركي والخمول الجسدي الذي ينعكس سلباً على فعالية جهاز

المناعة وغالباً ما ينتهي بالموت⁽¹²⁾، حيث يقدر أن معدل الوفيات خلال العام الأول بعد كسر الورك المعالج جراحياً 21% وتصل إلى 70% إذا لم يعالج جراحياً⁽¹³⁾.

تتكون العظام من 3 أنواع رئيسية من الخلايا وهي: بانيات العظم وكاسرات العظم والخلايا العظمية، يملأ الجوف بين هذه الخلايا مادة تدعى المطرس العظمي المؤلفة بشكل رئيسي من بلورات الهيدروكسي أباتيت ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)$) المترسبة على ألياف الكولاجين⁽¹⁴⁾، تعد الخلايا البانية للعظم Osteoblasts المسؤول الرئيسي عن البناء العظمي الذي يتم على مستويين: اصطناع الكولاجين الذي يعطي العظم المرونة، واصطناع بلورات الهيدروكسي أباتيت التي تعطي العظم الصلابة.⁽¹⁵⁾

من المعلوم أن الهيدروكسي أباتيت يمثل 85% من أملاح الكالسيوم في العظام أما كربونات الكالسيوم فتمثل 10%⁽¹⁶⁾، تعد نسبة كربونات/ فوسفات أحد مشعرات التركيب الكيميائي لنسيج العظام والتي يمكن أن تكون عامل خطر إضافي لكسر ترقق العظام.⁽¹⁷⁾

وبذلك يعتبر الكالسيوم (Ca) والفوسفات (PO_4) من المكونات الهامة للمصفوفة العظمية غير العضوية وعامل رئيسي في الحفاظ على صحة العظام لذا من الضروري المحافظة على هذه النسبة وبالتالي لفت الانتباه إلى أهمية مكملات الفوسفور في معالجة ترقق العظام بالمشاركة مع مكملات الكالسيوم حيث تم التركيز خلال العقود الماضية على مكملات الكالسيوم وحدها ودورها في البناء العظمي وتحسين الكثافة العظمية BMD لكن لم تركز معظم الدراسات على دور مكملات الفوسفور في ذلك، مع أن نقص الفوسفات مرتبط أيضاً بأمراض العظام وهشاشتها.

يخضع القسم الأكبر من ملح هيدروكسي أباتيت المتشكل لعملية بلورة لاحقة تضمن ترسب هذه المعادن وتثبيتها على ألياف الكولاجين في المطرس العظمي بينما يبقى قسم

من الملح غير متبلور ليكون متوفر للعودة بسهولة إلى الدم عند الضرورة⁽¹⁸⁾، أثبتت الدراسات الحديثة أن وجود تركيز طبيعي من المغنزيوم (Mg) يساهم في عملية البلورة الجيدة ويضبط حجم بلورة هيدروكسي أباتيت المتشكلة في مرحلة البناء العظمي مما يضمن المحافظة على جودة العظام.⁽¹⁹⁾

نظراً لأهمية الفوسفور والمغنزيوم في عملية البناء العظمي من حيث تشكيل وبلورة ملح هيدروكسي أباتيت تم التخطيط لتحري أثر مكملات الفوسفور والمغنزيوم عند مشاركتها مع مكملات الكالسيوم وفيتامين د في تحسين الكثافة العظمية ودراسة تأثيرها على تركيز الفوسفاتاز القلوية في المصل الذي يعبر عن نشاط بانيات العظام عند النساء بعد سن الإياس.

هدف البحث: تهدف الدراسة إلى تقييم أثر مكملات الفوسفور والمغنزيوم عند مشاركتها مع العلاج التقليدي لترقق العظام في تحسين الكثافة العظمية وازدياد نشاط بانيات العظام عند النساء بعد سن الإياس المصابات بقلة عظام Osteopenia أو ترقق عظام Osteoporosis، ومن ثم تحري الآثار الجانبية لتلك المشاركة على معدل ضربات القلب وتشكل بلورات أملاح الكالسيوم في البول.

مواد وطرائق البحث:

جمع العينات ومنهج الدراسة: تم إجراء دراسة تجريبية عشوائية استهلاكية مقارنة غير معماة على مدى عام ونصف (شباط 2020 - آب 2021) شملت منطقتين جغرافيتين في سوريا هما: محافظة حمص ومنطقة النبك في ريف دمشق، حيث بلغ عدد المريضات اللواتي حققن معايير الدخول للبحث 96 مريضة من بين (المريضات المراجعات لقسم الأشعة في المشافي التابعة للمنطقتين في تلك الفترة والذي بلغ عددهم 125 مريضة)، تراوحت أعمارهن بين 45 و 65 عاماً، تم الحصول على موافقتهم

المستتيرة، ومتابعتهن لمدة 6 أشهر، لم تلتزم 6 منهن بالنظام الدوائي خلال فترة المتابعة فتم استبعاد بياناتهن. وأجريت الدراسة الاحصائية على الـ 90 مريضة اللواتي توافرت فيهن معايير الاشتمال والاستبعاد الموضحة أدناه.

معايير الاشتمال: مضى أكثر من عام على انقطاع آخر دورة طمثية، تظهر صورة الكثافة العظمية T-score أصغر من -1 (osteopenia & osteoporosis)، وجود وسيلة للتواصل مع المريضة أو أحد ذويها مع موافقة مستتيرة للمشاركة في البحث.

معايير الاستبعاد: وجود الأمراض التالية (أمراض الغدة الدرقية. أمراض القلب-القصور الكلوي - الربو- الصرع)، تناول أي دواء هرموني استروجين أو بروجيستيرون، استئصال الرحم أو المبيضين، وجود أورام أو خباثات، تناول القشريات السكرية، المريضات المثبطات مناعياً، التدخين، التعرض لكسر ورك سابق.

توزيع المريضات: تم أخذ معلومات الاستبيان بدقة ثم تم توزيع المريضات على ثلاث مجموعات بشكل عشوائي عن طريق سحب المريضة لأحد ثلاث بطاقات مرقمة بأرقام المجموعات المقترحة في الدراسة (المجموعة الأولى، المجموعة الثانية، المجموعة الثالثة) كما يبين الجدول (1):

الجدول 1 : تعريف مجموعات الدراسة و المعالجة الدوائية المتبعة في كل مجموعة

المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	المجموعة الثالثة	المجموعة الرابعة ***	تعريف المجموعة	
(n=30)	(n=30)	(n=30)	(n=30)		
مجموعة العلاج التقليدي	مجموعة العلاج التقليدي + الفوسفور	مجموعة العلاج التقليدي + المغنزيوم	مجموعة العلاج التقليدي + المغنزيوم + الفوسفور		
6 أشهر	6 أشهر	6 أشهر	6 أشهر	فترة المتابعة	
كريونات الكالسيوم (400 mg/day) عنصر الكالسيوم مقسمة على جرعتين عن طريق الفم). فيتامين D (800 U/day) مقسمة على جرعتين عن طريق الفم). فيتامين C (500 mg/day) جرعة واحدة عن طريق الفم). ابندرونيك أسيد (150 mg/month) جرعة واحدة عن طريق الفم)				المعالجة الدوائية المشتركة بين المجموعات الأربعة *	الكورس الدوائي
بدون إضافات	مغنزيوم (120 mg/day)	فوسفور (43 mg/day)	مغنزيوم + فوسفور (120 mg/day مغنزيوم + 43 mg/day فوسفور)	المعالجة الدوائية التجريبية الإضافية	

* المعالجة الدوائية المشتركة بما تحويه من (بيكربونات الكالسيوم، فيتامين د، ايندرونك أسيد) هي المعالجة الموصوفة بشكل تقليدي من قبل الطبيب.

** تمت إضافة فيتامين C للمعالجة الدوائية المشتركة الموصوفة من قبل الطبيب وذلك لارتفاع استهلاك فيتامين C في الآونة الأخيرة كمعزز لعمل الجهاز المناعي في الوقاية من جائحة كورونا، بالإضافة لدوره الإيجابي في زيادة كثافة العظام وتقليل مخاطر الكسور على أن يعطى لجميع المريضات (المجموعات الأربعة) بنفس التركيز والتواتر والشركة المصنعة.

*** المجموعة الرابعة هي نفسها المجموعة الأولى: حيث تمت متابعة العلاج مع المجموعة الأولى على فترتين (استمرت كل فترة 6 أشهر) كالتالي: اعتمدت الفترة الأولى كمجموعة أولى تناولت العلاج التقليدي فقط، ثم تم قياس متغيرات الدراسة في نهاية الـ 6 أشهر واعتبارها مقاييس بدئية للفترة الثانية، حيث اعتمدت الفترة الثانية كمجموعة رابعة اعتمدت كورس دوائي جديد وهو العلاج التقليدي مضافاً إليه مكملات الفوسفور والمغنيزيوم معاً واستمرت 6 أشهر أيضاً.

المقاييسات: تم قياس المعالم الحيوية (Ca-P-Mg-T.ALP) في المصل بواسطة جهاز قياس الضوء الطيفي Spectrophotometer من نوع OPTIMA.TOKOY- (Japan) باستخدام عتائد من Bio system، حيث كانت القيم المرجعية لهذه المتغيرات حسب العتائد المستخدمة كما هو موضح في الجدول (2)، تم تقييم كثافة المعادن في العظام BMD بواسطة جهاز الأشعة السينية ثنائية الطاقة (DEXA) من نوع (DEXXUM T, OsteoSys, Korea) الموجود في مشفى القلمون في النبع (حيث أعتد جهاز واحد للتصوير خلال فترة الدراسة للمجموعات الأربعة للقياسين الأول والثاني تجنباً للاختلافات الناجمة عن تغير نوع الجهاز أو فني التصوير). كما تم جمع عينة بول صباحي لفحص راسب البول تحت المجهر (للبحث عن إيجابية بلورات أملاح الكالسيوم: فوسفات الكالسيوم، أوكزالات الكالسيوم....) لكل مريضة من مريضات

الدراسة، كما تم قياس معدل ضربات القلب بواسطة جهاز الضغط الالكتروني Blood pressure monitor من نوع (OMRON-Vietnam) بشكل أسبوعي ضمن فترة المتابعة (6 أشهر) حيث تم القياس ضمن شروط من الراحة النفسية وعدم القيام بجهد سابق واعتماد متوسط هذه القياسات الدورية كقيمة معبرة عن معدل ضربات القلب لكل مريضة من مريضات الدراسة أثناء فترة المتابعة وذلك لمقارنة الآثار الجانبية الناتجة عن اتباع كل كورس على حدة بين مجموعات الدراسة الأربعة.

الجدول (2): القيم المرجعية لمتغيرات الدراسة المقاسة في المصل حسب العائد المستخدمة في القياس				
T-ALP	Mg	P	Ca	
44-147 U/L	1.5-2.5 mg/dl	2.5-4.5 mg/dl	8.5-10.5 mg/dl	القيم المرجعية

متابعة المرضى: تمت مقابلة المرضى بشكل دوري مرة كل أسبوعين، تمت المتابعة هاتفياً بشكل أسبوعي لتقييم المطاوعة والانتظام بخطوات الخطة العلاجية الخاصة بكل مجموعة (لتناول الدواء ومراقبة الآثار الجانبية) كما تمت التحاليل المطلوبة والصورة الشعاعية لكل مريضة مرتين بفارق 6 شهور قبل البدء بكل كورس وبعد الانتهاء من تطبيقه.

كيفية تقييم نتائج الدراسة: تم تقييم استجابة كثافة المعادن في العظام عن طريق حساب الفرق في قيمة ال-BMD قبل وبعد كل كورس علاجي متبع في هذه الدراسة التجريبية السريرية Δ BMD، واعتبار الكورس ناجحاً في حال كانت استجابة كثافة المعادن في العظام تساوي أو تتجاوز قيمة التغير الأقل أهمية (LSC) البالغة 3%.

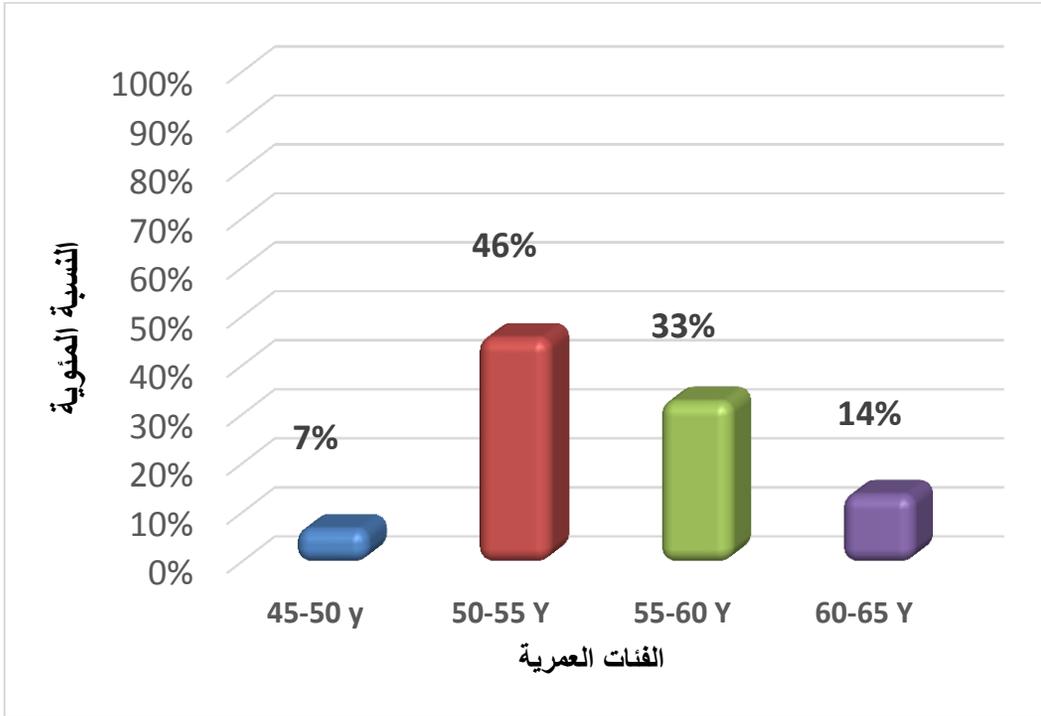
تم اعتماد إيجابية البلورات في حال انتشارها على عدة ساحات وبكميات كبيرة (+++) وذلك في قياسين متتالين بفارق أسبوعين لتأكيد النتيجة حيث تم التعبير عن النتيجة بـ (وجود بلورات/عدم وجود بلورات) لكل مريضة من مريضات الدراسة.

التحليل الإحصائي: تم تحليل البيانات باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية SPSS V21 لتحقيق أهداف الدراسة والتوصل إلى النتائج باستخدام الأساليب الإحصائية التالية: الإحصاءات الوصفية لمتغيرات البحث، اختبار T-student للعينات المترابطة واختبار تحليل التباين الأحادي ANOVA-One-way analysis of variance لمقارنة أثر المكملات الدوائية في المجموعات الأربعة. ومعامل الارتباط بيرسون pearson لاختبار وجود ارتباط بين المتغيرات التابعة والمستقلة، تم اعتماد تقدير الفروقات الإحصائية عند مستوى دلالة إحصائية $P\text{-Value} < 0.05$ وهو المستوى المعتمد في الدراسات.

