

مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية والصحية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 45 . العدد 3

1444 هـ - 2023 م

الأستاذ الدكتور عبد الباسط الخطيب

رئيس جامعة البعث

المدير المسؤول عن المجلة

رئيس هيئة التحرير	أ. د. محمود حديد
رئيس التحرير	أ. د. درغام سلوم

مديرة مكتب مجلة جامعة البعث

بشرى مصطفى

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

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

الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة البعث

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

. هاتف / فاكس : ++ 963 31 2138071

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

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

ISSN: 1022-467X

شروط النشر في مجلة جامعة البعث

الأوراق المطلوبة:

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

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

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

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

آ . إذا كان المرجع أجنبياً:

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

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

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

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

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

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

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

رسوم النشر في مجلة جامعة البعث

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

المحتوى

الصفحة	اسم الباحث	اسم البحث
32-11	أبي الخضور د. وليد خدام	قياس تراكيز حمض البول والصوديوم لدى مرضى سرطان الرئة لإنشاء مُشعر نوعي لاستخدامه في التشخيص المبكر للسرطان
58- 33	د. علي زريق	نوعية الحياة لدى مرضى السرطان الخاضعين للعلاج الشعاعي وعلاقتها ببعض الخصائص الديموغرافية
86-59	غزوان سعيد د. حازم حسن	دراسة فعالية صفائح الرصف الشفافة المعدلة في الإرجاع الكتلي للأسنان السفلية مقارنة بالجهاز التقليدي (دراسة سريرية مضبوطة)
116-87	محمد المحيميد د. هيفاء العلي	تقييم الفعالية الحافظة لخلاصات البابونج وإكليل الجبل ضمن المستحضرات الجلدية باستخدام اختبارات التحدي
152-117	مريم معروف د. هاني سليم	مراقبة التغيرات التي تطرأ على جودة قطورات أوكسي ميتازولين الأنفية خلال عمر الاستخدام

قياس تراكيز حمض البول والصوديوم لدى مرضى سرطان الرئة لإنشاء مُشعر نوعي لاستخدامه في التشخيص المبكر للسرطان

أبي الخضور¹، د. وليد خدام¹

1- كلية الصيدلة، جامعة البعث، حمص، سورية

أبي الخضور: obay.alkhador@gmail.com

د. وليد خدام: wkhaddam@albaath-univ.edu.sy

■ ملخص:

ما يزال السرطان واحداً من أكثر الأمراض إحداثاً للوفيات حول العالم بمعدل 10 مليون وفاة سنوياً، ويحتل سرطان الرئة المسبب الأول لوفيات السرطان عند الذكور، والمسبب الثاني لوفيات السرطان عند الإناث (بعد سرطان الثدي) نتيجة التشخيص المتأخر للمرض وتطوره إلى مراحل متقدمة تُصبح غير قابلة للعلاج.

كان هناك العديد من التجارب والبرامج الدولية التي تهدف لإيجاد طرق مناسبة لتشخيص سرطان الرئة في مراحل مبكرة، لكن معظم هذه التجارب كانت محدودة النجاح وتُركز على طرق التشخيص الشعاعية.

يهدف هذا البحث لإيجاد تغيرات معينة في تراكيز حمض البول والصوديوم كمحاولة لإنشاء مُشعر نوعي لاستخدامه في التشخيص المبكر للسرطان قدر الإمكان، كما سيشمل البحث قياس تركيز المؤشرات ذاتها لدى أشخاص مؤهّبين

(مدخنين بكثرة أو أقارب درجة أولى مع مرضى السرطان) لإثبات فعالية هذا القياس في توقع حدوث الإصابة بسرطان الرئة.

أثبت هذا البحث وجود انخفاض ملحوظ في تراكيز حمض البول في عينات مصول كل المرضى والأشخاص المؤهبين، أما تراكيز الصوديوم فكانت منخفضة في مصل المرضى وطبيعية في مصول الأشخاص المؤهبين.

كلمات مفتاحية: سرطان الرئة، تشخيص مبكر، حمض البول، الصوديوم

Measurement of Uric Acid and Sodium Concentrations in Lung Cancer Patients to Establish a Specific Biomarker in Order to be Used in Early Diagnosis of Cancer

▪ Abstract:

Cancer stills one of the diseases with the highest rate mortalities in the world with an average of 10 million deaths annually. Lung cancer ranks first in cancer deaths in males and second (after breast cancer) in females as a result of the late diagnosis and progression of the tumor to advanced stages which are incurable. However, there were many national experiences and programs aimed to find new methods to diagnosis lung cancer in early stages, but most of those experiences were limited–successful and focused on the radiation–based diagnosis methods.

