

# مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 44 . العدد 16

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](http://www.albaath-univ.edu.sy)

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

**ISSN: 1022-467X**

## شروط النشر في مجلة جامعة البعث

الأوراق المطلوبة:

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

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

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

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

آ . إذا كان المرجع أجنبياً:

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

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

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

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

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

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

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

## رسوم النشر في مجلة جامعة البعث

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

## المحتوى

الصفحة	اسم الباحث	اسم البحث
52-11	د.نواف الحسين	دراسة لتعامل أطباء الأسنان مع المرضى ذوي الاضطرابات النزفية، دراسة حول Dipyridamole وبعض الأدوية الحديثة المضادة للتخثر Dabigartan، Apixaban، Rivaroxaban
70- 53	خالد جمعه د.محمود عبد الحق	دراسة مقارنة بين فعالية ليزر Nd: YAG وليزر 980 Diode نانومتر في معالجة فرط الحساسية العاجية
102-71	دعاء الحسين ديوسف الأحمد د.شعيب الأحمد	تطوير طريقة HPLC لمراقبة جودة البيزويرولول ومستحضراتها الصيدلانية المسوقة محلياً ومقارنتها مع المستحضر الأصلي
124-103	رغد فيصل د.فايزة القبيلي د.مروان الحلبي	فيتامين D والإنتاج لدى الإناث دراسة مقطعية عرضية لمعدلات حصول الحمل السريري لدى إناث مقبلات على الإنتاج بتقنية الإخصاب في المختبر
148-125	عبد الكريم الرفاعي د.عبد الناصر عمري	تأثير مادة أغوميلاتين على الذاكرة طويلة الأمد عند الفئران





## دراسة لتعامل أطباء الأسنان مع المرضى ذوي الاضطرابات

### النزفية، دراسة حول

### Dipyridamole وبعض الأدوية الحديثة المضادة

### للتخثر Apixaban, Rivaroxaban, Dabigartan

الدكتور: نواف عبد الرزاق الحسين\*

#### الملخص

هدفت الدراسة إلى معرفة كيفية التعامل مع المرضى ذوي الاضطرابات النزفية (مرضى الأدوية الحديثة المضادة للتخثر) قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع) من قبل عينة من أطباء الأسنان، ودراسة وجود تأثير للاختصاص في جراحة الفم والوجه والفكين في نتائج ذلك. شملت الدراسة 356 طبيب أسنان، منهم 184 جراح فم ووجه وفكين (69، 51%). تضمن الاستبيان أسئلة متعددة الخيارات جميعها صحيحة من مراجع متنوعة حول كيفية تعامل أطباء الأسنان مع هؤلاء المرضى قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع). طُلب من أطباء الأسنان أن يختاروا منها ما يقوموا بفعله في أثناء عملهم، وأن يتركوا الأسئلة التي قد لا يملكون إجابات عنها فارغة. تم استخدام اختبار كاي مربع واختبار فيشر في البرنامج الإحصائي SPSS. أظهرت الدراسة وذلك لكلاً من Dipyridamole، Dabigartan، (Apixaban /Rivaroxaban)، على التوالي، أن 8,7%، 7%، 4,8% من أطباء أسنان عينة البحث لا يوقفوا الدواء قبل الجراحة، بينما 0,3%، 12,4%، 12,9% من أطباء أسنان عينة البحث يوقفوا الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة، وقد فضل 55,6%، 57%، 58,4% من أطباء أسنان عينة البحث عدم الإجابة. ( $P > 0.05$ ) لكل ما سبق. يستنتج عدم تعمق البعض حول كيفية التعامل مع مرضى الأدوية الحديثة المضادة للتخثر قبل الجراحة الفموية الصغرى (القلع).

**كلمات مفتاحية:** أدوية حديثة مضادة للتخثر، Dipyridamole، أطباء أسنان، جراحة فم

\* أستاذ مساعد، قسم جراحة الفم والوجه والفكين، كلية طب الأسنان، جامعة الرشيد الدولية الخاصة، غياغب، درعا

## Dentists management in patients with bleeding disorders, study about Dipyridamole & new oral anticoagulants

Dr. Nawaf Abderazak Al Hussein\*

### Abstract

The aim of this study was to know, how management the Dentists with patients using new oral anticoagulants before oral surgery, and to Know if There is influence of specialize in OMFS in the results. The participants were 356 dentists (OMFS:51.69%).The questionnaire was multiple choices, and All were correct (various References). We asked the participants to choice the answer that they were used in their works, and to leave the answers that they were not known empty. The data were analyzed in SPSS using Chi-square and Fisher Exact test. The study shows respectively for Dipyridamole, Dabigartan, (Rivaroxaban/Apixaban), that 8,7%, 7%, 4,8%, of Dentists don't stop the drug before surgery, and 0,3%, 12,4%, 12,9%, of Dentists stop the drug 1-2 days before surgery, and 55,6%, 57%, 58,4%, of Dentists were preferred not to answer ( $P>0.05$ ).The conclusion shows that Some of participants were appeared not to have deep knowledge about the management in patients using NOACs, Dipyridamole, before Oral surgery.

**Key words:**NOACs, Dipyridamole, Dentist, Oral surgery(Extraction)

---

\* Assoc. Prof. Department of Oral & Maxillofacial Surgery, Faculty of Dentistry, Al-Rasheed International private University, Daraa, Syria

**مقدمة:**

يعتبر كلاً من Apixaban، Dabigartan، Rivaroxaban من الأدوية الحديثة المضادة للتخثر، وهذه الأدوية مقارنة مع الدواء القديم المضاد للتخثر (الوارفارين) تعتبر ذات تداخلات طعامية ودوائية أقل، ولا تتطلب مراقبة بإجراء تحاليل مخبرية (INR)، ولها حالات تخثرية أقل، وميل أقل لحالات نزف كبيرة، وبالتالي فإن هذه الأدوية الحديثة وبشكل متوازن قد حلت محل مضاد فيتامين K (الوارفارين) في العديد من المرضى ذوي الرجفان القلبي الأذيني. [1]

كما أن هذه الأدوية تستخدم للوقاية من الخثار الوريدي العميق وللوقاية من السكتة الدماغية. [2]

كما أن هذه الأدوية أسرع في حدوث التأثير حيث تبلغ 3-4 ساعة، 2-4 ساعة، 2-4 ساعة لكلاً من Dabigartan، Rivaroxaban، Apixaban على التوالي مقارنة مع 36-72 ساعة للوارفارين. كما لها مدة تأثير أقصر حيث تبلغ 24-48 ساعة، 24-36 ساعة، 24-36 ساعة، على التوالي مقارنة مع الوارفارين 48-96 ساعة. كما لها نصف عمر حيوي قصير حيث يبلغ 9-13 ساعة، 5-13 ساعة، 14-17 ساعة على التوالي مقارنة مع الوارفارين 20-60 ساعة. كما أن لها جرعة ثابتة مقارنة مع الوارفارين والذي تكون جرعته متغيرة بشكل كبير تبعاً لحاجات الشخص. [3]

**(Xarelto®) : Rivaroxaban**

مضاد تخثر فموي مباشر مثبط للعامل العاشر Xa، وقد تمت الموافقة عليه من قبل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2011. [4]

يتوفر محلياً مضغوطات 2,5-10-15-20 ملغ باسماء تجارية: [58] [59]

Rovaltro (حماة فارما)، Decalerto (ابن الهيثم)، Rovaclot (سي فارما)  
Reva (السعد)، Anti-clots (ميغا فارما)، Rioxaban (التراميديكا)، Rovaclot  
(سيفارما للصناعات الدوائية)، Vaxan (غولدن ميد فارما)، Zeral (النورس للصناعات الدوائية).

### (Eliquis®):Apixaban

مضاد تخثر فموي مباشر مثبط للعامل العاشر Xa ، وقد تمت الموافقة عليه من قبل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2012. [4]  
يتوفر محلياً مضغوطات 5-2,5 ملغ بأسماء تجارية [58][59]  
Apixazor ( ابن زهر)، Apiquis (ميرسيفارما)، Apixa (هيومن فارما)

### (Pradaxa®): Dabigatran

مضاد تخثر فموي مباشر مثبط للثرومبين ، وقد تمت الموافقة عليه من قبل هيئة الغذاء والدواء الأمريكية في عام 2010. [4] يتوفر محلياً  
Bigatran مضغوطات 150-110-75 ملغ (ابن الهيثم)  
Dabix مضغوطات 110 ملغ (المتحدة للصناعات الدوائية)

### (Persantine® , Aggrenox®) :Dipyridamole

مضاد تجمع الصفائح مثبط لأنزيم فوسفو دي استيراز مع فعالية مضادة للتخثر معتمداً على قابلية التعديل لجوانب مختلفة لعمل الصفائح كالالتصاق والتكدس والبقاء. كما له تأثير موسع للأوعية. يستخدم كدواء ملحق للأدوية الفموية المضادة للتخثر للوقاية من الانصمام الخثاري في صمامات القلب الصناعية ودواء ملحق للأسبرين بعد السكتات الدماغية أو نوبات قصور الدم الموضعية المؤقتة [5]  
يتوفر محلياً مضغوطات 75-25-10 ملغ باسم تجاري Elsantin (السعد)  
Cedocor (الشام) مضغوطات 50 ملغ [58][59]

**هدف البحث:**

تأتي أهمية البحث من عدم وجود دراسة حول كيفية التعامل مع المرضى ذوي الاضطرابات النزفية قبل القلع السني من قبل أطباء الأسنان في سورية، فهي إحدى الدراسات الأولى من نوعها في هذا المجال. هدفت الدراسة إلى معرفة كيفية التعامل مع مرضى مضاد تجمع الصفائح Dipyridamole ، ومرضى بعض الأدوية الحديثة المضادة للتخثر Dabigartan ، Rivaroxaban ، Apixaban قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع) من قبل عينة من أطباء الأسنان، ودراسة وجود تأثير للاختصاص في جراحة الفم والوجه والفكين في نتائج ذلك.

**مواد وطرق البحث:**

تم البدء بالدراسة منذ عام 2017 واستمرت حتى بلغ عدد أطباء أسنان العينة 356 طبيب أسنان في عام 2021. وقد تم توزيع استمارة الاستبيان ورقياً على الأطباء المشاركين، حيث تضمن الاستبيان أسئلة متعددة الخيارات حول كيفية تعامل أطباء الأسنان مع المرضى ذوي الاضطرابات النزفية (مرضى Dipyridamole Rivaroxaban, Apixaban, Dabigartan) قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع)، كما تضمن أيضاً سؤال حول نوع الاختصاص. وتم توزيع عينة البحث إلى مجموعتين وفق الاختصاص.

جدول رقم (1) يبين العدد والنسب المئوية لمجموعي أطباء الأسنان المشاركين في عينة البحث.

اختصاص أطباء الأسنان (أو قيد الاختصاص)	جراحة الفم والوجه والفكين	عام واختصاصات أخرى	عينة البحث كاملة
العدد	184	172	356
%	51.69	48.31	100

جدول رقم (2) يبين توزع مجموعة أطباء الأسنان العامون والمختصون باختصاصات أخرى (أو قيد الاختصاص)

اختصاص طبيب الأسنان	أطباء أسنان عامون	مداواة أسنان	تعويضات ثابتة	تعويضات متحركة	لثة	طب أسنان تجميلي	طب أسنان أطفال	نسج تشريح مرضى	تقويم أسنان	طب فم مجموع
العدد	66	35	17	16	8	12	5	4	5	172
%	38.37	20.35	9.88	9.3	4.65	6.98	2.9	2.33	2.91	2.33

دراسة لتعامل أطباء الأسنان مع المرضى ذوي الاضطرابات النزفية، دراسة حول Dipyridamole وبعض الأدوية الحديثة المضادة للتخثر Rivaroxaban، Dabigartan، Apixaban

تم تنبيه الأطباء على الملاحظات المكتوبة على الاستبيان، بأن جميع الإجابات في الأسئلة المتعددة الخيارات هي صحيحة (مراجع متنوعة)، فالرجاء أن يختاروا منها ما يقوموا بفعله في عملهم، وأن يتركوا الأسئلة التي قد لا يملكون إجابات عنها فارغة. كما طُلب منهم أيضاً عدم كتابة أسمائهم على الاستبيان تشجيعاً لهم على المشاركة. وقد تضمن الاستبيان الأسئلة التالية:

المرضى التاليين لديهم اضطرابات نزفية وبحاجة لإجراء جراحة فموية صغرى أو سنية سنخية (كالقلع) - ما هو الاجراء الذي تقوم بفعله عادة قبل الجراحة (وذلك بعد أخذ موافقة طبيب المريض المختص):

مريض يتناول مضاد تجمع الصفائح مثبط لأنزيم فوسفو دي استيراز Dipyridamole

- إيقاف الدواء 7 أيام قبل الجراحة
- إيقاف الدواء 1 يوم قبل الجراحة
- عدم إيقاف الدواء قبل الجراحة
- غير ما سبق

مريض يتناول مضاد تخثر مثبط للثرومبين Dabigartan:

- إيقاف جرعة واحدة من الدواء قبل الجراحة
- إيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة
- عدم إيقاف الدواء قبل الجراحة
- غير ما سبق

مريض يتناول مضاد تخثر مثبط للعامل العاشر (Xa) Apixaban، Rivaroxaban :

- إيقاف جرعة واحدة من الدواء قبل الجراحة
- إيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة
- عدم إيقاف الدواء قبل الجراحة
- غير ما سبق

الدراسة الإحصائية: تم استخدام برنامج SPSS الإصدار 21. ولدراسة وجود تأثير للاختصاص بين مجموعتي أطباء أسنان عينة البحث، تم إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام اختبار كاي مربع للاستقلالية Chi-Square for Independence واختبار فيشر Fisher exact test لتحري الفروق الإحصائية. مع الأخذ بعين الاعتبار تحقق الشرط لاختبار كاي مربع للاستقلالية، بأن تكون الخلايا ذات القيمة المتوقعة 5 أو أقل هي أقل من 25% من الخلايا، وفي حال عدم تحقق ذلك يؤخذ فقط باختبار فيشر. وقد عدت قيمة مستوى الدلالة ( $P < 0.05$ ) دالة إحصائياً. وبما أن هذه الاختبارات تعطي معلومات عن استقلال متغيرين أو ارتباطهما، ولكن لا تعطي معلومات عن اتجاه العلاقة وشدتها، لذلك نلجأ أيضاً إلى التكرار والنسب المئوية.

#### - النتائج ومناقشتها:

جدول رقم (3) يبين التكرار والنسب المئوية لنتائج إجابات أطباء الأسنان عن كيفية تعاملهم مع مرضى مضاد تجمع الصفحات Dipyridamole قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع) وفقاً للاختصاص.

المجموع	لم يختاره		اختاره		اختصاص أطباء الأسنان		البند المدروس
	العدد	%	العدد	%	العدد	%	
100	184	87	160	13	24	جراحة الفم والوجه والفكين	إيقاف الدواء 7 أيام قبل الجراحة
100	172	88.4	152	11.6	20	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	87.6	312	12.4	44	عينة البحث كاملة	
100	184	99.5	183	0.5	1	جراحة الفم والوجه والفكين	إيقاف الدواء 1 يوم قبل الجراحة
100	172	100	172	0	0	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	99.7	355	0.3	1	عينة البحث كاملة	
100	184	90.2	166	9.8	18	جراحة الفم والوجه والفكين	عدم إيقاف الدواء
100	172	92.4	159	7.6	13	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	91.3	325	8.7	31	عينة البحث كاملة	
100	184	80.4	148	19.6	36	جراحة الفم والوجه والفكين	غير ما سبق
100	172	73.3	126	26.7	46	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	77	274	23	82	عينة البحث كاملة	
100	184	42.9	79	57.1	105	جراحة الفم والوجه والفكين	فضلوا عدم الإجابة
100	172	45.9	79	54.1	93	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	44.4	158	55.6	198	عينة البحث كاملة	

جدول رقم (4) يبين نتائج دراسة تأثير الاختصاص في كيفية تعامل أطباء الأسنان مع مرضى مضاد تجمع الصفائح Dipyridamole قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع) في عينة البحث

البند المدروس	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدر	دلالة الفروق باختبار كاي مربع	نسبة وعدد الخلايا المتوقعة الأقل من 5 شرط اختبار كاي	قيمة P باستخدام اختبار فيشر	دلالة الفروق باختبار فيشر
إيقاف الدواء 7 أيام قبل الجراحة	0.164	1	0.685	غير دالة	لا يوجد	0.748	غير دالة
إيقاف الدواء 1 يوم قبل الجراحة	0.937	1	0.333	غير دالة	2 خلية (50%)	1.000	غير دالة
عدم إيقاف الدواء	0.553	1	0.457	غير دالة	لا يوجد	0.573	غير دالة
غير ما سبق	2.584	1	0.108	غير دالة	لا يوجد	0.131	غير دالة
فضلوا عدم الإجابة	0.323	1	0.570	غير دالة	لا يوجد	0.595	غير دالة

بالنسبة لكافة البنود المدروسة نلاحظ أن ( $P > 0.05$ )، وبالتالي لا توجد فروق دالة إحصائية في تكرار الإجابات بين مجموعة أطباء الأسنان المختصون في جراحة الفم والوجه والفكين وبين مجموعة أطباء الأسنان المختصون باختصاصات أخرى والعامون، وبالتالي في كافة البنود المدروسة لا تأثير للاختصاص بجراحة الفم والوجه والفكين في كيفية تعامل أطباء الأسنان مع مرضى مضاد تجمع الصفائح Dipyridamole قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع).

جدول رقم (5) يبين التكرار والنسب المئوية لنتائج إجابات أطباء الأسنان عن كيفية تعاملهم مع مرضى مضاد التخثر (Dabigartan) قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع) وفقاً للاختصاص.

المجموع		لم يختاره		اختاره		اختصاص أطباء الأسنان	البند المدروس
%	العدد	%	العدد	%	العدد		
100	184	98.9	182	1.1	2	جراحة الفم والوجه والفكين	إيقاف جرعة واحدة من الدواء قبل الجراحة
100	172	100	172	0	0	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	99.4	354	0.6	2	عينة البحث كاملة	
100	184	85.3	157	14.7	27	جراحة الفم والوجه والفكين	إيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة
100	172	90.1	155	9.9	17	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	87.6	312	12.4	44	عينة البحث كاملة	
100	184	93.5	172	6.5	12	جراحة الفم والوجه والفكين	عدم إيقاف الدواء
100	172	92.4	159	7.6	13	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	93	331	7	25	عينة البحث كاملة	
100	184	79.9	147	20.1	37	جراحة الفم والوجه والفكين	غير ما سبق
100	172	73.8	127	26.2	45	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	77	274	23	82	عينة البحث كاملة	
100	184	42.4	78	57.6	106	جراحة الفم والوجه والفكين	فضلوا عدم الإجابة
100	172	43.6	75	56.4	97	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	43	153	57	203	عينة البحث كاملة	

جدول رقم (6) يبين نتائج دراسة تأثير الاختصاص في كيفية تعامل أطباء الأسنان مع مرضى مضاد التخثر (Dabigartan) قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع) في عينة البحث

البند المدروس	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدر	دلالة الفروق باختبار كاي مربع	نسبة وعدد الخلايا المتوقعة الأقل من 5 شرط اختبار كاي	قيمة P باستخدام اختبار فيشر	دلالة الفروق باختبار فيشر
إيقاف جرعة واحدة من الدواء قبل الجراحة	1.880	1	0.170	غير دالة	2 خلية (50%)	0.449	غير دالة
إيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة	1.883	1	0.170	غير دالة	لا يوجد	0.198	غير دالة
عدم إيقاف الدواء	0.146	1	0.702	غير دالة	لا يوجد	0.836	غير دالة
غير ما سبق	1.838	1	0.175	غير دالة	لا يوجد	0.208	غير دالة
فضلوا عدم الإجابة	0.053	1	0.817	غير دالة	لا يوجد	0.831	غير دالة

بالنسبة لكافة البنود المدروسة نلاحظ أن ( $P > 0.05$ )، وبالتالي لا توجد فروق دالة إحصائية في تكرار الإجابات بين مجموعة أطباء الأسنان المختصون في جراحة الفم والوجه والفكين وبين مجموعة أطباء الأسنان المختصون باختصاصات أخرى والعامون، وبالتالي في كافة البنود المدروسة لا تأثير للاختصاص بجراحة الفم والوجه والفكين في كيفية تعامل أطباء الأسنان مع مرضى مضاد التخثر (Dabigartan) قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع).

جدول رقم (7) يبين التكرار والنسب المئوية لنتائج إجابات أطباء الأسنان عن كيفية تعاملهم مع مرضى Apixaban، Rivaroxaban قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع) وفقاً للاختصاص.

المجموع		لم يختاره		اختاره		اختصاص أطباء الأسنان	البند المدروس
%	العدد	%	العدد	%	العدد		
100	184	98.4	181	1.6	3	جراحة الفم والوجه والفكين	إيقاف جرعة واحدة من الدواء قبل الجراحة
100	172	100	172	0	0	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	99.2	353	0.8	3	عينة البحث كاملة	
100	184	85.9	158	14.1	26	جراحة الفم والوجه والفكين	إيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة
100	172	88.4	152	11.6	20	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	87.1	310	12.9	46	عينة البحث كاملة	
100	184	95.7	176	4.3	8	جراحة الفم والوجه والفكين	عدم إيقاف الدواء
100	172	94.8	163	5.2	9	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	95.2	339	4.8	17	عينة البحث كاملة	
100	184	79.3	146	20.7	38	جراحة الفم والوجه والفكين	غير ما سبق
100	172	74.4	128	25.6	44	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	77	274	23	82	عينة البحث كاملة	
100	184	40.8	75	59.2	109	جراحة الفم والوجه والفكين	فضلوا عدم الإجابة
100	172	42.4	73	57.6	99	اختصاصات أخرى وعام	
100	356	41.6	148	58.4	208	عينة البحث كاملة	

جدول رقم (8) يبين نتائج دراسة تأثير الاختصاص في كيفية تعامل أطباء الأسنان مع مرضى مضاد التخثر Apixaban ،Rivaroxaban قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع) في عينة البحث

البند المدروس	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدر	دلالة الفروق باختبار كاي مربع	نسبة وعدد الخلايا المتوقعة الأقل من 5 شرط اختبار كاي	قيمة P باستخدام اختبار فيشر	دلالة الفروق باختبار فيشر
يقاف جرعة واحدة من الدواء قبل الجراحة	2.828	1	0.093	غير دالة	2 خلية (50%)	0.249	غير دالة
يقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة	0.495	1	0.482	غير دالة	لا يوجد	0.529	غير دالة
عدم إيقاف الدواء	0.153	1	0.696	غير دالة	لا يوجد	0.805	غير دالة
غير ما سبق	1.218	1	0.27	غير دالة	لا يوجد	0.314	غير دالة
فضلوا عدم الإجابة	0.103	1	0.748	غير دالة	لا يوجد	0.830	غير دالة

بالنسبة لكافة البنود المدروسة نلاحظ أن ( $P > 0.05$ )، وبالتالي لا توجد فروق دالة إحصائية في تكرار الإجابات بين مجموعة أطباء الأسنان المختصون في جراحة الفم والوجه والفكين وبين مجموعة أطباء الأسنان المختصون باختصاصات أخرى والعامون، وبالتالي في كافة البنود المدروسة لا تأثير للاختصاص بجراحة الفم والوجه والفكين في كيفية تعامل أطباء الأسنان مع مرضى مع مرضى Apixaban ،Rivaroxaban قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع).

## المناقشة:

أظهرت الدراسة أن نسبة الاجابة عن بنود Dipyridamole بين أطباء أسنان عينة البحث كانت: 12,4%، 0,3%، 8,7%، 23%. وذلك لكل من البنود التالية وعلى التوالي: إيقاف الدواء 7 أيام قبل الجراحة، إيقاف الدواء 1 يوم قبل الجراحة، عدم إيقاف الدواء، غير ما سبق.

وكانت النسبة على التوالي بين جراحي الفم والوجه والفكين: 13%، 0,5%، 9,8%، 19,6%. وكانت النسبة على التوالي بين أطباء الأسنان المختصون باختصاصات أخرى والعامون: 11,6%، 0%، 7,6%، 26,7%.

وقد أظهرت الدراسة أنه لا توجد فروق دالة إحصائية ( $P > 0.05$ ) في تكرار الإجابات بين مجموعتي أطباء أسنان عينة البحث، وبالتالي لا تأثير للاختصاص بجراحة الفم والوجه والفكين في كيفية تعامل أطباء الأسنان مع مرضى Dipyridamole قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع).

وقد أظهرت الدراسة أن البعض قد فضل عدم الإجابة، وقد بلغت نسبة ذلك 57,1% في مجموعة أطباء الأسنان المختصون في جراحة الفم والوجه والفكين، بينما كانت 54,1% في مجموعة أطباء الأسنان المختصون باختصاصات أخرى والعامون. ( $P > 0.05$ )

وقد أظهرت الدراسة أن نسبة الاجابة عن بنود Dabigartan بين أطباء أسنان عينة البحث كانت: 0,6%، 12,4%، 7%، 23%. وذلك لكل من البنود التالية وعلى التوالي: إيقاف جرعة واحدة من الدواء قبل الجراحة، إيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة، عدم إيقاف الدواء، غير ما سبق.

وكانت النسبة على التوالي بين جراحي الفم والوجه والفكين: 1,1%، 14,7%، 6,5%، 20,1%. وكانت النسبة على التوالي بين أطباء الأسنان المختصون باختصاصات أخرى والعامون: 0%، 9,9%، 7,6%، 26,2%.

وقد أظهرت الدراسة أنه لا توجد فروق دالة إحصائية ( $P > 0.05$ ) في تكرار الإجابات بين مجموعتي أطباء أسنان عينة البحث، وبالتالي لا تأثير للاختصاص بجراحة الفم والوجه

والفكين في كيفية تعامل أطباء الأسنان مع مرضى Dabigartan قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع).

وقد أظهرت الدراسة أن البعض قد فضل عدم الإجابة، وقد بلغت نسبة ذلك 57,6% في مجموعة أطباء الأسنان المختصون في جراحة الفم والوجه والفكين، بينما كانت 56,4% في مجموعة أطباء الأسنان المختصون باختصاصات أخرى والعامون. ( $P > 0.05$ )

وقد أظهرت الدراسة أن نسبة الاجابة عن بنود Apixaban /Rivaroxaban بين أطباء أسنان عينة البحث كانت: 0,8%، 12,9%، 4,8%، 23%. وذلك لكل من البنود التالية وعلى التوالي: إيقاف جرعة واحدة من الدواء قبل الجراحة، إيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة ، عدم إيقاف الدواء، غير ما سبق.

وكانت النسبة على التوالي بين جراحي الفم والوجه والفكين: 1,6%، 14,1%، 4,3%، 20,7%. وكانت النسبة على التوالي بين أطباء الأسنان المختصون باختصاصات أخرى والعامون: 0%، 11,6%، 5,2%، 25,6%.

وقد أظهرت الدراسة أنه لا توجد فروق دالة إحصائية ( $P > 0.05$ ) في تكرار الإجابات بين مجموعتي أطباء أسنان عينة البحث، وبالتالي لا تأثير للاختصاص بجراحة الفم والوجه والفكين في كيفية تعامل أطباء الأسنان مع مرضى Apixaban /Rivaroxaban قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع).

وقد أظهرت الدراسة أن البعض قد فضل عدم الإجابة، وقد بلغت نسبة ذلك 59,2% في مجموعة أطباء الأسنان المختصون في جراحة الفم والوجه والفكين، بينما كانت 57,6% في مجموعة أطباء الأسنان المختصون باختصاصات أخرى والعامون. ( $P > 0.05$ )

وبالعودة للكتب والمراجع الطبية نلاحظ أن بعضها يشير إلى إيقاف البنود المدروسة السابقة بالفترات الزمنية المحددة، أو عدم الإيقاف، وهذا ما نلاحظه كالتالي:

**Dipyridamole****إيقاف الدواء 7 أيام قبل الجراحة:**

وهذا ما يشير إليه Chaudhary [6] في الاجراءات ذات الخطورة ملحوظة لحدوث النزف الزائد كالجراحات الكبرى تحت التخدير العام بإيقاف الدواء 5-7 أيام. وهذا ما يشير إليه Shanti [7] بأنه في حال اتخاذ قرار بالإيقاف فإن البرتوكول القياسي يكون 7 أيام قبل المداخلة الجراحية، وان المرضى الذين ليسوا بخطورة عالية للحوادث القلبية يكون الإيقاف لديهم 5 أيام على الأقل. وهذا ما يشير إليه Ganda [8] في حال الموافقة على الإيقاف فانه يكون 7 أيام قبل الجراحة.

**إيقاف الدواء 1 يوم قبل الجراحة:**

وهذا ما يشير إليه Halaszynski [9]

**عدم إيقاف الدواء قبل الجراحة:**

وهذا ما يشير Scully [10] بعدم تعديل أو إيقاف الدواء في اجراءات الجراحات السنية وهذا يشمل الاجراءات السنية كأخذ خزعة أو جراحة لثوية أو جراحة لبية أو زرع أسنان أو جراحة سنية سنخية (1-3 أسنان) مع استخدام عوامل مخثرة كالجلفوم إذا تطلب الأمر. وهذا ما يشير إليه Orrett [11] بعدم إيقاف الدواء قبل اجراءات الجراحة السنية الصغرى.

وهذا ما يشير إليه Renton [12] بعدم إيقاف الدواء لأنه يزيد من خطر حدوث تخثرات ويستثنى من ذلك قرار استشارة طبيب المريض المعالج.