النتائج:

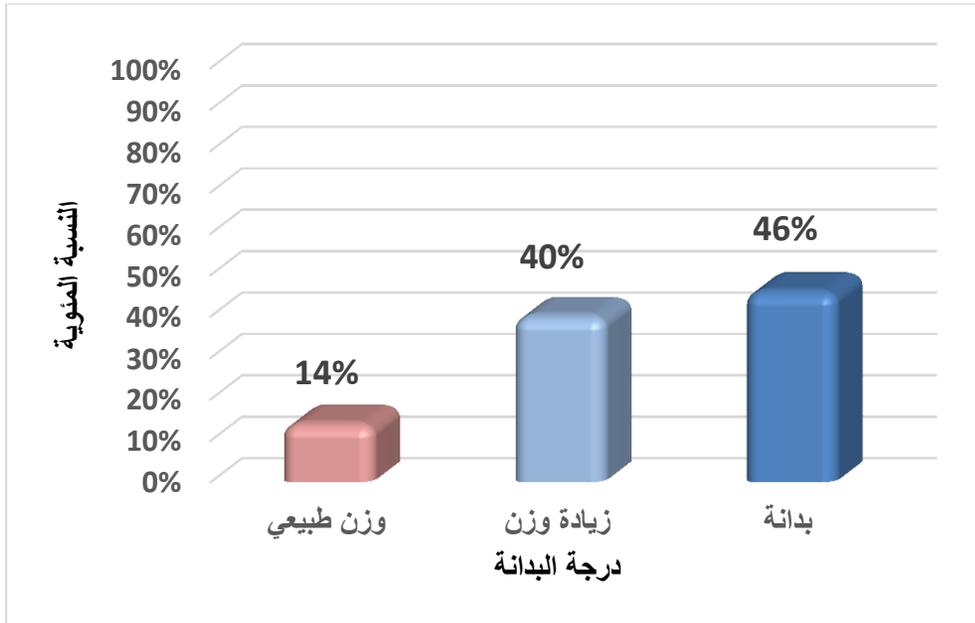
1- توزيع المريضات المشاركات في الدراسة قبل البدء بالمعالجة الدوائية:

قسمت الـ(90) مريضة المشاركة في الدراسة واللواتي تراوحت أعمارهن بين (45-65) عاماً إلى أربع فئات عمرية، كما هو موضح في الشكل (1):



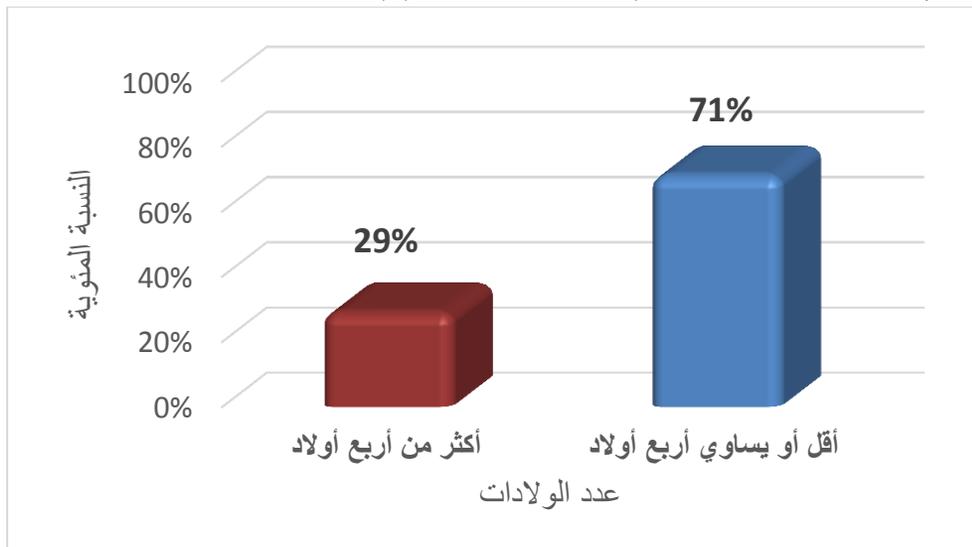
الشكل 1: توزيع المريضات تبعاً للفئات العمرية

كما توزعت المريضات تبعاً لمشعر كتلة الجسم BMI وفقاً لثلاث مجموعات (وزن طبيعي، زيادة وزن، بدانة). كما يظهر الشكل (2):



الشكل 2: توزع المريضات تبعاً لمشعر كتلة الجسم BMI

توزعت المريضات المشاركات في الدراسة تبعاً لعدد الولادات إلى مجموعتين (أقل أو يساوي 4 أولاد، أكثر من 4 أولاد). كما يظهر الشكل (3):



الشكل (3): توزع المريضات تبعاً لعدد الولادات

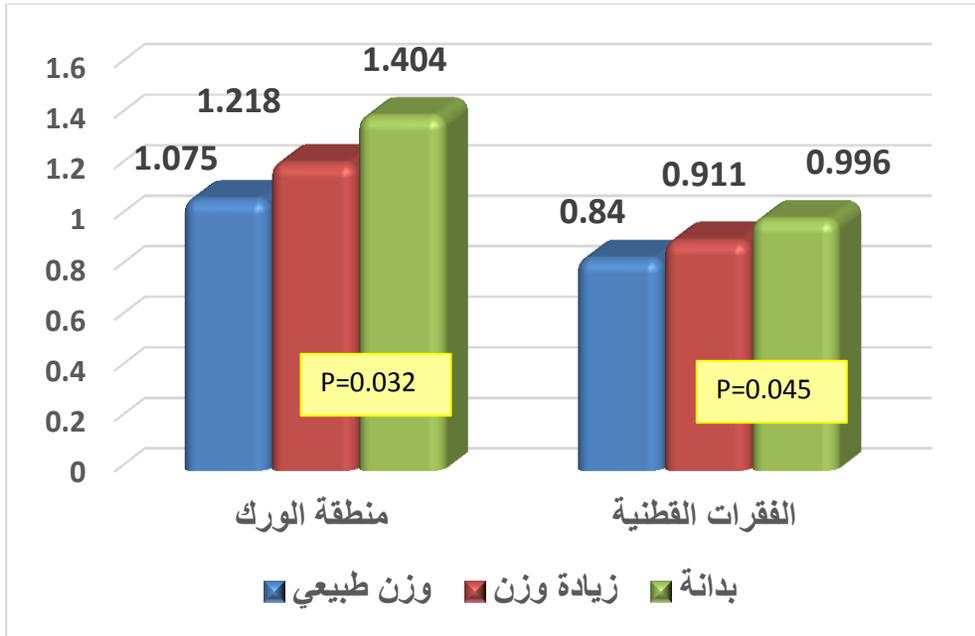
دراسة أثر مكملات الفوسفور والمغنزيوم في تحسين الكثافة العظمية عند النساء بعد سن الإياس

تم تقييم عوز الكالسيوم إذا كان تركيزه في المصل أقل من 8.5 mg/dl، وعوز المغنزيوم إذا كان تركيزه في المصل أقل من 1.5 mg/dl، وعوز الفوسفور إذا كان تركيزه في المصل أقل من 2.5 mg/dl واعتماداً على ذلك كانت نسبة انتشار عوز المعادن في عينة الدراسة كما هو موضح في الجدول (3):

الجدول (3): نسبة انتشار عوز المعادن (Ca,P,Mg) في عينة الدراسة			
المعدن	عوز الكالسيوم	عوز المغنزيوم	عوز الفوسفور
النسبة المئوية	%10	%31	%34

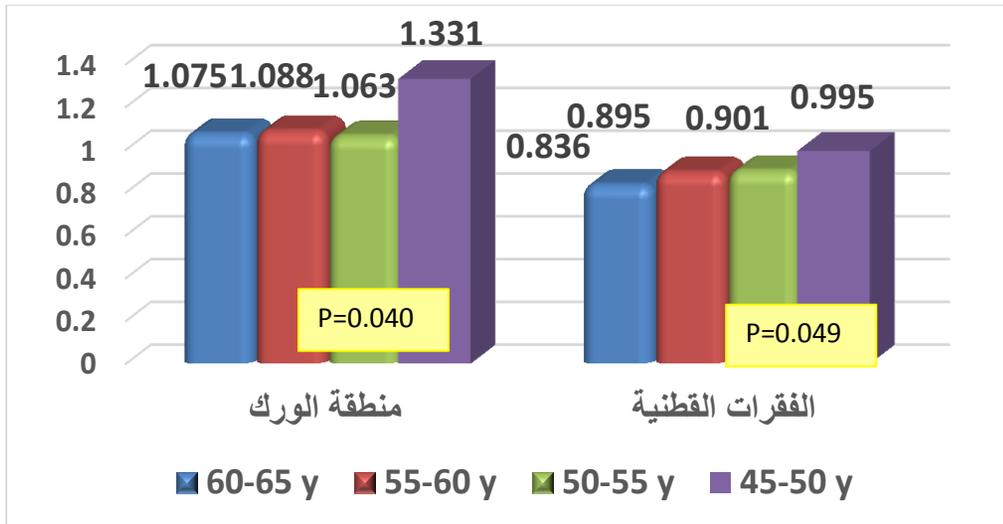
2- توزع كثافة المعادن في العظام تبعاً للخصائص الديموغرافية لعينة الدراسة قبل البدء بالمعالجة الدوائية:

تم تعيين متوسط قيم الكثافة العظمية للمريضات في عينة الدراسة (90 مريضة) تبعاً لدرجة البدانة اعتماداً على قيمة مؤشر كتلة الجسم BMI ، كما هو مبين في الشكل (4):



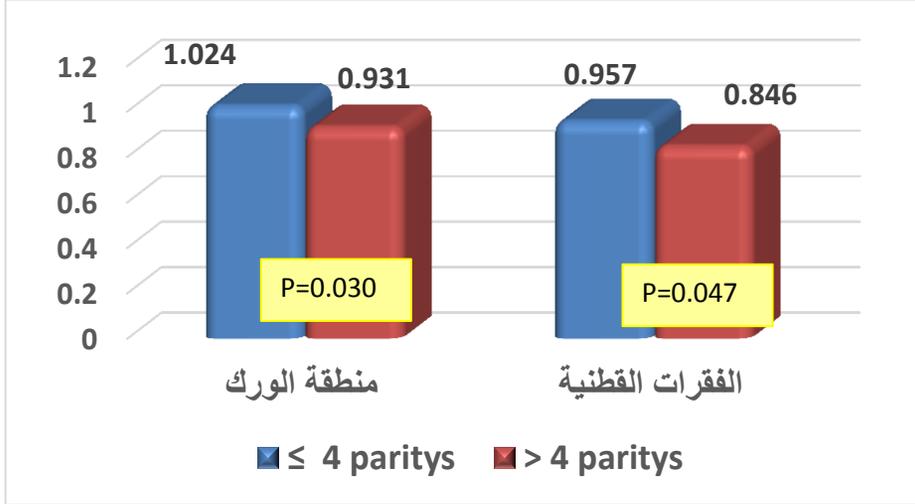
الشكل 4: توزيع كثافة المعادن في العظام تبعاً لـ BMI

تم تعيين متوسط قيم الكثافة العظمية للمريضات في عينة الدراسة تبعاً للفئات العمرية، كما هو مبين في الشكل (5):



الشكل 5: توزيع كثافة المعادن في العظام تبعاً للفئات العمرية

تم تعيين متوسط قيم الكثافة العظمية للمريضات في عينة الدراسة تبعاً لعدد الولادات، كما هو مبين في الشكل (6):



الشكل 6: توزيع كثافة المعادن في العظام تبعاً لعدد الولادات

3_ الخصائص الديموغرافية للمريضات المشاركات في الدراسة تبعاً للمجموعات:
حُدثت الخصائص الديموغرافية (العمر، عمر انقطاع الطمث، BMI: Body Mass Index، عدد الولادات) لـ 90 مريضة المحققات لشروط الدراسة، حيث تم التعبير عنها بقيمة المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري كما هو موضح في الجدول (4)

الجدول 4: الخصائص العامة للمشاركات في الدراسة حسب المجموعات			
المجموعة الأولى	المجموعة الثانية	المجموعة الثالثة	
58± 3.50	55± 4.01	56.5± 3.20	العمر (year)
14.7± 1.63	12.5± 3.59	16.2± 3.84	عمر انقطاع الطمث (year)
31.8± 4.04	30.3± 4.70	32.3± 3.53	مشعر كتلة الجسم (kg/m ²)
4	5	4	متوسط عدد الولادات

4- القيم البدئية Baseline لمتغيرات الدراسة المقاسة (Ca، p، Mg، T.AL P، BMD، معدل ضربات القلب، نسبة تشكل بلورات أملاح الكالسيوم في البول) لـ 90 مريضة قبل البدء بأي معالجة دوائية، حيث تم التعبير عنها بالمتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري حسب المجموعات كما هو موضح في الجدول (5).

الجدول (5): القيم البدئية لمتغيرات الدراسة قبل البدء بأي معالجة دوائية

المجموعة الأولى (n=30) مجموعة العلاج التقليدي	المجموعة الثانية (n=30) مجموعة العلاج التقليدي + المغنزيوم	المجموعة الثالثة (n=30) مجموعة العلاج التقليدي + الفوسفور	المجموعة الرابعة* (n=30) مجموعة العلاج التقليدي +المغنزيوم + الفوسفور		
8.79± 0.61	8.87± 0.67	8.76± 0.54	9.72± 0.61	كالمسيوم المصل (mg/dl)	
2.60± 0.72	2.89± 0.35	2.59± 0.40	2.49± 0.52	فوسفور المصل (mg/dl)	
1.66± 0.55	1.71± 0.48	1.84± 0.53	1.39± 0.31	مغنزيوم المصل (mg/dl)	
223± 17.2	208± 20.3	215± 14.5	228± 12.4	الفوسفاتاز القلوية الكلية (u/l)	
0.857± 0.0128	0.833± 0.0120	0.787± 0.0124	0.873± 0.0117	الفقرات القطنية	كثافة المعادن في العظام (g/cm2)
1.031± 0.0153	1.013± 0.0156	0.969± 0.0151	1.040± 0.0141	منطقة الورك	
85± 3.2	88± 5.7	80± 7.9	93± 2.9	معدل ضربات القلب (b/m)	
6.60%	10%	13%	16.6%	نسبة وجود أملاح الكالمسيوم في البول في عينة الدراسة (%)	

*مقاييس المجموعة الرابعة البدئية هي مقاييس المجموعة الأولى في نهاية الفترة الأولى بعد العلاج (أي بعد انتهاء كورس العلاج التقليدي فقط) وقيل البدء بالفترة الثانية (كورس العلاج التقليدي + مكملات الفوسفور والمغنزيوم).