This research focused on finding out specific variations in concentrations of a biological compound (Uric acid) and ion (Sodium) as an attempt to establish a specific biomarker in order to be used to diagnosis lung cancer as early as it is possible.

In addition, we will measure these items' concentrations in predisposed people (heavy smokers or direct relatives to cancer patients) to prove the efficacy of this measurement in predicting start of lung tumors incidence.

This research proved a remarkable decrease in uric acid concentrations in all patients and predisposed people serum samples, while sodium concentrations were lower in patients' samples but they were normal in predisposed people samples.

Keywords: Lung cancer, early diagnosis, uric acid, sodium.

■ مقدمة Introduction:

يُعتبر سرطان الرئة ثاني أشيع سرطان لدى النساء (بعد سرطان الثدي) ولدى الرجال (بعد سرطان البروستات) من حيث عدد الإصابات حيث يُقدّر عدد المصابين بسرطان الرئة سنوياً بحوالي 1.6 مليون إصابة¹، وتكون نسبة إصابة الذكور أكبر من الإناث بشكل واضح². يُعتبر سرطان الرئة المُسبب الرئيسي للوفيات الناجمة عن السرطان للذكور وثاني مُسبب لوفيات السرطان للإناث (بعد سرطان الثدي)^{3,4}، ولوحظ أن معدّل الوفيات الناجم عن سرطان الرئة في الولايات المتحدة الأمريكية يُساوي تقريباً معدّل الوفيات الناجمة عن سرطان الثدي والبروستات والكولون مجتمعة⁵، وتبقى هذه المعدلات نفسها تقريباً في سورية لكن يُصبح سرطان الرئة هو الأكثر شيوعاً بين أنواع السرطان كإصابات عند الذكور بشكل أساسي⁶، مع ملاحظة أن سرطان الرئة لم يكن شائعاً أبداً قبل قرن مضى وإنما بدأ انتشاره وازدياد معدلاته بعد بدء شيوع التدخين على مستوى العالم وبكافة الأعمار بالإضافة للنهضة الصناعية وما رافقها من تلوّث كبير للهواء في معظم المدن².

هناك العديد من العوامل المؤهبة للإصابة بسرطان الرئة ويحتل التدخين المرتبة الأولى بينها (80 - 90% من الإصابات)، بالإضافة لتأثير العديد من المواد الأخرى كالعناصر المُشعّة، الزرنيخ، النيكل، ملوثات الهواء المختلفة بالإضافة للتعرض المستمر لمختلف أنواع الوقود الحيوي^{4,7}.

يتم تصنيف سرطان الرئة إلى عدة أنماط وفق نظام TNM¹ الذي يعتمد على المكونات التشريحية للخلايا الورمية، ومن أنماط هذا السرطان⁸:

1. سرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة (SCLC) Small cell lung cancer:
ويُشكل 15% من مجمل سرطانات الرئة.

2- سرطان الرئة غير صغير الخلايا Non-small cell lung cancer (NSCLC): ويُشكل 85% من مجمل سرطانات الرئة، وهذا النوع يُقسم إلى 3 أقسام: سرطانة الرئة حرشفية الخلايا (20 - 25% من حالات NSCLC)، السرطانية الغدية (50 - 60% من الحالات)، وسرطان الرئة ذو الخلايا الكبيرة أو سرطان الرئة غير المُحدّد (حوالي 15% من الحالات).

3- أورام أخرى غير شائعة في الرئة والجَنَب.

أعراض الإصابة بسرطان الرئة عديدة ومنها بشكل أساسي: سعال جديد أو مُتغيّر، بحة في الصوت، نفث دم، ألم صدري، ضيق تنفس، التهاب رئوي.

أما فيما يخص المقاربات العلاجية المُستعملة في علاج سرطان الرئة فتعتمد على نوعه ودرجته حيث تقلّ نسبة شفاء سرطان الرئة (ومختلف أنواع السرطان الأخرى) كلما تقدّمت درجة الورم، فمثلاً يكون هدف علاج المراحل الأولى والثانية والثالثة من سرطان الرئة غير صغير الخلايا NSCLC هو الوصول للشفاء

¹ T: يصف لحجم الورم وأي انتشار له في النسيج المجاورة، N: يصف لانتشار الورم إلى العقد اللمفاوية القريبة، M: يصف حدوث النقائل الورمية (انتقال الورم لنسج بعيدة).