وهذا ما يشير إليه Jeske [13] بتجنب إيقاف الدواء في الاجراءات السنية واستخدام مرقتات موضعية لمنع حدوث نزف.

وهذا ما يشير إليه Little [14] في المريض الذي يجمع الأسبرين مع Dipyridamole بأنه يمكن انجاز الجراحة والإجراءات السننية طالما أنه لا يوجد مضاعفات أخرى ولا داعي لتعديل خطة المعالجة بالدواء مالم توجد مشاكل طبية أخرى.

وهذا ما يشير إليه Greenwood [2] بعدم الحاجة للإيقاف وباستخدام اجراءات موضعية لمراقبة النزف.

وهذا ما يشير إليه Sadler [15] بأنه في الجراحة الفموية الصغرى كقلع الأسنان فإن خطورة النزف والذي لا يمكن التحكم به بإجراءات موضعية قليل جداً وبالتالي يجب اجراء الجراحة من دون ايقاف الدواء.

وهذا ما يشير إليه Chaudhary [6] بعدم الحاجة لإيقاف الدواء قبل قلع الأسنان والنزف الحاصل يمكن التحكم به موضعياً بسهولة باستخدام اجراءات ارقاء موضعية.

وهذا ما يشير إليه Shanti [7] بالاستمرار بأخذ الدواء مع المرضى ذوي الخطورة عالية للحوادث القلبية.

وهذا ما يشير إليه Greenwood [16] بالاستمرار بأخذ الدواء مع تطبيق اجراءات ارقاء موضعية.

وهذا ما يشير إليه Rose [17] بعدم تعديل أو تغيير نظام المعالجة المتبع للدواء.

وهذا ما يشير إليه Ganda [8] بعدم ايقاف الدواء في حال نظام المعالجة المركب (وذلك بجمع Dipyridamole مع الاسبرين) والذي يعطى للمرضى ذوي الخطورة الأعلى من الطبيعية لحدوث تجلط.

وهذا ما يشير إليه Coulthard [18] بأن Dipyridamole مضاف له اسبرين قد يطيل زمن النزف ولكن للجراحة الصغرى قد يكون ليس بهام سريرياً، وبالتالي الأسنان يجب أن تقلع بحد أعلى 3 في الجلسة الواحدة مع استخدام مرقنات موضعية.

وهذا ما يشير إليه Lockhart [19] بأنه لا داعي لإيقاف الدواء للمعالجات السننية الاعتيادية وإنما تطبيق اجراءات موضعية.

وهذا ما يشير إليه Meechan [20] بأن الدواء ليس مصدر للقلق ولا داعي لتعديل المعالجة قبل جراحة الفم.

وهذا ما يشير إليه Scully [1] بعدم إيقاف الدواء أو تعديله قبل اجراءات الجراحة السنوية. وهذا ما يشير إليه Henry [21] بأنه في العادة لا يؤدي الدواء لحدوث مشاكل نزفية ملحوظة في اجراءات الجراحة الفموية ولا يحتاج لإيقاف.

### مضاد تخثر Dabigartan:

#### إيقاف جرعة واحدة من الدواء قبل الجراحة:

وهذا ما يشير إليه Rushworth [22] بتفويت جرعة الدواء الصباحية في يوم الجراحة في المرضى ذوي الخطورة العالية لمضاعفات النزف.

وهذا ما يشير إليه Cascarini [23] بالامتناع عن تناول آخر جرعة دواء في صباح يوم الجراحة في الجراحة السنوية السنخية ذات الخطورة العالية لحدوث النزف بما في ذلك رفع شريحة سمحاقية مخاطية.

وهذا ما يشير إليه Little [24] بأنه في القلوع التي تشمل 4 أسنان أو أكثر أو في حال القلوع الجراحية فإنه يمكن إيقاف الدواء في ليلة يوم الجراحة.

وهذا ما يشير إليه Greenwood [2] بحذف جرعة الدواء في صباح يوم الجراحة في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف

وهذا ما يشير إليه Hanly [25] بحذف جرعة الدواء في صباح يوم الجراحة في المرضى ذوي الخطورة الجزئية العالية لحدوث النزف.

وهذا ما يشير إليه Shepard [26] بأنه يمكن انجاز الاجراءات السنوية بعد مضي -24 18 ساعة من آخر جرعة دواء متناولة وهذا يعني أن جرعة واحدة من الدواء تم حذفها أو تأجيلها.

وهذا ما يشير إليه Hsiao [27] بأنه يمكن اجراء القلع السنوي بأمان بتخطي الجرعة الصباحية من الدواء

وهذا ما يشير إليه Macpherson [28] في المرضى ذوي الخطورة العالية للنزف بحذف أو تأجيل جرعة الدواء الصباحية في يوم المعالجة السنوية

### إيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة:

وهذا ما يشير إليه Singer [29] بتأخير الإجراءات السنوية الواحدة 48 ساعة بعد أخذ المريض للدواء.

وهذا ما يشير إليه Johnson [30] في مثبطات المباشرة للترومبين (Dabigartan) في حال النزف الشديد متوقع أو إذا كان aPPT مرتفع بإيقاف الدواء 2-3 أيام قبل الجراحة وإعادته في اليوم التالي للجراحة.

وهذا ما يشير إليه Omlie [31] بأنه في حال الإيقاف فإنه يكون 1-2 يوم في المرضى ذوي الوظيفة الكلوية الطبيعية و 3-5 أيام في حال كانت تصفية الكرياتينين  $>50$  mL/min.

وهذا ما يشير إليه Halaszynski [9] في جراحات الفم والوجه والفكين بإيقاف Dabigartan 4-5 أيام في الوظيفة الطبيعية للكلية و 6 أيام في الوظيفة الضعيفة للكلية وأما في جراحات الفم والوجه والفكين المنخفضة الخطورة يكون الإيقاف فترة 2 نصف عمر حيوي للدواء.

وهذا ما يشير إليه Moorthy [32] بإيقاف الدواء 1-2 يوم في المرضى ذوي الخطورة الاعتيادية لحدوث النزف و 2-4 أيام في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف إذا كان تصفية الكرياتينين  $<50$  ml/min، وإيقاف الدواء 3-5 أيام في المرضى ذوي الخطورة الاعتيادية لحدوث النزف و 5 أيام في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف إذا كان تصفية الكرياتينين  $>50$  ml/min.

وهذا ما يشير إليه Resnik [33] [34] بأنه عادة ما يكون الإيقاف 48-72 ساعة قبل الجراحة ولكن توجد عدة دراسات توصي بإيقاف 24 ساعة قبل الجراحة الفموية شريطة استشارة طبيب المريض قبل الجراحة.

وهذا ما يشير إليه Little [35] بإيقاف الدواء يوم واحد للإجراءات السنوية الموسعة جداً. وهذا ما يشير إليه Rimsana [36] في المرضى ذوي الخطورة المنخفضة لحدوث النزف بإيقاف الدواء قبل الجراحة: 24 ساعة (1-2 يوم حسب نشرة العبوة) إذا كانت تصفية الكرياتينين أكبر من  $50$  ml/min، وإيقافه 2 يوم إذا كانت تصفية الكرياتينين 31-50

ml/min (3-5 أيام حسب نشرة العبوة إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 30ml/min)، وإيقافه 4 أيام إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 30ml/min. وأما في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف فيكون إيقاف الدواء قبل الجراحة: 2 يوم إذا كانت تصفية الكرياتينين أكبر من 50ml/min، وإيقافه 5 أيام إذا كانت تصفية الكرياتينين 31-50 ml/min (3-5 أيام حسب نشرة العبوة إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 50ml/min)، وإيقافه 5-6 أيام إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 30ml/min.

وهذا ما يشير إليه Rimsana [36] بإيقاف الدواء 24-48 ساعة في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف مع خطورة منخفضة لحدوث التجلط.

وهذا ما يشير إليه Rimsana [36] بإيقاف الدواء لمدة 24 ساعة في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف مع خطورة عالية لحدوث التجلط أو بأخذ جرعة الدواء اليومية مع نشاط منخفض الذروة.

وهذا ما يشير إليه Vinall [37] بإيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة إذا كانت تصفية الكرياتينين أكبر من 50ml/min، وإيقاف 3-5 أيام إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 50ml/min، وفي الجراحات الكبرى فإن الإيقاف يتطلب زمن أطول.

وهذا ما يشير إليه Hsiao [27] وذلك حسب تعليمات الشركة المصنعة بإيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة.

وهذا ما يشير إليه Yeoh [38] بأن يتم إيقاف المعالجة مؤقتاً 24-48 ساعة في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف.

وهذا ما يشير إليه Hanna [39] في حال خطورة قليلة لحدوث تجلط في الجراحات الممتدة بإيقاف الدواء 24-48 ساعة.

وهذا ما يشير إليه Hanna [39] في Dabigartan (150 ملغ مرتان يومياً) في الوظيفة الكلوية الطبيعية أو قليلة الضعف (تصفية كرياتينين < 50ml/min) في المرضى ذوي الخطورة المنخفضة لحدوث النزف بأن تكون آخر جرعة دواء 2 يوم قبل الجراحة (تخطي 2 جرعة)، وفي المرضى عالي الخطورة بأن تكون آخر جرعة دواء 3

أيام قبل الجراحة (تخطي 4 جرعات). وأما في الوظيفة الكلوية متوسطة الضعف (تصفية كرياتينين: 30-50 mL/min) في المرضى ذوي الخطورة المنخفضة لحدوث النزف بأن تكون آخر جرعة دواء 3 أيام قبل الجراحة (تخطي 4 جرعات)، وفي المرضى عالي الخطورة بأن تكون آخر جرعة دواء 4-5 أيام قبل الجراحة (تخطي 6-8 جرعات). وهذا ما يشير إليه Beirne [40] بأنه في حال اتخاذ قرار بالإيقاف فإنه يكون 1 يوم مع تصفية كرياتينين < 80 mL/min.

وهذا ما يشير إليه Bouloux [41] في إجراءات الجراحة الكبرى بإيقاف الدواء 1-2 يوم في حال الوظيفة الكلوية طبيعية و3-5 أيام في حال الوظيفة الكلوية ضعيفة. وهذا ما يشير إليه Ganda [8] بإيقاف الدواء 24 ساعة في المرضى ذوي الخطورة القليلة لحدوث نزف و48 ساعة في المرضى ذوي الخطورة المتوسطة أو العالية لحدوث النزف.

وهذا ما يشير إليه Deluke [42] بإيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة، وكقاعدة عامة فالدواء الذي يؤخذ مرتين يومياً يتم إيقافه يوم قبل الجراحة، وأما الذي يؤخذ مرة واحدة يومياً فيتم إيقافه يومين قبل الجراحة.

وهذا ما يشير إليه Scully [1] في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف أو في الجراحات الكبرى بإيقاف الدواء 2-5 أيام قبل الجراحة، في حال الجراحات الاختيارية مع وظيفة كلوية طبيعية يتم حذف جرعتين من الدواء، أما إذا كانت الوظيفة الكلوية غير طبيعية فيتم حذف 3-4 جرعات من الدواء.

وهذا ما يشير إليه Fischer [43] في حال كانت الجراحة السنوية المخططة متوقع لها أن تؤدي لنزف هام بعد العمل الجراحي فينصح بإيقاف الدواء يوم على الأقل.

عدم إيقاف الدواء قبل الجراحة:

وهذا ما يشير إليه Harris [44] حيث أن الاستمرار به قبل الجراحة في جراحات الفم الاعتيادية لا يترافق مع حدوث نزف شديد.

وهذا ما يشير إليه Scully [10] بعدم الإيقاف في الإجراءات السننية كأخذ خزعة أو جراحة لثوية أو جراحة لبية أو زرع أسنان أو جراحة سننية سنخية (1-3 أسنان) مع استخدام عوامل مخثرة كالجلفوم إذا تطلب الأمر. وإن قلع عدد صغير من الأسنان يكون مشابه بالمعالجة عند مريض لديه INR أقل من 4 مع الأخذ بالاجراءات الموضعية المرفقة للنزف.

وهذا ما يشير إليه Johnson [30] في المثبطات المباشرة للترومبين (Dabigartan) إذا كان aPPT طبيعي وامتداد الجراحة المقررة صغير.

وهذا ما يشير إليه Omlie [31] بعدم الحاجة للإيقاف في معظم الجراحات السننية السنخية.

وهذا ما يشير إليه Jeske [13] بتجنب الإيقاف في المعالجات السننية الاعتيادية من دون استشارة من طبيب المريض المعالج، إذ أن إيقافه يزيد من خطر حدوث سكتة دماغية والتي قد تكون مميتة في بعض الأحيان.

وهذا ما يشير إليه Little [35] بأنه يمكن انجاز معظم الاجراءات السننية الواسعة لمريض يتناول Dabigartan، وأما للإجراءات الأكثر من واسعة فإنه يمكن إيقاف الدواء يوم واحد.

وهذا ما يشير إليه Little [24] بأن Dabigartan لا يشكل مصدر قلق لحدوث نزف كبير في الإجراءات السننية الواسعة وبالتالي ينصح أطباء الأسنان بتقييد عدد الأسنان المراد قلعها في جلسة واحدة واستخدام مرقنات موضعية ومراقبة الوظيفة الكلوية.

وهذا ما يشير إليه Rimsana [36] بالاستمرار بأخذ جرعة الدواء اليومية في المرضى ذوي الخطورة المنخفضة لحدوث النزف مع خطورة منخفضة/ مرتفعة لحدوث التجلط.

وهذا ما يشير إليه Rimsana [36] بأخذ جرعة الدواء اليومية مع نشاط منخفض الذروة في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف مع خطورة عالية لحدوث التجلط أو إيقاف الدواء لمدة 24 ساعة.

وهذا ما يشير إليه Greenwood [2] بأن التعامل السنوي لمريض Dabigartan شبيه بالتعامل مع حالة مريض يتناول الوارفارين ولديه INR ثابت وأقل من 4 (علماً أن هؤلاء المرضى لا يحتاجون بالطبع لإجراء تحليل INR قبل الجراحة)، وأما في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف فيمكن حذف جرعة الدواء في صباح يوم الجراحة. وهذا ما يشير إليه Freilich [45] بأن فقط القليل من الأدلة تقترح إيقاف أو تأجيل أخذ الدواء في الجراحات السنوية السنخية الاعتيادية، وفي حال القلق من النزف بعد الجراحة فإنه يمكن التخطيط بإجراء الجراحة مابين جرعات الدواء وذلك بوضع الزرعة السنخية بعد 12 ساعة من آخر جرعة دواء.

وهذا ما يشير إليه Hanly [25] بأن التعامل السنوي لمريض Dabigartan شبيه بالتعامل مع حالة مريض يتناول الوارفارين ولديه قراءة INR ثابتة وأقل من 4، وأما في المرضى ذوي الخطورة الجزئية العالية لحدوث النزف فيمكن حذف جرعة الدواء في صباح يوم الجراحة.

وهذا ما يشير إليه Shepard [26] بأنه يكون آمن إجراء الاجراءات السنخية مع الاستمرار بأخذ الدواء من دون حدوث نزف سريري هام وذلك مع اتباع اجراءات ارقاء موضعية و غسول فموية ب tranexamic acid وذلك عند قلع حتى 3 أسنان، والجراحة اللثوية، وتفجير خراج، ووضع زرعة سنخية.

وهذا ما يشير إليه Sadler [15] بأن المرضى الذين يحتاجون لإجراء جراحة فموية صغرى أو قلع الأسنان لن يعانون من أية مشاكل كبيرة إذا استمروا بأخذ الدواء كالمعتاد، وأن الوقت الامثل لإجراء الجراحة يكون بعد 12 ساعة من آخر جرعة دواء.

وهذا ما يشير إليه Hsiao [27] بأنه يمكن إجراء القلع السنخي بأمان من دون إيقاف الدواء أو فقط بتخطي الجرعة الصباحية من الدواء، وأنه يمكن متابعة نظام المعالجة

بالدواء كما هو موصوف في المرضى ذوي الاجراءات السننية ذات الخطورة القليلة حتى المتوسطة.

وهذا ما يشير إليه Mignogna [3] بأنه لا يوجد أدلة تدعم أن إيقاف الدواء بضعة ساعات قبل الجراحة يمكن أن يخفض النزف المترافق مع الاجراءات السننية وأنه لا يزيد خطورة حدوث تجلط، وأن المؤلفون ينصحون أنه في حال اجراء الاجراءات السننية من دون إيقاف الدواء فإنه يمكن السيطرة على النزف بإجراءات الارقاء الموضعية.

وهذا ما يشير إليه Yeoh [38] في المداخلات السننية مع استخدام اجراءات موضعية للسيطرة على النزف فإنه لا داعي لتغيير المعالجة بالنظام المتبع. وأما في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف يمكن تأجيل وقت جرعة الدواء اليومية إلى ما بعد الجراحة وأن يكون وقت المداخلة متأخر عن آخر جرعة دواء، أو أن يتم إيقاف المعالجة مؤقتاً 24-48 ساعة.

وهذا ما يشير إليه Hanna [39] بالاستمرار بأخذ الدواء في حال خطورة عالية لحدوث تجلط وذلك في المداخلات السننية الغير جراحية أو في المداخلات الجراحية البسيطة، وأما في حال خطورة قليلة لحدوث تجلط وذلك في المداخلات السننية الغير جراحية أو في المداخلات الجراحية البسيطة أو في حال خطورة عالية للتجلط في الجراحات الممتدة بأن يكون وقت الجرعة اليومية بعد المعالجة السننية أو تخطي جرعة واحدة من الدواء (24 ساعة).

وهذا ما يشير إليه Ruiz [46] بأن فقط القليل من الأدلة تقترح إيقاف أو تأجيل أخذ الدواء.

وهذا ما يشير إليه Keenan [47] بعدم إيقاف الدواء وامتلاك القدرة على التحكم بالنزف موضعياً.

وهذا ما يشير إليه Beirne [40] في الجراحة الفموية الصغرى وقلع الأسنان بالاستمرار بأخذ الدواء وإتباع اساليب موضعية للسيطرة على النزف.

وهذا ما يشير إليه Bouloux [41] في اجراءات الجراحة الصغرى كقلع الأسنان بعدم الحاجة لتعديل جرعة الدواء طالما يتم استخدام اجراءات موضعية للسيطرة على النزف.

وهذا ما يشير إليه Rose [17] بعدم تعديل أو تغيير نظام المعالجة المتبع للدواء.  
وهذا ما يشير إليه Pogrel [48] بعدم الحاجة لأي تعديل في نظام المعالجة قبل القلع السني الروتيني.  
وهذا ما يشير إليه Bannister [49] بعدم إيقاف الدواء لأن إيقافه يضع المريض بزيادة خطورة الإصابة بالسكتة الدماغية.  
وهذا ما يشير إليه Fischer [50] بأنه لا داعي لتعديل الجرعة الدواء للحد من زيادة خطورة النزف الفموي المحتملة.  
وهذا ما يشير إليه Hupp [51] بأن استخدام مواد ارقاء موضعية مفضل على إيقاف الدواء وأن أي تعديل مقترح بنظام المعالجة للدواء في مرضى أمراض القلب والأوعية من أجل الجراحة السنية يكون بعد أخذ استشارة طبيب المريض.  
وهذا ما يشير إليه Fischer [43] بأنه قد لا يحتاج أي تعديل بنظام المعالجة بالدواء للتحضير للمعالجة السنية.

### **مضاد تخثر Apixaban، Rivaroxaban :**

#### **إيقاف جرعة واحدة من الدواء قبل الجراحة:**

وهذا ما يشير إليه Rushworth [22] بتفويت جرعة الدواء الصباحية (Apixaban) أو تأجيلها (Rivaroxaban) في يوم الجراحة في المرضى ذوي الخطورة العالية لمضاعفات النزف.  
وهذا ما يشير إليه Cascarini [23] بالامتناع عن تناول آخر جرعة دواء في صباح يوم الجراحة في الجراحة السنية السنخية ذات الخطورة العالية لحدوث النزف بما في ذلك رفع شريحة سماقية مخاطية.  
وهذا ما يشير إليه Little [24] بأنه في القلوع التي تشمل 4 أسنان أو أكثر أو في حال القلوع الجراحية فإنه يمكن إيقاف الدواء في ليلة يوم الجراحة.  
وهذا ما يشير إليه Greenwood [2] بحذف جرعة الدواء في صباح يوم الجراحة في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف.

وهذا ما يشير إليه Hanly [25] بحذف جرعة الدواء في صباح يوم الجراحة في المرضى ذوي الخطورة الجزئية العالية لحدوث النزف.

وهذا ما يشير إليه Shepard [26] بأنه يمكن انجاز الاجراءات السننية بعد مضي -24 18 ساعة من آخر جرعة دواء متناولة وهذا يعني أن جرعة واحدة من الدواء تم حذفها أو تأجيلها.

وهذا ما يشير إليه Hsiao [27] بأنه يمكن اجراء القلع السنني بأمان بتخطي الجرعة الصباحية من الدواء.

وهذا ما يشير إليه Macpherson [28] في المرضى ذوي الخطورة العالية للنزف بحذف أو تأجيل جرعة الدواء الصباحية في يوم المعالجة السننية.

### **إيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة:**

وهذا ما يشير إليه Singer [29] بتأخير الإجراءات السننية الواسعة 48 ساعة بعد أخذ المريض للدواء.

وهذا ما يشير إليه Johnson [30] في حال النزف الشديد متوقع أو إذا كان aPPT مرتفع بإيقاف الدواء 2-3 أيام قبل الجراحة وإعادته في اليوم التالي للجراحة.

وهذا ما يشير إليه Omlie [31] بإيقاف Apixaban 1-2 يوم وإيقاف Rivaroxaban  $\geq 1$  يوم في المرضى ذوي الخطورة العالية للنزف.

وهذا ما يشير إليه Halaszynski [9] في جراحات الفم والوجه والفكين بإيقاف Rivaroxaban 3 أيام وإيقاف Apixaban 3-5 أيام، وأما في جراحات الفم والوجه والفكين المنخفضة الخطورة يكون الإيقاف فترة 2 نصف عمر حيوي للدواء.

وهذا ما يشير إليه Di Pasquale [52] في الجراحة التجميلية للوجه في جراحات الفم والوجه والفكين بإيقاف الدواء 24 ساعة في المرضى ذوي الخطورة القليلة للنزف و48 ساعة في المرضى ذوي الخطورة العالية للنزف وفي حال الوظيفة الكلوية الضعيفة فيزيد فترة الإيقاف حتى 96 ساعة.

وهذا ما يشير إليه Moorthy [32] بإيقاف Rivaroxaban 24 ساعة في المرضى ذوي الخطورة الاعتيادية لحدوث النزف و48 ساعة في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف إذا كان تصفية الكرياتينين  $< 30\text{ml/min}$ ، وإيقاف الدواء 48 ساعة في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف إذا كان تصفية الكرياتينين  $> 30\text{ml/min}$ . أما في Apixaban فيكون الإيقاف 24 ساعة في المرضى ذوي الخطورة الاعتيادية لحدوث النزف و48 ساعة في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف إذا كان تصفية الكرياتينين  $> 1.5\text{mg/dl}$ ، وإيقاف الدواء 48 ساعة في المرضى ذوي الخطورة القليلة للنزف و72 ساعة في المرضى ذوي الخطورة العالية للنزف إذا كان تصفية الكرياتينين  $< 1.5\text{mg/dl}$ .

وهذا ما يشير إليه Jacob [53] بإيقاف Rivaroxaban 3 أيام وإيقاف Apixaban 24 ساعة في المرضى ذوي الخطورة القليلة للنزف و48 ساعة في المرضى ذوي الخطورة العالية للنزف.

وهذا ما يشير إليه Resnik [33] [34] بأنه عادة ما يكون إيقاف الدواء 48-72 ساعة قبل الجراحة، ولكن توجد عدة دراسات توصي بإيقاف 24 ساعة قبل الجراحة الفموية شريطة استشارة طبيب المريض قبل الجراحة.

وهذا ما يشير إليه Rimsana [36] في المرضى ذوي الخطورة المنخفضة لحدوث النزف بإيقاف الدواء قبل الجراحة: يوم واحد إذا كانت تصفية الكرياتينين أكبر من  $50\text{ml/min}$ ، وإيقافه 1-2 يوم إذا كانت تصفية الكرياتينين  $31-50\text{ml/min}$ ، وإيقافه 2 يوم إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من  $30\text{ml/min}$ . وأما في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف فيكون إيقاف الدواء قبل الجراحة: 2 يوم إذا كانت تصفية الكرياتينين أكبر من  $50\text{ml/min}$ ، وإيقافه 3-4 أيام إذا كانت تصفية الكرياتينين  $31-50\text{ml/min}$ ، وإيقافه 4 أيام إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من  $30\text{ml/min}$ .

وهذا ما يشير إليه Rimsana [36] بإيقاف الدواء 24-48 ساعة في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف مع خطورة منخفضة لحدوث التجلط.

وهذا ما يشير إليه Rimsana [36] بإيقاف الدواء لمدة 24 ساعة في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف مع خطورة عالية لحدوث التجلط أو بأخذ جرعة الدواء اليومية مع نشاط منخفض الذروة.

وهذا ما يشير إليه Vinall [37] بإيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة إذا كانت تصفية الكرياتينين أكبر من 50ml/min، وإيقافه 3-5 أيام إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 50ml/min، وفي الجراحات الكبرى فإن الإيقاف يتطلب زمن أطول.

وهذا ما يشير إليه Hsiao [27] وذلك حسب تعليمات الشركة المصنعة بإيقاف الدواء 24 ساعة في Rivaroxaban قبل الاجراءات الجراحية المحتملة النزف وإيقافه في 48 Apixaban ساعة في الجراحة ذات الخطورة المتوسطة حتى العالية لحدوث النزف. وهذا ما يشير إليه Yeoh [38] بأن يتم إيقاف المعالجة مؤقتاً 24-48 ساعة في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف.

وهذا ما يشير إليه Hanna [39] في حال خطورة قليلة لحدوث تجلط في الجراحات الممتدة بإيقاف الدواء 24-48 ساعة.

وهذا ما يشير إليه Hanna [39] في Rivaroxaban (20 ملغ مرة واحدة يومياً) في الوظيفة الكلوية الطبيعية أو قليلة الضعف (تصفية كرياتينين < 50 mL/min) أو متوسطة الضعف (30-50 mL/min) في المرضى ذوي الخطورة المنخفضة لحدوث النزف بأن تكون آخر جرعة دواء 2 يوم قبل الجراحة (تخطي 1 جرعة)، وفي المرضى عالي الخطورة بأن تكون آخر جرعة دواء 3 أيام قبل الجراحة (تخطي 2 جرعة)

وهذا ما يشير إليه Hanna [39] في Apixaban (5 ملغ مرتان يومياً) في الوظيفة الكلوية الطبيعية أو قليلة الضعف (تصفية كرياتينين < 50 mL/min) في المرضى ذوي الخطورة المنخفضة لحدوث النزف بأن تكون آخر جرعة دواء 2 يوم قبل الجراحة (تخطي 2 جرعة)، وفي المرضى عالي الخطورة بأن تكون آخر جرعة دواء 3 أيام قبل الجراحة (تخطي 4 جرعات). وأما في الوظيفة الكلوية متوسطة الضعف (تصفية كرياتينين: 50-30 mL/min) في المرضى ذوي الخطورة المنخفضة لحدوث النزف بأن تكون آخر

جرعة دواء 3 أيام قبل الجراحة (تخطي 4 جرعات)، وفي المرضى عالي الخطورة بأن تكون آخر جرعة دواء 4 أيام قبل الجراحة (تخطي 6 جرعات).

وهذا ما يشير إليه Bouloux [41] في Rivaroxaban في اجراءات الجراحة الكبرى بإيقاف الدواء 1-2 يوم في حال الوظيفة الكلوية طبيعية و3-5 أيام في حال الوظيفة الكلوية ضعيفة.

وهذا ما يشير إليه Ganda [8] بإيقاف الدواء 24 ساعة في المرضى ذوي الخطورة القليلة لحدوث نزف و48 ساعة في المرضى ذوي الخطورة المتوسطة أو العالية لحدوث النزف.

وهذا ما يشير إليه Deluke [42] بإيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة، وكقاعدة عامة فالدواء الذي يؤخذ مرتين يومياً يتم إيقافه يوم قبل الجراحة، أما الذي يؤخذ مرة يومياً يتم إيقافه يومين قبل الجراحة.

وهذا ما يشير إليه Fischer [43] في حال كانت الجراحة السنوية المخططة متوقع لها أن تؤدي لنزف هام بعد العمل الجراحي فينصح بإيقاف الدواء يوم على الأقل.

### **عدم إيقاف الدواء قبل الجراحة:**

وهذا ما يشير إليه Harris [44] بالنسبة لـ Rivaroxaban حيث أن الاستمرار به قبل الجراحة في جراحات الفم الاعتيادية لا يترافق مع حدوث نزف شديد.

وهذا ما يشير إليه Singer [29] بالنسبة لـ Apixaban في المرضى ذوي الخطورة القليلة للنزف بعدم الإيقاف وإجراء العمل السنوي بعد 12 ساعة من أخذ آخر جرعة دواء.

وهذا ما يشير إليه Scully [10] بعدم الإيقاف في الاجراءات السنوية كأخذ خزعة أو جراحة لثوية أو جراحة لبية أو زرع أسنان أو جراحة سنوية سنخية (1-3 أسنان) مع استخدام عوامل مخترة كالجفوم إذا تطلب الأمر. وإن قلع عدد صغير من الأسنان يكون مشابه بالمعالجة عند مريض لديه INR أقل من 4 مع الاخذ بالإجراءات الموضعية المرقنة للنزف.