5- مقارنة متوسط تغير تركيز المتغيرات المقاسة في كل مجموعة من مجموعات الدراسة قبل وبعد تطبيق المعالجة الدوائية:

وُجد فرق معنوي في تحسن الكثافة العظمية ونشاط بانينات العظام ($P < 0.05$) بين مجموعات الدراسة الأربعة، حيث كان التحسن أعلى ما يمكن في مجموعة العلاج التقليدي مضافاً إليها الفوسفور والمغنزيوم ($\Delta BMD=0.062, 0.050, \Delta ALP=25.83$) تليه مجموعة العلاج التقليدي مضافاً إليه الفوسفور فقط ($BMD=0.055, 0.043, \Delta \Delta ALP= 19.03$) تليه مجموعة العلاج التقليدي مضافاً إليها المغنزيوم ($\Delta BMD=0.038, 0.030, \Delta ALP= 15.86$) ثم مجموعة العلاج التقليدي فقط ($\Delta BMD=0.016, 0.009, \Delta ALP= 5.32$)، كما وُجد فرق معنوي في تغير معدل ضربات القلب وتشكل املاح الكالسيوم في البول ($P < 0.05$) بين مجموعات الدراسة الأربعة حيث تسبب العلاج التقليدي في تسرع ضربات القلب (11 ضربة/دقيقة) بينما لم تسبب إضافة الفوسفور أو المغنزيوم أي تغير معنوي في معدل ضربات القلب بعد 6 أشهر من العلاج، أما بالنسبة لتشكيل أملاح الكالسيوم في البول فقد ازدادت بنسبة 10% عند مجموعة العلاج التقليدي و 3% عند مشاركة الفوسفور أما مشاركة المغنزيوم ساهمت في التخفيف من تشكل حصيات الكالسيوم في البول حيث تناقصت بنسبة 7% ، أما مشاركة المغنزيوم والفوسفور معاً ساهمت في تخفيف تشكل حصيات الكالسيوم في البول بنسبة 3%، كما هو موضح في الجدول(6):

الجدول (6): دراسة أثر مكملات الفوسفور والمغنزيوم على (نشاط بانينات العظام وتحسن الكثافة العظمية) وتحري الآثار الجانبية لهذه المكملات على (معدل ضربات القلب وتشكل أملاح الكالسيوم في البول) في مجموعات الدراسة بعد 6 أشهر من العلاج:

الدلالة الاحصائية P value	المجموعة الرابعة* (n=30) مجموعة العلاج التقليدي + المغنزيوم + الفوسفور	المجموعة الثالثة (n=30) مجموعة العلاج التقليدي + الفوسفور	المجموعة الثانية (n=30) مجموعة العلاج التقليدي + المغنزيوم	المجموعة الأولى (n=30) مجموعة العلاج التقليدي	
0.044	+25.83	+19.03	+15.86	+5.32	تغير الفوسفاتاز القلوية (U/L)
0.035	+0.062	+0.055	+0.038	+0.016	تحسن كثافة المعادن في العظام
0.049	+0.050	+0.043	+0.030	+0.009	منطقة الورك (g/cm ²)
0.032	-3.4	+5.3	-4.5	+11.8	تغير معدل ضربات القلب (b/m)
0.021	-3.3%	+3%	-7%	+10%	تغير نسبة تشكل أملاح الكالسيوم في البول (%)

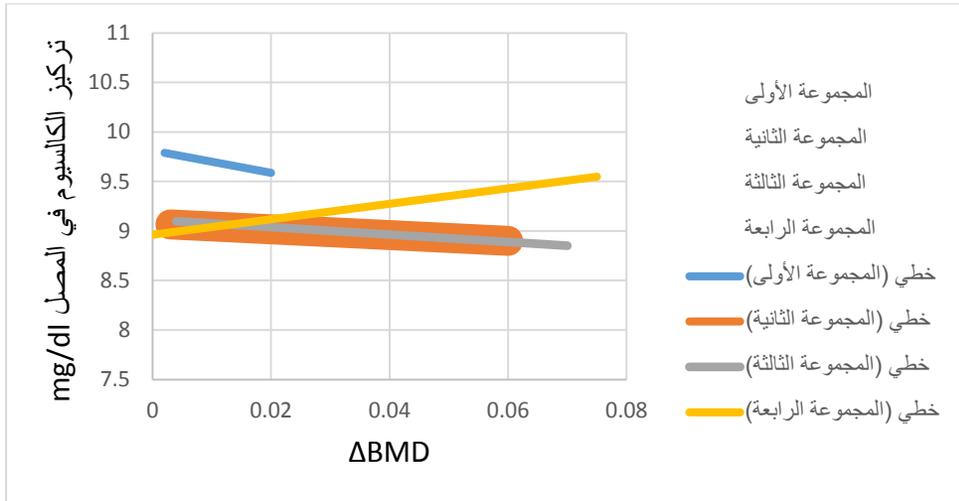
6- دراسة علاقة ارتباط تركيز المعادن في المصل مع تحسن الكثافة العظمية في الفقرات القطنية:

أثبتت الدراسة وجود علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية ($p < 0.05$) بين ΔBMD في الفقرات القطنية وكل من تركيز (Ca, Mg, P) في المصل في كل من مجموعات الدراسة الأربعة. كما هو موضح في الجدول (7) والأشكال (7،8،9) على الترتيب:

الجدول (7): علاقة الارتباط (بيرسون) بين تحسن الكثافة العظمية ΔBMD في الفقرات القطنية وتركيز المعادن (Ca,P,Mg) في المصل				
المتغيرات	المجموعات	معامل الارتباط R	P-value	الدلالة
تركيز الكالسيوم	المجموعة الأولى	-0.488	0.003	عكسي ضعيف
	المجموعة الثانية	-0.320	0.043	عكسي ضعيف
	المجموعة الثالثة	-0.340	0.038	عكسي ضعيف
	المجموعة الرابعة	0.507	0.028	طردي متوسط
تركيز المغنيزيوم	المجموعة الثانية	0.512	0.008	طردي متوسط
	المجموعة الرابعة	0.650	0.002	طردي متوسط
تركيز الفوسفور	المجموعة الثالثة	0.606	0.032	طردي متوسط
	المجموعة الرابعة	0.701	0.025	طردي قوي

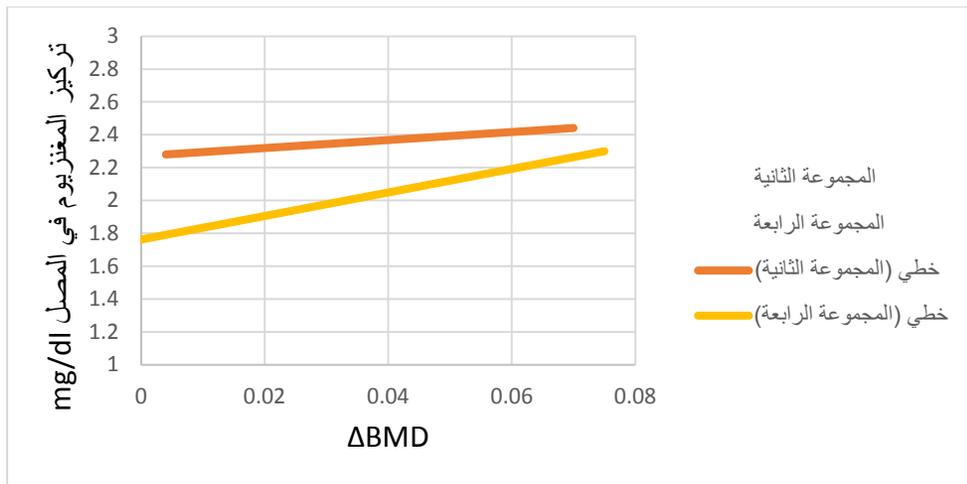
أثبتت الدراسة وجود علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية ($p < 0.05$) بين ΔBMD في منطقة الورك وكل من تركيز (Ca, Mg, P) في المصل في كل من مجموعات الدراسة الأربعة. كما هو موضح في الجدول (8):

الجدول (8): علاقة الارتباط (بيرسون) بين تحسن الكثافة العظمية ΔBMD في منطقة الورك وتركيز المعادن (Ca, P, Mg) في المصل				
المتغيرات	المجموعات	معامل الارتباط R	P-value	الدلالة
تركيز الكالسيوم	المجموعة الأولى	-0.275	0.017	عكسي ضعيف جداً
	المجموعة الثانية	-0.299	0.041	عكسي ضعيف جداً
	المجموعة الثالثة	-0.312	0.044	عكسي ضعيف
	المجموعة الرابعة	0.410	0.040	طردي ضعيف
تركيز المغنزيوم	المجموعة الثانية	0.483	0.024	طردي ضعيف
	المجموعة الرابعة	0.539	0.038	طردي متوسط
تركيز الفوسفور	المجموعة الثالثة	0.552	0.020	طردي ضعيف
	المجموعة الرابعة	0.621	0.035	طردي متوسط



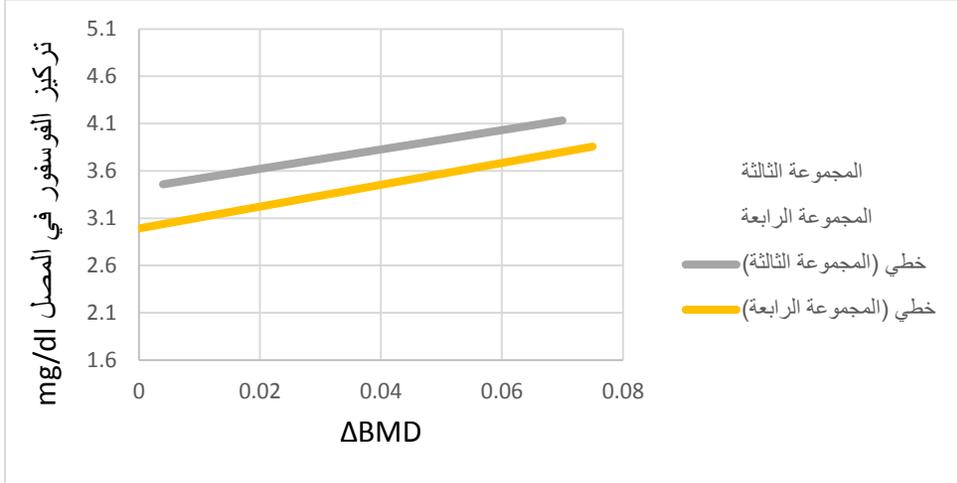
الشكل (7): علاقة ارتباط كالسيوم المصل مع تحسن الكثافة العظمية في الفقرات القطنية

ΔBMD



الشكل (8): علاقة ارتباط مغنيزيوم المصل مع تحسن الكثافة العظمية في الفقرات القطنية

ΔBMD



الشكل (9): علاقة ارتباط فوسفور المصل مع تحسن الكثافة العظمية في الفقرات القطنية

ΔBMD

المناقشة: كانت هذه الدراسة الأولى في سوريا التي سلطت الضوء على انتشار عوز المغنزيوم والفوسفور عند النساء بعد سن اليأس حيث بلغت النسبة 31% لعوز المغنزيوم و34% لعوز الفوسفور في عينة الدراسة (n=90)، قد يعزى ذلك إلى النمط الغذائي منخفض المحتوى من الفوسفور والمغنزيوم (سوء تغذية)، أو لانتشار عوز فيتامين د الذي يؤثر على امتصاص الفوسفور أو الإصابة بسوء امتصاص معوي غير مشخص، بالإضافة إلى صعوبة توفير هذه المعادن من مصادرها الطبيعية كالمكسرات والأجبان والألبان بشكل دوري في ظل الأوضاع الاقتصادية الراهنة، مقابل سهولة توفر الكالسيوم من مصادر عدة أوفرها مياه الشرب الكلسية التي تتمتع بها طبيعة بلادنا والذي لم يتعدى العوز به 10% في عينة الدراسة، تقاربت نسبة انتشار عوز المغنزيوم في هذه الدراسة مع دراسة في الولايات المتحدة الأمريكية عام (2018) حيث أشارت إلى أن نسبة انتشار عوز المغنزيوم تحت السريري في البلدان المتقدمة بين 10-30% من عامة السكان، أما فيما يخص النساء بعد سن الإياس المصابات بترقق العظام على وجه التحديد فقد أشارت

الدراسة إلى أن نسبة انتشار عوز المغنيزيوم لديهن وصلت إلى 84% وبهذا تم التأكيد على الانتشار الكبير لعوز المغنيزيوم لدى كبار السن (20). أما بالنسبة لعوز الفوسفور فقد تمت الإشارة إلى أنه نادر الحدوث لكن لا توجد أي إحصائية عن انتشار عوز الفوسفور في البلدان العربية أو العالم حتى الآن.

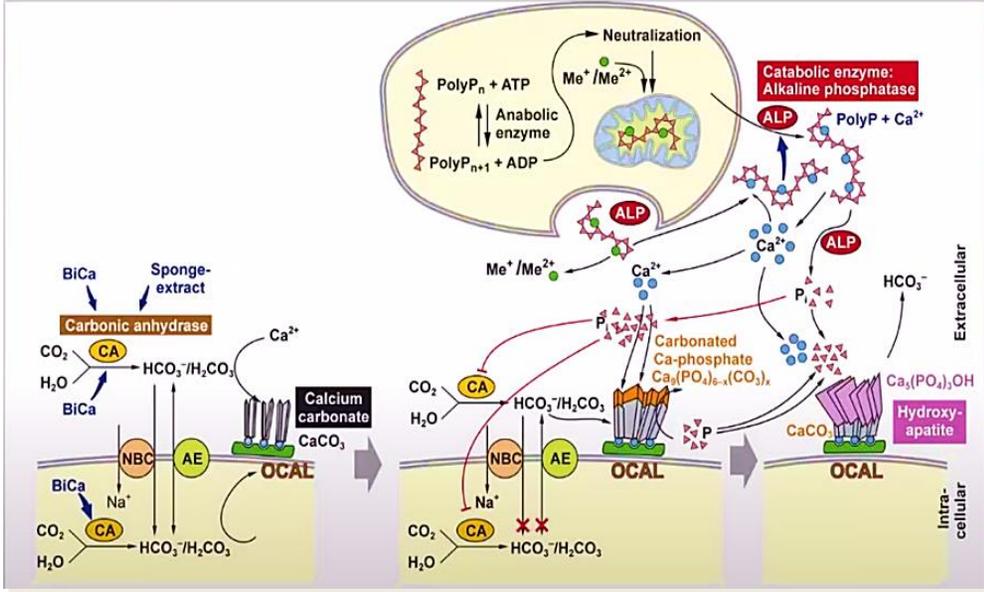
وجدت هذه الدراسة أن الكثافة العظمية ترتبط بدرجة البدانة مقدرة بمشعر كتلة الجسم أي أن انخفاض BMI يعتبر عامل خطورة لانخفاض الكثافة العظمية وحدوث ترقق عظام توافقت هذه النتيجة مع عدة دراسات ومنها دراسة Zhang & pu عام 2022 حيث وجدت علاقة إيجابية بين البدانة ومعدل كثافة المعادن في العظام عند الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 50 عاماً (21)، قد يعزى ذلك إلى أن زيادة الوزن تؤدي لزيادة الحمل الميكانيكي على الجسم وتكون ردة الفعل هي زيادة الكتلة العظمية لدعم الجسم.

كما أظهرت هذه الدراسة أن الكثافة العظمية في كل من منطقتي الورك والفترات القطنية ترتبط بعمر المريضة مقدراً بالأعوام أي أن العمر عامل خطورة لانخفاض الكثافة العظمية، توافقت هذه النتيجة مع عدة دراسات ومنها دراسة Looker وزملائه عام 2012 حيث يخضع العظم مع التقدم بالعمر إلى تبدلات عديدة نذكر منها انخفاض نشاط بانيات العظام مما يؤدي إلى عدم توازن بين التشكل والارتشاف وتباين في توزيع المعادن المترسبة وتبدل في الخصائص البلورية لهذه المعادن (22).