(بالجراحة أو الأدوية)، بينما العلاج في المرحلة الرابعة هو تلطيف الأعراض وإطالة أمد الحياة فقط حيث يكون الوصول للشفاء الكامل صعب جداً وتكون نسبة الشفاء 0 - 10% فقط⁹.

عموماً فإن أقل من 15% من مرضى سرطان الرئة (الذين وصلوا لمرحلة النقائل الورمية [الدرجة الرابعة]) لهم معدل بقاء حوالي 5 سنوات ولكن هذه النسبة تزيد لـ 60% من المرضى في حال تم تشخيص المرض قبل أن يصل لمرحلة النقائل الورمية¹⁰، لكن ما يزال تشخيص سرطان الرئة (ومعظم أنواع السرطان الأخرى) صعبة التشخيص في المراحل المبكرة ويعزز ذلك تأخر المرضى بمراجعة المراكز الطبية بسبب عدم وجود أعراض نوعية للسرطان وهذا يمنح الخلايا الورمية الوقت اللازم للنمو والانتشار لنسج أخرى مما يجعل حالة المريض أصعب بالعلاج، فمثلاً علاج مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا من الدرجة الرابعة يعتمد على مشاركة عدة علاجات كيميائية معاً (نظام 4 دورات علاجية) وما يرافق ذلك من آثار جانبية شديدة ومزعجة للمريض وذلك فقط بهدف إطالة أمد حياة المريض وليس تحقيق الشفاء الكامل، وهذا يدعم أهمية وجود طريقة تشخيص نوعية لسرطان الرئة (وباقي أنواع السرطانات) في مراحلها الأولى لاكتشاف الورم مبكراً وزيادة فرصة علاجه¹¹.

. يتم تشخيص سرطان الرئة اعتماداً على عدة طرق، ومنها الطرق الشعاعية أو الواسمات الورمية الخاصة بسرطان الرئة¹²:

أولاً: الطرق الشعاعية **Radiation methods**: يتم تقصي الإصابة بسرطانات الرئة باستعمال طرق شعاعية خاصة التصوير الطبقي المحوري مُخفّض الجرعة

LDCT، ولكن هذه الطرق قد تؤدي لنتائج إيجابية خاطئة تصل نسبتها في بعض التجارب إلى 90%.

ثانياً: **الواسمات الورمية Tumor biomarkers**: وتشمل عدة أنواع:

1. الواسمات الحيوية المعتمدة على النسيج Tissue – based biomarkers:

وتشمل الواسمات الناجمة عن أي تغير بالأحماض النووية ويتم كشفها بعد وضع خريطة وراثية للأشخاص ذوي الخطورة العالية للإصابة بأهم أنواع أورام الرئة، كما يُمكن الاعتماد على نوع آخر من العينات النسيجية وهي العينات المرضية الجراحية المؤرشفة المعالجة بالفورمالين والمحفوظة بالبارافين FFPE والتي تقيد في كشف بعض أنواع الأورام عن طريق كشف التعبير عن الـ MicroRNA وفرط المتيلة المُحَفَّر.

2. الواسمات المعتمدة على السوائل الحيوية Biofluids – based markers:

يتم البحث عن مركبات تُنتجها الخلايا الورمية وتقلها إلى الوسط الخارجي (السوائل الحيوية المحيطة بها)، ومن هذه السوائل نذكر الدم المحيطي ومكوناته (الخلايا الدموية، المصل أو البلازما)، والقشع، والبول، وهواء الزفير المكثف.

▪ **الواسمات المدروسة في الدم:** وتشمل: الحمض النووي الوراثي Genomic DNA الخاص بالخلايا الورمية وآثاره الممثلة، mRNA المُفرط التعبير عنه، الـ MicroRNA، بعض المركبات البروتينية والبيبتيدية، بعض المستقلبات المتحررة في البيئة الدقيقة Microenvironment خارج الخلية، بعض الأضداد الذاتية،

الخلايا الورمية الجواله CTCs في الدم، شُدّف الحمض النووي DNA الجواله في الدم، اللمفاويات وحيدة النوى المحيطية.

▪ **الواسمات المدروسة في هواء الزفير المُكثّف:** بعض المركبات العضوية الطيارة وبعض الجزيئات النانوية الأخرى، وحديثاً يتم دراسة بعض عديدات الببتيد الطيارة الموجودة في عينة هواء الزفير.