وهذا ما يشير إليه Johnson [30] إذا كان aPPT طبيعى وامتداد الجراحة المقررة صغير.

وهذا ما يشير إليه Omlie [31] بعدم الحاجة للإيقاف في معظم الجراحات السننية السنخية.

وهذا ما يشير إليه Jeske [13] بتجنب إيقاف Rivaroxaban في المعالجات السننية الاعتيادية من دون وجود استشارة من طبيب المريض المعالج، إذ أن إيقافه يزيد من خطر حدوث سكتة دماغية والتي قد تكون مميتة في بعض الأحيان.

وهذا ما يشير إليه Little [24] بأن Rivaroxaban، Apixaban لا يشكلان مصدر قلق لحدوث نزف كبير في الإجراءات السننية الواسعة وبالتالي ينصح أطباء الأسنان بتقييد عدد الأسنان المراد قلعها في جلسة واحدة واستخدام مرقتات موضعية ومراقبة الوظيفة الكلوية.

وهذا ما يشير إليه Rimsana [36] بالاستمرار بأخذ جرعة الدواء اليومية في المرضى ذوي الخطورة المنخفضة لحدوث النزف مع خطورة منخفضة/ مرتفعة لحدوث التجلط. وهذا ما يشير إليه Rimsana [36] بأخذ جرعة الدواء اليومية مع نشاط منخفض الذروة في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف مع خطورة عالية لحدوث التجلط أو إيقاف الدواء لمدة 24 ساعة.

وهذا ما يشير إليه Greenwood [2] بأن التعامل السننى لمريض Rivaroxaban، Apixaban شبيه بالتعامل مع حالة مريض يتناول الوارفارين ولديه INR ثابت وأقل من 4 (علماً أن هؤلاء المرضى لا يحتاجون بالطبع لإجراء تحليل INR قبل الجراحة)، وأما في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف فيمكن حذف جرعة الدواء في صباح يوم الجراحة.

وهذا ما يشير إليه Ruiz [46] بأن فقط القليل من الأدلة تقترح إيقاف أو تأجيل أخذ الدواء.

وهذا ما يشير إليه Hanly [25] بأن التعامل السننى لمريض Rivaroxaban، Apixaban شبيه بالتعامل مع حالة مريض يتناول الوارفارين ولديه قراءة INR ثابتة وأقل

من 4 ، وأما في المرضى ذوي الخطورة الجزئية العالية لحدوث النزف فيمكن حذف جرعة الدواء في صباح يوم الجراحة.

وهذا ما يشير إليه Shepard [26] بأنه يكون آمن إجراء الاجراءات السنية مع الاستمرار بأخذ الدواء من دون حدوث نزف سريري هام وذلك مع اتباع اجراءات ارقاء موضعية وغسل فموية بحمض tranexamic وذلك عند قلع حتى 3 أسنان، والجراحة اللثوية وتفجير خراج، ووضع زرعة سنية.

وهذا ما يشير إليه Sadler [15] بأن المرضى الذين يحتاجون لإجراء جراحة فموية صغرى أو قلع الأسنان لن يعانون من أية مشاكل كبيرة إذا استمروا بأخذ الدواء كالمعتاد، وإن الوقت الأمثل لإجراء الجراحة يكون بعد 12 ساعة من آخر جرعة دواء.

وهذا ما يشير إليه Hsiao [27] بأنه يمكن إجراء القلع السني بأمان من دون إيقاف الدواء أو فقط بتخطي الجرعة الصباحية من الدواء، وإنه يمكن متابعة نظام المعالجة بالدواء كما هو موصوف في المرضى ذوي الاجراءات السنية ذات الخطورة القليلة حتى المتوسطة.

وهذا ما يشير إليه Mignogna [3] بأنه لا يوجد أدلة تدعم أن إيقاف الدواء بضعة ساعات قبل الجراحة يمكن أن يخفض النزف المترافق مع الاجراءات السنية وأنه لا يزيد خطورة حدوث تجلط ، وإن المؤلفون ينصحون بأنه في حال اجراء الاجراءات السنية من دون إيقاف الدواء فإنه يمكن السيطرة على النزف بإجراءات الارقاء الموضعية.

وهذا ما يشير إليه Yeoh [38] في المداخلات السنية مع استخدام اجراءات موضعية للسيطرة على النزف فإنه لا داعي لتغيير المعالجة بالنظام المتبع، وأما في المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث النزف يمكن تأجيل وقت جرعة الدواء اليومية إلى ما بعد الجراحة وأن يكون وقت المداخلة متأخر عن آخر جرعة دواء، أو ان يتم إيقاف المعالجة مؤقتاً 24-48 ساعة

وهذا ما يشير إليه Hanna [39] بالاستمرار بأخذ الدواء في حال خطورة عالية لحدوث تجلط وذلك في المداخلات السنية الغير جراحية أو في المداخلات الجراحية البسيطة. وأما في حال خطورة قليلة لحدوث تجلط وذلك في المداخلات السنية الغير جراحية أو في

المداخلات الجراحية البسيطة أو في حال خطورة عالية للتجلط في الجراحات الممتدة فينصح بأن يكون وقت الجرعة اليومية بعد المعالجة السنية أو تخطي جرعة واحدة من الدواء (24 ساعة).

وهذا ما يشير إليه Keenan [47] بعدم إيقاف الدواء وامتلاك القدرة على التحكم بالنزف موضعياً.

وهذا ما يشير إليه Bouloux [41] في Rivaroxaban في إجراءات الجراحة الصغرى (كقلع الأسنان) بعدم الحاجة لتعديل جرعة الدواء طالما يتم استخدام إجراءات موضعية للسيطرة على النزف.

وهذا ما يشير إليه Rose [17] بعدم تعديل أو تغيير نظام المعالجة المتبع للدواء. وهذا ما يشير إليه Pogrel [48] بعدم الحاجة لأي تعديل في نظام المعالجة قبل القلع السني الروتيني.

وهذا ما يشير إليه Fischer [50] بأنه لا داعي لتعديل الجرعة في Rivaroxaban للحد من زيادة خطورة النزف الفموي المحتملة.

وهذا ما يشير إليه Hupp [51] بأن استخدام مواد ارقاء موضعية مفضل على إيقاف الدواء وإن أي تعديل مقترح بنظام المعالجة للدواء في مرضى أمراض القلب والأوعية من أجل الجراحة السنية يكون بعد أخذ استشارة طبيب المريض.

وهذا ما يشير إليه Fischer [43] بأنه قد لا يحتاج أي تعديل بنظام المعالجة بالدواء للتحضير للمعالجة السنية.

وبالمقارنة مع دراسات مشابهة وفي دراسة Alsheef [54] في السعودية حول كيفية معالجة أطباء الأسنان للمرضى الذين يتناولون أدوية حديثة مضادة للتخثر أشار 2%، 2,8%، 4,2%، من أطباء الأسنان لإيقاف مؤقت للدواء، كما أشار 68,8%، 72,7%، 71,7%، من انهم غير واثقين من كيفية المعالجة وذلك لكل من Rivaroxaban، Apixaban، Dabigartan على التوالي . (بينما الجديد في دراستنا المنجزة أنها تشير إلى 12,4%، 12,9%، لبند إيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة

و57%، 58,4%، لبند من فضل عدم الإجابة، وذلك لكلاً من Dabigartan، (Apixaban /Rivaroxaban)، على التوالي).

وفي دراسة Radoi [55] في فرنسا فقد أشار 62,9% من أطباء الأسنان بعدم تغيير نظام المعالجة بالأدوية الحديثة المضادة للنزف قبل الجراحة، بينما يقوم حوالي ربع أعضاء العينة بإيقافها، و2,9% من أطباء الأسنان يقوموا بخفض الجرعة قبل الجراحة. (بينما الجديد في دراستنا المنجزة أنه قد بلغت النسبة المئوية 7%، 4,8%، لبند عدم إيقاف الدواء قبل الجراحة، و12,4%، 12,9%، لبند إيقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة، و0,6%، 0,8%، لبند إيقاف جرعة واحدة من الدواء قبل الجراحة، وذلك لكل من Dabigartan، (Apixaban /Rivaroxaban) على التوالي).

وفي دراسة Tokarek [56] في بولندا حول قلع الأسنان لمرضى يتناولون الأدوية الحديثة المضادة للتخثر (Apixaban ،Rivaroxaban ،Dabigartan)، فقد أشار 39,7% من أطباء الأسنان المختصين بالجراحة إلى قيامهم بالقلع عند هؤلاء المرضى بينما أشار 20,7% إلى قيامهم بذلك ولكن مع حذف جرعة الدواء الصباحية. بينما بلغت النسبة عند أطباء الأسنان الغير مختصين جراحياً 27,8%، 12,7%، على التوالي (بينما الجديد في دراستنا المنجزة أنه قد بلغت النسبة المئوية للمختصين في جراحة الفم والوجه والفكين 6,5%، 4,3%، لبند عدم إيقاف الدواء قبل الجراحة، و1,1%، 1,6% لبند إيقاف جرعة واحدة من الدواء قبل الجراحة، وبلغت النسبة المئوية في مجموعة أطباء الأسنان المختصون باختصاصات أخرى وعموم 7,6%، 5,2%، لبند عدم إيقاف الدواء قبل الجراحة، وذلك لكل من Dabigartan، (Apixaban /Rivaroxaban) على التوالي).

وفي دراسة Foo [57] في غرب استراليا بين أطباء الأسنان العاميين فقد أشار 67,4% إلى عدم التغيير في المعالجة بالأدوية الحديثة المضادة للنزف قبل القلع السني، بينما أشار 13,5%، 7,9%، إلى إيقاف الدواء 24 ساعة، 48 ساعة على التوالي. (بينما الجديد في دراستنا المنجزة أنه قد بلغت النسبة المئوية للمختصين باختصاصات أخرى والعامون 7,6%، 5,2%، لبند عدم إيقاف الدواء قبل الجراحة، و9,9%، 11,6%، لبند

ايقاف الدواء 1-2 يوم قبل الجراحة، وذلك لكل من Dabigartan، (Rivaroxaban/Apixaban) على التوالي.

وفي الختام استعرضنا في هذه الدراسة آراء متنوعة لمؤلفين متعددين من مراجع مختلفة لكيفية التعامل مع المرضى ذوي الأدوية الحديثة المضادة للتخثر قبل الجراحة الفموية الصغرى والسنية السنخية (كالقلع)، وقمنا أيضاً لذلك بإجراء دراسة احصائية محلية على عينة من قبل أطباء الأسنان، وقارناها مع دراسات مشابهة في بلدان متعددة، وللقارئ طبيب الأسنان أن يختار ما يناسبه.

#### الاستنتاجات والتوصيات:

أظهر البعض عدم تعمقهم بكيفية التعامل مع مرضى مضاد تجمع الصفائح Dipyridamole، ومرضى بعض الأدوية الحديثة المضادة للتخثر Dabigartan، Rivaroxaban، Apixaban قبل الجراحة الفموية الصغرى والجراحة السنية السنخية (كالقلع). نوصي بتحديث معلومات أطباء الأسنان بشكل مستمر ودوري عن طريق المؤتمرات والمطبوعات والدورات والإنترنت. كما يمكن لنقابة أطباء الأسنان ووزارة الصحة والجامعات الحكومية والخاصة أن تلعب دوراً فعالاً في هذا المجال.

المراجع:

- [1] SCULLY, C 2014- **Haematology**. In: **Scully's Medical Problems in Dentistry**. Churchill Livingstone(Elsevier), 7th ed, USA, 823
- [2] GREENWOOD, M et al.-2019 **Haematology and Patients with Bleeding Problems and Dental Practice**. In: **General Medicine and Surgery for Dental Practitioners**. Springer, 3th Ed. Switzerland, 253
- [3] MIGNOGNA, M et al. -2019 **Interface Between Oral and Systemic Disease** In: FARAH, C et al. **Contemporary Oral Medicine, A Comprehensive Approach to Clinical Practice**. Springer, 1th Ed. Switzerland, 2406
- [4] REARDON, D et al. 2018- **Review of Anticoagulants** In: SZMITA, R **Hemostasis in Dentistry**. Springer, 1th Ed. Switzerland, 204
- [5] JAY, R et al. 2018- **Cardiovascular disorders** In: GREENWOOD, M **Essentials of human disease in dentistry** Wiley Blackwell, 2th Ed. UK, 361
- [6] CHAUDHARY, V 2016- **Hemorrhage and Shock: Its Management in Oral Surgery** In: MALIK, N **Textbook of Oral and Maxillofacial Surgery**. Jaypee , 4th ed, India, 1129
- [7] SHANTI, R et al. 2012- **Management of the Anticoagulated Patient**. In: : BAGHERI, S et al. **Current Therapy In Oral and Maxillofacial Surgery**. Elsevier, 1th ed, USA, 1114.

- [8] GANDA, G 2013– **Hemostasis and Associated Bleeding Disorders** In: **Dentists guide to medical conditions, medications, & complications.** Wiley–Blackwell, 2th ed, UK, 744
- [9] HALASZYNSKI, T et al. 2018– **Preoperative Assessment and Evaluation for Maxillofacial Surgery.** In: FERNEINNI, E et al. **Perioperative Assessment of the Maxillofacial Surgery Patient.** Springer, 1th ed, Switzerland, 717
- [10] SCULLY, C 2016– **Therapeutic modalities.** In: **Scully’s Handbook of Medical Problems in Dentistry.** Elsevier, 1th Ed, USA, 469
- [11] ORRETT, O et al. 2016– **Hemorrhagic Emergencies.** In: **Medical emergencies in dental practice.** Quintessence, 1th Ed. USA, 190
- [12] RENTON, T 2018– **Procedures in Oral Surgery.** In: WILSON, N et al. **Manual of Clinical Procedures in Dentistry.** Wiley–Blackwell, 1th Ed., UK, 564
- [13] JESKE, A 2018– In: **Mosby’s Dental Drug Reference.** Elsevier, 12th ed, USA, 1534
- [14] LITTLE, J et al. 2018– **Dental Management: A Summary.** In: **Little and Falace’s dental management of medically compromised patient.** Elsevier, 9th Ed. USA, 675
- [15] SADLER, A et al. 2020– **Anticoagulants and Surgery.** In: **Dentist on the Ward 2020, an Introduction to Oral and Maxillofacial Surgery and Medicine For Core Trainees in Dentistry.** ©Andrew Sadler, 10th Ed. UK, 183

- [16] GREENWOOD, M 2012– **Examples of Specific Medical Emergency Situations.** In **Dental Emergencies.** Wiley–Blackwell, 1th ed, UK, 234
- [17] ROSE, L et al. 2015– **Implant complications associated with Systemic disorders and medications.**In: FROUM, S **Dental implant complications.** Wiley–Blackwell, 2th ed, UK, 715
- [18] COULTHARD, P et al. 2013– **Human disease and patient care.** In: **Master Dentistry, Vol 1, Oral and Maxillofacial Surgery,** Churchill Livingstone(Elsevier), 3th Ed. USA, 365.
- [19] LOCKHART, P 2013– **Outpatient Management of the Medically Compromised Patient.** In: **Oral Medicine and Medically Complex Patient.** Wiley Blackwell, 6th Ed. UK, 510
- [20] MEECHAN, J 2011– **Pharmacology and Oral Surgery.** In: MOORE, U **Principles of Oral and Maxillofacial Surgery.** Wiley–Blackwell, 6th ed, UK, 345.
- [21] HENRY, R 2016– In: **Neurological Disorders In: PATTON, L The ADA practical guide to patients with medical conditions.** Wiley Blackwell, 2th Ed. UK, 516
- [22] RUSHWORTH, B et al. 2020– **Therapeutics.** In: **Oxford Handbook of Clinical Dentistry.** Oxford Press, 7th Ed, UK, 840
- [23] CASCARINI, L et al. 2020– **Surgical principles and oral surgery, Management of the medically compromised patient.** In: **Oxford Specialist Handbooks in Surgery, Oral and Maxillofacial Surgery.** Oxford Press, 3th ed, UK, 541

- [24] LITTLE, J et al. 2018– **Cardiac Arrhythmias**. In: **Little and Falace's dental management of medically compromised patient**. Elsevier, 9th Ed. USA, 675
- [25] HANLY, J et al. 2018– **Haematology** In: GREENWOOD, M **Essentials of human disease in dentistry** Wiley Blackwell, 2th Ed. UK, 361
- [26] SHEPARD, M 2018– In: **Coagulation**. In: WRAY, D **Essential Dental Therapeutics**. Wiley Blackwell, 1th Ed. UK, 190
- [27] HSIAO, C et al. 2020– **Drug-Induced Disorders and Dental Implant Treatment** In: YUAN, Q **Dental Implant Treatment in Medically Compromised Patients**. Springer, 1th Ed. Switzerland, 253
- [28] MACPHERSON, A 2016– **Special care dentistry** In: SCULLY, **Clinical Dentistry**. Elsevier, 4th ed, USA, 696
- [29] SINGER, M 2020– **Management of Medications Taken by Medically Complex Dental Patients, Cardiovascular Diseases**. In: WEINBERG, M et al. **The Dentist's Drug and Prescription Guide**. Wiley-Blackwell, 2th ed, UK, 298
- [30] JOHNSON, B 2017– **Procoagulant, Anticoagulant, and Thrombolytic Drugs**. In: DOWD, F et al. **Pharmacology and Therapeutics for Dentistry**. Elsevier, 7th Ed, USA, 713
- [31] OMLIE, J et al. 2018– **Chronic Medications and Maxillofacial Surgery**. In: FERNEINNI, E et al. **Perioperative Assessment of the Maxillofacial Surgery Patient**. Springer, 1th ed, Switzerland, 717

- [32] MOORTHY, A et al. 2021– **Management of Medical Comorbidities in Maxillofacial Surgery** In: BONANTHAYA, K et al. **Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician.** Springer, 1th Ed. Switzerland, pp 2008
- [33] RESNIK, R et al. 2021– **Medical Evaluation of the Dental Implant Patient.** In: **Misch’s Contemporary Implant Dentistry.** Elsevier, 4th Ed. USA, 1247
- [34] RESNIK, R et al. 2018– **Medical/Medication Complications in Oral Implantology.** In: **Misch’s Avoiding Complications in Oral Implantology.** Elsevier, 1th Ed. USA, 2401
- [35] LITTLE, J et al. 2018– **Acquired Bleeding and Hypercoagulable Disorders.** In: **Little and Falace’s dental management of medically compromised patient.** Elsevier, 9th Ed. USA, 675
- [36] RIMSANA, J et al. 2018– **Perioperative Management of Patients on Anticoagulant Medications** In: SZMITA, R **Hemostasis in Dentistry.** Springer, 1th Ed. Switzerland, 204
- [37] VINALL, C 2018 **Principles of assessment.** In: PERY, M **Head, Neck and Dental Emergencies.**Oxford Press, 2th Ed. UK, 452
- [38] YEOH, S et al. -2019 **Oral Manifestations of Systemic Diseases and Their Treatments** In: FARAH, C et al. **Contemporary Oral Medicine, A Comprehensive Approach to Clinical Practice.** Springer, 1th Ed. Switzerland, 2406

- [39] HANNA, A et al. 2019– In: **Pharmacologic Management of Patients with Drug-Related Coagulopathies**. In: JESKE, A **Contemporary Dental Pharmacology**. Springer, 1th Ed. Switzerland, 123
- [40] BEIRNE, O 2015– **Anesthetic considerations for patients with bleeding disorders**. In: BOSACK, R et al. **Anesthesia Complications in the Dental Office**. Wiley-Blackwell, 1th ed, UK, 346
- [41] BOULOUX, G et al. 2014– **Oral Anticoagulation Therapy in Oral and Maxillofacial Surgery** In: BAGHERI, S **Clinical Review of Oral and Maxillofacial Surgery: A Case based approach**. Mosby- Elsevier, 2th ed, USA, 556.
- [42] DELUKE, D et al. 2016– **Dentoalveolar Surgery**. In: ABUBAKER, O **Oral and Maxillofacial secret**. Elsevier, 3th ed, USA, 538
- [43] FISCHER, D et al. 2016–**Bleeding Disorders**. In: PATTON, L **The ADA practical guide to patients with medical conditions**. Wiley Blackwell, 2th Ed. UK, 516
- [44] HARRIS, R et al. 2017– **Hematopathology and Coagulopathy/Oral Anticoagulation Therapy**. In: MIZUKAWA, M et al. **Anesthesia Considerations for the Oral and Maxillofacial Surgeon**. Quintessence Publishing, , 1th Ed, USA, 467
- [45] FREILICH, M et al. 2019– **Dental Implants**. In: FERNEINI, E **Evidence-Based Oral Surgery\_ A Clinical Guide for the General Dental Practitioner**-. Springer, 1th Ed. Switzerland, 501

- [46] RUIZ, S et al. 2019– **Medical Assessment of the Oral and Maxillofacial Surgery Patient.** In: FERNEINI, E **Evidence-Based Oral Surgery\_ A Clinical Guide for the General Dental Practitioner**-. Springer, 1th Ed. Switzerland, 501
- [47] KEENAN, A 2019– **Management of Medically Complex Patients.** In: THEILE, C et al. **Clinical Cases in Dental Hygiene.** Wiley Blackwell, 1th Ed, USA, 304
- [48] POGREL, A 2014– **Complications Associated with Dentoalveolar Surgery** In: **Essentials of Oral and Maxillofacial Surgery.** Wiley-Blackwell, 1th ed, UK, 385
- [49] BANNISTER, S 2014– **Excessive Bleeding Following an Extraction** In: GRIMES, E **Medical emergencies, essentials for the dental professional.** Pearson, 2th Ed. USA, 271
- [50] FISCHER, D et al. 2013– **Potential for Bleeding** In. **Risk assessment and oral diagnostics in clinical dentistry.** Wiley Blackwell, 1th Ed. UK, 220
- [51] HUPP, W 2016– **Cardiovascular Diseases.** In: PATTON, L **The ADA practical guide to patients with medical conditions.** Wiley Blackwell, 2th Ed. UK, 516
- [52] DI PASQUALE, L et al. 2018– **Facial Cosmetic Surgery** In: FERNEINI, E et al. **Perioperative Assessment of the Maxillofacial Surgery Patient.** Springer, 1th ed, Switzerland, 717
- [53] JACOB, R et al. 2021– **Anaesthesia for Maxillo Facial Surgery.** In: BONANTHAYA, K et al. **Oral and Maxillofacial Surgery for the Clinician.** Springer, 1th Ed. Switzerland, pp 2008

- [54] ALSHEEF, M et al. 2020 Perception of dental professionals towards management of patients using antithrombotic medications in Saudi Arabia, **J Family Med Prim Care**, 9 (8): 3898–3904
- [55] RADOI, L et al. 2019 Perioperative management of oral anticoagulated patients undergoing an oral, implant, or periodontal procedure: a survey, **Clinical Oral Investigations**, 23 (12): 4311–4323.
- [56] TOKAREK, T et al. 2020 Knowledge on the guideline recommended use of antiplatelet and anticoagulant therapy during dental extractions: a contemporary survey among Polish dentists. **Kardiol Pol**. 78 (11): 1122–1128.
- [57] FOO, M et al. 2021 Current practices of Western Australian general dentists regarding management of patients on anticoagulant therapy. **Australian Dental Journal**. 0: 1–6
- [58] ABOUD, H et al. 2018– **Syrian Drug Reference**. Medicasyria, 8th Ed. SYR, 488. (In Arabic)
- [59] ATTASI, A 2019– **The Guide to Syrian Drugs & their indications**. , 1th Ed. SYR, 333. (In Arabic)

دراسة لتعامل أطباء الأسنان مع المرضى ذوي الاضطرابات النزفية، دراسة حول Dipyridamole وبعض  
الأدوية الحديثة المضادة للتخثر Apixaban ،Rivaroxaban ،Dabigartan

---

# دراسة مقارنة بين فعالية ليزر Nd: YAG وليزر 980 Diode نانومتر في معالجة فرط الحساسية

## العاجية

الاسم : خالد عبد الناصر جمعه

طالب دكتوراه - قسم طب الفم - كلية طب الأسنان - جامعة دمشق

الأستاذ المشرف : أ.د محمود عبد الحق

### الملخص

**المقدمة:** تعتبر فرط الحساسية العاجية أحد أهم التحديات التي يواجهها أطباء الأسنان خلال الممارسة اليومية، ولم تظهر حتى الآن الطريقة التي يمكن اعتبارها المعيار الذهبي في معالجة فرط الحساسية العاجية على الرغم من وجود عدد كبير من المحاولات لإيجادها من قبل عدد لا بأس به من الباحثين حول العالم، وقد شاع مؤخراً استخدام الليزر في معالجة فرط الحساسية العاجية، حيث يبدو أن استخدام الليزر يعتبر طريقة معالجة واعدة في هذا المجال.

**الهدف:** تهدف هذه الدراسة إلى المقارنة بين فعالية كل من ليزر Nd: YAG وليزر 980 Diode نانومتر في معالجة فرط الحساسية العاجية على عينة من المرضى من المجتمع السوري.

**المواد والطرائق:** أجريت هذه الدراسة على 100 سن تعاني من فرط الحساسية العاجية، وقد تم تقسيم العينة عشوائياً إلى مجموعتين، كل مجموعة تضم 50 سن، كل مجموعة تم تقسيمها بتقنية الفم المشطور إلى فئتين تضم كل فئة 25 سن، الفئة الأولى تم تطبيق الليزر بشكل منفرد على المنطقة المستهدفة، والفئة الثانية تم تطبيق هلام فلورايد الصوديوم لمدة دقيقة واحدة وبعدها تم تطبيق الليزر بنفس اعدادات الفئة الأولى، تم تقييم الألم باستخدام مقياس الألم الرقمي NRS قبل المعالجة وبعدها مباشرة وبعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر وذلك عن طريق تطبيق تيار هوائي من محقنة كرسي المعالجة السنوية

على بعد 1 سم من المنطقة المستهدفة، تم جمع البيانات وتفرغها في ملف Excel ومن ثم تم تحليلها إحصائياً باستخدام برنامج التحليل الإحصائي SPSS.

**النتائج:** أظهرت نتائج هذه الدراسة فعالية كلا نوعي الليزر في معالجة الألم الناتج عن فرط الحساسية العاجية وتظهر متوسطات قيم الألم على مقياس الألم الرقمي تفوق ليزر Nd: YAG على ليزر Diode في مقدار انخفاض الألم بعد المعالجة وفي كافة مراحل المراقبة، ولم تظهر أي فروق ذات دلالة إحصائية بين تطبيق الليزر المنفرد والتطبيق المشترك لليزر بعد هلام فلورايد الصوديوم في متوسطات قيم الألم، على الرغم من أن التطبيق المشترك أدى إلى تخفيض الألم أكثر قليلاً من التطبيق المنفرد.

**الاستنتاجات:** يمكن بالاعتماد على نتائج هذه الدراسة تأكيد فعالية تطبيق ليزر Diode ذي الطول الموجي 980 نانومتر منفرداً وبالمشاركة مع هلام فلورايد الصوديوم، وتعتبر هذه الطريقة فعالة وسهلة التطبيق وذات كلفة اقتصادية مناسبة، على العكس من استخدام الليزر الضخم ك ليزر Nd: YAG والتي على الرغم من فعاليتها إلا أنها تعتبر ذات كلفة تشغيلية كبيرة وغير مناسبة لجميع فئات المرضى

**كلمات مفتاحية:** القنيات العاجية، فرط الحساسية العاجية، هلام فلورايد الصوديوم، ليزر Nd: YAG، ليزر 980 Diode.

## Comparative Study between the Effectiveness of Nd: YAG Laser and 980nm Diode Laser in Treating of Dentin Hypersensitivity

### Abstract

**Introduction:** Dentine hypersensitivity has been considered one of the big challenges faced by dentists during daily practice, and the gold standard treatment of dentin hypersensitivity has not yet emerged, despite the existence of a large number of attempts to find it by a huge number of researchers around the world. The use of lasers in the treatment of dentinal hypersensitivity has recently become popular, and it appears that the use of laser is a promising treatment method in this field.

**Objective:** The aim of the study is to compare the effectiveness of both the Nd:YAG laser and the 980nm diode laser in the treatment of dentinal hypersensitivity on a sample of patients from the Syrian population.

**Materials and Methods:** This study was conducted on 100 teeth suffering from dentinal hypersensitivity, and the sample was randomly divided into two groups, each group contains 50 teeth, each group was divided by the split mouth technique into two subgroups containing 25 teeth each. The first subgroup was treated by application of the laser alone towards the target area, and the second subgroup treated by application of sodium fluoride gel for one minute and then the laser was applied with the same settings as the first subgroup. The pain was evaluated using a numeric rating scale (NRS) before and immediately after treatment and after 3 months and after 6 months by applying an air stream from a dental chair syringe at a distance of 0.5 cm from the target area.

**Results:** The results of this study showed the effectiveness of both types of laser in treating pain caused by dentinal hypersensitivity. The average values of pain on the numeric rating scale (NRS) showed the superiority of the Nd: YAG laser over the 980nm Diode laser in the amount of pain reduction after treatment and at all

stages of observation. No statistical significant differences appeared between laser application alone and combined laser application after sodium fluoride gel in average pain values, although the combined technique resulted in slightly more pain reduction than the laser application alone.

**Conclusions:** Based on the results of this study, the effectiveness of applying an 980nm diode laser alone and in combination with sodium fluoride gel is confirmed. In addition, it can be considered as a simple, reliable, and cost effective treatment method when compared with the use of Nd: YAG laser, which have a large operational cost that is not suitable for all patients.

**Key words:** Dentinal tubules, Dentine hypersensitivity, Diode laser, Nd:YAG laser, Laser therapy, Sodium fluoride (NaF) gel.