وجدت هذه الدراسة أن الكثافة العظمية تتأثر بعدد الولادات ($P < 0.05$) حيث كانت الكثافة أكبر عند السيدات اللواتي لديهن أقل من 4 أولاد بغض النظر عن منطقة القياس توافقت هذه النتيجة مع عدة دراسات ومنها دراسة Sharma وزملائه عام 2016 والتي وجدت أن تعدد الولادات والإرضاع لفترات طويلة لهما تأثير سلبي على كثافة المعادن في العظام (23)، قد يعزى ذلك إلى فقدان العظام الذي يحدث بعد الحمل مباشرة بسبب

انخفاض هرمون الاستروجين في هذه الفترة بشكل فيزيولوجي مما يؤدي إلى عدم توازن بين التشكل والارتشاف لصالح الارتشاف مما ينعكس سلباً على الكثافة العظمية.

ساهم إعطاء الفوسفور مع الكالسيوم إلى زيادة توفر الفوسفور الحر في النسيج العظمي وبشكل أدق ضمن الخلايا البانية للعظم والمطرس العظمي مما ساعد في زيادة فرصة ارتباط الكالسيوم مع الفوسفور لتشكيل ملح فوسفات الكالسيوم أو ما يدعى هيدروكسي أباتيت على حساب ارتباط الكالسيوم مع شاردة الكربونات المتوفرة بشكل شبه دائم داخل وخارج المطرس الخلوي وبالتالي خفض من نسبة ملح كربونات الكالسيوم المتميز بهشاشة بنيته وزاد من نسبة ملح فوسفات الكالسيوم الأكثر صلابة مما حافظ على نسبة كربونات / فوسفات في مجالها الطبيعي وبالتالي انعكس ذلك على تحسن الكثافة العظمية بشكل أكبر من إعطاء مكملات الكالسيوم لوحدها. توافقت هذه النتيجة مع دراسة تجريبية أجريت في جامعة Creighton عام 2016 على 201 امرأة أعمارهن فوق 65 عاماً مصابات بترقق عظام osteoporosis أو قلة عظام osteopenia بهدف مقارنة أثر مكملات كربونات الكالسيوم وفوسفات الكالسيوم عند مشاركتها مع أحد العلاجات التقليدية لترقق العظام، فكان تحسن الكثافة العظمية في المجموعة التي تناولت فوسفات الكالسيوم ($\Delta\text{BMD}=0.0609,0.0168$) في كل من العمود الفقري ومنطقة الورك على الترتيب أعلى من تحسن الكثافة العظمية في المجموعة التي تناولت كربونات الكالسيوم ($\Delta\text{BMD}=0.0607,0.01450$) مهما كان موقع القياس⁽²⁴⁾.



الشكل (10): دور الفوسفور في آلية البناء العظمي

كما ساهم المغنيزيوم عند مشاركته مع الكالسيوم في زيادة الكثافة العظمية من خلال ضبط حجم بلورة هيدروكسي أباتيت مما حافظ على جودة العظم المتشكل كما ساهم في تحفيز وظيفة بانيات العظام وقلل من التقلب العظمي، كما له تأثير غير مباشر في المحافظة على توازن الكالسيوم في المصل من خلال تأثيره على هرمون الغدد جارات الدرقية PTH وفيتامين د.⁽¹⁹⁾

إن وجود الكالسيوم والفوسفور في الدم يحرض ترسب ملح فوسفات الكالسيوم على جدران الشرايين بآلية مشابهة لترسبه في العظام وبالتالي حدوث تكلس الأوعية الذي يؤدي لتصلب الشرايين وارتفاع معدل ضربات القلب، لقد ساهم إعطاء المغنيزيوم مع الكالسيوم في التخفيف من احتمال حدوث هذه الترسبات من خلال تنظيمه لمعدل ضربات القلب وقلوسيته وتعزيزه للبطانة الوعائية وخفض تفعيل السيتوكينات الالتهابية، حيث أن إعطاء المغنيزيوم لم يسبب أي تغيير في معدل ضربات القلب ($p > 0.05$)، تدعم هذه النتيجة

دراسة قام بها lain وزملاؤه عام 2017، حيث تشير الدراسات المخبرية والسريرية إلى دور المغنزيوم الوقائي من تكلس الأوعية الدموية وذلك عبر فرضيتين رئيسيتين: أولاً: قد يربط المغنزيوم الفوسفات ويؤخر نمو بلورات فوسفات الكالسيوم في الدورة الدموية، وبالتالي يتداخل بشكل سلبي مع ترسب فوسفات الكالسيوم في جدار الوعاء الدموي. ثانياً: قد يوقف المغنزيوم تمايز بعض خلايا العضلات الملساء الوعائية وتحولها إلى نمط ظاهري شبيه بالخلية البانية للعظم، حيث يساهم هذا التحول في ترسب المعادن وفقدان الخصائص الانقباضية للوعاء الدموي وحدث موت نسيجي يؤدي لترسب أملاح فوسفات الكالسيوم في هذه المنطقة.⁽²⁵⁾

كما ساهمت مشاركة المغنزيوم مع العلاج التقليدي في انخفاض ترسب أملاح الكالسيوم في البول وخاصة نوع أوكزالات الكالسيوم، توافقت هذه النتيجة مع مراجعة منهجية قم بها Azarfar وزملاؤه عام 2016 وجدت أن مكملات المغنزيوم مفيدة في الوقاية من تشكل حصيات الكلية حيث أنها تقلل من تشكل أوكزالات البول حيث يمنع المغنزيوم تشكل حصوات الكلية من خلال عدة آليات: أولاً: يرتبط بالأوكزالات في الأمعاء، وبالتالي يقلل من امتصاصها وإفرازها في البول، ثانياً: يتنافس مع أيونات الكالسيوم في ارتباطها مع الأوكزالات وبالتالي يتشكل معقد أوكزالات المغنزيوم وهو أكثر قابلية للذوبان من أوكزالات الكالسيوم.⁽²⁶⁾

أظهرت هذه الدراسة أن تحسن الكثافة العظمية في منطقة الفقرات الظهرية أكبر منها في منطقة الورك في جميع مجموعات الدراسة بغض النظر عن المعالجة الدوائية المتبعة وقد يفسر ذلك بأن منطقة الفقرات الظهرية تتمتع بسرعة استجابة أكبر للدواء نظراً لمساحتها الصغيرة مقارنة بعظام الورك وبالتالي تحتاج مدة أقل لظهور التحسن الملحوظ كما ان فقرات الظهر هي المنطقة الأكثر والأسرع تضرراً بالمرض قبل سن 65 حيث تكون

الخسارة في العظم الاسفنجي في هذا العمر أكبر من الخسارة في العظم المكتنز وبالتالي من المتوقع أن تكون الأكثر تحسناً بعد العلاج.

وجدت الدراسة ارتباطاً عكسياً ضعيفاً بين تركيز الكالسيوم في المصل ومقدار تحسن الكثافة العظمية في المجموعة الأولى أي كلما انخفض تركيز الكالسيوم في الدم ازداد مقدار تحسن الكثافة العظمية، قد يعزى ذلك إلى زيادة الارتشاف العظمي على البناء العظمي وبالتالي نقص كالسيوم العظم وتحرره من العظام إلى الدم وبالتالي نقص الكثافة العظمية أو ارتفاعها ارتفاعاً طفيفاً غير متوافق مع مقدار الزيادة في كالسيوم الدم، أو بقاء القسم الأكبر من الكالسيوم الدوائي في الدم وعدم استخدامه في البناء العظمي لعدم توفر بعض المكونات الأخرى اللازمة في البناء مثل الفوسفور والمغنيزيوم.

وجدت الدراسة ارتباطاً عكسياً ضعيفاً بين تركيز الكالسيوم في المصل ومقدار تحسن الكثافة العظمية في المجموعة الثانية والثالثة أي كلما انخفض تركيز الكالسيوم في الدم ازداد مقدار تحسن الكثافة العظمية، حيث نتج تحسن ملحوظ في الكثافة العظمية في نهاية فترة العلاج مع بقاء متوسط تركيز كالسيوم الدم دون تغيير، قد يعزى ذلك إلى استخدام القسم الأكبر من الكالسيوم الدوائي في البناء العظمي وعدم بقائه في المصل حيث ساهم توفر كل من الفوسفور والمغنيزيوم مع الكالسيوم في زيادة نسبة البناء العظمي على الارتشاف العظمي مما انعكس بشكل إيجابي على الكثافة العظمية.

وجدت الدراسة ارتباطاً طردياً متوسط الشدة بين تركيز الكالسيوم في المصل ومقدار تحسن الكثافة العظمية في المجموعة الرابعة، والذي يعني أنه كلما ارتفع مقدار الكالسيوم في المصل ازداد معه مقدار تحسن الكثافة العظمية حيث نتج تحسن ملحوظ في الكثافة العظمية في نهاية فترة العلاج مع انخفاض طفيف في متوسط تركيز كالسيوم الدم عما كان عليه بعد العلاج التقليدي أي أنه تم استخدام الكالسيوم الدوائي كاملاً في البناء

العظمي حيث ساهم وجود الفوسفور والمغنزيوم مع العلاج التقليدي في منع الارتفاع الكبير لكالسيوم المصل الذي يؤهب لتكلس الاوعية، وبالمقابل أستخدم الكالسيوم المتناول في تعبئة مخازن الكالسيوم في العظام حيث نتج تحسن ملحوظ في الكثافة العظمية دليل انتقاله من المصل إلى العظم ومساهمته الفعلية في البناء العظمي لبلورات الهيدروكسي أباتيت.

تدعم هذه النتيجة دراسة قام بها Pan وزملاؤه عام 2021 بهدف دراسة الارتباط بين الكالسيوم في الدم وكثافة المعادن في العظام⁽²⁷⁾، حيث أكدت أن كالسيوم المصل لا يعبر بدقة عن تحسن الكثافة العظمية حيث أنه ليس بالضرورة أن يعبر الكالسيوم المرتفع في الدم عن كالسيوم مرتفع في العظام حيث يمكن أن يكون الكالسيوم مرتفع في الدم نتيجة زيادة الارتشاف العظمي على البناء وبالتالي نقص كالسيوم العظم ونقص الكثافة العظمية. وأيضاً ليس بالضرورة أن يعبر الكالسيوم المنخفض في الدم عن كالسيوم منخفض في العظام حيث يمكن أن يكون قد نرح من الدم إلى العظام ليساهم بزيادة البناء العظمي وبالتالي زيادة الكالسيوم في العظم وزيادة الكثافة العظمية لكن بشرط أن يكون الكالسيوم ضمن الحدود الطبيعية في الدم والانخفاض لا يتعدى 8.5 ملغ/دل.

وجدت الدراسة ارتباطاً طردياً متوسط الشدة بين تركيز المغنزيوم في المصل ومقدار تحسن الكثافة العظمية ($R=0.512, 0.650, P<0.05$) في مجموعتي المريضات اللواتي اتبعن المغنزيوم (المجموعة الثانية والرابعة على الترتيب) أي أنه كلما ارتفع تركيز المغنزيوم في المصل ازداد مقدار تحسن الكثافة العظمية.

توافقت هذه النتيجة مع دراسة مقطعية قام بها Mederle وزملاؤه عام 2018 التي أظهرت ارتباطاً إيجابياً قوياً بين تركيز المغنزيوم في المصل وكثافة المعادن في العظام ($R=0.747, p<0.00001$)⁽²⁸⁾.

وبناءً على ماسبق يرجح وجود دور إيجابي للمغنزيوم في الحفاظ على صحة العظام ومساهمته في زيادة الكثافة العظمية عند النساء بعد سن الإياس.

وجدت الدراسة ارتباطاً طردياً بين تركيز الفوسفور في المصل ومقدار تحسن الكثافة العظمية في مجموعتي المريضات اللواتي الفوسفور (المجموعة الثالثة والرابعة) أي أنه كلما ارتفع تركيز الفوسفور في المصل ازداد مقدار تحسن الكثافة العظمية.

تتوافق هذه النتيجة مع دراسة قام بها Yang وزملاؤه عام 2020 هدفت إلى دراسة الارتباطات بين مستوى فوسفات المصل والكثافة المعدنية للعظام، حيث وجدت الدراسة ارتباطاً طردياً بين فوسفات المصل وكثافة المعادن في عظم (عق الفخذ - كامل عظم الورك) عندما كان تركيز الفوسفات في المصل أقل من 1.3 mmol/l (4.5 ملغ/دل)، بينما كان هناك ارتباط سلبي بين فوسفات المصل وكثافة المعادن في العظام (عق الفخذ-كامل عظم الورك) عندما كان تركيز الفوسفات في المصل أعلى من 1.3 mmol/l . علماً أن التركيز الطبيعي لفوسفات المصل ($0.90-1.34 \text{ mmol/l}$) ($4.5-2.5 \text{ ملغ/دل}$).

وبناءً على ماتقدم يمكن ان نستنتج أن الحفاظ على مستوى فوسفات الدم مرتفع نسبياً ولكن لايزال ضمن المجال الطبيعي قد يكون مفيداً لكثافة المعادن في العظام حيث يساهم في تشكيل بلورات الهيدروكسي أباتيت، في حين أن فرط فوسفات المصل فوق الحد الأعلى قد يكون لها تأثير سلبي على صحة العظام لأنه يحرض إفراز هرمون PTH الذي يزيد من الارتشاف العظمي مما ينعكس سلباً على الكثافة العظمية.⁽²⁹⁾

الاستنتاجات:

- 1- إن مشاركة الفوسفور والمغنزيوم مع العلاج التقليدي لترقق العظام يزيد من مقدار تحسن الكثافة العظمية في الفقرات القطنية وعنق الفخذ.
- 2- وأن مكمل المغنزيوم له أثر في تقليل الآثار الجانبية المحتملة الناجمة عن تناول مكملات الكالسيوم أو الفوسفور لوحدها (ارتفاع معدل ضربات القلب والتأهب لتشكيل الحصيات الكلوية الكلسية).
- 3- وبناء على ماتقدم يمكن القول بان إضافة المغنزيوم والفوسفور الى العلاج التقليدي لترقق العظام تزيد من مقدار تحسن الكثافة العظمية خلال فترة زمنية أقصر ومع تأثيرات جانبية أقل.

التوصيات:

- 1- قياس المستويات المصلية لكل من الفوسفور والمغنزيوم لكشف عوزهما عند تشخيص ترقق العظام وأثناء علاجه.
- 2- وصف مكملات الفوسفور والمغنزيوم الدوائية بالمشاركة مع العلاج التقليدي لترقق العظام.
- 3- توجيه الشركات الدوائية لإنتاج مكملات الفوسفور الدوائية كونها غير متوفرة في الأسواق المحلية.