▪ **الواسمات المدروسة في القشع:** تمت دراسة عينات القشع بالدراسة الخلوية لكنها لم تُظهر حساسية عالية، بينما المشاركة بين الدراسات الخلوية ودراسة المكونات غير الطبيعية وراثياً أظهرت تحسناً بدقة التشخيص.

▪ **الواسمات المدروسة في البول Urine:** يتم دراسة بعض المركبات العضوية الطيارة، ومستقلبات للمركبات الهيدروكربونية العطرية متعددة الحلقات ومركبات التبغ.

. على الرغم من إجراء العديد من الدراسات كما لاحظنا على مختلف العينات الحيوية فإنه لا يوجد واسم نوعي لتشخيص سرطان الرئة (في أي مرحلة من مراحلها) حتى الآن إنما تبقى كل المُشعرات قيد الدراسة ويجب تحري حساسيتها ودقتها.

يهدف هذا البحث إلى تقصي التغيرات الحاصلة في تراكيز بعض المؤشرات الحيوية ذات الصلة (المباشرة أو غير المباشرة) بسرطان الرئة في مصل المرضى لإيجاد تغيّر معين أو معادلة تنبؤية تُساعد في الكشف المبكر عن سرطان الرئة، وهذه المؤشرات هي حمض البول، والصوديوم، كما تطرقت الدراسة لقياس تركيز

هذه المؤشرات الحيوية في مصل عينات من أشخاص مؤهبن للإصابة بسرطان الرئة (بسبب التدخين الكثيف أو وجود قرابة عائلية مباشرة مع مصاب بسرطان رئة) لكشف فائدة تقصي هذه التغيرات في التنبؤ بالإصابة بسرطان الرئة.

يملك حمض البول تأثير مضاد للأكسدة لذلك لوحظ في عدة دراسات انخفاض تركيزه لدى مرضى سرطان الرئة¹³، وبالنسبة للصوديوم أشارت العديد من الدراسات إلى وجود انخفاض في صوديوم الدم إلى الحدود الدنيا الطبيعية عند قسم من المرضى المدروسين والمصابين ببعض الأورام (مثل سرطان الرئة غير صغير الخلايا)¹⁴.

■ مواد وطرائق البحث **Materials and methods:**

شملت هذه الدراسة 86 شخصاً ذكور بالغين ضمن الفئة العمرية [45 - 60] سنة، منهم 50 شخصاً مصاباً بسرطان الرئة (38 منهم مصاب بسرطان الرئة غير صغير الخلايا، و12 مريض مصاب بسرطان الرئة صغير الخلايا)، و16 شخصاً مؤهبن للإصابة بسرطان الرئة (8 أشخاص مدخنين شهين و8 أشخاص لديهم صلة عائلية مباشرة مع مريض سرطان رئة) بالإضافة لـ20 شخصاً كتجربة شاهد.

تم جمع العينات من مركزين طبيين مختلفين في سورية (مشفى البيروني في دمشق، مركز أبحاث السرطان في اللاذقية) بينما تم جمع عينات المؤهبن والشاهد من مشفى العيادات في حمص، تم جمع العينات في نفس التوقيت الصباحي

(لإلغاء أي تأثير لوقت سحب العينة على النتائج) على أنابيب جافة ثم تم تنقيت العينات وجمع المصول لإجراء المقاييسات عليها.

هناك العديد من الحالات الفيزيولوجية (تناول وارد لحوم كبير، تناول كميات كبيرة من الكحول)، والمرضية (أورام أخرى، ارتفاع الضغط الشرياني، الودمات، القصور الكلوي، الإسهال) وبعض الأدوية (بعض الصادات الحيوية، الأسبيرين، مضادات الالتهاب الستيروئيدية) التي تتداخل مع المؤشرات الحيوية المدروسة لذلك تم استبعاد أي مريض لديه حالة فيزيولوجية أو مرضية أو يتناول أحد الأدوية سابقة الذكر.

تمت مقاييسة المؤشرات الحيوية باستخدام الأجهزة نفسها والمحلل نفسه حيث تم تحليل حمض البول (بجهاز mindray BS-430) والصوديوم (بجهاز Sensacore – ST200) في مخبر مشفى البيروني بدمشق.

تم تحليل حمض البول بالاعتماد على التفاعل الإنزيمي مع حمض البول لإعطاء معقد لوني تمت مقاييسة شدته بجهاز mindray الآلي عند طول موجة 520 نانومتر، بينما تم تحليل الصوديوم باستخدام جهاز تحليل الشوارد Sensacore – ST200 (المعايرة تعتمد على الكترودات خاصة).