## المقدمة Introduction

تعرف فرط الحساسية العاجية على أنها ألم قصير حاد ينشأ عند تعرض العاج المكشوف إلى منبه عادة ما يكون إما حرارياً أو تبريداً أو لمسياً أو حلوياً أو كيميائياً، حيث أن هذا الألم لا يمكن أن يعزى لأي من الآفات والأمراض السنية الأخرى [1]، وهي إلى الآن تشكل معاناة حقيقية يومية عند نسبة لا بأس بها من الأشخاص، وتوصف بأنها حالة مبهمة متعددة الأسباب وآلية حدوثها غير واضحة تماماً [2].

تنتج فرط الحساسية العاجية بشكل أساسي عن انكشاف العاج المغطى في التاج بالمينا وفي الجذر بالملاط على الوسط الفموي وانفتاح القنيات العاجية المكشوفة، هذا الانكشاف يحدث نتيجة عاملين رئيسيين، أولهما الانحسار اللثوي الذي ينتج عن التهابات اللثة والنسج الداعمة الناجم عن إهمال الصحة الفموية، وجراحات النسج حول السنية، وطرائق تفريش الأسنان الخاطئة والمبالغ فيها، وثانيهما زوال المينا الذي ينجم عن مجموعة متنوعة من الأسباب وأهمها الانسحال والاهتراء والتآكل الحامضي والتآكل العنقي [3] [4].

تم تفسير الام الناتج عن فرط الحساسية العاجية من خلال عدة نظريات أشهرها النظرية الهيدروديناميكية التي تعتبر الأكثر انتشاراً وتقبلاً من قبل معظم الباحثين حول العالم والتي تفترض أن حركة السوائل ضمن القنيات العاجية الناتجة عن المنبهات الخارجية تساهم في تفعيل النهايات العصبية الموجودة ضمن القنيات العاجية وبالقرب من الملثقى العاجي اللبي واحداث الشعور بالألم، وتوجد نظريات أخرى تحاول تفسير ألم فرط الحساسية العاجية كنظرية النقل التي تفترض أن الخلايا الصانعة للعاج تلعب دوراً حسيماً حيث تتأثر بالتنبيهات الخارجية وتقوم بتحرير النواقل العصبية التي تقوم بتفعيل النهايات العصبية المجاورة واحداث الشعور بالألم، والنظرية العصبية التي تفترض أن المنبهات الخارجية المختلفة تساهم في تفعيل النهايات العصبية الموجودة ضمن القنيات العاجية [5] [6].

شكلت فرط الحساسية العاجية تحدياً كبيراً لأطباء الأسنان، وقد أجريت دراسات عديدة ومنتوعة لمحاولة إيجاد المعالجة المثالية التي تخلص المرضى من آلامها، وقد اقترحت

العديد من طرق المعالجة، كاستخدام معاجين الأسنان الحاوية على بعض المواد التي أثبتت فعاليتها في إغلاق القنابات العاجية وتخفيف الألم كالفلورايد بتركيز عالية، وأملاح البوتاسيوم وأملاح السترونتيوم، وتم تطبيق مميزات التحسس بمختلف أنواعها كفرنيشات الفلورايد والأوكسالات ومزيل التحسس GLUMA وغيرها الكثير [7] [8] [9] [10].

بدأ استخدام الليزر الطبي في طب الأسنان في بداية ستينيات القرن العشرين، وتم استخدام أول ليزر في طب الأسنان لإزالة النخر السنّي في منتصف الستينيات [11]، وقد بدأ استخدام الليزر في معالجة فرط الحساسية العاجية منذ منتصف ثمانينيات القرن الماضي، وبالمقارنة مع الطرق الأخرى في معالجة أعراض فرط الحساسية العاجية وُجد أن استخدام الليزر يعتبر طريقة سهلة التطبيق وآمنة وجديرة بالثقة بالإضافة إلى أنها ذات تأثير سريع [12]

في البداية استخدمت الليزر عالية الطاقة في معالجة فرط الحساسية العاجية كليزر Co2 وليزر Er: YAG وليزر Nd: YAG وقد أعطت نتائج جيدة في هذا المجال، ومع التطور الكبير والمتسارع في صناعة أجهزة الليزر فقد دخلت أجهزة ليزر أنصاف النواقل Diodes في مجال معالجة فرط الحساسية العاجية بالإضافة إلى غيرها من مجالات المعالجة الأسنان بالليزر، وتؤكد العديد من الدراسات والمراجعات المنهجية قدرة هذه الليزر على تخفيف الام فرط الحساسية العاجية بشكل فعال، وتهدف هذه الدراسة إلى مقارنة فعالية ليزر 980 Diode نانومتر مع فعالية ليزر Nd: YAG في معالجة فرط الحساسية العاجية.

#### هدف البحث Aim of the study

يهدف هذا البحث إلى مقارنة فعالية كل من ليزر ال 980 Diode نانومتر وال Nd: YAG سواء منفرداً او بالتطبيق المشترك مع هلام فلورايد الصوديوم في معالجة فرط الحساسية العاجية لدى عينة من المجتمع السوري

## مواد وطرائق البحث Materials and Methods

### عينة الدراسة Study Sample

تم تحديد حجم عينة البحث ب 100 سن تعاني من فرط الحساسية العاجية بالاستعانة بالدراسات السابقة المشابهة لهذا البحث، حيث بلغ عدد المرضى المشمولين في الدراسة 7 مرضى (3 إناث و 4 ذكور)، وقد اختير المرضى من المرضى المراجعين لقسم طب الفم في كلية طب الأسنان بجامعة دمشق في الفترة الممتدة من 1 / 6 / 2020 وحتى 31 / 12 / 2021.

### معايير القبول في الدراسة Admission criteria from the study

- المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 18 سنة.
- أن يتمتع المريض بصحة عامة جيدة وخالياً من الأمراض العامة والمزمنة.
- موافقة المريض الخطية على الدخول في البحث وفقاً لشروط البحث، والتعهد بالمتابعة لفترة 9 أشهر بعد المعالجة.
- المرضى الذين يعانون من فرط الحساسية العاجية، حيث تكون شدة الألم 30 أو أكثر على مقياس الألم الرقمي NRS.
- أن يكون لدى المريض سن واحد على الأقل في كل جهة من الفك العلوي أو السفلي مصاباً بفرط الحساسية العاجية.
- منطقة فرط الحساسية العاجية هي السطوح الدهليزية أو اللسانية للقواطع والأنياب والضواحك العلوية والسفلية.

### معايير الاستبعاد من الدراسة Exclusion criteria from the study

- المرضى الخاضعين لمعالجة حول سنية حديثة او خلال فترة نقل عن شهر واحد.
- المرضى الخاضعين للجراحة حول السنية حديثاً أو خلال فترة نقل عن ثلاثة أشهر.
- المرضى الذين يتناولون الأدوية المضادة للالتهاب، والأدوية المسكنة، والأدوية المهدئة.

- المرضى الذين يستخدمون معاجين أسنان لمعالجة فرط الحساسية العاجية منذ فترة تقل عن شهر.
- الأسنان التي تعاني من عيوب خلقية في الميناء أو العاج.
- الأسنان المنخورة أو المكسورة أو المتصدعة.
- الأسنان المعالجة ترميمياً (حشوات تجميلية - حشوات الأملغم).
- الأسنان التي خضعت حديثاً للتبييض بنوعيه (في العيادة أو في المنزل).
- الأسنان المتوجة أو المستخدمة كدعامات.
- الأسنان التي تبدي أعراضاً لبية.

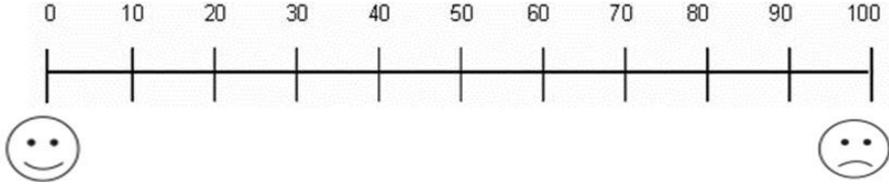
تم تسجيل كافة المعلومات المتعلقة بكل مريض في استمارة خاصة، وتم شرح طريقة إجراء البحث لكل مريض بالتفصيل، وطلب منه الموافقة خطياً على الدخول في البحث، وقد تم التأكيد على ضرورة الاهتمام بإجراءات الصحة الفموية، وتفريش الأسنان يومياً (مرتين على الأقل) بفرشاة أسنان متوسطة القساوة، وتم التأكيد على جميع المرضى المشاركين بالبحث بعدم استخدام أية معاجين خاصة بمعالجة فرط الحساسية العاجية، أو معاجين تبييض الأسنان أثناء خضوعهم للعلاج وخلال فترة المتابعة.

### تقييم الألم Pain Assessment

بعد فحص المريض واستبعاد الأسنان التي لا تتوافق مع معايير القبول، تم تقييم الألم في الأسنان التي تعاني من فرط الحساسية العاجية باستخدام التحريض بالتجفيف (التبخير)، وذلك عن طريق تطبيق تيار هوائي مستمر لمدة 3 ثواني من محقنة الهواء في كرسي المعالجة السنية، بشكل مباشر على سطح السن الذي يعاني من فرط الحساسية العاجية وعلى بعد حوالي (0.5 - 1) سم.

تم استخدام مقياس الألم الرقمي (NRS)، حيث تم الشرح للمريض بضرورة إعطاء قيمة رقمية للألم الذي يشعر به وفق المقياس المبين أمامه، بحيث يدل الرقم 0 على عدم وجود ألم أبداً، ويدل الرقم 100 على وجود ألم شديد جداً وغير محتمل، ويتراوح الألم

الخفيف بين 1 و 30، والألم المتوسط يكون أكبر تماماً من 30 وحتى 60، والألم الشديد يكون أكبر تماماً من 60.



الشكل (1) مقياس الألم الرقمي

تم تقييم الألم لكل سن من الأسنان المشمولة بالدراسة بشكل منفصل، حيث تم عزل السن المستهدف بواسطة أصابع الباحث على الأسنان المجاورة له. وقد تم تقييم الألم قبل المعالجة مباشرة وبعدها مباشرة، كما أُعيد تقييم الألم في كل مرحلة من مراحل المتابعة (بعد 3 أشهر - بعد 6 أشهر).

#### أدوات الدراسة

- أدوات الحماية الشخصية (كفوف - كمامة - نظارات واقية للحماية من أشعة الليزر حسب نوع الليزر المستخدم لكل من الباحث والمريض والمساعد).
- أدوات فحص المريض (مرآة - مسبر - ملقط).
- لفافات عزل قطنية.
- لوح مزج زجاجي.
- هلام فلورايد الصوديوم بتركيز.
- فرشاة تطبيق هلام فلورايد الصوديوم.

#### مجموعات الدراسة Study Groups

تم تقسيم الأسنان المشمولة بالدراسة عشوائياً إلى مجموعتين رئيسيتين، تم معالجتها باستخدام نوعين مختلفين من الليزر.

تم تقسيم كل مجموعة من مجموعتي الدراسة بتقنية الفم المشطور إلى فئتين، الفئة الأولى تم تطبيق شعاع الليزر منفرداً على سطح السن الذي يعاني من فرط الحساسية العاجية،

والفئة الثانية تم تطبيق هلام فلورايد الصوديوم على سطح السن الذي يعاني من فرط الحساسية العاجية لمدة دقيقة واحدة، وبعدها تم إزالة الزوائد، ومن ثم تم تطبيق شعاع الليزر بنفس الإعدادات التي تم تطبيقها على أسنان الفئة الأولى.

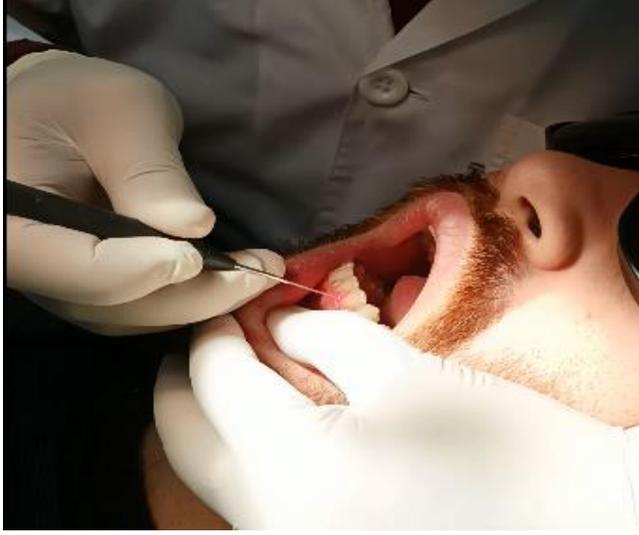
### المجموعة الأولى

عدد أسنانها 50 سن، تم معالجتها باستخدام ليزر Nd:YAG 1064 نانومتر، الموجود في وحدة أبحاث الليزر بكلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

تم تقسيم هذه المجموعة إلى فئتين بتقنية الفم المشطور

**الفئة الأولى:** ضمت 25 سناً يعاني من فرط الحساسية العاجية، حيث تم عزل الأسنان بلقافة قطنية وتجفيف منطقة فرط الحساسية العاجية بواسطة كرية قطنية صغيرة، ثم تم معالجتها عن طريق تطبيق شعاع ليزر Nd:YAG منفرداً بنظام نبضي بطاقة 1 واط وتردد 10 هرتز ولمدة 20 ثانية، بشكل عموي على سطح السن وعلى بعد 3 مللي متر بواسطة ليف ضوئي بقطر 320 ميكرومتر، بحيث تم مسح (scan) كامل منطقة فرط الحساسية العاجية، وتكرر التطبيق 4 مرات بفواصل زمني 20 ثانية بين كل تطبيقين، حيث بلغ الزمن الكلي للتطبيق 80 ثانية.

**الفئة الثانية:** ضمت 25 سناً يعاني من فرط الحساسية العاجية، حيث تم عزل الأسنان بلقافة قطنية وتجفيف منطقة فرط الحساسية العاجية بواسطة كرية قطنية صغيرة، ثم تم معالجتها بتطبيق هلام فلور الصوديوم على منطقة فرط الحساسية السنية بواسطة فرشاة صغيرة، وترك لمدة 1 دقيقة، ثم أُزيلت الزوائد بمسحها بواسطة كرية قطنية صغيرة، وبعدها تم تطبيق الليزر بنفس الإعدادات السابقة.



الشكل (1) طريقة تطبيق ليزر Nd:YAG على السطح الدهليزي لأحد الأسنان

#### المجموعة الثانية

عدد أسنانها 50 سن، تم معالجتها باستخدام ليزر Diode 980 نانومتر، الموجود في عيادة المعالجة بالليزر في قسم طب الفم بكلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

تم تقسيم هذه المجموعة الثانية إلى فئتين بتقنية الفم المشطور

**الفئة الأولى:** ضمت 25 سنّاً يعاني من فرط الحساسية العاجية، حيث تم عزل الأسنان بلفافة قطنية وتجفيف منطقة قرط الحساسية العاجية بواسطة كرية قطنية صغيرة، ثم تم معالجتها عن طريق تطبيق شعاع ليزر Diode 980 نانومتر منفرداً بنظام نبضي بتردد 10 هيرتز و طاقة 2 واط ولمدة 20 ثانية، بشكل عموي على سطح السن وعلى بعد 2 مللي متر بواسطة ليف ضوئي بقطر 320 ميكرومتر، بحيث تم مسح (scan) كامل منطقة فرط الحساسية العاجية، وتكرر التطبيق 4 مرات بفواصل زمني 20 ثانية بين كل تطبيقين، حيث بلغ الزمن الكلي للتطبيق 80 ثانية.

**الفئة الثانية:** ضمت 25 سنّاً يعاني من فرط الحساسية العاجية، حيث تم عزل الأسنان بلفافة قطنية وتجفيف منطقة قرط الحساسية العاجية بواسطة كرية قطنية صغيرة، ثم تم معالجتها بتطبيق هلام فلور الصوديوم على منطقة فرط الحساسية السنية بواسطة فرشاة

صغيرة، وتُترك لمدة 1 دقيقة، ثم أُزيلت الزوائد بمسحها بواسطة كرية قطنية صغيرة، وبعدها تم تطبيق الليزر بنفس الإعدادات السابقة.



الشكل (2) طريقة تطبيق ليزر 980 Diode نانومتر على السطح الدهليزي لأحد الأسنان

#### الدراسة الإحصائية Statistical study

تم تجميع البيانات ونفريغها في ملف Excel وتم تحليلها إحصائياً باستخدام برنامج SPSS الإصدار 21، وقد استخدم اختبار T للعينات المستقلة لدراسة تأثير نوع الليزر المستخدم على مقدار انخفاض درجات الألم.

## النتائج والمناقشة Results and discussion

كان مقدار انخفاض درجات الألم بعد العمل مباشرة في المجموعة التي لم يتم فيها تطبيق فلوريد الصوديوم مع ليزر 980 Diode نانومتر ( $6 \pm 26.3$ ) ومع ليزر Nd: YAG ( $6.5 \pm 29.5$ ) دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائياً بين المجموعتين ( $p = 0.084$ ). وفي المجموعة التي تم فيها تطبيق فلوريد الصوديوم بلغ مقدار انخفاض درجات الألم مع ليزر 980 Diode نانومتر ( $6.8 \pm 31.1$ ) ومع ليزر Nd: YAG ( $6.1 \pm 30.9$ ) دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائياً بين المجموعتين ( $p = 0.897$ ).

بينما كان مقدار انخفاض درجات الألم بعد 3 أشهر في المجموعة التي لم يتم فيها تطبيق فلوريد الصوديوم مع ليزر 980 Diode نانومتر ( $5.5 \pm 28$ ) ومع ليزر Nd: YAG ( $6.9 \pm 28.1$ ) دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائياً بين المجموعتين ( $p = 0.955$ ). وفي المجموعة التي تم فيها تطبيق فلوريد الصوديوم بلغ مقدار انخفاض درجات الألم مع ليزر 980 Diode نانومتر ( $6.9 \pm 30.8$ ) ومع ليزر Nd: YAG ( $7.4 \pm 29.7$ ) دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائياً بين المجموعتين ( $p = 0.590$ ).

وبعد 6 أشهر كان مقدار انخفاض درجات الألم في المجموعة التي لم يتم فيها تطبيق فلوريد الصوديوم مع ليزر 980 Diode نانومتر ( $5.5 \pm 28$ ) ومع ليزر Nd: YAG ( $7 \pm 26$ ) دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائياً بين المجموعتين ( $p = 0.298$ ). وفي المجموعة التي تم فيها تطبيق فلوريد الصوديوم بلغ مقدار انخفاض درجات الألم مع ليزر 980 Diode نانومتر ( $7.4 \pm 30.3$ ) ومع ليزر Nd: YAG ( $6.9 \pm 31.2$ ) دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائياً بين المجموعتين ( $p = 0.664$ ).

الجدول (1) دراسة الاختلاف في مقدار انخفاض درجات الألم بين نوعي الليزر المستخدمين خلال فترات المراقبة

p	متوسط الفرق	ND:YAG*	980*	تطبيق الفلور	فترة المتابعة
0.084	-3.2	6.5 ± 29.5	6 ± 26.3	لا	بعد
0.897	0.2	6.1 ± 30.9	6.8 ± 31.1	نعم	مباشرة
0.955	-0.1	6.9 ± 28.1	5.5 ± 28	لا	بعد 3
0.590	1.2	7.4 ± 29.7	6.9 ± 30.8	نعم	أشهر
0.298	2	7 ± 26	5.5 ± 28	لا	بعد 6
0.664	-0.9	6.9 ± 31.2	7.4 ± 30.3	نعم	أشهر

\* المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري لانخفاض درجات الألم

تم في هذه الدراسة تطبيق التحريض بالتبخير بواسطة محقنة هواء كرسي المعالجة السنية كمعرض خارجي لتقييم الألم قبل المعالجة وبعدها وخلال فترة المراقبة، كما تم تطبيق تقنية الفم المشطور في تصميم الدراسة وهذا يتوافق مع المراجعة المنهجية التي قام بها Marto وزملاؤه والتي خلصت إلى توصيات مفادها أنه يجب استخدام المعرض التبخيري كمعرض خارجي كونه يعتبر أفضل معرض خارجي يمكن من خلاله تقييم الألم، وأنه يجب استخدام تقنية الفم المشطور ما أمكن ذلك كونها تمكن الباحث من اختبار طريقتي معالجة لدى نفس المريض [13].

أثبتت نتائج هذه الدراسة فعالية ليزر 980 Diode نانومتر في تخفيض الم فرط الحساسية العاجية بشكل مباشر بعد تطبيق الليزر واستمرت فعالية هذا الليزر خلال فترات المراقبة حتى 6 أشهر، وهذه النتائج تتوافق مع دراسة Gojkov-Vukelic وزملاؤه التي تم فيها تطبيق ليزر 980 Diode نانومتر بطاقة خرج 2 واط بنظام مستمر لمدة

60 ثانية، وتكرر التطبيق بعد أسبوع وبعد 14 يوم من التطبيق الأولي للحالات التي لم ينخفض فيها الألم بعد التطبيق الأولي [14].

وتتوافق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة Liu وزملاؤه والتي أظهرت أن تطبيق ليزر 980 Diode نانومتر بطاقة خرج 2 واط ساهم بختم القنويات العاجية دون إحداث تغييرات كبيرة على نسيج العاج، وهذا الختم يؤدي إلى تقليل التواصل بين اللب والوسط الفموي عبر القنويات العاجية مما يساهم في إنقاص الألم الناتج عن فرط الحساسية العاجية [15].

وقد أظهرت هذه الدراسة فعالية ليزر Nd: YAG في معالجة الألم الناتج عن فرط الحساسية العاجية، وهي بذلك تضاف إلى العديد من الدراسات التي أثبتت فعاليته في ختم القنويات العاجية وإحداث تغييرات على النهايات العصبية الموجودة في اللب مما يساهم في كبح النقل العصبي عبر الألياف العصبية وتقليل الإحساس بالألم [16] [17]. أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين ليزر Diode 980 نانومتر وليزر Nd: YAG في مقدار انخفاض درجات الألم وهذا يخالف معظم الدراسات السابقة التي أظهرت تفوق ليزر Nd: YAG على غيره من ليزرات أنصاف النواقل Diodes في مقدار تخفيض الألم [18]، ويمكن تفسير هذه النتيجة بكون طاقة خرج ليزر 980 Diode نانومتر المستخدمة في هذه الدراسة هي ضعف طاقة خرج ليزر Nd: YAG، ويكون جهاز ليزر Nd: YAG قديماً جداً بالمقارنة مع جهاز ليزر Diode الحديث حيث من الممكن حدوث انخفاض في فعالية جهاز الليزر مع طول وقت الاستخدام.

## الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and Recommendations

بعد إجراء هذه الدراسة نستنتج:

1. ليزر 980 Diode نانومتر فعال في معالجة فرط الحساسية العاجية.
2. التطبيق المشترك لهلام فلورايد الصوديوم مع ليزر 980 Diode نانومتر يعتبر طريقة فعالة وسهلة التطبيق، وذات كلفة مناسبة لمعالجة فرط الحساسية العاجية.

وبعد إجراء هذه الدراسة نوصي بما يلي:

1. نوصي باستخدام إعدادات الليزر التي تم استخدامها في هذه الدراسة كطريقة فعالة في معالجة فرط الحساسية العاجية
2. نوصي باستخدام الطريقة المشتركة (التطبيق المشترك لهلام فلورايد الصوديوم والليزر) كطريقة فعالة في معالجة فرط الحساسية العاجية
3. نوصي بإجراء دراسات جديدة لاختبار إعدادات ليزر جديدة مختلفة عن إعدادات هذه الدراسة.
4. نوصي بإجراء دراسات جديدة يتم متابعة المرضى فيها لفترات أطول من 6 أشهر.

## المراجع References

1. Mahdian, M., et al., Laser therapy for dentinal hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021. 7: p. CD009434.
2. West, N., J. Seong, and M. Davies, Dentine hypersensitivity. *Monogr Oral Sci*, 2014. 25: p. 108-22.
3. West, N.X., et al., Dentin hypersensitivity: pain mechanisms and aetiology of exposed cervical dentin. *Clin Oral Investig*, 2013. 17 Suppl 1: p. S9-19.
4. Alcantara, P.M., et al., Associated factors to cervical dentin hypersensitivity in adults: a transversal study. *BMC Oral Health*, 2018. 18(1): p. 155.
5. Aminoshariae, A. and J.C. Kulild, Current Concepts of Dentinal Hypersensitivity. *J Endod*, 2021. 47(11): p. 1696-1702.
6. Longridge, N.N. and C.C. Youngson, Dental Pain: Dentine Sensitivity, Hypersensitivity and Cracked Tooth Syndrome . *Prim Dent J*, 2019. 8(1): p. 44-51.
7. Clark, D. and L. Levin, Non-surgical management of tooth hypersensitivity. *Int Dent J*, 2016. 66(5): p. 249-56.
8. Hall, C., et al., Efficacy of a 3% potassium nitrate mouthrinse for the relief of dentinal hypersensitivity: An 8-week randomized controlled study. *J Am Dent Assoc*, 2019. 150(3): p. 204-212.
9. Jain, A., et al., Effectiveness of fluoride varnish, diode laser, and their combination in treatment of dentin hypersensitivity: A randomized split-mouth clinical trial. *J Indian Soc Periodontol*, 2020. 24(4): p. 369-374.
10. Patil, S.A., B.D. Naik, and R. Suma, Evaluation of three different agents for in-office treatment of dentinal hypersensitivity: a controlled clinical study. *Indian J Dent Res*, 2015. 26(1): p. 3.42-8
11. Varma, S.R., et al., Applications of Lasers in Refractory Periodontitis: A Narrative Review. *J Int Soc Prev Community Dent*, 2020. 10(4): p. 384-393.

- .12 Hu, M.L., et al., Effect of Lasers on Dentine Hypersensitivity: Evidence From a Meta-analysis. J Evid Based Dent Pract, 2019. 19(2): p. 115-130.
- .13 Marto, C.M., et al., Evaluation of the efficacy of dentin hypersensitivity treatments-A systematic review and follow-up analysis. J Oral Rehabil, 2019. 46(10): p. 952-990.
- .14 Gojkov-Vukelic, M., et al., Application of Diode Laser in the Treatment of Dentine Hypersensitivity. Med Arch, 2016. 70(6): p. 466-469.
- .15 Liu, Y., et al., In Vitro Study of Dentin Hypersensitivity Treated by 980-nm Diode Laser. J Lasers Med Sci, 2013. 4(3): p. 111-9.
- .16 Myers, T.D. and J.D. McDaniel, The pulsed Nd:YAG dental laser: review of clinical applications. J Calif Dent Assoc, 1991. 19(11): p. 25-30.
- .17 Lopes, A.O. and A.C. Aranha, Comparative evaluation of the effects of Nd:YAG laser and a desensitizer agent on the treatment of dentin hypersensitivity: a clinical study. Photomed Laser Surg, 2013. 31(3): p. 132-8.
- .18 Tabatabaei, M.H., et al., Efficacy Comparison of Nd:YAG laser, diode laser and dentine bonding agent in dentine hypersensitivity reduction: a clinical trial. Laser Ther, 2018. 27(4): p. 265-270.

# تطوير طريقة HPLC لمراقبة جودة البيزوبرولول ومستحضراتها الصيدلانية المسوقة محلياً ومقارنتها مع المستحضر الأصلي

طالبة الماجستير دعاء الحسين

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة البعث

الدكتور المشرف: أ.م. د يوسف الأحمد

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة البعث

الدكتور المساعد: د شعيب الاحمد

قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - الجامعة

الوطنية الخاصة

## الملخص

تم في هذا البحث تطوير طريقة كروماتوغرافيا سائلة عالية الأداء بتقنية الزوج الشاردي والتحقق من صلاحيتها لتحليل البيزوبرولول كميًا في موادها الأولية ومستحضراتها الصيدلانية، حيث تم استخدام كاشف الزوج الشاردي لأول مرة لهذا الغرض. تم إجراء التحليل الكروماتوغرافي للمادة الأولية باستخدام الشروط الكروماتوغرافية التالية: أسيتونتريل: ماء بنسبة 50:50 يحتوي على ملح صودي الهيتان سلفونيك بتركيز 0.001M كطور متحرك، وعمود كروماتوغرافي Inertsil ODS-3 5µm 4.6 X 250 mm، وكان طول الموجة المستخدم هو 223nm، مع معدل التدفق 1.5 مل/د، أعطت الطريقة المطورة زمن الاحتباس قصير تحت هذه الشروط 3.5 د الأمر الذي يسمح بتحليل عدد أكبر من العينات

تطوير طريقة HPLC لمراقبة جودة البيزوبرولول ومستحضراتها الصيدلانية المسوقة محلياً ومقارنتها مع المستحضر الأصلي

ضمن زمن قصير نسبياً. قيمت صلاحية الطريقة اعتماداً على مقاييس الخطية والصحة والدقة والنوعية وفقاً لمحددات مؤتمر التوافق الدولي ICH. تم التحليل في مجال الخطية 0.02 - 0.06 ملغ/مل وكان متوسط قيم الاستردادية ضمن المجال المقبول (98-102%)، قيمت الدقة من حيث RSD% وكانت ضمن المجال المقبول (أقل من 2%). تم إثبات النوعية بحقن مستحضرات دوائية تحتوي على المادة الدوائية وسواغاتهما. وكانت هذه الطريقة حساسة حيث حققت قيم حد الكم 0.004 ملغ/مل وحد الكشف 0.001 ملغ/مل.