المراجع:

1. Kanis, J.(2007) Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. WHO Scientific Group Technical Report. [Accessed 22.02.2019]
2. <https://www.bones.nih.gov/health-info/bone/osteoporosis/overview>
3. Compston J. (2006). Bone quality: what is it and how is it measured?. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 50(4), 579–585. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302006000400003>
4. https://www.niams.nih.gov/?_ga=2.19211450.322855152.1658083179-744780439.1649158004.
5. Ammann, P., & Rizzoli, R. (2003). Bone strength and its determinants. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 14 Suppl 3, S13–S18. <https://doi.org/10.1007/s00198-002-1345-4>
6. Mahdavi-Roshan, M., Ebrahimi, M., & Ebrahimi, A. (2015). Copper, magnesium, zinc and calcium status in osteopenic and osteoporotic post-menopausal women. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 12(1), 18–21. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.1.018>
7. Bolland, M. J., Grey, A., & Reid, I. R. (2015). Should we prescribe calcium or vitamin D supplements to treat or prevent osteoporosis?. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 18 Suppl 2, 22–31. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1098266>
8. Li, K., Wang, X. F., Li, D. Y., Chen, Y. C., Zhao, L. J., Liu, X. G., Guo, Y. F., Shen, J., Lin, X., Deng, J., Zhou, R., & Deng, H. W. (2018). The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. *Clinical interventions in aging*, 13, 2443–2452. <https://doi.org/10.2147/CIA.S157523>
9. Abdolalipour, S., Mirghafourvand, M., Ghassab-Abdollahi, N., & Farshbaf-Khalili, A. (2021). Health-promoting lifestyle and quality of life in affected and unaffected menopausal women by

- primary osteoporosis. *Journal of education and health promotion*, 10, 45. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_450_20
10. Ilesanmi-Oyelere, B. L., Brough, L., Coad, J., Roy, N., & Kruger, M. C. (2019). The Relationship between Nutrient Patterns and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Nutrients*, 11(6), 1262. <https://doi.org/10.3390/nu11061262>
 11. Taher, E.A., & Elzein, A.O. (2015). Comparison of the Serum Levels of Calcium Phosphorus Alkaline Phosphatase Activity and Plasma Parathyroid Hormone Between Pre and Postmenopausal Women in Khartoum-State
 12. Manios, Y., Moschonis, G., Trovas, G., & Lyritis, G. P. (2007). Changes in biochemical indexes of bone metabolism and bone mineral density after a 12-mo dietary intervention program: the Postmenopausal Health Study. *The American journal of clinical nutrition*, 86(3), 781–789. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.3.781>
 13. Sasaki, S., & Yanagibori, R. (2001). Association between current nutrient intakes and bone mineral density at calcaneus in pre- and postmenopausal Japanese women. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 47(4), 289–294. <https://doi.org/10.3177/jnsv.47.289>
 14. Nielsen, F. H., Hunt, C. D., Mullen, L. M., & Hunt, J. R. (1987). Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 1(5), 394–397.
 15. Khosla, S., & Hofbauer, L. C. (2017). Osteoporosis treatment: recent developments and ongoing challenges. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 5(11), 898–907. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30188-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30188-2)
 16. de Villiers T. J. (2018). Should women be screened for osteoporosis at midlife?. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*, 21(3), 239–242. <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1406914>
 17. Hemmati, E., Mirghafourvand, M., Mobasser, M., Shakouri, S. K., Mikaeli, P., & Farshbaf-Khalili, A. (2021). Prevalence of primary osteoporosis and low bone mass in postmenopausal women and related risk factors. *Journal of education and health promotion*, 10, 204. https://doi.org/10.4103/jehp.jehp_945_20
 18. El-Nabarawi, N., El-Wakd, M., & Salem, M. (2017). Atorvastatin, a double weapon in osteoporosis treatment: an

- experimental and clinical study. Drug design, development and therapy, 11, 1383–1391. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S133020>
19. Chang J, Yu D, Ji J, Wang N, Yu S, Yu B.(2020) The Association Between the Concentration of Serum Magnesium and Postmenopausal Osteoporosis. **Front Med (Lausanne)**, 4;7:381. doi: 10.3389/fmed.2020.00381. PMID: 32850896; PMCID: PMC7417435.
20. DiNicolantonio, J. J., O'Keefe, J. H., & Wilson, W. (2018). Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. **Open heart**, 5(1), e000668. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>
21. **Citation:** Zhang Y and Pu J (2022) The Saturation Effect of Obesity on Bone Mineral Density for Older People: The NHANES 2017–2020. **Front.Endocrinol.** 13:883862. doi: 10.3389/fendo.2022.883862
22. Looker AC, Borrud LG, Dawson-Hughes B, Shepherd JA, Wright NC.(2012) Osteoporosis or low bone mass at the femur neck or lumbar spine in older adults: United States, 2005–2008. NCHS data brief no 93. Hyattsville, MD: **National Center for Health Statistics.**
23. Sharma, N., Natung, T., Barooah, R., & Ahanthem, S. S. (2016). Effect of Multiparity and Prolonged Lactation on Bone Mineral Density. **Journal of menopausal medicine**, 22(3), 161–166. <https://doi.org/10.6118/jmm.2016.22.3.161>
24. Creighton University, (2016) Adding Phosphorus to Osteoporosis Drug Treatment - Study Results , **ClinicalTrials.gov**
25. Bressendorff, I., Hansen, D., Schou, M., Kragelund, C., & Brandi, L. (2017). The effect of magnesium supplementation on vascular calcification in chronic kidney disease-a randomised clinical trial (MAGiCAL-CKD): essential study design and rationale. **BMJ open**, 7(6), e016795. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016795>
26. Azarfar, A., Esmaeili, M., Tousi, N., Naseri, M., Ghane, F., Ravanshad, Y., Alizadeh, A. (2016). Evaluation of the effects of magnesium supplement in primary and secondary preventions of nephrolithiasis: a systematic review. **Reviews in Clinical Medicine**, 3(1), 18-22. doi: 10.17463/RCM.2016.01.005
27. Pan, K., Tu, R., Yao, X. *et al.*(2021) Associations between serum calcium, 25(OH)D level and bone mineral density in

- adolescents. *Adv Rheumatol* **61**, 16.
<https://doi.org/10.1186/s42358-021-00174-8>
28. Mederle, O. A., Balas, M., Ioanoviciu, S. D., Gurban, C. V., Tudor, A., & Borza, C. (2018). Correlations between bone turnover markers, serum magnesium and bone mass density in postmenopausal osteoporosis. *Clinical interventions in aging*, *13*, 1383–1389. <https://doi.org/10.2147/CIA.S170111>
29. Yang, Y., Liu, G., Zhang, Y., Xu, G., Yi, X., Liang, J., Zhao, C., Liang, J., Ma, C., Ye, Y., Yu, M., & Qu, X. (2020). Linear and Non-linear Correlations Between Serum Phosphate Level and Bone Mineral Density in Type 2 Diabetes. *Frontiers in endocrinology*, *11*, 497.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00497>

التقييم المخبري والحاسوبي لفلافونويدات قشور الحمضيات كمضادات جرثومية محتملة للكلبسيلا الرئوية المعزولة من مرضى الالتهاب الرئوي

بريسكيلا عواد¹، د. غالية صباغ²، د. سلاف الوسوف¹

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

² قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية، كلية الصيدلة، جامعة حلب

الملخص:

السياق: تعد الكلبسيلا الرئوية من الأسباب الهامة للالتهاب الرئوي. يفرض التهديد العالمي لأزمة للمقاومة المضادة للميكروبية بالإضافة إلى انتشار الأمراض الإنتانية، حاجة ملحة لاكتشاف صادات جديدة باستخدام التقنيات الصيدلانية الحديثة ومنها النمذجة الجزيئية. تعد فلافونويدات قشور الحمضيات عوامل مضادة ميكروبية معروفة. الهدف: تقييم الفعالية المضادة الجرثومية مخبرياً وحاسوبياً لـ 29 فلافونويد موجود في قشور الحمضيات بهدف تحديد فعاليتها تجاه الكلبسيلا الرئوية المعزولة من مرضى الالتهاب الرئوي. الطرائق: استخدمت طرائق تقليدية في تحديد هوية الكلبسيلا الرئوية وتحديد حساسيتها للصادات. استخدمت طريقة الانتشار في الحفر والتمديد الميكروبي لتحديد الفعالية المضادة الجرثومية مخبرياً. أما الدراسة الحاسوبية فأجريت باستخدام برنامجين هما iGEMDOCK و AutoDock Vina تجاه إنزيم بيتالكتاماز معدني نيو دلهي-1 (NDM-1) كهدف محتمل في الكلبسيلا الرئوية. لنتائج: بينت النمذجة الجزيئية إمكانية اعتبار NDM-1 هدفاً محتملاً لفلافونويدات الحمضيات مع ألفة رابطة تقدر بـ 7.1 كيلو كالوري/مول للكويرستين. كانت هالات تثبيط النمو متشابهة لكل من الروتين والكويرستين وتساوي 1 مم باستخدام التركيز 1 ملغ/مل تجاه السلالات المقاومة للصادات، بينما كان التركيز المثبط الأدنى < 500 مكغ/مل، مشيرة إلى تأثير معتدل للفلافونويدات تجاه الكلبسيلا الرئوية.

الكلمات المفتاحية: الكلبسيلا الرئوية، الفلافونويدات، الإرساء الجزيئي، التمديد الميكروبي، الانتشار في الحفر

In-vitro and In-silico evaluation of *Citrus* Peel Flavonoids as Potential Antibacterial agents against *Klebsiella pneumoniae* isolated from Pneumonia Patients

Priscella Awwad¹, Dr. Ghalia Sabbagh², Dr. Sulaf Alwassouf¹

¹Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of Pharmacy, Al Baath University, Syria

²Department of Pharmaceutical Chemistry and Quality Control, Faculty of Pharmacy, Aleppo University, Syria

Abstract:

Context: *Klebsiella pneumoniae* is a leading cause of pneumonia. The ongoing global threat of antimicrobial resistance together with the prevalence of infectious diseases arises a pressing need of discovering novel antibiotics with the use of modern pharmaceutical techniques such as molecular docking. Natural *Citrus* flavonoids are renowned antibacterial agents. Aim: The in-silico and in-vitro evaluation the antibacterial activity of 29 flavonoid found *Citrus* peels to identify their activity against *K. pneumoniae* isolated from pneumonia patients. Methods: Conventional methods were used for the identification and antibiogram determination of *K. pneumoniae* strains. The antibacterial assay was done using well diffusion and microdilution methods for the in-vitro evaluation. The in-silico was done study using two docking programs as modern approaches to identify potential activity to New-Delhi Metalo β -lactamase-1 (NDM-1) as a possible target in *K. pneumoniae*. Results: The molecular docking study implied that NDM-1 protein may be a possible target for *Citrus* flavonoids, with binding affinity for Quercetin of -7.1 kcal/mole. Rutin and Quercetin had roughly equal inhibition zones (IZ) of 1 mm at concentration of 1 mg/ml for antibiotic resistant strains, while their minimum inhibitory concentration (MIC) was >500 μ g/ml, denoting a moderate effect of *Citrus* flavonoids against *K. pneumoniae*.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, flavonoids, molecular docking, well-diffusion, microdilution

Introduction

Bacterial infections continue to hold a great impact on health facilities causing health complications, physical disabilities and mortalities worldwide [1]. It is estimated that lower respiratory tract infections caused 2.6 million deaths in 2019 according to the World Health Organization report[2]. Pneumonia is an acute infection of the lungs, it is considered to be the most prevalent infectious disease globally[3]. Gram-negative Multi-drug resistant (GN-MDR) bacteria have witnessed a recent global increase as causative agents for pneumonia especially in hospital setting with deleterious effects on clinical outcomes of patients[4]–[8].

This problem is of special concern with the recent COVID 19 with *K. pneumoniae* being one of the common GN-MDR pneumonia causing pathogen pandemic, where 50% of COVID 19 deaths had secondary bacterial infections, in addition to the lengthier hospital stays, intensive care unit (ICU) admission, ventilator and broad-spectrum antibiotic use, raising probability of hospital-acquired pneumonia (HAP), ventilator-acquired pneumonia (VAP) and superinfections occurrence[9]–[11] and

Antimicrobial resistance is a serious issue threatening our future, especially with the declining options available to treat multi-resistant infection [2], [12]. GN-MDR organisms complicate pneumonia treatment and pose a great challenge to physicians[13]. Resistance mechanisms occur for all classes of antibiotics, and only few new drugs are being developed [14]. Based on the latest reports, among pathogens of urgent concern is *Klebsiella pneumoniae*, a gram-negative bacterium belonging to the Enterobacteriaceae family and it is among the top three pathogens of universal concern reported in the 2017 World Health Organization's (WHO) Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, and Development of New Antibiotics [15].

K. pneumoniae is the cause of important infections such as wound infections, urinary tract infections (UTIs), liver pyogenic abscesses and lower respiratory tract infections in immunocompromised, hospitalized, elderly, and extremely ill patients [16]. The widespread use of antibiotics have facilitated the emergence of multi-drug resistant strains, especially carbapenem-resistant *K. pneumoniae* (CRKP), which causes significant clinical difficulties and complications in treatment of its infections and positions a huge hazard to communal and clinical health due to its resistance to almost all alternate antibiotics [17]–[19]. It's is highly resistant to different antibiotics such as beta-lactams, fluoroquinolones and aminoglycosides [20], extended-spectrum β -lactamases (ESBL) producing strains of *K. pneumoniae* have arisen as a major problem in hospitalized and community patients [21].

The genus *Citrus* is one of the most common and oldest crops cultured by man, its importance includes the historic and economic value and use in juice, food and cosmetic industries. Plentiful studies of *Citrus* peels showed the abundance of biologically active compounds including essential oils, flavonoids, coumarins and limonoids[1]. Flavonoids found in *Citrus* peels have been extensively studied for their antibacterial properties[22], [23]. Their main structure involves a (C6-C3-C6) carbon skeleton with three rings A,B and C [24]. Differing substituent position and type contribute to their effectivity. Annually, huge sums of peels are discarded as waste products from agricultural based industries causing environmental pollution if left without planned recycling[25]. Instead, studies have shown that these compounds can be put into beneficial use in food and bio-fuel production promising advances are being explored in its use in modern pharmaceutical and nutraceutical formulations[26].

The use of herbal extracts and phytochemicals, might be of huge importance in therapeutic treatments, as more than 80% of drugs either derive directly from natural products or are developed from a

natural compound. Therefore, exploiting the abundant sources available of phytochemicals can prove vital in finding new antibiotics especially in developing countries. Computational techniques such as molecular docking, and structure- and ligand-based virtual screening, play a vital role in drug discovery. It has been largely implemented in many different applications in the pharmaceutical industry[27]. For example, the use of iGEMDOCK in antibacterial study of flavonoids against ketoacyl carrier protein of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*[28], [29] and fluoroquinolones against DNA gyrase in *Staphylococcus aureus*[30]. As well as studying the antidiabetic[31] and anti-coagulant effects[32].

The NDM-1 (PDB ID. 3RKJ), a zinc dependent β -lactamase the structure consists of 4 monomers, it is expressed by mobile plasmids containing the *bla*NDM-1 gene found in various bacteria including *K. pneumoniae*, its dissemination has compromised the effectivity of the 'last resort' carbapenem antibiotics due to its enlarged active site capable of catalyzing virtually all classes of β -lactams, and no effective inhibitors have been developed against NDM-1, therefore we chose this protein for our in-silico study to find potential inhibitors [33].