▪ النتائج والمناقشة Results and discussion:

. يوضح الجدول رقم 1 نتائج معايرة المؤشرات الحيوية المدروسة عند مرضى سرطان الرئة (1 - 50)² والمؤهبين بسبب التدخين (51 - 58) والمؤهبين بسبب الصلة الوراثية (59 - 66) والأشخاص الشاهد (67 - 86) (حيث U.A: حمض البول، Na: الصوديوم)، وتم إدراج القيمة الطبيعية لكل مَعْلَم تحت رمزه مباشرةً:

"الجدول رقم 1: نتائج معايرة المؤشرات الحيوية المدروسة عند أفراد العينة"

رقم العينة:	زمرة دم المريض	U.A أقل من 6 ملغ/دل	Na 145-136 ممول/ل
** 1	B+	3.6	127.5
** 2	O+	3.2	137.9
* 3	A-	11.0	145.3
** 4	B+	4.0	142.5
* 5	A+	5.4	136.5
** 6	O+	4.4	136.7
** 7	AB+	6.3	137.6
** 8	B+	4.4	139.2
* 9	A-	4.6	139.6
** 10	O+	5.3	132.8
** 11	O+	3.7	132.8
* 12	A+	5.6	140.7
** 13	B+	2.1	136.9
** 14	O+	6.4	133.3

²*: مريض سرطان رئة من النمط SCLC.

** : مريض سرطان رئة من النمط NSCLC.

134.5	4.0	B+	**15
134.3	1.8	A-	**16
140.2	3.8	B-	**17
135.3	4.7	A-	*18
139.9	3.8	O+	**19
138.7	5.4	B+	**20
139.3	6.1	AB+	*21
138.6	6.2	O+	**22
137.5	4.0	A-	**23
134.4	4.9	O+	**24
144.5	2.8	AB+	*25
138.6	4.4	B+	**26
138.0	3.3	B-	**27
136.7	4.8	O-	**28
139.4	3.0	B-	*29
142.1	5.0	A+	**30
139.6	3.0	O+	**31
133.2	3.7	B-	*32
134.6	4.1	B+	**33
132.4	4.3	O+	**34
133.1	3.1	A-	**35
132.8	4.2	O+	*36
131.0	5.0	B-	**37
134.7	3.4	A-	**38
140.1	2.7	A+	**39
139.2	5.3	B+	**40
135.6	5.0	O+	*41
132.2	3.6	B+	**42
144.0	2.9	B+	**43

قياس تراكيز حمض البول والصوديوم لدى مرضى سرطان الرئة لإنشاء مُشعر نوعي لاستخدامه في التشخيص المبكر للسرطان

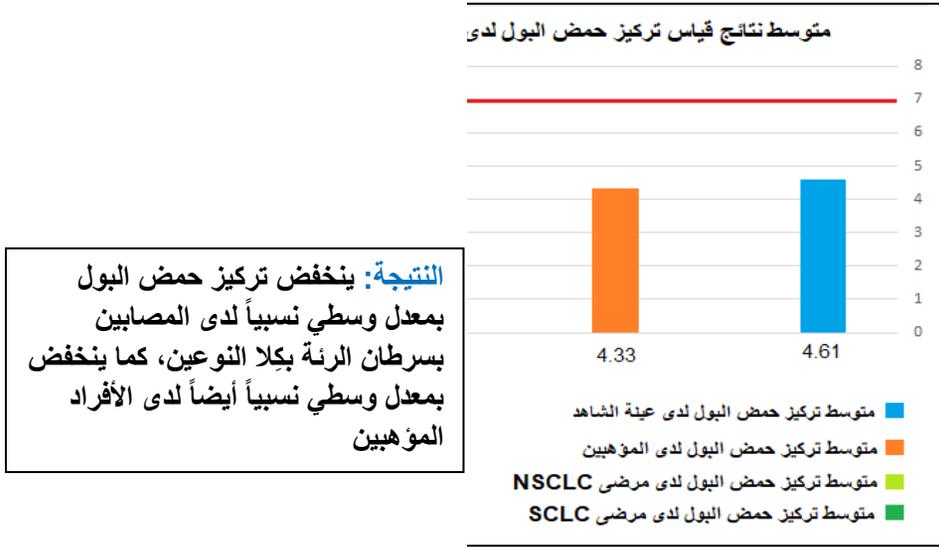
132.6	6.0	A-	*44
138.2	5.1	B+	**45
142.1	6.1	B+	**46
139.1	2.6	A+	**47
134.2	4.8	O+	**48
142.0	3.7	O-	**49
140.1	2.8	O+	**50
138	4.1	B+	51
136.2	3.8	O+	52
142.7	3.4	O-	53
151	4.6	AB+	54
152	5.1	O+	55
148.6	4.6	B+	56
150.1	3.3	B-	57
139	5.2	O+	58
148.2	4.1	A+	59
136	3.3	O+	60
145.4	5.8	B+	61
132.7	4.1	B+	62
139	6	AB-	63
156	5.2	B-	64
142.5	2.9	A+	65
137.6	3.8	O+	66
137.1	5.4	B+	67
139.5	6.9	AB-	68
140.1	3.4	O+	69
143	3.9	B-	70
142.2	5.1	B-	71
144.1	4.2	O-	72