تم تطبيق الطريقة المطورة من أجل التحديد الكمي للبيزوبرولول في الأشكال الصيدلانية المصنعة محلياً وفي المستحضر الأصلي حيث بلغت نسبة المادة الفعالة للمستحضرات المحلية 87 %، 90.77 % و 92 %، للشركات A، B و C بالترتيب. في حين بلغت نسبة المادة الفعالة للمستحضر الأصلي 94 %. يمكن اعتبار الطريقة على أنها قيمة وموثوقة وعملية للتطبيق الروتيني لمقاييس البيزوبرولول في مختبرات مراقبة الجودة.

الكلمات المفتاحية: تطوير طريقة تحليلية، مراقبة الجودة، بيزوبرولول، HPLC ،  
مصدوقية.

## Development of an HPLC method for quality control of bisoprolol and its locally marketed pharmaceuticals and comparing them with the original product

### Abstract:

Developing simple, rapid and accurate ion-pair reversed phase high performance liquid chromatographic method for the determination of bisoprolol in pure and tablet forms.

The chromatographic conditions, Acetonitrile: water in a ratio of 50:50 containing sodium heptane sulfonic salt 0.001M, as mobile phase. Inertsil ODS-3 5 $\mu$ m chromatographic column 4.6 X 250 mm is used as stationary phase. The detection wavelength was 223 nm, the flow rate was 1.5 ml/min, and the retention time of bisoprolol was 3.5 min, which allows analysis of a larger number of samples within a relatively short time. The method was sensitive, the limit of quantification was 0.004 mg/ml and limit of

detection was 0.001 mg/ml. The method showed linearity over the concentration range of 0.02–0.06 mg/ml. Accuracy with mean recovery values between 98–102%, precision with relative standard deviations of the calculated concentrations were less than 2%. Validation of the method was carried out according to the guidelines of the International conference on Harmonization (ICH).

The method was applied to assay bisoprolol in the locally pharmaceutical forms and the original product, the mean percentage recoveries were found to be 87%, 90.77% and 92% for A, B and C, respectively, 94% for the original product.

**Key words: analytical method development, quality control, bisoprolol, HPLC, Validation.**

## 1. المقدمة

شهدت الصناعات الدوائية السورية تطوراً كبيراً خلال السنوات الأخيرة وياتت تغطي معظم الزمر الدوائية المرخصة من قبل منظمة الغذاء والدواء (FDA (Food and Drug Administration)، حيث يتعلق تطور الصناعات الدوائية بشكل كبير بمختبرات الرقابة الدوائية وذلك لدورها الهام في مراقبة الأدوية والتحقق من فعاليتها و جودتها قبل طرحها في الأسواق بهدف ضمان فعاليتها العلاجية [1]. ولمواكبة هذا التطور تم التوجه لحل المشاكل التي قد تظهر في مختبرات الرقابة الدوائية، كوجود طرائق مرجعية مكلفة وتحتاج لوقت طويل لإجرائها، أو طرائق ذات إجراءات تحليلية معقدة تؤثر سلباً على سرعة الإنتاج.

ونظراً لكون المادة الدوائية البيزوبرولول من زمرة حاصرات بيتا، توجد بتركيز علاجية منخفضة جداً، وذات انتشار واسع في السوق المحلي وتنتج من قبل العديد من الشركات الدوائية ويتم وصفها على نطاق واسع لعلاج العديد من الحالات المرضية، كارتفاع ضغط الدم الشرياني، الذبحة الصدرية، الفشل القلبي الاحتقاني و التسرع البطيني [2]، لذلك تم التوجه في هذا البحث لتحليل هذه المادة الدوائية بمستحضراتها المحلية ومقارنتها مع مستحضرها الأصلي، وذلك باستخدام كروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء بالاعتماد على تقنية الزوج الشاردي. حيث تعتبر الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء من أهم الطرائق التحليلية المتبعة في التحليل الكمي والكيفي للمواد الدوائية، ويمكن بواسطة هذه الطريقة الكشف عن التراكيز المنخفضة جداً في المستحضرات [3].

• الدراسات السابقة:

تمت مقايسة البيزوبرولول باستخدام طريقة دستورية HPLC، باستخدام الشروط الكروماتوغرافية التالية: أسيتونتريل + ماء (7:13) + حمض هيبثافلوبيتريك دي إينيل امين + حمض الفورميك كطور متحرك، وعمود كروماتوغرافي L7 4.6mmx12.5cm ، وكان طول الموجة الذي تم عنده الكشف هو 273 nm، وكان معدل التدفق 1 مل/د، كان زمن الاحتباس طويلاً نسبياً 7 د [4]. وأيضاً تمت مقايسة البيزوبرولول باستخدام طرائق كروماتوغرافية بعد التحقق من صلاحيتها [5][6][7][8][9]، وطرائق طيفية [10][11][12][13][14]. تقنية الزوج الشاردي هي تقنية جديدة تم استخدامها لأول مرة في تحليل البيزوبرولول في موادها الأولية ومستحضراتها الصيدلانية في هذا البحث، تستخدم لفصل المركبات المتشردة من خلال ارتباطها مع كاشف الزوج الشاردي المضاف الى الطور المتحرك الذي يرتبط معها ويشكل الزوج الشاردي، ويؤدي هذا الارتباط الى التقليل من قطبيتها والحصول على قمم حادة وفصل جيد. يتألف كاشف الزوج الشاردي من جزء غير قطبي كاره للماء وجزء محب للماء ذو شحنة معاكسة لشحنة المادة الدوائية المراد تحليلها [15][16][17][18].

## 2. الهدف

تهدف الدراسة الى تطوير طريقة تحليلية لمقايسة البيزوبرولول في موادها الأولية، والتحقق من صلاحيتها ومن ثم تطبيقها على مستحضراتها الصيدلانية المحلية والمستحضر العالمي.

## 3. المواد والأجهزة والطرق:

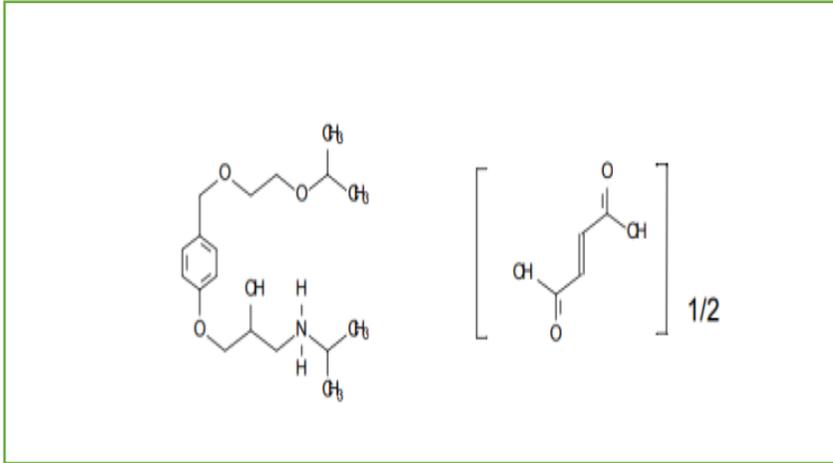
### 1.3. المواد

- تمّ جمع عينات من المستحضرات الصيدلانية للبيزوبرولول لعدة شركات من السوق المحليّة (جميعها تحتوي على 2.5 ملغ من المادة الفعالة)، بالإضافة إلى المستحضر الصيدلاني الأصلي (Concor cor® 2.5 ملغ). تمّ ترميز العينات إلى أربعة رموز حسب الشركات وفقاً للجدول 1:

### جدول 1 يوضح رموز العينات.

الشركة	رمز العينة	الشكل الصيدلاني
المحلية 1	A	مضغوطات
المحلية 2	B	مضغوطات
المحلية 3	C	مضغوطات
الأصلية	D	مضغوطات

- المادة العيارية (بيزوبرولول فومارات) تمّ تأمينها من مختبرات ميديكو للصناعات الدوائية. يوضّح الشكل 1 البنية الكيميائية للمركب، حيث كانت نقاوة هذه المادة 99.7%.



الشكل (1) البنية الكيميائية للبيزوبرولول فومات.

- أسيتونتريل معد للاستخدام في الكروماتوغرافيا السائلة إنتاج شركة MERK الألمانية.
- ماء ثنائي التقطير منزوع الشوارد خاص ل HPLC.
- الملح الصودي لحمض هبتان سلفونيك إنتاج شركة LOBA CHEMIE، نقاوته 99 %.

### 2.3. الأجهزة والأدوات

- جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء
- HPLC Prominence-I LC-2030C 3D إنتاج شركة SHIMADZU.
- جهاز UV-180 إنتاج شركة SHIMADZU.

- عمود فصل كروماتوغرافي Inertsil ODS-3 5µm 4.6 X 250 mm
- جهاز الأمواج فوق صوتية JENEK / PS-80 A.
- مرشح وفلاتر خاصة بالـ HPLC ذوات الأبعاد 0.45 µm
- ميزان تحليلي من شركة ألمانية SARTOURIS.
- دوارق ومصاصات حجمية عيارية بسعات مختلفة.

❖ مكان العمل: مختبرات ميديكو للصناعات الدوائية.

### 3.3. الطرائق

#### 1.3.3. تحضير المحاليل:

##### 1.1.3.3. تحضير المحلول العياري من المادة الدوائية:

حضر محلول عياري بتركيز (0.05 ملغ/مل)، وذلك بوزن ما يعادل 25 ملغ من بيزوبرولول فومارات، وحل بالطور المتحرك ضمن دورق سعة 50 مل ومدد حتى العلام وتم وضعها في جهاز الأمواج فوق صوتية لمدة 15 د حتى تمام الانحلال، ثم نقل 5 مل من المحلول السابق الى دورق سعة 50 مل وأكمل الحجم بالطور المتحرك حتى العلام.

##### 2.1.3.3. تحضير محاليل المستحضرات الدوائية:

حُضِرَت محاليل المُستحضرات الدوائية بتركيز (0.05 ملغ/مل)، ثم وزن 20 مضغوطة وحسب الوزن الوسطي، ثم سحقته حتى النعومة بواسطة هاون من البورسلان، وبعد المزج بشكل جيد أخذ ما يعادل وزن مضغوطة واحدة وحل بكمية من الطور المتحرك 50 مل ووضعه في جهاز الأمواج فوق صوتية لمدة 15 د لضمان كامل انحلال المادة الدوائية في المحل وتم الحصول على محلول تركيزه 0.05 ملغ/مل، ثم تم ترشيح هذا

تطوير طريقة HPLC لمراقبة جودة البيزوبرولول ومستحضراتها الصيدلانية المسوقة محلياً  
ومقارنتها مع المستحضر الأصلي

---

المحلول بتمريره عبر فلاتر ذات أبعاد مسامية 0.45 ميكرون وعندها تكون العينات جاهزة للتحليل.

### 2.3.3.2. مرحلة اختيار الطريقة المثلى للتحليل:

#### 1.2.3.3. طول الموجة:

من أجل تحديد طول موجة الامتصاص الأعظمي للمركب المدروس، تم تحضير المحلول العياري للمركب الدوائي المدروس (بيزوبرولول فومارات) بموجب طريقة التحضير المعتمدة سابقاً، حيث سجل طيف الامتصاص للأشعة فوق البنفسجية UV لهذا المحلول باستخدام جهاز UV.

#### 2.2.3.3. العمود:

استخدم عمود:

Inertsil ODS-3 5µm reversed phase column, 4.6 X 250 mm

#### 3.2.3.3. الطور المتحرك:

أجريت عدة تجارب أولية باستخدام أطوار متحركة عدة للتوصل للطور المتحرك الأمثل للطريقة التحليلية المطورة، حيث اختبرت تراكيز مختلفة من كاشف الزوج الشاردي بالإضافة إلى نسب مزج مختلفة لمكونات الطور المتحرك (أسيتونتريل/ماء/كاشف الزوج الشاردي)، وذلك للتوصل إلى الشروط المثلى للطريقة التحليلية المطورة.

### 3.3.3.3. التحقق من صلاحية الطريقة المطورة:

#### 1.3.3.3. المجال:

حدد بالاعتماد على دراسات الدقة والصحة والخطية للمركب المدروس.

#### 2.3.3.3. الخطية:

درست خطية الطريقة التحليلية المطورة للمركب الدوائي المدروس، حيث حضرت سلسلة من المحاليل العيارية انطلاقاً من محلول عياري أساسي (المحلول الأم) للمركب المدروس، كررت التجربة 3 مرات، حسب متوسط قيم المساحات للتكرارات الثلاثة.

قيمت خطية الطريقة التحليلية المطورة من خلال رسم العلاقة بين مساحة القمة-تركيز المادة، ومن الرسم البياني حددت معادلة الخط المستقيم من الشكل  $Y=ax+b$  ومعامل الارتباط (R) Correlation Coefficient.

#### 2.3.3.3. حد الكشف وحد الكم:

بالاعتماد على العلاقات التالية (1)، (2)، تم حساب حد الكم وحد الكشف.

$$(1) \text{ LOD} = 3.3. \text{ Intercept}/m$$

$$(2) \text{ LOQ} = 10. \text{ Intercept}/m$$

#### 3.3.3.3. المضبوطية:

تم اختيار ثلاثة تراكيز تقع ضمن مجال الخطية، حضرت كل منها بنفس طريقة التحضير في دراسة الخطية، وذلك خلال يوم واحد. حقن كل محلول 3 مرات متتالية وحددت مساحات القمم وعوضت هذه القيمة في المعادلة المستنتجة للحصول على قيمة

تطوير طريقة HPLC لمراقبة جودة البيزوبولول ومستحضراتها الصيدلانية المسوقة محلياً  
ومقارنتها مع المستحضر الأصلي

التركيز العملي وحسب متوسط الاستردادية لكل تركيز وحسب متوسط الاستردادات  
للتراكيز الثلاثة والذي يجب أن يقع ضمن المجال 98-102 %.

#### 4.3.3.3. الدقة:

تم تقييم دقة الطريقة التحليلية المطورة من خلال دراسة التكرارية والدقة المتوسطة.

##### ❖ التكرارية:

تم اختيار تركيز واحد فقط يقع ضمن مجال الخطية، حضر بنفس طريقة  
التحضير في دراسة الخطية وحقن 6 مرات متتالية ثم حسب متوسط  
مساحات القمم و RSD %.

##### ❖ الدقة المتوسطة:

تم اختيار ثلاثة تراكيز تقع ضمن مجال الخطية، حضرت كل منها بنفس  
طريقة التحضير في دراسة الخطية، وحقن كل محلول 3 مرات متتالية  
وحسب متوسط مساحات القمم لكل تركيز و RSD %، كرر الإجراء  
التحليلي على ثلاث أيام، وتم حساب متوسط RSD % للأيام الثلاث  
والذي يجب أن يكون  $> 2\%$ .

#### 5.3.3.3. النوعية:

تم دراسة نوعية الطريقة التحليلية المطورة بتطبيقها على أشكال صيدلانية تحتوي على  
المواد الدوائية.

حسب زمن الاحتباس للمواد الفعالة وتم التأكد من تطابقه بالمقارنة مع كروماتوغرام شاهد  
عياري، وتم حساب معامل الفصل (Rs) Resolution بين قمة المادة الفعالة والقمة

المجاورة لها لإثبات نوعية الطريقة التحليلية المقترحة وقدرتها على قياس المواد المحللة بشكل قاطع بوجود مواد أخرى متوقع وجودها ضمن العينة كالسواغات.

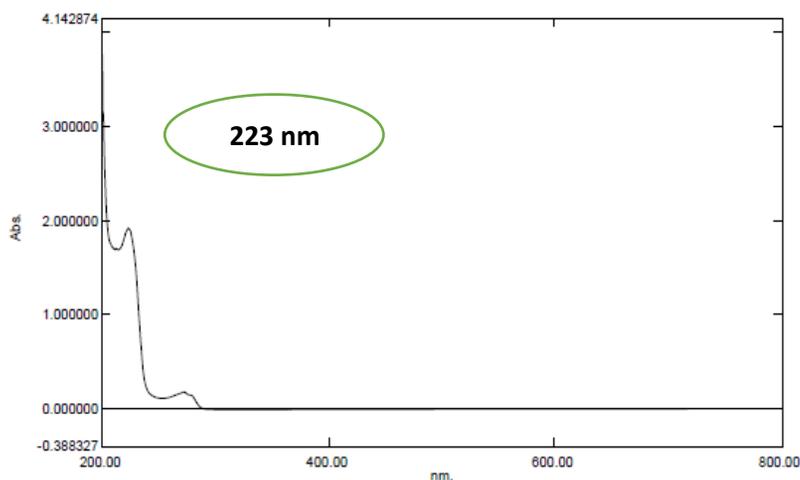
### 6.3.3.3. المتانة:

قيمت المتانة من خلال إجراء بعض التغييرات الطفيفة في بعض الشروط الكروماتوغرافية، أجريت التغييرات التالية على التوالي في معدل التدفق بنسبة  $\pm 0.1$  وطول الموجة بنسبة  $\pm 2$  ونسبة تركيب الطور المتحرك بنسبة  $\pm 2$ ، وتم اختيار تركيز واحد من التراكيز، وتم الحقن ثلاث مرات عند كل تغيير وحسبت مساحات القمم و RSD% لكل حقنة، والذي يجب أن تكون  $> 2\%$ .

## 4. النتائج ومناقشتها

### 1.4. تحديد طول موجة الامتصاص الأعظمي للأشعة فوق البنفسجية UV:

أبدت مادة اليزيرولول فومارات امتصاصاً أعظماً عند طول موجي 223 nm وذلك باستخدام الطور المتحرك كمذيب للمادة كما هو مبين في الشكل 2



الشكل 2 : طيف الامتصاص للأشعة فوق البنفسجية لليزيرولول فومارات.

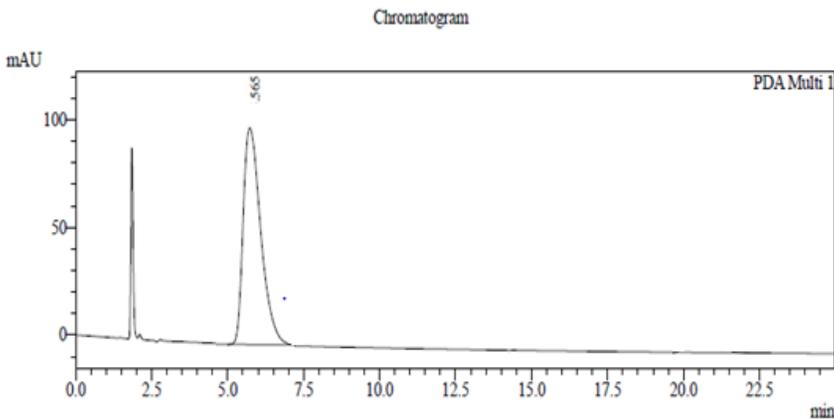
تطوير طريقة HPLC لمراقبة جودة البيزوبرولول ومستحضراتها الصيدلانية المسوقة محلياً ومقارنتها مع المستحضر الأصلي

#### 2.4. تطوير الطريقة التحليلية وصولاً إلى الشروط المثلى:

تم التطوير والفصل ضمن درجة حرارة 25 °C بالاعتماد على العمود Inertsil ODS-3 5µm 4.6 X 250 mm باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC (SHIMADZU).

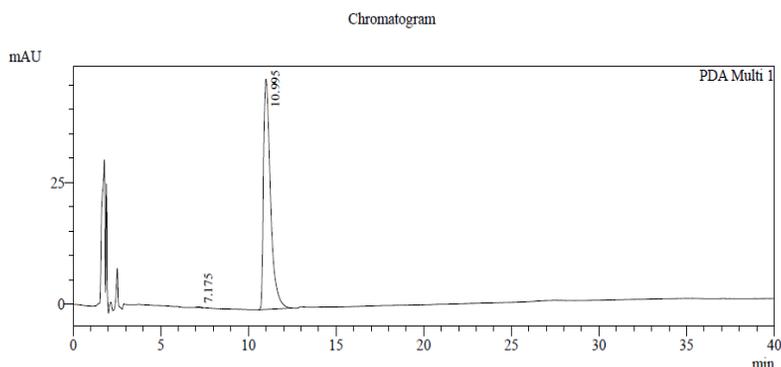
حيث أجريت عدة تجارب أولية باستخدام أطوار متحركة عدة للتوصل إلى الطور المتحرك الأمثل للطريقة التحليلية المطورة، واختيرت تراكيز مختلفة من كاشف الزوج الشاردي بالإضافة إلى نسب مزج مختلفة لمكونات الطور المتحرك، وذلك للتوصل إلى الشروط المثلى المطورة.

في البداية تم استخدام مزيج اسيتونتريل/ وقاء بنسبة 70/30 كطور متحرك، باستخدام عمود كروماتوغرافي ODS (150 X 4,5) mm، فكانت النتيجة فصل جيد ولكن قمة البيزوبرولول كانت عريضة كما هو موضح بالشكل 3.



الشكل 3: كروماتوغرام ناتج عن حقن البيزوبرولول فومات باستخدام مزيج اسيتونتريل/وقاء بنسبة 70/30 كطور متحرك.

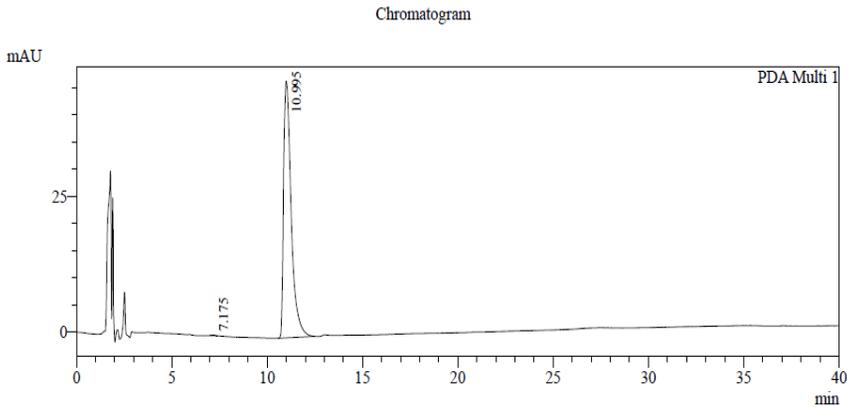
تم تعديل الطور المتحرك، باستبدال الوقاء بالماء (مزيج من أسيتونتريل/ ماء بنسبة 70 / 30 يحتوي على الملح الصودي هبتان سلفونيك بتركيز  $10^{-3}$  M)، باستخدام عمود كروماتوغرافي ODS (250 X 4,6) mm، حيث كان فصل غير جيد والقمم مشوهة كما هو موضح بالشكل 4.



الشكل 4: كروماتوغرام ناتج عن حقن مزيج من البيزوبرولول فومارات والكارفيديلول باستخدام مزيج اسيتونتريل/ ماء بنسبة 70 / 30 يحتوي على الملح الصودي هبتان سلفونيك بتركيز  $10^{-3}$  كطور متحرك.

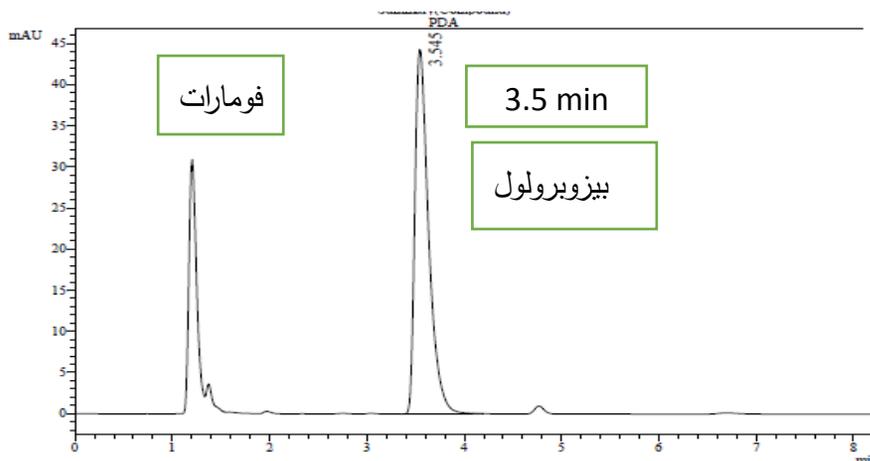
تم زيادة نسبة الاسيتونتريل في الطور المتحرك ومحاولة تخفيض تركيز كاشف الزوج الشاردي، لتصبح نسبة المزيج أسيتونتريل/ ماء (50 / 50)، يحتوي على الملح الصودي هبتان سلفونيك بتركيز  $10^{-5}$  M، فكانت النتيجة فصل غير جيد والقمم عريضة ومشوهة كما هو موضح بالشكل 5.

تطوير طريقة HPLC لمراقبة جودة البيزوبرولول ومستحضراتها الصيدلانية المسوقة محلياً  
ومقارنتها مع المستحضر الأصلي



الشكل 5: كروماتوغرام ناتج عن حقن مزيج من البيزوبرولول فوماتات  
والكارفيديلول باستخدام مزيج اسيتونتريل/ ماء بنسبة 50 / 50 يحتوي على  
الملح الصودي هبتان سلفونيك بتركيز  $10^{-5}$  كطور متحرك.

تم الحفاظ على نسبة الطور المتحرك السابقة ورفع تركيز كاشف الزوج الشاردي، ليصبح  
الطور المتحرك مؤلف من مزيج اسيتونتريل/ ماء بنسبة 50 / 50 يحتوي على الملح  
الصودي هبتان سلفونيك بتركيز  $10^{-3}$  M، فكانت النتيجة فصل جيد والقمم أكثر حدة  
ومتناظرة بزمن احتباس مناسب كما في الشكل 6.



الشكل 6: مخطط كروماتوغرافي يبين قمة البيزوبرولول باستخدام اسيتونتريل: ماء بنسبة 50 :50 يحتوي على ملح صودي الهبتان سلفونيك بتركيز 0.001M كطور متحرك عند طول موجي 223nm.

تم الوصول الى الشروط الكروماتوغرافية التالية:

العمود: Inertsil™ ODS – 3 5µm 4,6 X 250 mm

نظام الفصل: Isocratic elution

معدل تدفق الطور المتحرك: 1.5 ml/min

طول الموجة: 223 nm

درجة حرارة العمود: 25 C°

حجم الحقنة: 20 µl

زمن الاحتباس: 3.5 min

#### 3.4. التحقق من صلاحية الطريقة التحليلية المطورة:

قيمت صلاحية الطريقة اعتماداً على مقاييس الخطية والصحة والدقة والنوعية وفقاً لمحددات مؤتمر التوافق الدولي ICH [19].

##### 1.3.4. المجال:

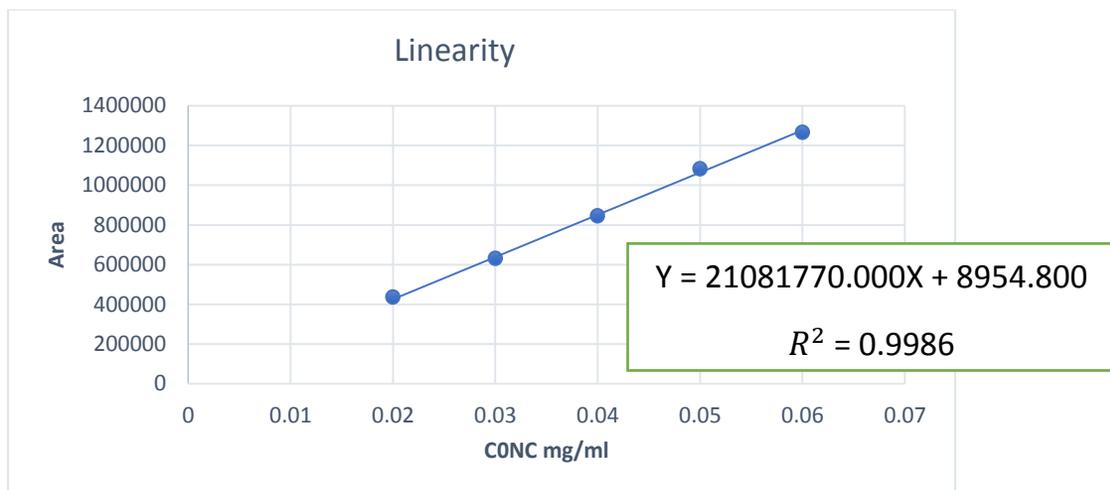
المجال الذي تم اثبات الخطية والمضبوطية والدقة ضمنه (0.02 – 0.06) ملغ / مل.

##### 2.3.4. الخطية:

تم تقييم خطية الطريقة التحليلية المطورة بالنسبة لمادة البيزوبرولول، حيث تم استخدام المحلول العياري الأم للحصول على سلسلة عيارية مؤلفة من التراكيز الخمسة التالية (0.02 – 0.03 – 0.04 – 0.05 – 0.06) ملغ/مل، كررت هذه التجربة 3 مرات ورسمت العلاقة بين التركيز ومساحة القمة المقابلة، وتم الحصول على النتائج الملخصة في الجدول 2.

الجدول 2 يوضح المقادير التحليلية للطريقة المطورة لتحديد البيزوبرولول.

القيمة المحددة	المقدار التحليلي
0.02-0.06	مجال الخطية mg/ml
21081770.000	ميل معادلة الخطية
8954.800	نقطة التقاطع مع محور y
0.9986	معامل الارتباط $R^2$



الشكل 7 : المنحني العياري لتحديد البيزوبرولول فومات.

#### 3.3.4 حد الكم وحد الكشف:

بالاعتماد على العلاقات (1)، (2)، حسب حد الكم وحد الكشف فكانت قيمة حد الكشف 0.001 ملغ/مل وكانت قيمة حد الكم أربعة اضعاف قيمة حد الكشف 0.004 ملغ/مل.