Consequently, this study was conducted using the latest molecular docking tools employed by pharmaceutical studies to find a natural source, safe and effective antibacterial compound, using the phytochemicals already found in *Citrus* peels, possibly acting as alternative of traditional antibiotics in the future against the *K. pneumoniae* isolated from pneumonia patients. The in-silico study was conducted using two molecular docking programs for precise and reliable results; AutoDock Vina and iGEMDOCK of common flavonoids found in *Citrus* peels. The in-vitro study was done using two methods and imipenem and gentamicin were chosen as positive controls.

Materials and Methods

Test Materials

Gentamicin was obtained from Sino-Kimmed trading Co. Flavonoid powders were purchased for Sigma Aldrich Chemicals Co.

Bacterial Strains

A total of 25 patients diagnosed with pneumonia in hospital in Homs, Syria were enrolled in this study. Noninvasive methods were used to collect samples; endotracheal aspiration in ICU patients who subsequently required ventilator associated respiration, and spontaneous expectoration in cooperative patients after being given careful instructions to obtain a specimen[34]. Sputum samples that showed 10-25 polymorphonuclear neutrophils and less than 10 squamous epithelial cells were proceeded to culture[35]. Sputum was then inoculated in thioglycolate broth for 48 hours and positive samples were cultured in Blood, MacConkey and chocolate agar for preliminary identification and a series of biochemical tests for confirmation which can be seen in Table 1[36]. Finally, an antimicrobial sensitivity test was conducted using the Kirby Bauer method as specified by the Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) guideline using Muller Hinton Agar (MHA) and incubated for 24 hours in 37°C[37].

Table 1: Biochemical tests of the six strains isolated from clinical sputum samples

<i>K. pneumoniae</i>	Oxidase	Kligler	Citrate	Urease	Indole	V P	M R
	-	A/AG, no H ₂ S	+	+	-	+	-

VP: Voges Proskauer, MR: Methyl red, A/AG: acid in slant and butt with gas production

Antibacterial Activity Testing

Isolated strains were kept in the refrigerator in 4°C and subcultured weekly in blood agar until needed[36]. Bacterial assays were done by well diffusion[38] and broth microdilution methods[39] to evaluate to activity of the flavonoid Rutin and its aglycon Quercetin. Culture media, microbial inoculum size and incubation conditions for antimicrobial susceptibility testing methods were prepared as recommended by CLSI for aerobic organisms [40]. Inoculum suspensions equivalent to 0.5 MacFarland were made using sterile saline. Antibacterial solutions were prepared in DMSO in concentrations (1000µg/ml Rutin, 1000µg/ml Quercetin), these concentrations were attained in an incremental decrease methodology starting with 50 ml/ml reaching the lowest concentration of each tested component. Gentamycin (512µg/ml) was used as positive control dissolved in distilled water.

Well-diffusion Method

MHA was used as medium for this test; 8 mm diameter wells were achieved using a chrome well-making device. Young colonies on Blood agar medium was used to prepare the bacterial inoculum.

Using a cotton swab, a lawn of bacterial suspension was evenly distributed over the agar plate. Each well was filled with antibacterial solution 100µg/100µl well of individual flavonoids, negative control well of 100% DMSO. Plates were kept in room temperature for 2 hours for diffusion prior to incubation, then they were incubated in 36 °C for 24 hours and inhibition zones were measured. Each test was done in triplicate and the mean diameter was documented for 6 strains.

Broth Microdilution Method

The MIC value was determined to evaluate the antibacterial activity using a microtiter tray. All tests were done in triplicate. The two flavonoid solution were dissolved in DMSO in a final concentration of 1%DMSO[41]. Bacterial inoculum was standardized to 5×10^5 CFU/ml in each well by the dilution of MacFarland standard and 50 µl of the adjusted solution, 50µl of MHB were added to each well 100µl diluted antibacterial solution was added to the first well then serially diluted by transferring 50µl to each consecutive well. to achieve 500, 250, 62.5, 31.25, 15.625, 7.81, 3.9, 1.95 µg/ml. Sterility and growth controls were used in each assay. Finally, wells were sealed and incubated for 24 hours, the MIC was recorded as the minimum inhibitory detected by the unaided eye.

In-silico Evaluation

Molecular docking was done using two docking programs as described in previous studies. Chemical library was retrieved from were retrieved from PubChem database (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)[42] and/or Zinc 15 database (<https://zinc15.docking.org/>)[43] in SDF format and consisted of 26 most isolated flavonoids in *Citrus* peels (Table 5)[44]–[47], the target protein was downloaded from Protein Data Bank (PDB) at (<http://www.RCSB.org>)[48] as PDB file (PDB id 3RKJ), imipenem was also used as control. The first program was iGEMDOCK version 2.1, was used for virtual screening. Molecular stable

docking and scoring were done via iGEMDOCK (population size 300, generations 80, solutions 10) for the 26 compounds to screen for potential leads and determine the best hit. Secondly, AutoDock Vina was used to study interactions of the best hit and its aglycon. Ligands were prepared by adding hydrogens using UCSF Chimera 1.16. The active site was analyzed using the virtual tool Protein Plus <https://proteins.plus/>[49]. Finally, the best conformer was selected and combined with the ligand for further interaction analysis was using Discovery Studio visualizer program, Protein ligand Profiler and Protein Plus website

Results

Bacterial Isolation

A number of six bacterial strains were isolated from sputum samples of pneumonia patients in two local hospitals in Homs city and were used for further testing. The antibiotic sensitivity was recorded for these strains. Most strains were resistant for all classes tested of antibiotics, two strains were sensitive to imipenem confirming the great threat these strains pose on the medical community. *Klebsiella pneumonia* strains were characterized by negative gram stain, no motility and mucoid large pink colonies on MacConkey agar. Then confirmatory biochemical tests were done including; oxidase test, sucrose and glucose fermentation, H₂S production, indole production, Voges Proskauer and methyl red tests, citrate utilization and urease production[50]–[52]. Results of antibiotic testing are shown in (Table 2).

Table 2: Results of antibiotic sensitivity Kirby Bauer test to isolated strains

Antibiotic ^c	A M	C N	C Z	C F	CX M	FE P	IM P	ME R	CI P	LE V
1	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
2	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
3	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R
4	R	R	R	R	R	R	S	S	R	R
5	R	R	R	R	R	R	S	S	R	R
6	R	R	R	R	R	R	R	R	R	R

R: Resistant, S: Sensitive, I: Intermediate, AM: Ampicillin 10µg, CN: Gentamycin 10µg, CZ: Cefazolin 30µg, CF: Ceftazidime 30µg, CXM: Cefuroxime 30µg, FEP: Cefepem 30µg, IMP: Imipenem 10µg, MER: Meropenem 10µg, CIP: Ciprofloxacin 5µg, LEV: Levofloxacin 5µg

In-vitro Antibacterial Evaluation

Regarding well-diffusion, inhibition zones expressed as (mean ± standard deviation) are shown in (Table 3). Figures 1,2 show the well-diffusion and MIC test. Rutin and Quercetin demonstrated inhibition zones against *K. pneumoniae* at the lowest concentration tested (1mg/ml). Rutin exhibited slightly larger inhibition zones of 1.3 mm in comparison to Quercetin's IZ of 1.2. No inhibition zones

was noted for 100% DMSO. Turning to the MIC test, which was done to determine the lowest inhibitory concentration, Rutin and Quercetin showed negative results using the tested concentration of 500µg/ml and required more than 500 µg/ml. Tested strains were resistant to the antibiotic Gentamicin with MIC > 512µg used as positive control. The Kirby Bauer test also showed resistance to most locally used antibiotics of these strains except for two strains that were carbapenem sensitive.

Table 3: Diameter of Inhibition zones and minimum inhibitory concentration values		
<i>Test compound</i>	<i>IZ*</i> (mm)	MIC (µg/ml)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
Rutin	13.3 ± 1.7	>500
Quercetin	12.7 ± 1.8	>500
Gentamycin	20.1 ± 4.9	>512
*mean ± standard deviation, IZ: inhibition zone, n = 6		



Figure 1 Well-diffusion, G refers to Gentamicin, E for extract, R for Rutin, Q for Quercetin and C for control.



Figure 2 MIC done for Rutin, Quercetin and Gentamicin

Molecular Docking

The minimum binding energy showed that flavonoid glycosides and aglycons were successfully docked with NDM-1, results showed that glycosidic compounds exhibited better binding affinity with NDM-1, followed by flavones such as Diosmetin, Nobiletin and Tangeretin, Flavonols and flavanones came in next. docking results of the 26 flavonoids with iGEMDOCK are shown in (Table 4), Rutin had the lowest binding energy therefore it was chosen to further computational docking to analyze the ligand's best binding mode using Chimera, Quercetin (aglycon) was also selected for Chimera docking, results are given in (Table 5). The interaction of Rutin and Quercetin are shown in (Figures 3,4) green dotted lines refer to H-bonds, green refers to hydrophobic VDW, baby pink refers to other types of hydrophobic interactions and the orange is Pi-sulfur bond.

Table 4: Docking Results Analysis with NDM-1 using AutoDock vina interfaced with Chimera

<i>Best Pose</i>	<i>RMSD u.b</i>	<i>RMSD l.b</i>	<i>Binding energy (kcal/mole)</i>
Rutin	0	0	-7
Quercetin	0	0	-7.1
Imipenem	0	0	-5.1

RMSD: Root mean square deviation of binding poses upper and lower bonds

Table 5: Docking Results Analysis with HicBA complex using iGEMDOCK

<i>No.</i>	<i>Ligand</i>	<i>Total Energy</i>	<i>H-Bond</i>	<i>VDW</i>	<i>Ion Pair</i>
1	Hesperidin	-116.284	-24.803	-91.4812	16.9767
2	Rutin	-114.076	-32.4387	-81.6375	15.7442
3	Neohesperidin	-113.188	-20.6979	-92.4899	17.5714
4	Flavanomarein	-107.851	-32.7855	-75.0652	19.2188
5	Diosmin	-102.698	-18.2899	-84.4081	15.6744
6	Neohesperidin	-101.569	-22.4196	-79.149	16.3953
7	Naringin	-100.816	-16.641	-84.1752	16.0488
8	Hyperoside	-93.2385	-24.148	-69.0905	17.1818
9	Casticin	-84.9586	-11.0997	-73.8589	17.037
10	Natsudaidain	-84.3765	-9.49343	-74.883	16.3
11	3,3',4',5,6,7,8-	-84.2879	-7	-77.2879	15.7097

التقييم المخبري والحاسوبي لفلافونويدات قشور الحمضيات كمضادات جرثومية محتملة للكلبسيلا
الرنوية المعزولة من مرضى الالتهاب الرئوي

	Heptamethoxyflavone				
12	Sinensetin	-79.2029	-7	-72.2029	16.0741
13	Nobiletin	-78.4698	-14	-64.4698	14.2759
14	Retusin	-76.0761	-3.5	-72.5761	18.3462
15	Tangeretin	-75.8864	-3.5	-72.3864	16.037
16	Diosmetin	-74.5635	-15.0359	-59.5276	17.3636
17	Quercetin	-73.9285	-15.6298	-58.2987	18.8636
18	Salvigenin	-72.7298	-3.5	-69.2298	19.0417
19	Luteolin	-72.0806	-17.8665	-54.2141	20.619
20	Hesperitin	-71.8242	-14.4948	-57.3295	18.6818
21	Isookanin	-71.1852	-13.796	-57.3892	18.4286
22	Eriodyctiol	-70.6317	-15.8601	-54.7715	19.0476
23	Apigenin	-68.5951	-7.49713	-61.0979	19.2
24	Naringenin	-67.2674	-11.7701	-55.4973	18.6
25	Kaempferol	-67.1995	-14.0415	-53.1581	17.6667
26	Isosakuranetin	-65.6346	-8.44038	-57.1942	17.8095
VDW: Van Der Waals, Energies given in kcal/mole					

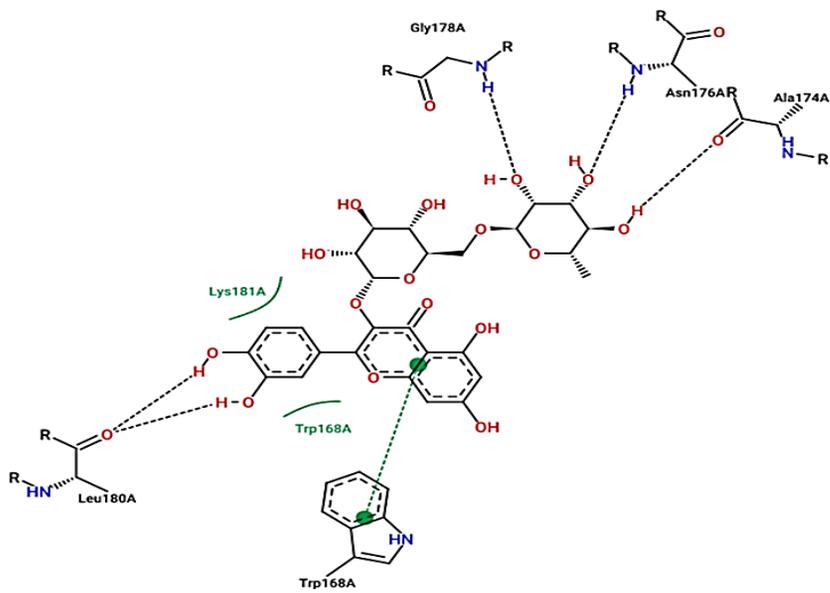


Figure 3 Rutin Interactions with NDM-1 using Protein Plus

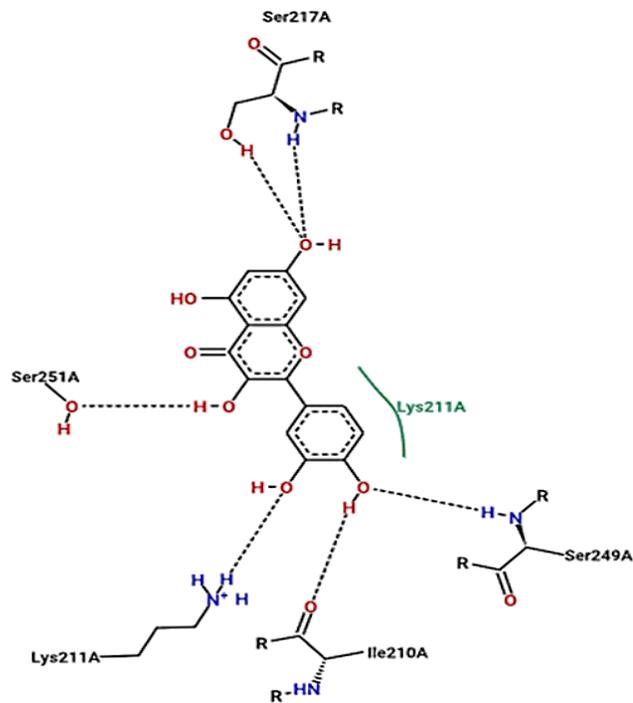


Figure 4 Quercetin Interaction with NDM-1 using Protein Plus

Regarding binding site interactions with the above-mentioned compounds, Quercetin formed Hydrogen bonds with Ser 249, Gly 207, Ile 210 and Lys 211, hydrophobic interactions including Van der Waals with Ser 251, Asp 212, His 250 and Cys 208, π -alkyl interactions with Ala 215 and Lys 216 and lastly a π -sulfur was made with Met 248. Rutin formed H-bonds with Lys 181, Ala 174, Pro 171 and Asn 176. VDW interactions with Asn 166, Phe 177, Pro 175, Gly 178, Val 169 and Leu 180 and a π - π stacked with Trp168. These results show that both compounds could enter the binding pocket of NDM-1. 3D structure of Docked Rutin with NDM-1 is shown in (Figure 5), docking process is shown in (Figure 6). Quercetin showed comparable binding energy and orientation to imipenem (Figure 7).