141	6.5	A+	73
138.1	5	B+	74
140.2	3.9	A-	75
139	4.6	AB-	76
136.6	3.1	O+	77
144.7	5.3	A+	78
139.5	4	O+	79
142.6	2.8	AB-	80
143	4.1	B-	81
139.1	4.8	O-	82
143.7	5.1	AB-	83
140	6.2	O+	84
138.2	4.2	A+	85
142.2	3.7	B+	86

. تلخص الأشكال الإحصائية التالية مجمل النتائج التي توصلنا لها لكل مُشعر من المُشعرات المدروسة:

أولاً: نتائج قياس حمض البول لدى أفراد العينة (المعدل الطبيعي لحمض البول مُحدد بالخط الأحمر وهو أقل من 7 ملغ/دل) موضحة في الشكل رقم 1:

قياس تراكيز حمض البول والصدويوم لدى مرضى سرطان الرئة لإنشاء مُشعر نوعي لاستخدامه في التشخيص المبكر للسرطان



الشكل رقم 1: متوسط نتائج قياس تركيز حمض البول لدى أفراد العينة

ثانياً: نتائج قياس الصدويوم لدى أفراد العينة (المعدل الطبيعي للصدويوم مُحدد بالخط الأحمر وهو 135 - 145 ممول/ل) موضحة في الشكل رقم 2:



الشكل رقم 2: متوسط نتائج قياس تركيز الصدويوم لدى أفراد العينة

تم تحليل البيانات السابقة إحصائياً باستخدام برنامج SPSS 23 لدراسة العلاقة بين نوع الورم (NSCLC أو SCLC) مع تراكيز حمض البول والصوديوم، والعلاقة بين زمرة دم المريض مع تراكيز حمض البول والصوديوم، وكانت النتائج كالتالي:

العلاقة بين تركيز حمض البول ونمط سرطان الرئة:

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Uricacid

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	9.780 ^a	1	9.780	4.732	.035
Intercept	791.246	1	791.246	382.887	.000
Tumortype	9.780	1	9.780	4.732	.035
Error	99.193	48	2.067		
Total	1071.700	50			
Corrected Total	108.973	49			

a. R Squared = .090 (Adjusted R Squared = .071)

يُلاحظ من سطر المعامل Tumor type أن $\text{Sig} = 0.035 < 0.05$ وهذا يدل على وجود فرق معنوي بين تركيز حمض البول ودرجة سرطان الرئة وهذا قد يعود لعدم وجود مجال مرجعي لقيم حمض البول إنما نعتبر كل القيم ما دون 6 ملغ/دل هي قيم طبيعية.

العلاقة بين تركيز الصوديوم ونمط سرطان الرئة:

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Na

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	6.836 ^a	1	6.836	.466	.498
Intercept	689370.039	1	689370.039	46983.447	.000
Tumortype	6.836	1	6.836	.466	.498
Error	704.286	48	14.673		
Total	942479.450	50			
Corrected Total	711.122	49			

a. R Squared = .010 (Adjusted R Squared = -.011-)

يُلاحظ من سطر المعامل Tumor type أن $\text{Sig} = 0.498 > 0.05$ وهذا يدل على عدم وجود فرق معنوي بين تركيز الصوديوم ودرجة سرطان الرئة حيث بقي التركيز لدى بعض المرضى ضمن المجال الطبيعي ومنخفض لدى البعض الآخر دون أن يكون لدرجة سرطان الرئة أي تأثير على هذه القيم.