#### 4.3.4 المضبوطية:

تم اختيار 3 تراكيز (0.04 - 0.05 - 0.06) ملغ/مل تقع ضمن مجال الخطية، حضرت كل منها بنفس طريقة التحضير في دراسة الخطية، وذلك خلال يوم واحد، حيث حقن كل محلول 3 مرات متتالية وحددت مساحات القمم وعوضت هذه القيمة في المعادلة المستنتجة للحصول على قيمة التركيز العملي وحسب متوسط الاستردادية لكل تركيز وحسب متوسط الاستردادات للتركيز الثلاثة والذي يجب أن يقع ضمن المجال 98%-102، كانت النتائج جميعها تقع ضمن المجال المقبول. كم هو موضح في الجدول (3).

تطوير طريقة HPLC لمراقبة جودة البيزوبرولول ومستحضراتها الصيدلانية المسوقة محلياً  
ومقارنتها مع المستحضر الأصلي

الجدول 3 يوضح نتائج مضبوطة الطريقة المطورة لتحديد البيزوبرولول.

0.06	0.05	0.04	التركيز النظري ملغ/مل
1260522	1086544	846040	مساحات القمم لكل حقنة
1260085	1083384	843055	
1232297	1082898	842862	
1250968	1084275	843982.3	متوسط المساحات
0.058	0.051	0.039	التركيز العملي ملغ/مل
1.293	0.183	0.210	RSD%
	0.562		RSD%
98.19%	102%	99.02%	متوسط الاسترداد لكل تركيز
	99.73%		متوسط الاسترداد للتراكيز الثلاثة

5.3.4. الدقة:

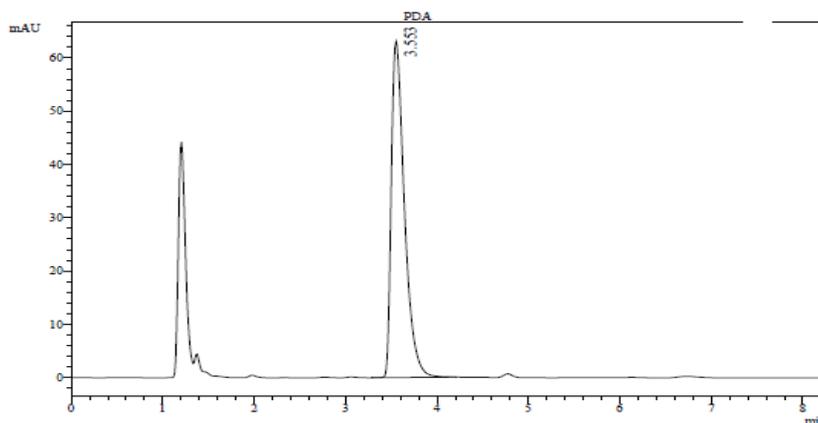
تم تقييم دقة الطريقة التحليلية المطورة من خلال دراسة التكرارية والدقة المتوسطة.

1.5.3.4. التكرارية:

تم اختيار تركيز واحد فقط (0.05) ملغ/مل يقع ضمن مجال الخطية، حضر بنفس طريقة التحضير في دراسة الخطية وحقن 6 مرات متتالية ثم حسب متوسط مساحات القمم و RSD% وقد وجد أن قيمته لا تتجاوز 2%. مما يؤكد دقة الطريقة المطورة. كم هو موضح في الجدول (4).

الجدول 4 يوضح نتائج التكرارية لتحديد البيزوبرولول ضمن الجهاز المستخدم.

0.05	التركيز النظري ملغ/مل
1137199	مساحات القمم لكل حقنة
1136360	
1136542	
1136304	
1136676	
1134013	
1135849	متوسط مساحات القمم
0.108	RSD%



الشكل 8: الكروماتوغرام الناتج عن أحد الحقن للمحلول المستخدم لدراسة التكرارية للبيزوبرولول.

#### 2.5.3.4. الدقة المتوسطة:

تم اختيار 3 تراكيز (0.04 - 0.05 - 0.06) ملغ/مل تقع ضمن مجال الخطية، حضرت كل منها بنفس طريقة التحضير في دراسة الخطية، وحقن كل محلول 3 مرات متتالية وحسب متوسط مساحات القمم لكل تركيز و % RSD، حيث وجد أن قيمته لا تتجاوز 2 % . كما هو موضح بالجدول 5.

الجدول 5 يوضح نتائج دراسة دقة الطريقة المطورة لتحديد البيزوبولول في اليوم الأول.

0.06 120%	0.05 100%	0.04 80%	التركيز النظري ملغ/مل
1260522	1086544	846030	مساحات القمم لكل حقنة
1260085	1083384	843055	
1232297	1082898	842862	
1250968	1084275	843972.3	متوسط المساحات
1.293	0.183	0.210	RSD%
0.562			RSD%

كرر تحضير المحاليل في اليوم التالي مع اختلاف المحلل وحقنت العينات المحضرة من التراكيز الثلاثة وتم حساب % RSD، حيث وجد أن قيمته لا تتجاوز 2% . كما هو موضح بالجدول 6.

الجدول 6 يوضح نتائج دراسة دقة الطريقة المطورة لتحديد البيزوبرولول في اليوم الثاني.

0.06	0.05	0.04	التركيز النظري ملغ/مل
1247283	1072572	827267	مساحات القم لكل حقنة
1238625	1077882	826415	
1237894	1070999	825321	
1241267	1073818	826334.33	متوسط المساحات
0.421	0.336	0.118	RSD%
0.291			RSD%

كرر تحضير المحاليل في اليوم الثالث وحقنت العينات المحضرة من التراكيز الثلاثة وتم حساب % RSD، حيث وجد أن قيمته لا تتجاوز % 2. كما هو موضح بالجدول 7.

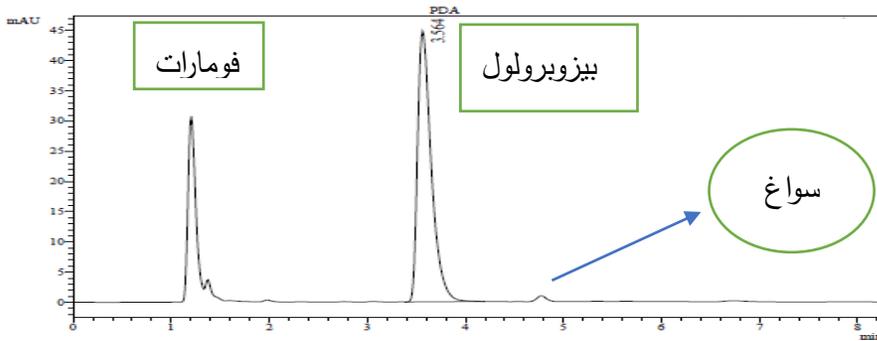
الجدول 7 يوضح نتائج دراسة دقة الطريقة المطورة لتحديد البيزوبرولول في اليوم الثالث.

0.06	0.05	0.04	التركيز النظري ملغ/مل
1262511	971558	769335	مساحات القم لكل حقنة
1256129	970290	767579	
1251698	960083	767828	
1256779	967310.3	768247.33	متوسط المساحات
0.433	0.650	0.124	RSD%
0.402			RSD%

تم حساب متوسط ال % RSD للأيام الثلاثة وكانت قيمته 0.418.

#### 6.3.4. النوعية:

تم حقن مستحضر دوائي يحتوي على المادة الدوائية مع سواغاتنا وتسجيل الكروماتوغرام الناتج عنه، حيث بالمقارنة مع كروماتوغرام محلول عياري شاهد، فصلت مادة البيزوبرولول عند الدقيقة 3.5 د وهذا مطابق للعياري مما يدل على نوعية الطريقة التحليلية، كما هو موضح في الشكل 5.

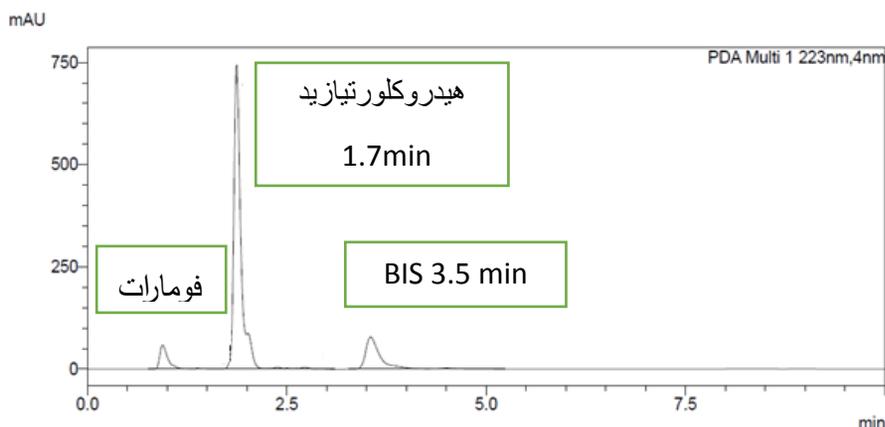


الشكل 9: الكروماتوغرام الناتج حقن شكل صيدلاني (بيزوبرولول+سواغات).

وأيضاً تم حقن مستحضر دوائي يحتوي على مادة البيزوبرولول مع أحد مشاركاتنا (هيدروكلوريتيازيد) وتسجيل الكروماتوغرام الناتج عنه. حيث لوحظ وجود قمة جديدة من خلال المقارنة مع كروماتوغرام محلول عياري شاهد، هذه القمة مفصولة تماماً عن القمة الرئيسية الخاصة بالبيزوبرولول وهي القمة الخاصة بالهيدروكلوريتيازيد (1.7 د). كما هو موضح في الشكل 6.

تم حساب معامل الفصل بين قمة البيزوبرولول وقمة الهيدروكلوريتيازيد.

$$RS = \frac{2(t_{R2} - t_{R1})}{W_1 + W_2} = 3.6 > 1.5$$



الشكل 10: الكروماتوغرام الناتج عن حقن شكل صيدلاني (بيزوبيرولول+هيدروكلورتيازيد).

#### 7.3.4. المتانة:

قيمت المتانة من خلال إجراء بعض التغييرات الطفيفة في بعض الشروط الكروماتوغرافية، أجريت التغييرات التالية على التوالي في معدل التدفق بنسبة  $\pm 0.1$  وطول الموجة بنسبة  $\pm 2$  نم ونسبة تركيب الطور المتحرك بنسبة  $\pm 2\%$  وتم اختيار تركيز واحد من التراكيز، وتم الحقن ثلاث مرات عند كل تغيير وحسبت مساحات القمم وال RSD% لكل حقنة، كانت القيم أقل من 2% مما يثبت متانة الطريقة الكروماتوغرافية المطورة عند هذه التغييرات، كما هو موضح بالجدول 8.

تطوير طريقة HPLC لمراقبة جودة البيزوبولول ومستحضراتها الصيدلانية المسوقة محلياً  
ومقارنتها مع المستحضر الأصلي

الجدول 8 يوضح نتائج دراسة متانة الطريقة المطورة لتحديد البيزوبولول.

	RSD%	مساحات القمم	القيمة	
0.147	0.128	1074509	1.4	معدل التدفق (مل/د)
		1073873		
		1076502		
	0.183	1086544	1.5	
		1083384		
		1082898		
	0.132	1090532	1.6	
		1093385		
		1092287		
0.419	0.365	1068673	221	طول الموجة nm
		1062579		
		1069824		
	0.183	1086544	223	
		1083384		
		1082898		
	0.711	1179765	225	
		1196657		
		1188709		
0.247	0.482	1059872	48/52	نسبة تركيب الطور المتحرك
		1059732		
		1050982		
	0.183	1086544	50/50	
		1083384		
		1082898		
	0.077	1197645	52/48	
		1198374		
		1199467		

#### 4.4. مقايسة المادة الدوائية ضمن مستحضراتها الصيدلانية المحلية ومستحضرها الأصلي:

طبقت الطريقة المطورة لتحديد البيزوبرولول فومات في المستحضرات الصيدلانية التالية:

- المستحضر A للشركة المحلية 1، بعيار 2.5 ملغ.
- المستحضر B للشركة المحلية 2، بعيار 2.5 ملغ.
- المستحضر C للشركة المحلية 3، بعيار 2.5 ملغ.
- المستحضر الأصلي Concor cor®، بعيار 2.5 ملغ.

إذ يجب أن يكون محتوى المادة الفعالة ليس أقل من 90% وليس أكثر من 105% من كمية المادة الفعالة المدونة على العبوة [4]، بمقارنة هذه النسب مع النتائج التي تم الحصول عليها تبين محتوى المادة الدوائية البيزوبرولول ضمن المستحضرات الدوائية جميعها تقع ضمن المجال المقبول ماعدا المستحضر A للشركة المحلية 1 وكان محتوى المادة الدوائية للمستحضر الأصلي Concor cor® أعلى من محتواها في المستحضرات المحلية كما هو موضح بالجدول 9.

#### الجدول 9 يوضح نتائج معايرة البيزوبرولول فومات ضمن مستحضراته الصيدلانية.

المستحضر	الكمية النظرية (ملغ)	الاستردادية
A	2.5	87%
B	2.5	90.7%
C	2.5	92%
Concor cor®	2.5	94%

## 5. الاستنتاجات:

- تمتاز الطريقة الكروماتوغرافية المطورة للتحديد الكمي للبيزوبرولول فومارات ضمن مستحضراتها الصيدلانية بالتنوع، المضبوطية، الحساسية، البساطة، الدقة والسرعة.
- طبقت هذه الطريقة لمعايرة المادة الفعالة ضمن مستحضراتها الصيدلانية المتداولة في السوق السورية والمستحضر الأصلي، حيث تشير نتائج هذه الدراسة أن كمية المادة الفعالة ضمن المستحضرات الصيدلانية كانت جميعها مقبولة وضمن المجال المحدد دستورياً ماعدا المستحضر A للشركة المحلية 1، وكان محتوى المادة الدوائية للمستحضر الأصلي Concor cor® أعلى من محتواها في المستحضرات المحلية.
- إن الطريقة المطورة صالحة لتحديد ومعايرة المادة الدوائية المدروسة بشكل دقيق ونوعي سواء كمواد أولية أو ضمن مستحضراتها الصيدلانية، ويمكن استخدامها في مخابر الرقابة الدوائية سواء على مستوى المعامل الدوائية أو في مخابر وزارة الصحة ومديرياتها.
- امتازت الطريقة المطورة بالتنوع من خلال قدرة على تحديد المادة الدوائية بشكل دقيق وصحيح بوجود السواغات والمواد الدوائية الأخرى.
- تم استخدام كاشف الزوج الشاردي (sodium heptane sulfonic) لأول مرة كعامل فعال على السطح في تحليل مادتي البيزوبرولول فومارات.

## 6.التوصيات

1-يوصى باستخدام الطريقة المطورة للتحديد الكمي لمركبات البيزوبرولول في التحاليل الروتينية لمخابر الرقابة الدوائية لوزارة الصحة والمعامل الدوائية.

2-يوصى بتطبيق الطريقة المطورة في اختبارات الذوبان الروتينية واختبارات التكافؤ في الزجاج على مضغوطات البيزوبرولول في مخابر رقابة الجودة.

3-يوصى بتطبيق هذه الطريقة لتحليل أدوية البيزوبرولول ضمن مشاركتها الدوائية الأخرى.

3-يوصى بتطبيق تقنية الزوج الشاردي لمراقبة جودة المستحضرات الدوائية المنخفضة الجرعة الأخرى مثل أدوية خافضات الضغط الأخرى والأدوية الخافضة لسكر الدم والأدوية العصبية ومقارنتها مع مستحضراتها الاصلية.

## 7. شكر:

شكر خاص لمختبرات ميديكو للصناعات الدوائية، لاستقبالهم وإنجاز هذا البحث في مخابرهم.

## 8.المراجع:

1. ETHIOPIAN FOOD, MEDICINE & HEALTHCARE ADMINISTRATION & CONTROL AUTHORITY. 2014, Good Manufacturing Practice Guideline For Pharmaceutical Products, 1st edition, Ethiopia.
2. Lippincott Pharmacology 4th Arabic.
3. LEVIN S. 2010, High Performance Liquid Chromatography (HPLC) in the Pharmaceutical Analysis.
4. USP 40–NF 35 | USP–NF. <https://www.uspnf.com/official-text/proposal-statuscommentary/usp-40-nf-35>, Accessed on: 2022 Aug 23.
5. ARJUN G,et al, 2009 A simple HPLC method for quantitation of bisoprolol fumarate in tablet dosage form.
6. JOSHI SJ. et al, 2010, RP–HPLC method for simultaneous estimation of bisoprolol fumarate and hydrochlorothiazide in tablet formulation.
7. SHAIKH S, 2008, A simple and rapid high–performance liquid chromatographic method for the determination of bisoprolol fumarate and hydrochlorothiazide in a tablet dosage form.
8. ALAHMAD S. 2017, Development and Validation of Novel RP–HPLC Method for Simultaneous Determination of

Ramipril, Hydrochlorothiazide and bisoprolol in Ternary Combinations.

9. LOGOYDA L. et al, 2019, HPLC method development for the analysis of bisoprolol in combined dosage form containing bisoprolol and enalapril and in vitro dissolution studied.
10. PAWAR S. et al, 2020, Uv spectrophotometric area under curve method for the simultaneous determination of Bisoprolol fumarate and Cilnidipine in pharmaceutical dosage form.
11. MOHAMMED SA. et al, 2017, Development and validation of UV spectrophotometric method for determination of bisoprolol fumarate in bulk and pharmaceutical dosage forms.
12. GUDRUMAN AD. et al, 2012, Spectrophotometric determination of bisoprolol using methyl orange as reagent.
13. GUDRUMAN AD. et al, 2013, Validation of a new spectrophotometric method for the assay of bisoprolol fumarate using tropaeolin 00.
14. ALINA DPE. et al, 2014, A new method for the assay of bisoprolol using bromocresol green.
15. SNYDER LR. et al, 1974, Introduction to modern liquid chromatography.

16. MOLDOVEANU S. et al, 2013, Essentials in Modern HPLC Separations.
17. HANAI T. 1999, HPLC A Pract Guid.
18. WOLF B. 2017, Handbook of Ion Chromatography.
19. HARRON DWG. 1996, Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: The ICH Process.

# فيتامين D والإنجاب لدى الإناث دراسة مقطعية عرضية لمعدلات حصول الحمل السريري لدى إناث مقبلات على الإنجاب بتقنية الإخصاب في المختبر

طالب الدراسات العليا: رعد فيصل كلية: الصيدلة - جامعة: دمشق

الدكتورة المشرفة: فايزة القبيلي + د. مروان الحلبي

## الملخص

**مقدمه:** فيتامين D من فيتامينات التي حازت مؤخراً على حيز واسع من الدراسات بسبب اصطناعه ذاتياً من الجسم وآلية عمله الهرمونية غير التقليدية، وكذلك تنافس الدراسات الواعدة حول تحديد نقطة حديّة لعوز فيتامين D في مختلف المجتمعات، وبسبب تأثيراته المتنوعة عبر ارتباطه بمواقع جينية مُحدّدة، ومن بين التأثيرات المقترحة دوره في عملية الإنجاب لدى الإناث والتي يُمكن تقييمها من خلال دراسة حالات لإناث مقبلات على الإنجاب بتقنية الإخصاب في المختبر (IVF)، والتي تسمح بتتبع مراحل الحمل كاملةً وصولاً إلى حصول الحمل السريري أو عدمه.

**المواد والطرائق:** جرت الدراسة على 60 أنثى مقبلة على الإنجاب بتقنية IVF ومقايسة مستويات 25 هيدروكسي فيتامين D بطريقة ECLIA في الدم وفي السائل الجريبي لديهنّ، حيث فُسّمت عينة الدراسة باعتماد قيمة مصلية حديّة للفيتامين وتساوي 13 نانوغرام/مل، ومقارنة المعايير الديموغرافية ومعدّلات حدوث الحمل السريري (CPR) ما بين مجموعتي الدراسة.

فيتامين D والإنجاب لدى الإناث دراسة مقطعية عرضية لمعدلات حصول الحمل السريري لدى إناث مقبلات على الإنجاب بتقنية الإخصاب في المختبر

**النتائج:** أظهرت الدراسة وجود علاقة ارتباط خطية طردية قوية (95%) ما بين مستويات فيتامين D المقاسة في الدم وفي السائل الجريبي ( $p > 0.05$ )، كما لم تبدي الدراسة فارقاً في نسبة حدوث الحمل السريري ما بين مجموعتي الدراسة بحيث كانت مستويات فيتامين D الدموية مستقلة تماماً عن نسبة حدوث الحمل السريري.

**الاستنتاج:** لم تختلف معدلات الحمل السريري لدى الإناث باختلاف مستويات فيتامين D المقاسة في الدم، وعلى هذا نوصي بإجراء مزيدٍ من الدراسات الشاهدة لإناث مع حالات موضوعة على مكملات فيتامين D لإثبات العلاقة أو نفيها.

**الكلمات المفتاحية:** فيتامين D؛ الإنجاب؛ الإخصاب في المختبر؛ معدّل حصول الحمل السريري؛ الخصوبة لدى الإناث.

## Vitamin D and Female Reproduction A Cross-sectional Study of Clinical Pregnancy Rates for Females Intending to Conceive Using in Vitro Fertilization Technology

### Abstract

**Background:** Vitamin D is one of the vitamins that has recently gained a wide range of studies due to its self-synthesis from the body and its unconventional hormonal mechanism of action, as well as competing promising studies about determining a cut-off point for vitamin D deficiency in different societies, and because of its various effects through linking to specific genetic sites, and among the proposed effects is its role in female reproductive, which can be evaluated through studying females who are about to conceive, using in vitro fertilization (IVF) technology, which allows tracking the entire stages of pregnancy up to the occurrence of a clinical pregnancy or not.

**Materials and methods:** A study was conducted of 60 female undergoing IVF technology, 25-hydroxyvitamin D levels in their blood and follicular fluid were measured using ECLIA method, the study sample was divided according to serum cut-off value of 13 ng/ml for the vitamin, and a comparison of demographic criteria and clinical pregnancy incidence rates (CPR) between the two study groups.

**Results:** The study showed a strong direct linear relationship (95%) between the measured levels of vitamin D in the blood and in the follicular fluid ( $p < 0.05$ ), and the study did not show a difference in the clinical pregnancy rates between the two study groups, blood vitamin D levels were completely independent of the clinical pregnancy rates.

**Conclusion:** Clinical pregnancy rates in females did not differ according to the levels of vitamin D measured in the blood, and accordingly we recommend conducting further case-control studies of females with cases on vitamin D supplementation to prove or disprove the relationship.

**Keywords:** Vitamin D; Conceiving; Invitro fertilization; Clinical pregnancy rate; Female reproductive.

## 1- مقدمة

هنالك اهتمام متجدد بفيتامين D بسبب قضية عوز فيتامين D عالمياً [1,2]، والأبحاث والفرضيات الجديدة بخصوص آلية عمله الهرمونية وغير الهرمونية لدى الإنسان، فلا يمكن اعتبار فيتامين D فيتاميناً حقيقياً بسبب وجود مصادر غير غذائية له، يمكن اعتباره طليعة هرمون pro-hormone يُصطنع من الپلائع غير الستيروئيدية عندما لا يتم الحصول عليه من الغذاء، إن المصدر الرئيسي للفيتامين D لدى البشر هو من الجلد، حيث يتم إنتاجه بتوسط أشعة UVB عبر تفاعل كيميائي ضوئي غير إنزيمي، ومن ثم يعبر فيتامين إلى الدوران العام حيث يتعرض إلى عمليتي هدركسلة على مستوى الكبد والكلية لكي يتم تفعيله، وإن المنتج النهائي الفعال هرمونياً هو 1,25 هيدروكسي فيتامين D أو ما يسمى calcitriol حيث يقوم بالتأثير على الأعضاء المستهدفة بطريقة جينية أو غير جينية، ويعدّ هذا الشكل الفعال لمستقبل فيتامين Vitamin D Receptor (VDR) والذي هو بمثابة عامل انتساخ يرتبط بمواقع على DNA تدعى vitamin D response elements (VDREs)، هنالك الآلاف من مواقع الارتباط هذه والتي تنظم مئات الجينات بطريقة خاصة بالخلية ذاتها [3].

تُعد مستويات 25 هيدروكسي فيتامين D المؤشر الرئيسي لثبات حالة فيتامين حيث أنه يملك نصف عمر حيوي يقدر بـ 15 يوماً، على عكس 1، 25 هيدروكسي فيتامين D والذي لا يُعد مؤشراً جيداً عن حالة فيتامين D بسبب نصف عمره الحيوي القصير والمقدّر بعدة ساعات.

لا يوجد إجماع دولي على تعريف عوز فيتامين D (deficiency) وكفايته (sufficiency)، فقد تم تعريف التراكيز 20 ng/ml كعتبة للكفاية (sufficiency) ولكنها غير كافية لأجل صحة العظام، كما توصلت الجمعية الطبية Institute Of Medicine (IOM) إلى أن التراكيز البالغة 12 ng/ml هي العتبة التي تظهر دونها

أعراض عوز فيتامين D السريري، كما وعُرِّفت المستويات ما بين 12-20 ng/ml بأنها غير كافية [4]، وأعلنت جمعية الغدد الصم Endocrine Society بأن القيم الطبيعية للفيتامين ما بين 30 إلى 60، وأن المستويات ما دون 20 تحتاج لعلاج [5,6]، وخُصت دراسة أجرتها الباحثة Alourfi وزملاؤها من كلية الطب في جامعة دمشق عام 2019 على 372 من الأشخاص السوريين الأصحاء إلى أن القيمة الحديثة لعوز فيتامين D هي 13 ng/ml بالاعتماد على مستويات هرمون جارات الدرق PTH [7].

يملك فيتامين D العديد من الوظائف الهامة في الجسم، ومن أشهرها تنظيم عملية امتصاص الكالسيوم والفوسفات من أجل عملية تمعدن العظام، وكذلك تقليص عملية الالتهاب inflammation، بالإضافة إلى دوره في الأورام وتطور الخلايا الورمية كأورام الثدي والكولون والمستقيم والرئة والبنكرياس والبروستات [8-12]، ودوره الهام في الآليات المرضية لبعض الحالات كالأمراض القلبية الوعائية [13] والتصلب اللويحي [14]، كما توجهت الدراسات إلى دوره الحيوي في الداء السكري من النمط الثاني [15]، وكذلك أهميته في ضبط وخسارة الوزن [16].

أما البيانات المتعلقة بحالة فيتامين D ومدى تأثيره على الخصوبة وحدث الحمل لدى الإناث متضاربة ومختلطة، حيث أن بعض الدراسات أثبتت بأن زيادة مستويات فيتامين D يعمل على تحسين معدلات الحمل السريري ونتائج عملية الإخصاب في المختبر IVF [17,18]، في حين لم تجد دراسات أخرى هذا الارتباط [19-21]، وعلى عكس الدراسات التي تثبت دور فيتامين D في مختلف وظائف الجسم عند الإنسان، فإن دوره بالنسبة للوظيفة الإنجابية reproduction بحاجة إلى مزيد من التفصيلات والدراسة. إن الدور الكلاسيكي المعروف للفيتامين D هو من أجل صحة العظام وقبط الكالسيوم، ولكن سُلِّطت الأضواء مؤخراً على دوره غير الكلاسيكي -عبر ارتباطه مع مستقبله الذي يتم التعبير عنه في مختلف الأنسجة- في العديد من أنماط الخلايا، ومنها دوره في

الناحية الإنجابية و حدوث الحمل، فقد لوحظ على سبيل المثال بأن عوزه مرتبط مع مشاكل الإباضة وتزايد اختطار الإصابة بالانتباز البطني الرحمي والانسمام الحلمي والداء السكري الحلمي والتهاب المهبل الجرثومي [22-24].

انطلقت هذه الملاحظات من الدراسات السريرية على النماذج الحيوانية والتي بينت بأن المشيمة تُنتج جميع المكونات المسؤولة عن إشارة signaling فيتامين D بما فيها الـ VDR و RXR و CYP27B1 و CYP24A1، كما تُصنع أنسجة المشيمة 1،25 هيدروكسي فيتامين D بمستويات محلية دون أن تؤثر بشكل ملحوظ على مستوياته الدورانية في المصل [25]، تستجيب المشيمة لهذه المستويات عبر سبل إشارة مستقبلات فيتامين في المشيمة من خلال تعديل الاغتراس وإنتاج السيتوكينات و حدوث الاستجابة المناعية للأخماج، حيث تُعبّر خلايا الأرومات الغذائية trophoblasts المشيمية عن VDR وعن السيتوكروم P450 المُرمّز من قبل جينات CYP27B1 و CYP24A1، كما أن خلايا الأرومات الغذائية تُنتج وتستجيب للفيامين D، والذي يُنظّم بدوره اصطناع الهرمونات الضرورية في الحمل، كما يؤثر على استجابات الخلايا الغذائية المضادة للميكروبات والمضادة للالتهاب [25].