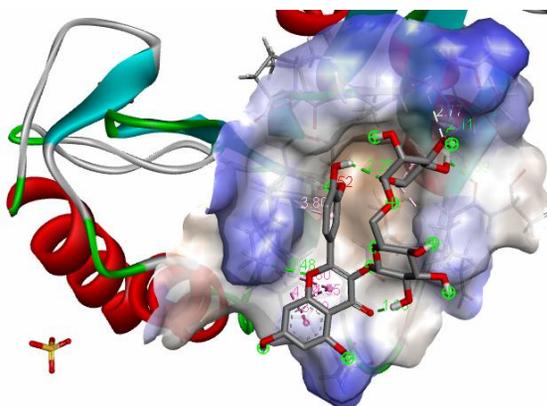


Figure 5 Three- dimensional structure of protein-ligand interaction with surface view using Discovery studio visualizer

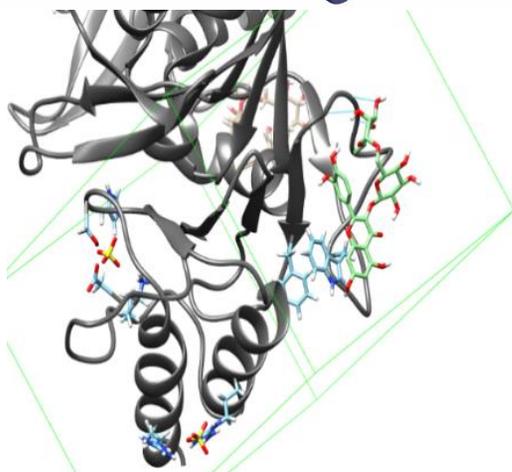


Figure 6 Visuals of docking, grid box dimensions 34, 29, 44. angstrom and grid center -30, -10, 25 for the X, Y, Z axis and conformation within binding pocket using Chimera software

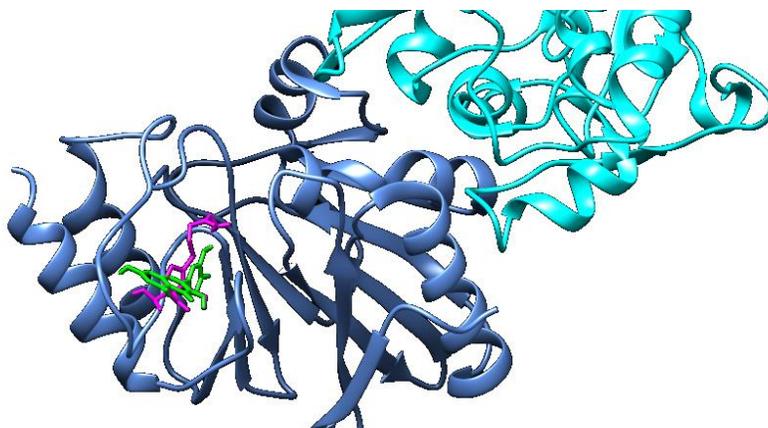


Figure 7 Imipenem and Rutin in the same pocket within NDM-1 active site using Chimera, imipenem is shown in green and Rutin in magenta

Discussion

This study was done a part of a research focused on the investment in *Citrus* peels as a source of functional ingredients with phytochemicals that can act as antioxidants and antibacterial for clinically isolated gram-negative bacteria, instead of discarding peels as waste, attention can be directed towards the isolation and use of these flavonoids, especially during the ongoing economic and financial hardship that has been storming over Syria. More affordable resources can be exploited and put into better use. *K. pneumonia* was chosen in this study as a significant pneumonia causative agent[4], [13], as well as a MDR pathogen with worldwide epidemiology that threatens the medical future and poses treatment and management obstacles in pneumonia cases.

The strains isolated in this study were from pneumonia patients in local hospitals in Homs City, they were mostly carbapenem resistant as shown in the Kirby Bauer test, these bacteria pose a great global threat. They were also resistant to other antibiotics this agrees with the latest reports by a study done on the prevalence of MDR resistance in *K. pneumonia* [17]–[20], [53], [54] due to the misuse of antibiotic prescription among the medical society

particularly during the current pandemic raising much threat to pneumonia patients with bacterial secondary infections resistant to most available treatments[9], [55]

Citrus flavonoids can appear one of two forms, a sugar-containing glycosidic form and a sugar-free aglycon form[23]. It is well known that these compound possess potent antimicrobial effects[56] Previous studies of structure activity relationship (SAR) of *Citrus* flavonoids revealed that the balanced role of hydrophilic and hydrophobic groups and their influence on the antibacterial activity[57]–[59] However, the presence of specific polar groups may contribute to improved activity as seen in C3' hydroxyl on ring B [57], [59]. The number of groups is not as important as the substitution position where the presence of hydroxyl groups in meta position on ring C and the higher C3 charges is consistent with the best pharmacological results [58]. Lastly, the planar structure C2=C3 on ring C shows overall better activity.

Previous studies have focused on the antibacterial activity of *Citrus* peel extracts[60], [61] In this study, one step further was taken to evaluate the activity of isolated compounds. One aim was to discriminate between the glycosidic compound and its aglycon with regard to their antibacterial activity. We used two methods, well-diffusion and microdilution. Rutin was chosen based on the virtual screening process and Quercetin as the aglycon form. Rutin and Quercetin had similar effects on MDR *K. pneumonia* in the microdilution test. Well diffusion showed a lower tested concentration (100µg/well) in comparison with previous studies done of Quercetin against E-coli (400µg/well) [38], with higher IZs using a lower concentration proving that Rutin and Quercetin may be of an antibacterial effect against *K. pneumoniae*.

Secondly regarding the MIC test, both Quercetin and Rutin had mild effects in this study on carbapenem resistant *K. pneumonia* isolated from pneumonia patients in Syria with an MIC >500 µg/L. For the aglycon/glycoside comparison, similar studies led by other

researchers presented with different results, for example, Mandalari et al. elucidated that the aglycons Eriodyctiol and Naringenin had a lower MIC ranging between 250-800 µg/ml compared to their conjugated derivatives (Neoeriocitrin and Naringin) done against a range of Gram negative and positive bacteria[22].

According to Akroum et al. Quercetin's MIC was 300µg/ml against *K. pneumoniae* while the glycoside had double the MIC value[62] where they illustrated that Quercetin was the most interesting flavonoid with the least toxicity, while mean MIC in our study was considerably higher at >500 µg/ml, other researchers confirmed that Quercetin had the best activity against ESBL and KPC strains (MIC 64–256 µg/mL)[63]. This may either be attributed to the testing method differences including the use of distilled water to dissolve quercetin or the bacterial strains source which were isolated from pneumonia patients in this study but was not clearly stated in other studies.

Regarding the MIC test of Rutin, it had an MIC > 500µg/mL and this MIC agrees with recent similar studies done against resistant reference strains of *K. pneumoniae*. For example, Wang et al.[64] in 2021 showed that MDR *K. pneumoniae* had low sensitivity to Rutin with the lowest MIC recorded was against the resistant reference strain *K. pneumoniae* ATCC700603 (1024 µg/mL) and it was proposed to be an antibiofilm agent and prevent hospital-acquired infection in hospitalized patients[64]. Another recent study in 2022 which concluded that Rutin had an MIC of 1000µg/ml against MDR and carbapenem resistant reference strains[65]. The strains tested in our study were MDR strains as also proved by the control antibiotic test for Gentamicin being MIC>512µg/mL.

We can notice that the shift in antibiotic resistance pattern for this bacterium involves not only antibiotics but flavonoids as well proved by the increasing MIC from the range of 500-1024 µg/ml in recent years. Older studies done in the 2000s had different results

compared to our study, the MIC ranged between 32-64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for ESBL+ *K. pneumoniae* and even lower 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for the for RSKK 574 reference strain. Another study done by Orhan et al. had a similar result for ESBL+ strains of *K. pneumoniae* with an MIC of 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for Rutin and 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for RSKK 574 reference strain[66] which may be interpreted by the emergence of carbapenem resistance and its rapid global spread among *Klebsiella* species mediating its low sensitivity to the tested compounds and using concentrations of at least 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for effectivity which raises genuine concerns on the available effective options left to treat resistant-infections caused by MDR resistant *K. pneumoniae*.

Turning to the docking study, NDM-1 is an important clinical target for antimicrobial research, but effective inhibitors are yet to be found, therefore we focused on it in this study. Research has shown showed the effects of carboxylic acids in re-sensitizing *E-coli* sensitivity to imipenem[67]. Our in-silico evaluation confirmed that flavonoids had a satisfactory interaction with 3RKJ protein of *K. pneumoniae*, noting to the possibility of the NDM-1 being a target for novel antibiotic development. The more negative the energy, the stronger and more stable interaction can take place with the protein.

Using AutoDock Vina, Quercetin had a lower energy than Rutin and imipenem, it even showed a close orientation to Imipenem within the catalytic site found in literature review[33], including a hydrophobic bond with Cys 208 and His 189, two H-bonds with His 250 for imipenem, meaning that carbapenems (Imipenem) enter the catalytic site in this carbapenemase. Looking at previous studies two compounds tested by AU. Khan et al.[68] including RJF0199 (-7.6 kcal/mol binding affinity) and AW01120 (-8.6 kcal/mol binding affinity) resulted in similar interactions to those shown by Quercetin (-7.1 kcal/mol).

Furthermore, Quercetin achieved 4 H-bonds in structurally crucial areas of C7 on ring A, C3' and C4' on ring B and C3 on ring C, which corresponds with previous studies of SAR, and accounts for

the measured IZ with these highly resistant strains. Rutin, however, although showed significant interactions with the sugar moiety, its activity is reduced due to higher hydrophobicity which may reduce Rutin's ability to cross the phospholipid layer, structural modification can be made in the form of alkyl addition to introduce a more balanced log P[59] In other words, Quercetin may play a novel substituent to antibiotics given the appropriate structural modifications to intensify this interaction and conduct further in-depth research using reference and specific target-expressed strains of *K. pneumonia*.

This is the first study done to compare the possible effects of Rutin and Quercetin both as NDM-1 inhibitors and in-vitro. Well-diffusion test showed that both components had an activity presented by IZs indicating the significance of confirming docking results using in-vitro methods, Quercetin accurately docked with NDM-1 proving that bioinformatics can indeed play a major role in predicting the possible small active molecules orientation within the protein pocket. This result supplement previous findings on mechanisms of action, which has already revealed that flavonoids act as bacterial membrane disrupters and are involved in their consequent lysis and death[57]. Many mechanisms can be mentioned such as inhibition of peptidoglycan and nucleic acid synthesis, and efflux pumps related with multi-drug resistance[56]. Detailed research is needed in future studies to confirm these findings for the development of possible alternative options to traditional antibiotics.

Conclusions

- 1- Constant research is being made to overcome the carbapenem resistance and the spread of the New Delhi Metalo- β lactamase calls for urgent attention and combined efforts of the medical and scientific sectors.
- 2- Finding novel antibiotics can be facilitated by the integrated use of bioinformatic tools and laboratory techniques as shown in our

study. Rutin and Quercetin showed possible moderate activity against these highly resistant strains, which should not be taken lightly.

Recommendations

- 1- More efforts should be made to study the synergistic effects or structural modifications to achieve maximum effectivity.
- 2- The use of ecofriendly, affordable sources is beneficial in finding novel antibiotics to face the worldwide emerging threat of antimicrobial resistance and its economical and health related complications.
- 3- Bioinformatics are considered as great tools in drug discovery within the pharmaceutical industry.

References

- [1] S. El-Hawary, K. Taha, A. Abdel-Monem, F. Kirolos, and A. Mohamed, "Chemical composition and biological activities of peels and leaves essential oils of four cultivars of *Citrus deliciosa* var. tangarina," pp. 1–6, Jan. 2013.
- [2] WHO, "Ten threats to global health in 2019," 2019. <https://www.who.int/vietnam/news/feature-stories/detail/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- [3] C. Cillóniz, C. Cardozo, and C. García-Vidal, "Epidemiology, pathophysiology, and microbiology of community-acquired pneumonia," *Annals of Research Hospitals*, vol. 2, no. 1, Art. no. 1, Jan. 2018, Accessed: Feb. 21, 2021. [Online]. Available: <https://arh.amegroups.com/article/view/3921>
- [4] M. Assefa, "Multi-drug resistant gram-negative bacterial pneumonia: etiology, risk factors, and drug resistance patterns," *Pneumonia*, vol. 14, no. 1, p. 4, May 2022, doi: 10.1186/s41479-022-00096-z.
- [5] J. M. Kidd, J. L. Kuti, and D. P. Nicolau, "Novel pharmacotherapy for the treatment of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia caused by resistant gram-negative bacteria," *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, vol. 19, no. 4, pp. 397–408, Mar. 2018, doi: 10.1080/14656566.2018.1438408.
- [6] Bo Gao X. Li, F. Yang and W. Chen., "Molecular Epidemiology and Risk Factors of Ventilator-Associated Pneumonia Infection Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae," *Front Pharmacol*, vol. 10, p. 262, Mar. 2019, doi: 10.3389/fphar.2019.00262.
- [7] H. S. Sader, M. Castanheira, R. E. Mendes, and R. K. Flamm, "Frequency and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteria isolated from patients with pneumonia hospitalized in ICUs of US medical centres (2015–17)," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 73, no. 11, pp. 3053–3059, Nov. 2018, doi: 10.1093/jac/dky279.
- [8] J. J. Rouby, C. Sole-Lleonart, and J. Rello, "Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-

- negative bacteria: understanding nebulization of aminoglycosides and colistin,” *Intensive Care Med*, vol. 46, no. 4, pp. 766–770, 2020, doi: 10.1007/s00134-019-05890-w.
- [9] J. A. Bengoechea and C. G. Bamford, “SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19?,” *EMBO Molecular Medicine*, vol. 12, no. 7, p. e12560, Jul. 2020, doi: 10.15252/emmm.202012560.
- [10] X. Zhu *et al.*, “Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases,” *Virus Res*, vol. 285, p. 198005, Aug. 2020, doi: 10.1016/j.virusres.2020.198005.
- [11] Y. Feng *et al.*, “COVID-19 with Different Severities: A Multicenter Study of Clinical Features,” *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 201, no. 11, pp. 1380–1388, Jun. 2020, doi: 10.1164/rccm.202002-0445OC.
- [12] M. Popowska, M. Rzczycka, A. Miernik, A. Krawczyk-Balska, F. Walsh, and B. Duffy, “Influence of soil use on prevalence of tetracycline, streptomycin, and erythromycin resistance and associated resistance genes,” *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 56, no. 3, pp. 1434–1443, Mar. 2012, doi: 10.1128/AAC.05766-11.
- [13] C. Cillóniz, C. Dominedò, and A. Torres, “Multidrug Resistant Gram-Negative Bacteria in Community-Acquired Pneumonia,” *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2019*, pp. 459–475, Dec. 2018, doi: 10.1007/978-3-030-06067-1_36.
- [14] J. M. A. Blair, M. A. Webber, A. J. Baylay, D. O. Ogbolu, and L. J. V. Piddock, “Molecular mechanisms of antibiotic resistance,” *Nature Reviews Microbiology*, vol. 13, no. 1, Art. no. 1, Jan. 2015, doi: 10.1038/nrmicro3380.
- [15] E. Tacconelli, “Global Priority List of Antibiotic-Resistant Bacteria to Guide Research, Discovery, And Development of New Antibiotics,” p. 7, 2017.
- [16] C. R. Mahon, “Textbook of diagnostic microbiology,” Fifth edition., Maryland Heights, Missouri: Elsevier, 2015, p. 428,429.
- [17] d’Aleo F., “Epidemiology of Klebsiella pneumoniae MDR during the years 2015-2017 in ‘G. Martino’ University