العلاقة بين تركيز حمض البول وزمرة دم المرضى:

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Uricacid

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	5.346 ^a	6	.891	.370	.894
Intercept	630.480	1	630.480	261.618	.000
Bloodgroup	5.346	6	.891	.370	.894
Error	103.627	43	2.410		
Total	1071.700	50			
Corrected Total	108.973	49			

a. R Squared = .049 (Adjusted R Squared = -.084-)

يُلاحظ من سطر المعامل Blood group أن $\text{Sig} = 0.894 > 0.05$ وهذا يدل على عدم وجود فرق معنوي بين تركيز حمض البول وزمرة دم المرضى أي أن كل مرضى سرطان الرئة (باختلاف زمرة الدم) قد أبدوا انخفاض في تركيز حمض البول في المصل (انخفاض طبيعي كون القيم جميعها ضمن المجال الطبيعي [أقل من 6 ملغ/دل]).

العلاقة بين تركيز الصوديوم وزمرة دم المرضى:

Tests of Between-Subjects Effects

Dependent Variable: Na

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	108.677 ^a	6	18.113	1.293	.281
Intercept	619053.228	1	619053.228	44185.407	.000
Bloodgroup	108.677	6	18.113	1.293	.281
Error	602.445	43	14.010		
Total	942479.450	50			
Corrected Total	711.122	49			

a. R Squared = .153 (Adjusted R Squared = .035)

يُلاحظ من سطر المعامل Blood group أن $\text{Sig} = 0.281 > 0.05$ وهذا يدل على عدم وجود فرق معنوي بين تركيز الصوديوم وزمرة دم المرضى حيث أن بعض مرضى سرطان الرئة (باختلاف زمرة الدم) قد أبدوا انخفاض في تركيز الصوديوم في المصل والبعض الآخر بقي التركيز طبيعي لديهم.

يُستنتج من كل مما سبق أن تراكيز حمض البول والصوديوم قد أبدت انخفاضاً لدى مرضى كلا نوعي سرطان الرئة بنسبٍ متفاوتة.

▪ الاستنتاجات Conclusion:

يُشكل سرطان الرئة تحدياً خطيراً للبشر بسبب خطورته وانخفاض نسب الشفاء منه بشكل كبير عند تقدم مرحلته لذلك تتضافر الجهود العلمية العالمية باستمرار لإيجاد طرق مناسبة لتشخيصه مبكراً قدر الإمكان لزيادة فرص النجاة منه.

حاولنا في بحثنا هذا إيجاد طريقة (أو نواة طريقة) تساعدنا في التشخيص المبكر لأي ورم رئوي واكتشافه قبل وصوله لمراحل يُصبح معها العلاج عديم الفائدة، وتمكّننا من إثبات وجود انخفاض نسبي في تركيز حمض البول والصوديوم لدى مرضى سرطان الرئة (بكل نوعيه)، وسيتم العمل على مقايسة تراكيز بعض المؤشرات الأخرى للوصول إلى مُشعر نوعي يُساعد في التشخيص المبكر لسرطان الرئة قدر الإمكان.

المراجع: References

1. Cooper G eoffere. M. *The Cell a Molecular Approach 8th Edition 2018;* 2019.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2012.03.001>
2. Ahmad A. *Lung Cancer & Personalized Medicine 2016.*
3. Lind DS. Arginine Metabolism Enzymology, Nutrition, and Clinical Significance. In: *Journal of Nutrition*. Vol 134. ; 2004:2837–2841. doi:10.1093/jn/134.10.2837s
4. Patil MD, Bhaumik J, Babykutty S, Banerjee UC, Fukumura D. Arginine dependence of tumor cells: Targeting a chink in cancer's armor. *Oncogene*. 2016;35(38):4957–4972. doi:10.1038/onc.2016.37
5. Al-Koussa H, El Mais N, Maalouf H, Abi-Habib R, El-Sibai M. Arginine deprivation: A potential therapeutic for cancer cell metastasis? A review. *Cancer Cell Int*. 2020;20(1):1–7. doi:10.1186/s12935-020-01232-9
6. Burtis CDB. Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. *Elsevier*. 2557;4(1):88–100.
7. Ferlay J, Parkin DM, Colombet M, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. 2021;(March):1–12. doi:10.1002/ijc.33588
8. Harvey H. Manual of clinical oncology. *Clin Nucl Med*. 1981;6(12):589. doi:10.1097/00003072-198112000-