تتقل المشيمة 25 هيدروكسي فيتامين D ولا تتقل 1،25 هيدروكسي فيتامين D لدى الفئران، وعلى الرغم من أن النقل المشيمي لم يُدرس لدى البشر، فإن نقل فيتامين D من الأم إلى الجنين يمكن أن يُسهّل بواسطة التراكمز المصلية لـ 1،25 هيدروكسي فيتامين D كونها أعلى لدى الحامل مقارنة بالدوران الجنيني، كما أن الاصطناع الكلوي له يزداد خلال الحمل، أضف لذلك بأن خلايا المشيمة والساقط decidua تولّد كميات كبيرة من 1،25 هيدروكسي فيتامين D بواسطة الفعالية الإنزيمية لـ CYP27B1، وبالتالي يزداد إنتاج ومستويات 1،25 هيدروكسي فيتامين D بشكل واضح حيث يكون أعلى مرتين في مصل الأم خلال الثلث الثالث من الحمل مقارنة بغير الحوامل أو فترة ما بعد الولادة

[26]، كما تقترح البيانات بأن 1،25 هيدروكسي فيتامين D يساعد على إنغراس الجنين والحفاظ على الحمل ويدعم نمو الجنين عبر إيصال الكالسيوم ويتحكم في العديد من الهرمونات المشيمية ويقلل من إنتاج السيبتوكينات المسببة للالتهاب. إن قضية الحمل والإنجاب هي القضية الأهم وأول ما يفكر به الأزواج حديثي الزواج، هذا وإن حدوث الحمل يرتبط بالعديد من العوامل بعضها تتعلق بالزوج وأخرى بالزوجة، وفي العديد من الحالات تكون العوامل المانعة مرتبطة بكليهما. يُعرّف العقم infertility بأنه عدم القدرة على الإنجاب conceive بعد عام واحد من المحاولة في حال كانت الزوجة بعمر أقل من 35 عاماً، أما في حال كانت الأنثى أكبر من 35 عاماً فعندها يجب أن يبدأ التقييم بعد ستة أشهر من المحاولة، ولكن إذا ما كان الزوجان يعانيان معاً من مشكلة طبية واضحة تؤثر على قدرتهما الإنجابية فيجب عليهما البدء فوراً في تقييم الحالة [27].

ولكي يحدث الحمل لدى الإناث لا بد من سلامة بنية ووظيفة المبايض Ovaries وقنوات فالوب Fallopian tubes وبنية الرحم Uterus وبطانته من أجل اغتراس الجنين implantation، وإن وجود أي خلل في واحدة مما سبق أو أكثر فقد تؤدي إلى حالة العقم، وبحسب إحصائية منظمة الصحة العالمية عام 2012 فإن زوجاً واحداً من بين أربعة أزواج يعاني من العقم في البلدان النامية [28].

لحسن الحظ فإن العديد من حالات العقم يمكن تجاوزها أو معالجتها بواسطة الأدوية أو الجراحة أو تقنيات الحمل المساعد assisted reproductive technology وذلك بحسب توصيات CDC عام 2016 [29].

تُعدّ تقنية الإخصاب في المختبر In Vitro Fertilization (IVF) واحدة من أكثر تقنيات الحمل المساعد فعالية من بين تقنيات عديدة متوفرة من أجل المساعدة على تخطي مشاكل العقم وحدث الإنجاب، لجأت 12% من النساء في سن الإنجاب في

الولايات المتحدة إلى خدمات العقم (CDC,2017)، كانت نسبة نجاح المعالجات بتقنية IVF والتي أدت إلى ولادات حيّة live birth في عام 2019 حسب NICE (NICE fertility ) National Institute for Health and Care Excellence guidelines) 32% للنساء الأصغر من 35 عاماً [30].

تتضمن تقنية IVF مراحل متعددة من الإجراءات من أجل المساعدة في الحمل وتحسين الخصوبة أو تقادي المشاكل الوراثية بهدف الإنجاب، يتم من خلالها استخراج البويض وتلقيحها بالنطاف في المختبر ومن ثم يتم نقل الجنين أو البويض الملقحة وإعادتها إلى الرحم ومراقبة حدوث الحمل السريري من خلال وجود كيس حمل صريح في الأسبوع السابع بعد نقل الأجنة حيث تجري المراقبة بواسطة الأمواج فوق الصوتية مع مراقبة وجود نبضات القلب، تمتد دورة IVF الواحدة إلى حوالي ثلاثة أسابيع أو أكثر حسب البروتوكول المتّبع.

## 2- هدف البحث

تهدف الدراسة إلى تعيين أثر مستويات فيتامين D على الإنجاب لدى الأنثى، من خلال دراسة ما إذا كان هنالك ارتباط ما بين تركيز فيتامين في دم الأنثى وفي السائل الجريبي -السائل المحيط بالجريبات المبيضية- وما بين حدوث الحمل السريري (CPR) على إناث خاضعات إلى عملية IVF.

## 3- مواد وطرائق البحث

**المرضى والعينات:** جُمعت عينات الدراسة من مستشفى الشرق للإخصاب والوراثة ومعالجة العقم وأطفال الأنابيب (Orient Hospital (assisted reproduction and genetics) بدمشق في الفترة ما بين شباط إلى أيار 2019.

حيث تم جمع 60 زوجاً من العينات: 60 عينة دم + 60 عينة سائل جريبي من النساء المشاركات في الدراسة بعد الحصول على موافقتهم وموافقة أزواجهم وتوقيعهم على

الموافقة المستنيرة التي جرى إطلاعهم عليها قبل أخذ العينات مع استبعاد الأفراد الراضين للمشاركة في البحث، جرى بزل 8 مل دم من النساء في يوم بزل البويض نفسه وقبل التخدير على أنابيب هيبارين، كما جرى الحصول على 4 مل من السائل الجريبي أثناء عملية بزل البويض وجمعها على أنابيب جافة، ثم نُبذت العينات خلال نصف ساعة كحد أقصى من الحصول عليها باستخدام منبذة Hettich من طراز universal 320 الموجودة في مختبر الدمويات بمستشفى الشرق (بالسرعة RCF=2665) لمدة 7 دقائق، وحُفظت في مجمدة كلية الصيدلة بجامعة دمشق/ مختبر البحث العلمي بالدرجة -80 درجة سيلزيوس إلى حين إجراء المقايسة لاحقاً.

**معايير الاشتمال:** نساء سليمات من ناحية الوظيفة التوالدية ذوات رحم طبيعي ومبايض طبيعية، حسب تقرير الأمواج فوق الصوتية المُجرى في عيادة المستشفى قبل عملية التحضير لدورة IVF، وكانت المشاركات بأعمار تتراوح ما بين 20 إلى 40 عاماً ومتقاربات من الناحية التعليمية والتغذية والاجتماعية، جرت متابعتهم منذ مرحلة تحريض الإباضة إلى مرحلة حدوث الحمل السريري أو عدمه.

**معايير الاستبعاد:** استبعدنا جميع الحالات المصنفة من قبل طبيب العيادة المختص كعامل أنثوي female factor مثل متلازمة المبيض متعدد الكيسات والتليفات والالتهابات والالتصاقات الرحمية، لم نُضمّن النساء بأعمار تحت 20 عاماً أو فوق 40 عاماً وكذلك النساء اللواتي يتناولن مكملات دوائية حاوية على فيتامين D قبل عملية بزل البويض بمدة لا تقل عن شهرين إلى ثلاثة أشهر، كما جرى استبعاد جميع الحالات المؤثرة على الخصوبة كالأورام والداء السكري والأمراض المناعية الذاتية.

تصميم الدراسة: دراسة مقطعية استباقية Prospective Cross sectional study  
مقايمة مستويات 25-هيدروكسي فيتامين D: جرت المقايمة في البلازما وفي السائل  
الجريبي للنساء قيد الدراسة باستخدام عتيدتين لمقايمة فيتامين D الكلي لشركة Roche  
الألمانية ( Catalog Number. 05894913 190 ) بطريقة المقايمة المناعية باللمعان  
الكيميائي الكهربيائي electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)  
باستخدام جهاز Roche مُحلّل HITACHI cobas 6000 الموجود في مخبر  
الخطيب للتحاليل الطبية في دمشق.

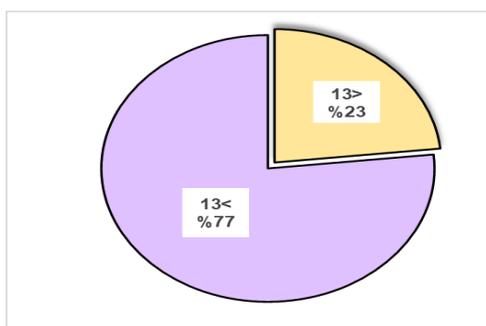
الدراسة الإحصائية Statistical study: لتحقيق أهداف الدراسة وتحليل البيانات التي  
تم جمعها، استخدمنا برنامج SPSS الإصدار 22 بمستوى ثقة 95%، وتم التعبير عن  
القيم بواسطة المتوسط الحسابي  $\pm$  الانحراف المعياري، استخدمنا معامل ارتباط بيرسون  
لدراسة العلاقة ما بين مستويات فيتامين D في الدم وفي السائل الجريبي، قارنا  
متوسطات المستويات في الدم وفي السائل الجريبي باستخدام اختبار مان ويتي  
اللامعلمي، وقد عُدّت النتائج ذات دلالة إحصائية عند قيمة P-value أصغر من  
0.05.

#### 4- النتائج

تقسيم العينات: قُسمت عينات الدراسة إلى مجموعتين رئيسيتين (الشكل 1) حسب  
مستويات فيتامين D في الدم (باعتبار القيمة الحدية 13ng/ml بحسب توصيات آخر  
الدراسات المحلية في هذا المجال [7])، وفي الجدول (1) وصف مجموعتي الدراسة.

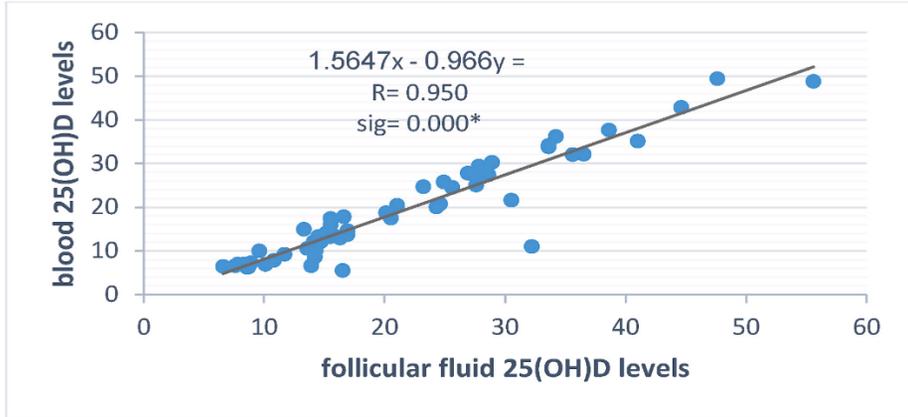
**الجدول 1: توصيف مجموعتي الدراسة.**

النسبة المئوية (%)	عدد الحالات	المجموعة	مستويات 25 هيدروكسي فيتامين D في الدم (ng/ml)
23	14	A	$13 \geq$
77	46	B	$13 <$



**الشكل 1: تقسيم عينات الدراسة إلى مجموعتين حسب مستويات فيتامين D في الدم (باعتبار القيمة الحدية 13 ng/ml)**

مستويات 25 هيدروكسي فيتامين D في الدم وفي السائل الجريبي: لم يكن متوسط مستويات فيتامين D في الدم والبالغ  $11.3 \pm 20.7$  نانوجرام/مل مختلفاً عنه في السائل الجريبي والبالغ  $11.4 \pm 18.4$  نانوجرام/مل ( $P = 0.112$ ). أظهرت الدراسة وجود علاقة ارتباط خطية طردية قوية 95% ذات دلالة إحصائية ( $P > 0.05$ ) ما بين مستويات فيتامين D المقاسة في الدم وفي السائل الجريبي لمجموعة الدراسة وهذا ما عكسه معامل ارتباط بيرسون (الشكل 2).



الشكل 2: العلاقة ما بين مستويات 25 هيدروكسي فيتامين D في الدم وفي السائل الجريبي

مقارنة المعايير الديموغرافية ونسب حدوث الحمل السريري CPR: جرت مقارنة المعايير الديموغرافية التالية: العمر، منسب كتلة الجسم BMI، مدة العقم، كما جرت مقارنة معدّلات حدوث الحمل السريري الناتج عن عملية الإخصاب في المختبر ما بين مجموعتي الدراسة، ويبين الجدول (2) نتائج المقارنات المختلفة.

الجدول 2: مقارنة المعايير الديموغرافية ومعدّلات حدوث الحمل السريري ما بين مجموعتي الدراسة

P value	المجموعة B	المجموعة A	
0.004	31.9± 5.1	26.6± 5.7	العمر بالسنوات (المتوسط ± الانحراف المعياري)
0.978	26.4± 4.4	26.4± 2.8	BMI $m^2/kg$ (المتوسط ± الانحراف المعياري)
0.081	8.6± 4.2	5.3± 4.1	مدة العقم بالسنوات (المتوسط ± الانحراف المعياري)
0.281	48	46	(%) CPR

## 5- مناقشة وتفسير النتائج

لم تختلف متوسط مستويات فيتامين D في الدم وفي السائل الجريبي، كما كانت العلاقة بينهما طردية مما يدل على أن مستويات فيتامين في سوائل الجسم تعكس مخزون الجسم من فيتامين D.

إن عوز فيتامين D شائع عند التقدم في العمر حسب عدة دراسات [31]، إلا أن دراستنا قد أظهرت بأن متوسط أعمار الإناث اللواتي يخضعن إلى دورة IVF في المجموعة B (أكبر من 13) والبالغ 31.9 كان أكبر بشكل ملحوظ من متوسط أعمار الإناث في المجموعة A (أقل من أو تساوي 13) والذي بلغ 26.6 عاماً، مع ملاحظة أن الفئة العمرية للمشاركة في البحث تراوحت من 20 إلى 40 عاماً فقط، يمكن أن يفسر هذا الاختلاف بزيادة وعي الأنثى عند تقدمها في العمر وزيادة مدى اعتنائها بالحالة الغذائية ومصادر فيتامينات كافة ومدى التعرض لأشعة الشمس وخاصة فيما إذا كانت الأنثى مقبلة على الإنجاب، وهذا ما لاحظناه من خلال أسئلة بسيطة كانت موجهة إلى المشتركات.

أما فيما يخص مشعر كتلة الجسم فلم تُبدِ الإناث في كلتا المجموعتين فارقاً جوهرياً بينهما، على الرغم من أن أغلب الدراسات تشير إلى وجود علاقة ما بين الإصابة بالسمنة وتناقص مستويات فيتامين D عند الأفراد [32]، إلا أن مجموعتنا المستهدفة هي مجموعة خاصة من الإناث المقبلات على الإنجاب واللواتي يحاولن قدر الإمكان المحافظة على صحتهن والحرص على عدم زيادة الوزن (لم تتجاوز القيمة الأعلى لمشعر كتلة الجسم 35) وذلك لتأثيره السلبي على عملية الإنجاب التي يواجهن مشكلة فيها من الأساس، توافقت نتائج دراستنا مع العديد من الدراسات [18,33].

لم يكن متوسط مدة العقم مختلفاً ما بين المجموعتين بسبب حرص مجتمعنا (دول الشرق الأوسط) على ناحية الإنجاب وجعلها من أولويات الأزواج والمبادرة إلى طلب الاستشارة

الطبية والاستعانة بتقنيات الحمل المساعد عند تأخر الإنجاب، حيث حازت دول الشرق الأوسط على معدلات الخصوبة الأعلى (عدد الولادات الحية لكل امرأة) حسب دراسة إحصائية أجريت عام 2018 لمقارنة معدلات الخصوبة ما بين بلدان الشرق الأوسط وشمال افريقيا [34].

كان معدل حدوث الحمل السريري مستقلاً بشكل كامل عن مستويات فيتامين D في الدم وهذه النتيجة تتطابق في الحقيقة مع الأغلبية العظمى من الدراسات المنشورة في هذا المجال، فقد قام shi shi وزملاؤه عام 2016 بـ meta-analysis [35] لـ 134 دراسة عن حالة فيتامين D ونتائج عملية IVF واستنتجوا في النهاية بأن خطورة معدل الحمل السريري المنخفض لم تكن متزايدة بشكل ملحوظ عند مجموعة المعوزين من فيتامين. تطابقت نتائج دراستنا مع نتائج العديد من دراسات مجرة في الهند وأميركا وإيران والصين [17,18,19-21,36,37]، بينما وجدت دراسات أخرى علاقات إيجابية طردية [17,18] وأخرى عكسية [38] ما بين مستويات فيتامين D ومعدلات حدوث الحمل السريري، ولهذا لا مناص من القول بأن دور فيتامين D في الإنجاب يتطلب مزيداً من الدراسات لأجل توضيح العلاقة، وربما تكون الدراسات prospective randomized control trial قادرة على إزالة التحيزات وتقديم إجابات أكثر إقناعاً.

## 5- الاستنتاجات والتوصيات

- ✓ إن مستويات فيتامين D في السائل الجريبي تعكس مخزون الجسم من فيتامين D.
- ✓ إن انتشار العوز الشديد sever deficiency لفيتامين D كان أقل شيوعاً بين المرضى المشاركين في الدراسة، ومع ذلك لم يتم العثور على ارتباط ملحوظ ما بين معدلات حدوث الحمل السريري ومستويات 25 هيدروكسي فيتامين D.
- ✓ الفيتامين D من الفيتامينات الهامة في الجسم، ولكن نحن بحاجة إلى مزيد من الدراسات meta-analysis و systematic review قبل تطبيقه كمكمل روتيني، كما نوصي بإجراء مزيد من المشاريع البحثية حول فيتامين D، والتي يجب أن تشمل دراسات شاهدة case-control studies للمرضى مع حالات موضوعة على مكملات فيتامين D ودراسة علاقتها مع الإنجاب ومعدلات الحمل السريري من خلال تقنية IVF.

## المراجع References

- [1] J.S. Adams, M. Hewison, Update in vitamin D, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95 (2010) 471–478. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1773>.
- [2] A. Mithal, D.A. Wahl, J.P. Bonjour, P. Burckhardt, B. Dawson-Hughes, J.A. Eisman, G. El-Hajj Fuleihan, R.G. Josse, P. Lips, J. Morales-Torres, Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D, *Osteoporos. Int.* 20 (2009) 1807–1820. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-0954-6>.
- [3] D.D. Bikle, Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications, *Chem. Biol.* 21 (2014) 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>.
- [4] P. Lips, K.D. Cashman, C. Lamberg-Allardt, H.A. Bischoff-Ferrari, B. Obermayer-Pietsch, M.L. Bianchi, J. Stepan, G.E.H. Fuleihan, R. Bouillon, Current Vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent Vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society, *Eur. J. Endocrinol.* 180 (2019) P23–P54. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736>.
- [5] Just Right: How Much Vitamin D is Enough? - *Endocrine News*, (n.d.). <https://endocrinenews.endocrine.org/nov-2014-just-right-how-much-vitamin-d-is-enough/> (accessed August 14, 2021).
- [6] Vitamin D: What’s the “right” level? - *Harvard Health*, (n.d.). <https://www.health.harvard.edu/blog/vitamin-d-whats-right-level-2016121910893> (accessed August 14, 2021).
- [7] M.K. Al Tourjuman, Z. Alourfi, A. Arabi, H. Tamim, L. Ghandour, Rethinking Vitamin D Deficiency Cut-Off Point: A Study Among Healthy Syrian Adults, *EC Endocrinol. Metab. Res.* 4 (2019) 72–82.
- [8] S. Yao, M.L. Kwan, I.J. Ergas, J.M. Roh, T.Y.D. Cheng, C.C. Hong, S.E. McCann, L. Tang, W. Davis, S. Liu, C.P. Quesenberry, M.M. Lee, C.B. Ambrosone, L.H. Kushi, Association of serum level of Vitamin D at diagnosis with breast cancer survival a case-cohort analysis in the pathways

- study, *JAMA Oncol.* 3 (2017) 351–357.  
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4188>.
- [9] L. Klampfer, Vitamin D and Colon Cancer, *World J. Gastrointest. Oncol.* 6 (2014) 430–437.  
<https://doi.org/10.4251/wjgo.v6.i11.430>.
- [10] J. Liu, Y. Dong, C. Lu, Y. Wang, L. Peng, M. Jiang, Y. Tang, Q. Zhao, Meta-analysis of the correlation between vitamin D and lung cancer risk and outcomes, *Oncotarget.* 8 (2017) 81040–81051. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18766>.
- [11] Y. Bao, K. Ng, B.M. Wolpin, D.S. Michaud, E. Giovannucci, C.S. Fuchs, Predicted vitamin D status and pancreatic cancer risk in two prospective cohort studies, *Br. J. Cancer.* 102 (2010) 1422–1427. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605658>.
- [12] T.C. Chen, M.F. Holick, Vitamin D and prostate cancer prevention and treatment, *Trends Endocrinol. Metab.* 14 (2003) 423–430. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2003.09.004>.
- [13] S. Pilz, N. Verheyen, M.R. Gröbler, A. Tomaschitz, W. März, Vitamin D and cardiovascular disease prevention, *Nat. Rev. Cardiol.* 13 (2016) 404–417.  
<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.73>.
- [14] A. Ascherio, K.L. Munger, K.C. Simon, Vitamin D and multiple sclerosis, *Lancet Neurol.* 9 (2010) 599–612.  
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70086-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70086-7).
- [15] A.G. Pittas, B. Dawson-Hughes, Vitamin D and diabetes, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 121 (2010) 425–429.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.042>.
- [16] D.R. Shahr, D. Schwarzfuchs, D. Fraser, H. Vardi, J. Thiery, G.M. Fiedler, M. Blüher, M. Stumvoll, M.J. Stampfer, I. Shai, Dairy calcium intake, serum vitamin D, and successful weight loss, *Am. J. Clin. Nutr.* 92 (2010) 1017–1022.  
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29355>.
- [17] S. Ozkan, S. Jindal, K. Greenseid, J. Shu, G. Zeitlian, C. Hickmon, L. Pal, Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization, *Fertil. Steril.* 94 (2010) 1314–1319.  
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.05.019>.

- [18] J. Chu, I. Gallos, A. Tobias, L. Robinson, J. Kirkman-Brown, R. Dhillon-Smith, H. Harb, A. Eapen, M. Rajkhowa, A. Coomarasamy, Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: A prospective cohort study, *Reprod. Health*. 16 (2019) 106. <https://doi.org/10.1186/s12978-019-0769-7>.
- [19] M. Banker, D. Sorathiya, S. Shah, Vitamin D deficiency does not influence reproductive outcomes of IVF-ICSI: A study of oocyte donors and recipients, *J. Hum. Reprod. Sci.* 10 (2017) 79–85. [https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS\\_117\\_16](https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_117_16).
- [20] S. Arabian, Z. Raoofi, Effect of serum vitamin D level on endometrial thickness and parameters of follicle growth in infertile women undergoing induction of ovulation, *J. Obstet. Gynaecol. (Lahore)*. 38 (2018) 833–835. <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1411897>.
- [21] X. Liu, W. Zhang, Y. Xu, Y. Chu, X. Wang, Q. Li, Z. Ma, Z. Liu, Y. Wan, Effect of vitamin D status on normal fertilization rate following in vitro fertilization, *Reprod. Biol. Endocrinol.* 17 (2019) 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0500-0>.
- [22] A. Paffoni, S. Ferrari, P. Viganò, L. Pagliardini, E. Papaleo, M. Candiani, A. Tirelli, L. Fedele, E. Somigliana, Vitamin D deficiency and infertility: Insights from in vitro fertilization cycles, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99 (2014) E2372–E2376. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1802>.
- [23] Vitamins for Fertility: What Should You Be Taking?, (n.d.). <https://www.verywellfamily.com/vitamins-for-fertility-what-should-you-be-taking-4140655> (accessed September 3, 2021).
- [24] H.R. Harris, J.E. Chavarro, S. Malspeis, W.C. Willett, S.A. Missmer, Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: A prospective cohort study, *Am. J. Epidemiol.* 177 (2013) 420–430. <https://doi.org/10.1093/aje/kws247>.
- [25] S. Pilz, A. Zittermann, R. Obeid, A. Hahn, P. Pludowski, C. Trummer, E. Lerchbaum, F.R. Pérez-López, S.N. Karras, W. März, The role of vitamin D in fertility and during pregnancy

- and lactation: A review of clinical data, *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 15 (2018).  
<https://doi.org/10.3390/ijerph15102241>.
- [26] J.S. Shin, M.Y. Choi, M.S. Longtine, D.M. Nelson, Vitamin D effects on pregnancy and the placenta, *Placenta*. 31 (2010) 1027–1034. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.08.015>.
- [27] Infertility Stats You Should Know - Fertility Answers, (n.d.). <https://www.fertilityanswers.com/13-stats-know-infertility/> (accessed August 16, 2021).
- [28] WHO, Global prevalence of infertility, infecundity and childlessness, *WHO/ Hum. Reprod. Progr.* (2021) 1. <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/burden/en/> (accessed August 20, 2021).
- [29] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Infertility | Reproductive Health | CDC, Cdc. (2016). <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/index.htm> (accessed August 16, 2021).
- [30] NHS, Ivf - Nhs, Nhs Uk. (2018). <https://www.nhs.uk/conditions/ivf/> (accessed August 21, 2021).
- [31] M. Meehan, S. Penckofer, The Role of Vitamin D in the Aging Adult, *J. Aging Gerontol.* 2 (2014) 60. <https://doi.org/10.12974/2309-6128.2014.02.02.1>.
- [32] M. Kumaratne, G. Early, J. Cisneros, Vitamin D Deficiency and Association With Body Mass Index and Lipid Levels in Hispanic American Adolescents, *Glob. Pediatr. Heal.* 4 (2017). <https://doi.org/10.1177/2333794X17744141>.
- [33] J.M. Franasiak, T.A. Molinaro, E.K. Dubell, K.L. Scott, A.R. Ruiz, E.J. Forman, M.D. Werner, K.H. Hong, R.T. Scott, Vitamin D levels do not affect IVF outcomes following the transfer of euploid blastocysts, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 212 (2015) 315.e1-315.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.029>.
- [34] • MENA: rate of female fertility by country 2018 | Statista, (n.d.). <https://www.statista.com/statistics/945008/mena-rate-of-female-fertility-by-country/> (accessed August 21, 2021).
- [35] S.S. Lv, J.Y. Wang, X.Q. Wang, Y. Wang, Y. Xu, Serum

- vitamin D status and in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis, *Arch. Gynecol. Obstet.* 293 (2016) 1339–1345. <https://doi.org/10.1007/S00404-016-4058-1>.
- [36] R.D. Firouzabadi, E. Rahmani, M. Rahsepar, M.M. Firouzabadi, Value of follicular fluid vitamin D in predicting the pregnancy rate in an IVF program, *Arch. Gynecol. Obstet.* 289 (2014) 201–206. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2959-9>.
- [37] A. Aleyasin, M.A. Hosseini, A. Mahdavi, L. Safdarian, P. Fallahi, M.R. Mohajeri, M. Abbasi, F. Esfahani, Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology, *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 159 (2011) 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.07.006>.
- [38] P. Ciepiela, A.J. Dulęba, E. Kowaleczko, K. Chełstowski, R. Kurzawa, Vitamin D as a follicular marker of human oocyte quality and a serum marker of in vitro fertilization outcome, *J. Assist. Reprod. Genet.* 35 (2018) 1265–1276. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1179-4>.

فيتامين D والإنجاب لدى الإناث دراسة مقطعية عرضية لمعدلات حصول الحمل السريري لدى إناث مقبلات على  
الإنجاب بتقنية الإخصاب في المختبر

---

## تأثير مادة أغوميلاتين على الذاكرة طويلة الأمد عند الفئران

الصيدلاني عبْدُ الكَرِيمِ الرَّفَاعِي<sup>1</sup>؛ ماجستير في علم تأثير الأدوية.

أ. م. د. د. عبْدُ النَّاصِرِ عُمَرَيْن<sup>2</sup>؛ أستاذ مساعد.

<sup>1</sup> قسم الادوية والسموم، كلية الصيدلة، جامعة دمشق، دمشق، سوريا.

<sup>2</sup> قسم الادوية والسموم، كلية الصيدلة، جامعة دمشق، دمشق، سوريا.

### الخلاصة:

**الخلفية العلمية:** يُعدُّ أغوميلاتين مضادَّ اكتئابٍ، يعملُّ مُناهضاً لمستقبلات السيروتونين من النمط (5-HT<sub>2C</sub>). ولهُ تأثيرٌ فريدٌ على النوم يتميَّزُ به عن باقي أدوية الاكتئاب وذلك بسبب تأثيراته الناهضة لمستقبلات الميلاتونين من النمطين (MT1 و MT2). يهدفُ هذا البحثُ إلى تقصي إمكانية إعطاء مادة أغوميلاتين لتعزيز الذاكرة طويلة الأمد، وللوقاية من ضعف الذاكرة طويلة الأمد المحرَّض بواسطة سكيوبولامين. يعتمدُ تقييمُ الذاكرة طويلة الأمد على حساب زمن البقاء في الربع الهدف في اختبارٍ متاهة مورييس المائية، وعلى حساب مؤشر الاستجابة في اختبار التجنُّب اللاحق.

**النتائج:** زادَ أغوميلاتين من زمن تواجد الفئران في الربع الهدف في اختبار متاهة مورييس المائية بفارقٍ شديد الأهمية إحصائياً ( $P < 0.0001$ ) بالمقارنة مع المجموعة المعاملة بسكيوبولامين ولكنه لم يزدَ زمن تواجد الفئران في الربع الهدف بفارقٍ مهمٍّ إحصائياً ( $P > 0.05$ ) بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة، وزادَ أغوميلاتين مؤشر الاستجابة في اختبار التجنُّب اللاحق بفارقٍ ذي قيمة إحصائية ( $P < 0.05$ ) بالمقارنة مع المجموعة المعاملة بسكيوبولامين، ولكنه لم يُظهر زيادة ذات قيمة إحصائية في قيمة مؤشر الاستجابة بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة الطبيعية ( $P > 0.05$ ).