- Hospital of Messina: preliminary data,” *Infectious Diseases & Tropical Medicine*, Sep. 26, 2018. <https://www.infectiousjournal.com/article/488>
- [18] P. Y. Chung, “The emerging problems of *Klebsiella pneumoniae* infections: carbapenem resistance and biofilm formation,” *FEMS Microbiol Lett*, vol. 363, no. 20, Oct. 2016, doi: 10.1093/femsle/fnw219.
- [19] Y. Li, H. Shen, C. Zhu, and Y. Yu, “Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections among ICU Admission Patients in Central China: Prevalence and Prediction Model,” *BioMed Research International*, Mar. 27, 2019. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2019/9767313/> (accessed Feb. 21, 2021).
- [20] R. L. Ferreira *et al.*, “High Prevalence of Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Harboring Several Virulence and β -Lactamase Encoding Genes in a Brazilian Intensive Care Unit,” *Front. Microbiol.*, vol. 9, 2019, doi: 10.3389/fmicb.2018.03198.
- [21] A. Jafari Sales, B. Jafari, and N. Beygoli, *Antimicrobial Resistance Patterns in Extended-spectrum β -lactamase Producing *Klebsiella pneumoniae* Isolates in a Razi Hospital Marand, Iran*. 2015. doi: 10.13140/RG.2.2.36286.02883.
- [22] G. Mandalari *et al.*, “Antimicrobial activity of flavonoids extracted from bergamot (*Citrus bergamia* Risso) peel, a byproduct of the essential oil industry,” *J Appl Microbiol*, vol. 103, no. 6, pp. 2056–2064, Dec. 2007, doi: 10.1111/j.1365-2672.2007.03456.x.
- [23] A. Adamczak, M. Ożarowski, and T. M. Karpiński, “Antibacterial Activity of Some Flavonoids and Organic Acids Widely Distributed in Plants,” *J Clin Med*, vol. 9, no. 1, p. E109, Dec. 2019, doi: 10.3390/jcm9010109.
- [24] “Processing of citrus peel for the extraction of flavonoids for biotechnological applications.” https://www.researchgate.net/publication/281204458_Processing_of_citrus_peel_for_the_extraction_of_flavonoids_for_biotechnological_applications (accessed Dec. 21, 2021).

- [25] P. K. Sadh, S. Duhan, and J. S. Duhan, "Agro-industrial wastes and their utilization using solid state fermentation: a review," *Bioresources and Bioprocessing*, vol. 5, no. 1, p. 1, Jan. 2018, doi: 10.1186/s40643-017-0187-z.
- [26] U. M. Khan, A. Sameen, R. Aadil, M. Shahid and S. Sezen, "Citrus Genus and Its Waste Utilization: A Review on Health-Promoting Activities and Industrial Application," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2021, p. e2488804, Oct. 2021, doi: 10.1155/2021/2488804.
- [27] S.-Y. Pan, S. Zhou, S. Gao, Z. Yu and S. Zhang, "New Perspectives on How to Discover Drugs from Herbal Medicines: CAM's Outstanding Contribution to Modern Therapeutics," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, p. e627375, Mar. 2013, doi: 10.1155/2013/627375.
- [28] G. Sabbagh and N. Berakdar, "Docking studies of flavonoid compounds as inhibitors of β -ketoacyl acyl carrier protein synthase I (Kas I) of *Escherichia coli*," *Journal of Molecular Graphics and Modelling*, vol. 61, pp. 214–223, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.jmkgm.2015.07.005.
- [29] G. Sabbagh and N. Berakdar, "MOLECULAR DOCKING STUDY OF FLAVONOID COMPOUNDS AS INHIBITORS OF β -KETOACYL ACYL CARRIER PROTEIN SYNTHASE II (KAS II) OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*," *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, pp. 52–61, Jan. 2016, Accessed: Jul. 24, 2022. [Online]. Available: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ijpps/article/view/8214>
- [30] G. Sabbagh and T. Murad, "An in silico study of novel fluoroquinolones as inhibitors of dna gyrase of *staphylococcus aureus*," vol. 8, pp. 67–75, Jan. 2016.
- [31] G. Sabbagh, B. Kurdi, W. Khayata, and R. Lahdo, "A Study on the Inhibitory Potential of Dpp-Iv Enzyme by Lobeline through In silico and In vivo Approaches," *International Research Journal of Pure and Applied Chemistry*, pp. 79–91, Mar. 2021, doi: 10.9734/irjpac/2021/v22i130376.

- [32] G. M. Sabbagh, L. M. Al-Beik, and I. Hadid, "In Silico and In Vitro Anticoagulant Activity Detection of Quercetin, Rutin, and Troxerutin as New Potential Inhibitors of Factor Xa," *Egyptian Journal of Chemistry*, vol. 0, Jun. 2022, doi: 10.21608/ejchem.2022.140123.6144.
- [33] Y. Kim, C. Tesar, J. Mire, "Structure of Apo- and Monometalated Forms of NDM-1—A Highly Potent Carbapenem-Hydrolyzing Metallo- β -Lactamase," *PLoS ONE*, vol. 6, no. 9, p. e24621, Sep. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0024621.
- [34] A. C. Kalil, M. L. Metersky, M. Klompas, J. Muscedere, D. A. Sweeney "Executive Summary: Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society," *Clin Infect Dis*, vol. 63, no. 5, pp. 575–582, Sep. 2016, doi: 10.1093/cid/ciw504.
- [35] C. R. Mahon, "Streptococcus, Enterococcus, and other Catalase, Gram-Positive Cocci," Fifth edition., Maryland Heights, Missouri: Elsevier, 2015, pp. 337, 329.
- [36] M. J. Perilla, *Manual for the Laboratory Identification and Antimicrobial Susceptibility Testing of Bacterial Pathogens of Public Health Importance in the Developing World*. Geneva: WHO. CDC, 2003.
- [37] D. Temesgen, F. Bereded, A. Derby, and F. Biadlegne, "Bacteriology of community acquired pneumonia in adult patients at Felege Hiwot Referral Hospital, Northwest Ethiopia: a cross-sectional study," *Antimicrob Resist Infect Control*, vol. 8, no. 1, Art. no. 1, Dec. 2019, doi: 10.1186/s13756-019-0560-0.
- [38] N. Berakdar, R. Al-Kayali, and G. Sabbagh, "In Vitro Antibacterial Activity of Genistein and Quercetin Against Escherichia Coli Isolated from Clinical Samples," *Innovare Journal of Life Sciences*, vol. 4, no. 4, pp. 5–8, 2016, [Online]. Available: <https://www.semanticscholar.org/paper/IN-VITRO-ANTIBACTERIAL-ACTIVITY-OF-GENISTEINAND->

- Berakdar-Al-
Kayali/7cc28b7fb39f50de5dd0a2a5c475fa72dd30def8
- [39] M. Balouiri, "Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review," *Journal of Pharmaceutical Analysis*, vol. 6, no. 2, pp. 71–79, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.jpha.2015.11.005.
- [40] "M07Ed11E Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. 11th Edition." CLSI, Jan. 2018.
- [41] M. J. Dobner, S. Schwaiger, I. H. Jenewein, and H. Stuppner, "Antibacterial activity of *Leontopodium alpinum* (Edelweiss)," *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 89, no. 2, pp. 301–303, Dec. 2003, doi: 10.1016/j.jep.2003.09.004.
- [42] PubChem, "PubChem." <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (accessed Nov. 04, 2022).
- [43] T. Sterling and J. J. Irwin, "ZINC 15 – Ligand Discovery for Everyone," *J. Chem. Inf. Model.*, vol. 55, no. 11, pp. 2324–2337, Nov. 2015, doi: 10.1021/acs.jcim.5b00559.
- [44] C. Hunlun, "Characterizing the Flavonoid Profile of Various Citrus Varieties and Investigating the Effect of Processing on the Flavonoid Content." <https://scholar.sun.ac.za/>, Mar. 2016. [Online]. Available: <https://core.ac.uk/download/pdf/188220801.pdf>
- [45] S. Rafiq, R. Kaul, S. Sofi, N. Bashir, F. Nazir, and G. Nayik, "Citrus peel as a source of functional ingredient: A Review," *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, vol. 17, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.jssas.2016.07.006.
- [46] X. Lv *et al.*, "Citrus fruits as a treasure trove of active natural metabolites that potentially provide benefits for human health," *Chemistry Central Journal*, vol. 9, no. 1, p. 68, Dec. 2015, doi: 10.1186/s13065-015-0145-9.
- [47] M. Puri, M. L. Verma, and K. Mahale, "Processing of citrus peel for the extraction of flavonoids for biotechnological applications," in *Handbook on Flavonoids*, Nova Science Publishers, 2012, pp. 443–459. Accessed: Dec. 21, 2021. [Online]. Available:

- <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=84896151021&partnerID=8YFLogxK>
- [48] R. P. D. Bank, "RCSB PDB: Homepage." <https://www.rcsb.org/> (accessed Nov. 04, 2022).
- [49] "Zentrum für Bioinformatik: Universität Hamburg - Proteins Plus Server." <https://proteins.plus/> (accessed Nov. 04, 2022).
- [50] C. R. Mahon, "19 Enterobacteriaceae," Fifth edition., Maryland Heights, Missouri: Elsevier, 2015, pp. 421, 428, 429.
- [51] P. R. Murray, "25 Enterobacteriaceae," 8th edition., Philadelphia, PA: Elsevier, 2016, pp. 253, 262.
- [52] S. H. Gillespie, "30 Klebsiella, Citrobacter, Enterobacter and Serratia spp," 2nd ed., Chichester, West Sussex, England ; Hoboken: John Wiley & Sons, 2006, p. 377.
- [53] V. Ballén, Y. Gabasa, C. Ratia, R. Ortega, M. Tejero, and S. Soto, "Antibiotic Resistance and Virulence Profiles of Klebsiella pneumoniae Strains Isolated from Different Clinical Sources," *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 11, 2021, Accessed: Aug. 01, 2022. [Online]. Available: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcimb.2021.738223>
- [54] S. Navon-Venezia, K. Kondratyeva, and A. Carattoli, "Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance," *FEMS Microbiology Reviews*, vol. 41, no. 3, pp. 252–275, May 2017, doi: 10.1093/femsre/fux013.
- [55] R. Mirzaei, B. Goodarzi, M. Asadi, A. Soltani, H. A. A. Aljanabi "Bacterial co- infections with SARS- CoV- 2," *IUBMB Life*, Aug. 2020, doi: 10.1002/iub.2356.
- [56] I. Górniak, R. Bartoszewski, and J. Króliczewski, "Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids," *Phytochem Rev*, vol. 18, no. 1, pp. 241–272, Feb. 2019, doi: 10.1007/s11101-018-9591-z.
- [57] F. Farhadi, B. Khameneh, M. Iranshahi, and M. Iranshahy, "Antibacterial activity of flavonoids and their structure-activity relationship: An update review," *Phytother Res*, vol. 33, no. 1, pp. 13–40, Jan. 2019, doi: 10.1002/ptr.6208.

- [58] P. Chikezie, C. Ibegbulem, and F. N. Mbagwu, "Bioactive Principles from Medicinal Plants," *Research Journal of Phytochemistry*, vol. 9, pp. 88–115, Sep. 2015, doi: 10.3923/rjphyto.2015.88.115.
- [59] J. Echeverría, J. Opazo, L. Mendoza, A. Urzúa, and M. Wilkens, "Structure-Activity and Lipophilicity Relationships of Selected Antibacterial Natural Flavones and Flavanones of Chilean Flora," *Molecules*, vol. 22, no. 4, p. 608, Apr. 2017, doi: 10.3390/molecules22040608.
- [60] B. Mehmood *et al.*, "In vitro assessment of antioxidant, antibacterial and phytochemical analysis of peel of *Citrus sinensis*," *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, vol. 28, pp. 231–239, Jan. 2015.
- [61] M. Makni, R. Jemai, W. Kriaa, Y. Chtourou, and H. Fetoui, "Citrus limon from Tunisia: Phytochemical and Physicochemical Properties and Biological Activities," *Biomed Res Int*, vol. 2018, p. 6251546, 2018, doi: 10.1155/2018/6251546.
- [62] S. Akroum, D. Bendjeddou, D. Satta, and K. Lalaoui, "Antibacterial, antioxidant and acute toxicity tests on flavonoids extracted from some medicinal plants," *Int J Green Pharm*, vol. 4, no. 3, p. 165, 2010, doi: 10.4103/0973-8258.69174.
- [63] D. Dey, R. Ray, and B. Hazra, "Antimicrobial activity of pomegranate fruit constituents against drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and β -lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*," *Pharm Biol*, vol. 53, no. 10, pp. 1474–1480, 2015, doi: 10.3109/13880209.2014.986687.
- [64] Z. Wang, Z. Ding, Z. Li, Y. Ding, F. Jiang, and J. Liu, "Antioxidant and antibacterial study of 10 flavonoids revealed rutin as a potential antibiofilm agent in *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from hospitalized patients," *Microb Pathog*, vol. 159, p. 105121, Oct. 2021, doi: 10.1016/j.micpath.2021.105121.
- [65] M. Ivanov *et al.*, "Polyphenols as Inhibitors of Antibiotic Resistant Bacteria—Mechanisms Underlying Rutin

- Interference with Bacterial Virulence,” *Pharmaceuticals*, vol. 15, no. 3, Art. no. 3, Mar. 2022, doi: 10.3390/ph15030385.
- [66] D. D. Orhan, B. Ozçelik, S. Ozgen, and F. Ergun, “Antibacterial, antifungal, and antiviral activities of some flavonoids,” *Microbiol Res*, vol. 165, no. 6, pp. 496–504, Aug. 2010, doi: 10.1016/j.micres.2009.09.002.
- [67] “Thermokinetic profile of NDM-1 and its inhibition by small carboxylic acids - PMC.” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5897741/> (accessed May 03, 2022).
- [68] A. U. Khan, A. Ali, null Danishuddin, G. Srivastava, and A. Sharma, “Potential inhibitors designed against NDM-1 type metallo- β -lactamases: an attempt to enhance efficacies of antibiotics against multi-drug-resistant bacteria,” *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, p. 9207, Aug. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-09588-1.