**الاستنتاجات:** أظهرَ أغوميلاتين تأثيراً وقائياً من ضعف الذاكرة طويلة الأمد في اختباري ذاكرة مختلفين، وهذا يفتح آفاقاً لإمكانية استخدام أغوميلاتين في الوقاية من ضعف الذاكرة عند المسنِّين الذين يعانون من الاكتئاب والأرق، ولكن إمكانية استخدام مادة أغوميلاتين لتعزيز الذاكرة عند الأصحاء بحاجة للمزيد من الدراسات.

**الكلمات المفتاحية:** أغوميلاتين، ميلاتونين، مستقبلات السيروتونين (5-HT<sub>2C</sub>)، سكيوبولامين.

## Effect of Agomelatine on long-term - memory in mice

Abdulkarim miri alrifai<sup>1</sup>; M.Sc.

Dr. Abdalnaser Omarin<sup>2</sup>; Assistant professor.

<sup>1</sup> Department of Pharmacology and Toxicology, College of Pharmacy, University of Damascus, Damascus, Syria.

<sup>2</sup> Department of Pharmacology and Toxicology, College of Pharmacy, University of Damascus, Damascus, Syria.

\* Corresponding author: [kmr.abboud@gmail.com](mailto:kmr.abboud@gmail.com)

### Abstract:

**Background:** Agomelatine (AGN) is an antidepressant, due to its activity on serotonin receptor (5-HT<sub>2c</sub>) as an antagonist, and It has a distinct role on sleep due to its activity on melatonin receptors (MT1 and MT2 receptors) as an agonist. This research investigated the role of AGN in long-term memory enhancement, and in prophylaxis of long-term memory deficit induced by Scopolamine (SCP). Evaluation of long-term memory depends on calculation of latency time in target quadrant in Morris water maze (MWM) test and depends on calculation of index of latency in Passive avoidance (PA) Task.

**Results:** This study showed that AGN raised latency time in target quadrant in Morris water maze test with a very important difference ( $P < 0.0001$ ) as compared to SCP group. But, AGN didn't increase latency time in target quadrant ( $P > 0.05$ ) as compared to normal control group. AGN increased index of latency in Passive Avoidance task with a statistical difference ( $P < 0.05$ ) as compared to SCP group. But it didn't have a statistical difference ( $P > 0.05$ ) in index of latency as compared to normal control group.

**Conclusions:** AGN had a prophylactic effect on long-term memory in two different memory tests. And this refers to the possibility of the usage of AGN in prophylaxis of memory deficit which accompanied with depression and insomnia; However, it didn't have an enhancing effect on long-term memory thus the usage of AGN for enhancement of memory in healthy people needs more evidence.

**Key words:** Agomelatine, melatonin, serotonin receptor (5-HT<sub>2c</sub>), Scopolamine.

### **Background:**

Agomelatine (AGN) is an antidepressant, it is an agonist for two types of melatonin receptors MT1 and MT2, and an antagonist for serotonin receptor 5-hydroxytryptamine 2C (5-HT<sub>2C</sub>). (1)

AGN increases dopamine levels in Prefrontal Cortex in loco motor active mice. But, it does not have any effect on dopamine levels in Nucleus Accumbens or in Corpus Striatum. (2)

AGN increases noradrenaline in Prefrontal Cortex in rodents independently of dose, AGN increases noradrenaline and dopamine levels because of its antagonistic effect on serotonin receptors 5-HT<sub>2C</sub>. (2)

AGN has a distinct role on sleep rather than other antidepressants, and it is considered that this effect is due to its agonistic effect on melatonin receptors MT1 and MT2. (3)

Hippocampus plays an important role in major depression due to its relation with Limbic Cortex, and though acute and chronic stress cause deficit in hippocampal-memory. (4)

Some key molecules modulate the function of memory. for example, activation of Extracellular signal-regulated kinases (ERK) which is the opening key in the activation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling, participates in the formation of long-term memory. (5)

ERK is also a principal key in the development of many types of memory, including spatial memory and recognition memory. (5)

In addition, phosphorylation of cAMP–Response Element Binding (CREB) protein is necessary for the formation of memory and the storage of memory in the Hippocampus. (5)

Thus, the activation of (ERK–CREB–BDNF) signaling plays a crucial role in memory enhancement. (5)

The theory of neural formation is widely used in learning and memory. (5)

Neural formation occurs continuously in mammals brain, especially in two regions in the Central Nervous System: (5)

- Subventricular zone (SVZ) for the side of ventricle.
- Sub granular zone (SGZ) of Dentate gyrus of Hippocampus.

Neural cells formed recently in Sub granular zone (SGZ) of Dentate gyrus of Hippocampus immigrate to Granular zone of Hippocampus, and transform to neural cells. (5)

Neurons of the SGZ participate in several types of memory. (5)

A drug has an effect on memory function if it has an effect on (ERK–CREB–BDNF) signaling or on the neural formation. (5)

Scopolamine (SCP) is a non–selective muscarinic receptor antagonist, it can cause memory deficit by reducing the activity of Acetyl Choline (Ach) in the Central Nervous System (CNS) in both mice and humans. (6)

SCP can induce specific reduction in memory in behavioral tests, making it the standard substance for memory deficit induction. (7)

Donepezil (DNP) is a selective inhibitor to acetyl choline esterase, and it is used for treatment of Alzheimer's disease. DNP had proven that it can improve cognitive function in Alzheimer patients who has mild to moderate cognitive problems without hepatic toxicity. (8)

DNP is used as a standard positive substance for the cancellation of memory deficit induced by SCP in behavioral tests. (9)

Morris water maze (MWM) test is a spatial learning test for mice, it depends on a hidden platform, mouse swims from the starting point until reaching the hidden platform. (10)

MWM test is performed to assess the Long-term spatial memory in mice. (10)

Morris test is a reliable test, it's correlated strongly with Synaptic Plasticity of the Hippocampus and the function of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor (11).

The MWM test is a simple test and learning is rapid as compared to other behavioral paradigms (12).

Passive avoidance (PA) task depends on the function of Hippocampus and NMDA receptors (13)

It is one of the most common tests to study learning and memory (14).

This task is a single experiment task, it permits a specific determination for the latency time. It is performed in two cages, once is lighted and the other is darkened. (13)

The dark cage is naturally preferred by mice. However, in this task mouse electrically shocked in dark cage during the training phase.

(13)

The role of this research is to investigate the possibility of the usage of Agomelatine (AGN) in the enhancement and the prophylaxis of long-term memory.

### **Methods:**

#### **Chemicals and Drugs**

AGN obtained from HAMA pharma, SYRIA. Dimethyl sulfoxide (DMSO) and ethanol solvents obtained from pharmaceutical lab of College of Pharmacy/ University of Damascus. DNP obtained from Ibn Haiyan pharma. SCP obtained from Omni vision pharma. Physiological serum obtained from Masoud pharma.

#### **Equipment:**

Passive Avoidance apparatus: This apparatus was manufactured as explained in (15).

Morris water maze apparatus: This apparatus was manufactured as explained in (16).

#### **Experimental animals**

This study included 45 adult male mice of white Balb/c strain. Their weight between 20–25 gram. We brought mice from the Arab International University. Experiments were applied in the laboratories of the Faculty of Pharmacy in Damascus university. Animals were put in cages freely reached to food and water. Three mice were put in each cage.

Upon completion of the experiments, animals were stayed in the animal's incubators in faculty of Pharmacy/ Damascus university.

Mice were put in a room in standard conditions, with good ventilation, and light (12 hours light. 12 hours dark) and the room temperature ( $25\pm 2$  Celsius) and humidity ( $55\pm 15\%$ ). Mice were divided into five groups:

**The first group (AGN):** It contained 9 mice. Treated with 10 mg/kg/day (17) of AGN, intra peritoneal, daily after the habituation period (7 days) and before the experiments (14 days) and continued till the last day of the experiments.

**The second group (SCP and AGN):** It contained 9 mice. Treated with 10 mg/kg/day of AGN, intra peritoneal, daily after the habituation period (7 days) and before the experiments (14 days) and continued till the last day of the experiments. And given 0.75 mg/kg (10) of SCP, intra peritoneal, after the treatment with AGN by half an hour, before training in PA task, and daily in training days and in probe trial day in MWM test.

**The third group (SCP and DNP):** It contained 9 mice. Treated with 1.6 mg/kg/day (10) of DNP, intra peritoneal, daily after the habituation period (7 days) and before the experiments (14 days) and continued till the last day of the experiments. And given 0.75 mg/kg of SCP, intra peritoneal, after the treatment with DNP by half an hour, before training in PA task, and daily in training days and in probe trial day in MWM test.

**The fourth group (SCP):** It contained 9 mice. Given 0.75 mg/kg of SCP intra peritoneal, before training in PA task, and daily in training days and in probe trial day in MWM test.

**The fifth group (normal control):** It contained 9 mice. Given 5 mg/kg/day (17) of physiological serum, intra peritoneal, daily after the habituation period (7 days) and before the experiments (14 days) and continued till the last day of the tests.

**Performing passive avoidance task: (16)**

Passive avoidance (PA) apparatus consists of two cages, lightened cage (15\*13\*10cm) and darkened cage (15\*20\*25cm). The two cages were connected to each other, the darkened cage was provided with an electrical foot shock.

In the first day of the pretest, mice were put individually in the lightened cage, and they were free to discover this cage.

After 30 seconds, the door between cages was opened which permit mice to inter the darkened cage.

After entering the darkened cage, the door between cages was closed, and the electrical foot shock was immediately applied for two seconds.

And latency time to inter the darkened cage was recorded (TL1).

The next test (acquisition phase), after 24 hours, the mice were put individually in the lightened cage of PA apparatus.

And after 30 seconds, which is the habituation phase in the lightened cage, the door was opened between cages, and the latency time was recorded (TL2).

Electrical foot shock wasn't applied in this phase.

Memory was evaluated in this task by calculating the difference between latency time during pretest, and latency time during acquisition phase, which is considered the index of latency (IL).

It was recorded for each animal and calculated:

$$IL=(TL2-TL1)/TL1$$

TL1; latency time to inter darkened cage during pretest

TL2; latency time to inter darkened cage during acquisition.

### **Performing Morris water maze test: (11)**

Morris water maze tank is a circular tank, with (1 meter) in diameter, its height (0.38 meter), dried milk was put with water. The depth of water is (25 cm). the tank was divided into four similar quadrants Northeast (NE), Southwest (SW), Southeast (SE), Northeast (NE). and the platform was put (1 cm) under the surface of water, with (0.6 cm) in diameter, the platform was put in the middle of SW quadrant. (10)

The training phase was performed as the following:

1. Mouse was put in the starting point, facing the wall of the tank, and the timer was powered on in the moment that the mouse was put.
2. The timer was powered off when the mouse was reached the platform, the standard experiment time is 60 seconds.
3. The mouse was stayed on the platform between experiments for 15 seconds.

4. We put the mouse in a new starting point, and the experiments were repeated (step1 to 3) until 4 experiments every day.
5. The 4 experiments were repeated for 5 days until reaching 20 experiments.

For the evaluation of spatial long-term memory, probe trial was performed after 24 hours of the last experiment. The platform was removed, the mouse was put in a new starting point, facing the wall of the tank, and the mouse was removed after 30 seconds.

#### **Statistical analysis:**

Results were analyzed statistically by program graph pad prism version 9.1.0. The results expressed as means  $\pm$  standard error of means (mean  $\pm$  SEM). We performed Statistical significance evaluation by one-way analysis of variance (ANOVA).

#### **Results:**

##### **Morris water maze test results:**

Morris water maze test was performed to evaluate the effect of AGN on long-term, spatial memory in mice. Deficit in memory was induced by giving them 0.75 mg/kg SCP.

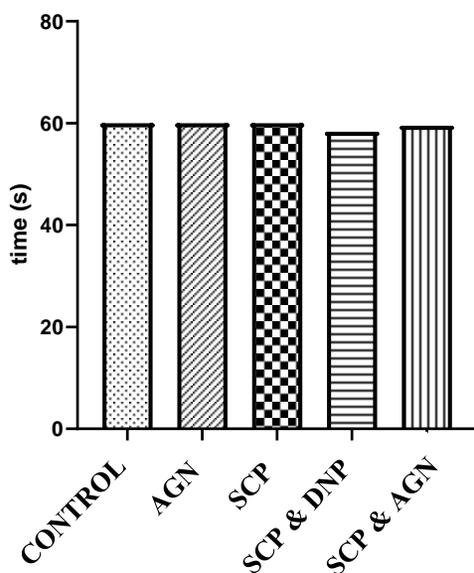
Time to reach the platform was recorded in the first experiment from the first training day for all groups.

The mean time to reach the platform for the normal control group and the group given SCP and the group treated with AGN in the first experiment of the first training day was 60 seconds.

The mean time to reach the platform for the group given SCP and treated with DNP in the first experiment of the first training day was 58.3 seconds.

The mean time to reach the platform for the group given SCP and treated with AGN in the first experiment of the first training day was 59.5 seconds.

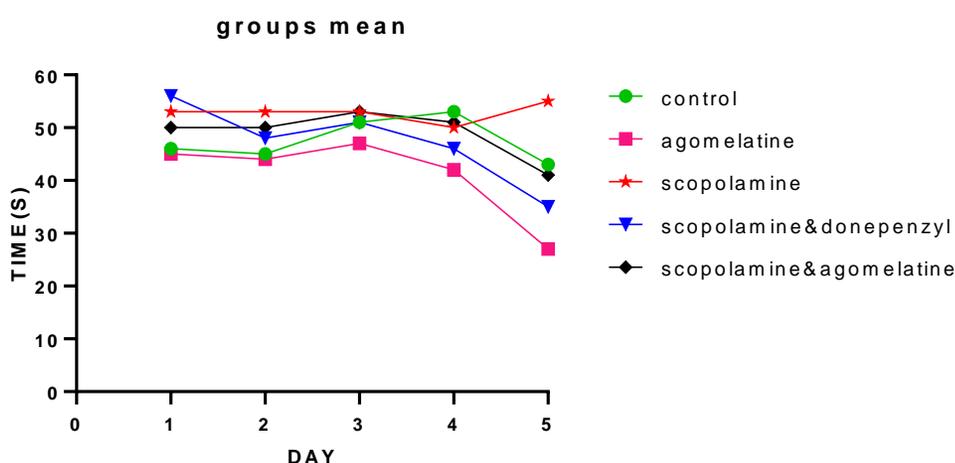
The statistical analysis for the data demonstrated that there isn't any significant difference between groups ( $P > 0.05$ ). which indicated that mice hadn't learnt the place of the platform before the beginning of training phase. Figure (1)



**Figure (1). time to reach the platform in the first experiment of the first day of training in MWM test.**

The next figure shows the time to reach the hidden platform in all five days of the training phase in Morris water maze.

Mice took five days to learn the place of the hidden platform. As shown in figure (2), there wasn't any significantly differences between groups in the first four days of the training phase and there was a confusion in the lines. But, in the five day of the training phase the difference between the means in the latency time appears in all groups.



**Figure (2). Latency time to platform in the training phase.**

Probe trial was performed after 24 hours from the last training day. In this trial. the platform was removed to asses long-term spatial memory.

Latency time in target quadrant was recorded.

Mice injected with SCP showed a significant decrease in latency time in target quadrant (4.11 seconds), while the control group

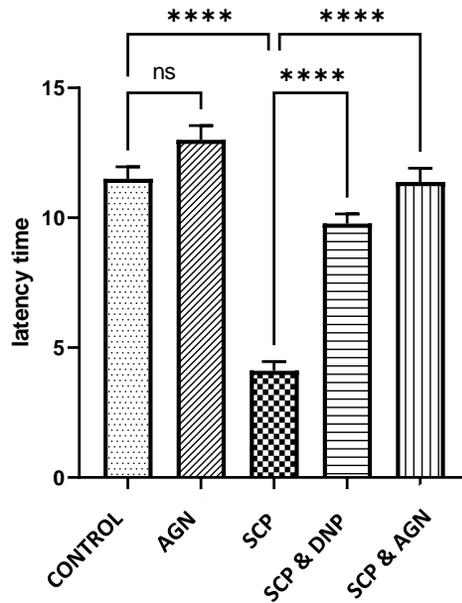
(11.5 seconds). The difference is (7.4 seconds), which is very important statistically ( $P < 0.0001$ ).

This indicates that injecting of 0.75 mg/kg SCP induced memory deficit in long-term spatial memory.

Mice given SCP and treated with DNP showed a significant increase in latency time in target quadrant (9.8 seconds), compared to SCP group (4.1 seconds), and the difference is (5.7 seconds), which is very important statistically ( $P < 0.0001$ ).

This indicates that injecting 1.6 mg/kg/day DNP caused a prophylactic effect from long-term spatial reference memory deficit.

Mice given SCP and treated with AGN showed a significant increase in latency time (11.4 seconds), compared with SCP group (4.1 seconds) and the difference is (7.3 seconds), which is very important statistically ( $P < 0.0001$ ).



**Figure (3). Effect of AGN on long-term spatial reference memory in MWM test n=9)\*\*\*\* P<0.0001).**

AGN group showed increase in latency time in target quadrant (13 seconds), compared with control group (11 seconds), and the difference is (1.5 seconds). But this difference is not important statistically ( $P>0.05$ ).

#### **Passive Avoidance task results:**

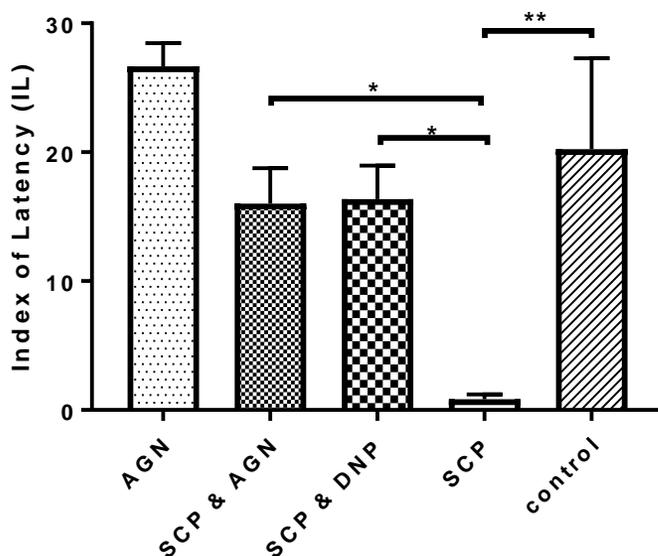
Passive avoidance (PA) task was performed to evaluate long-term pain memory.

Time to enter the dark cage during training (TL1), and time to enter the dark cage during acquisition (TL2) were recorded.

Index of latency (IL) that expressed by the difference between latency time 1 (TL1) and latency time 2 (TL2) as compared to (TL1) was calculated.

Mice given SCP showed a decrease in index of latency (IL) 0.84, as compared to control group 20.23, and the difference is 19.39, which is important statistically ( $P < 0.01$ ).

This indicates that SCP induced memory deficit in long-term pain memory.



**Figure (4). Index of latency In Passive avoidance task.**

Mice given SCP and treated with DNP showed an increase in index of latency (16.35), compared to SCP group (0.84), and the difference is (15.51), which is statistical ( $P < 0.05$ ).

This indicates that DNP had a prophylactic effect on long-term pain memory impairment.

Mice given SCP and treated with AGN showed an increase in index of latency (16.02), compared to SCP group (0.84), and the difference is (15.18), which is statistical ( $P < 0.05$ ).

Mice treated with AGN showed an increase in index of latency (26.66), compared to control group (20.23), and the difference is (6.43). but this difference is not important statistically ( $P>0.05$ ).

**Discussion:**

Morris water maze (MWM) test was performed to assess effect of Agomelatine (AGN) on long-term spatial memory.

And we depended to assess the long-term spatial reference memory on the calculation of index of latency in target quadrant.

It is considered that latency time in target quadrant is an important key for the assessment of long-term spatial memory.

In this study, mice injected with 0.75 mg/kg scopolamine (SCP) which induce impairment in the ability of learning and disrupt with the formation of long-term memory in mice.

10 mg/kg/day AGN in (AGN/SCP group) showed an increase in latency time as compared to SCP group, which means that AGN showed a prophylactic effect from long-term spatial memory deficit induced by SCP. And that corresponds to (18) which 10 mg/kg/day AGN showed a prophylactic effect from amnesia induced by traumatic brain injury which increased latency time in the target quadrant. And that corresponds also to (17) which 10 mg/kg/day AGN showed a prophylactic effect from amnesia in rats which was exposed to stress. And that corresponds also to (19) which 40 mg/kg AGN in rats showed a prophylactic effect from long-term spatial memory deficit as compared to SCP group.

AGN raised latency time in the target quadrant with a not significant result ( $P>0.05$ ) and this indicates that AGN didn't increase the long-term spatial memory. And that doesn't correspond to (20) which showed chronic treatment to rats with 10 mg/kg/day AGN an enhancement in long-term spatial memory as compared to normal control group ( $P<0.001$ ).

PA task was applied to assess the effect of AGN on the long-term pain memory.

For estimation, we depend on the ability of mice to memorize the electrical pain in the training phase.

In this study, mice given 0.75 mg/kg SCP which induced reduction in long-term memory in mice.

Treatment with AGN showed a prophylactic effect from SCP induced memory deficit, and that corresponds to (21) which AGN showed a prophylactic effect from cis platin induced amnesia in rats ( $P<0.001$ ).

AGN didn't show a statistical enhancing effect in long-term pain memory as compared to normal control group. And that doesn't correspond with (22) which AGN showed an enhancing effect to memory as compared to normal control group.

If we want to explain the useful effects of AGN on memory we should explain effects of AGN on glutamate, serotonin and dopamine receptors:

Hyperactivation of ionic glutamate receptors can induce apoptosis, cell degradation and autophagy of hippocampal cells (23). Thus

useful effects of AGN on memory could be explained by its ability as antidepressant agent for modulation of glutaminergic receptors and modulation of glutamate release in hippocampus (24,25). Acute administration of AGN before stress decrease releasing of glutamate in hippocampus and amygdala (26), and so AGN protects neurons that are necessary for memory formation and development.

Activation of dopamine 1 receptor increases spatial control by decreasing neuronal activation in non-preferred directions (27), and dopamine has an important role in memorizing electrical shock in passive avoidance tasks (28), and dopamine increase the expression of reward memory (28), and so useful effects of AGN on memory could be explained by its ability to increase dopamine release in prefrontal cortex (2).

Noradrenaline enhance hippocampal related memory, and it has a permanent effect on memory formation by its binding with beta adrenergic receptors (29), beta adrenergic receptors has effects on long-term memory preferentially rather than their effects on short-term memory or on other memory operations, beta adrenergic receptors are necessary for updating and re-stabilizing of memory, and can contribute with memory updating (29).

Activation of beta adrenergic receptors increase the induction and the maintenance of long term potentiation in CA1 and CA3 and in subiculum hippocampi (29).

Because AGN can increase noradrenaline release in prefrontal cortex, and though useful effects of AGN on memory could be explained by its ability to increase noradrenaline levels (2).

**Conclusions:**

AGN proved its efficacy in the prophylaxis of long-term memory impairment induced by SCP in two different tests. Thus, this agent can be used for prophylaxis of memory deficit which accompanied with depression and insomnia.

However, AGN didn't have a statistical memory enhancing, thus usage of AGN in memory enhancement needs more studies.

**References:**

1. Audinot V, Mailliet F, Lahaye–Brasseur C, Bonnaud A, Le Gall A, Amossé C, et al. New selective ligands of human cloned melatonin MT 1 and MT 2 receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2003;367(6):553–61.
2. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Pasteau V, Rivet J, et al. The Novel Melatonin Agonist Agomelatine ( S20098 ) Is an Antagonist at 5–Hydroxytryptamine 2C Receptors , Blockade of Which Enhances the Activity of Frontocortical Dopaminergic and Adrenergic Pathways. 2003;306(3):954–64.
3. Zupancic M, Guilleminault C. Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant. 2014;(February 2006).
4. Willner P. Validity , reliability and utility of the chronic mild stress model of depression : a 10–year review and evaluation. 1997;319–29.
5. Kim JM, Kim DH, Park SJ, Park DH, Jung SY, Kim HJ, et al. The n–butanolic extract of *Opuntia ficus–indica* var. *saboten* enhances long–term memory in the passive avoidance task in mice. *Prog Neuro–Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2010;34(6):1011–7.
6. Klinkenberg I, Blokland A. The validity of scopolamine as a pharmacological model for cognitive impairment: a review of animal behavioral studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010;34(8):1307–50.

7. Haider S, Tabassum S, Perveen T. Scopolamine–induced greater alterations in neurochemical profile and increased oxidative stress demonstrated a better model of dementia: a comparative study. *Brain Res Bull.* 2016;127:234–47.
8. Shin CY, Kim H–S, Cha K–H, Won DH, Lee J–Y, Jang SW, et al. The Effects of Donepezil, an Acetylcholinesterase Inhibitor, on Impaired Learning and Memory in Rodents. *Biomol Ther (Seoul)* [Internet]. 2018 May 1;26(3):274–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29463072>
9. Bhuvanendran S, Kumari Y, Othman I, Shaikh MF. Amelioration of cognitive deficit by embelin in a scopolamine–induced Alzheimer’s disease–like condition in a rat model. *Front Pharmacol.* 2018;9:665.
10. Lu C, Wang Y, Xu T, Li Q, Wang D, Zhang L, et al. Genistein ameliorates scopolamine–induced amnesia in mice through the regulation of the cholinergic neurotransmission, antioxidant system and the ERK/CREB/BDNF signaling. *Front Pharmacol.* 2018;9(OCT):1–11.
11. Vorhees C V, Williams MT. Morris water maze: procedures for assessing spatial and related forms of learning and memory. *Nat Protoc.* 2006;1(2):848.
12. Sharma S, Rakoczy S, Brown–borg H. Assessment of spatial memory in mice. *Life Sci* [Internet]. 2010;87(17–18):521–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2010.09.004>

13. Ogren SO, Institutet K, Stiedl O. Passive avoidance. 2015;(March).
14. Ogren JA, Tripathi R, Macey PM, Kumar R, Stern JM, Eliashiv DS, et al. Regional cortical thickness changes accompanying generalized tonic-clonic seizures. *NeuroImage Clin.* 2018;20:205–15.
15. Budzynska B, Boguszewska-Czubara A, Kruk-Slomka M, Skalicka-Wozniak K, Michalak A, Musik I, et al. Effects of imperatorin on scopolamine-induced cognitive impairment and oxidative stress in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232(5):931–42.
16. Lu C, Dong L, Lv J, Wang Y, Fan B, Wang F, et al. 20(S)-protopanaxadiol (PPD) alleviates scopolamine-induced memory impairment via regulation of cholinergic and antioxidant systems, and expression of Egr-1, c-Fos and c-Jun in mice. *Chem Biol Interact [Internet].* 2018;279(October 2017):64–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2017.11.008>
17. Gumuslu E, Mutlu O, Sunnetci D, Ulak G, Celikyurt IK, Cine N, et al. The antidepressant agomelatine improves memory deterioration and upregulates CREB and BDNF gene expression levels in unpredictable chronic mild stress (UCMS)-exposed mice. *Drug Target Insights.* 2014;8:DTI-S13870.
18. Kaur T, Kumar P, Jamwal S. Protective effect of

- agomelatine on traumatic brain injury induced cognitive deficit in rats: possible role of neurotransmitters. *Curr Psychopharmacol.* 2018;7(2):192–207.
19. SARAL S, TOPÇU A, SÜMER A, KAYA AK, ÖZTÜRK A, PINARBAŞ E. Agomelatine Reverses Scopolamine–Induced Learning and Memory Impairment in Adult Rats. *Online Türk Sağlık Bilim Derg.* 2021;6(4):538–45.
  20. Demir Özkay Ü, Söztutar E, Can ÖD, Üçel UI, Öztürk Y, Ulupinar E. Effects of long–term agomelatine treatment on the cognitive performance and hippocampal plasticity of adult rats. *Behav Pharmacol.* 2015;26(5):469–80.
  21. Cankara FN, Günaydın C, Çelik ZB, Şahin Y, Pekgöz Ş, Erzurumlu Y, et al. Agomelatine confers neuroprotection against cisplatin–induced hippocampal neurotoxicity. *Metab Brain Dis.* 2021;36(2):339–49.
  22. Yucel AO, Demir–Dora D, İsbir MF, Dora B. Agomelatine is superior to melatonin in pain suppression: an experimental study. 2020;
  23. Jakaria M, Park S–Y, Haque M, Karthivashan G, Kim I–S, Ganesan P, et al. Neurotoxic agent–induced injury in neurodegenerative disease model: focus on involvement of glutamate receptors. *Front Mol Neurosci.* 2018;307.
  24. Duman RS, Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid–acting agents. *Trends Neurosci.*

- 2012;35(1):47–56.
25. Mathews DC, Henter ID, Zarate CA. Targeting the glutamatergic system to treat major depressive disorder. *Drugs*. 2012;72(10):1313–33.
  26. Reagan LP, Reznikov LR, Evans AN, Gabriel C, Mocaër E, Fadel JR. The antidepressant agomelatine inhibits stress-mediated changes in amino acid efflux in the rat hippocampus and amygdala. *Brain Res*. 2012;1466:91–8.
  27. Bahari Z, Meftahi GH, Meftahi MA. Dopamine effects on stress-induced working memory deficits. *Behav Pharmacol*. 2018;29(7):584–91.
  28. Lin R, Liang J, Luo M. The Raphe Dopamine System: Roles in Salience Encoding, Memory Expression, and Addiction. *Trends Neurosci*. 2021;
  29. Nguyen P V, Connor SA. Noradrenergic Regulation of Hippocampus-Dependent Memory. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem (Formerly Curr Med Chem Nerv Syst Agents)*. 2019;19(3):187–96.