00012

9. Carter J TP. *Erlotinib*.; 2022.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554484/>
10. Ni J, Xu LI, Li WEI, Zheng C, Wu L. Targeted metabolomics for serum amino acids and acylcarnitines in patients with lung cancer. Published online 2019:188–198. doi:10.3892/etm.2019.7533
11. Gadgeel SM, Ramalingam SS. Treatment of Lung Cancer. *Radiol Clin NA*. 2012;50(5):961–974. doi:10.1016/j.rcl.2012.06.003
12. Bast RC, Markman M. *Biomarkers in Cancer Screening and Early Detection 2017*.; 2006. doi:10.1016/s1054-3589(05)53034-5
13. Bozkır A. Ascorbic acid and uric acid levels in lung cancer patients. Published online 1999:43–47.
14. Sandfeld-paulsen B, Aggerholm-pedersen N, Winther-larsen A. Hyponatremia in lung cancer : Incidence and prognostic value in a Danish population-based cohort study. *Lung Cancer*. 2021;153(December 2020):42–48. doi:10.1016/j.lungcan.2020.12.038

نوعية الحياة لدى مرضى السرطان الخاضعين للعلاج الشعاعي وعلاقتها ببعض الخصائص الديموغرافية

د. علي زريق *

المخلص

يلعب التمريض دوراً مهماً جداً في تثقيف مرضى السرطان عموماً وخاصة لدى أولئك الخاضعين للعلاج الشعاعي، ويشكل هذا الدور حجر الأساس في تحسين نوعية حياة أولئك المرضى. لذا هدفت الدراسة الوصفية العلائقية الحالية إلى تقييم نوعية الحياة لدى 50 مريض سرطان من أولئك الخاضعين للعلاج الشعاعي وعلاقتها ببعض خصائصهم الديموغرافية في مركز علاج الأورام، وتم اختيارهم بطريقة العينة المتاحة، وباستخدام استبيان طوره الباحث. أظهرت النتائج: أن مستوى نوعية الحياة المرتبط بالبعد الجسماني والصحة النفسية كان متوسطاً لدى أكثر من نصف و أكثر من ثلث المشاركين على التوالي، وأن مستوى نوعية الحياة المرتبط ببعيد العلاقات الاجتماعية وبعيد البيئة كان متوسطاً لدى أكثر من ثلث وأكثر من ثلثي المشاركين على التوالي، وذلك مع وجود فروق احصائية مهمة في نوعية الحياة الكلية تعزى لمتغير المستوى التعليمي فقط، وأوصت الدراسة بتفعيل مشاركة التمريض وخاصة تمريض صحة المجتمع والتمريض النفسي من أجل تقديم الدعم النفسي والاجتماعي لأولئك المرضى، وزيادة اهتمام مؤسسات المجتمع بمرضى السرطان للاهتمام بنوعية الخدمات الصحية والنفسية المقدمة لهم

الكلمات المفتاحية: نوعية الحياة، مرضى السرطان، العلاج الشعاعي.

*أستاذ مساعد - قسم تمريض البالغين - كلية التمريض - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Quality of Life Among Cancer Patients Undergoing Radiotherapy and Its Relationship to Demographic Characteristics

Zrek A*

Abstract

The nursing plays a very important role in educating cancer patients in general, especially among those undergoing radiotherapy, and this role constitutes the cornerstone in improving the quality of life for these patients. Therefore, the current descriptive relational study aimed to assess the quality of life of 50 cancer patients who are undergoing radiotherapy in the light of some of their demographic characteristics in the oncology center. They were selected using the available sample method, using a questionnaire developed by the researcher, The results showed: that the level of quality of life associated with the physical dimension and mental health was average for more than half and more than a third of the participants, respectively, and that the level of quality of life related to the social relations dimension and the environment dimension was average for more than a third and more than two thirds of the participants, respectively. With the presence of significant statistical differences in the overall quality of life due to the educational level variable only, The study recommended activating the participation of nursing, especially community health nursing and psychiatric nursing, in order to provide psychological and social support to those patients; and increasing the interest of community institutions with cancer patients to pay attention to the quality of health and psychological services provided to them

Key words: Quality of Life, Cancer Patients, Radiotherapy.

*Assistant Professor - Department Of Adult Nursing, Faculty Of Nursing, Tishreen University, Lattakia, Syria.

1- المقدمة:

ينتشر السرطان بشكل واسع في جميع أنحاء العالم، فحسب إحصائيات منظمة الصحة العالمية (WHO, 2020) يعتبر السرطان سبباً رئيسياً للوفاة في جميع أنحاء العالم، وقد كان سبباً لوفاة 10 ملايين شخص في عام 2020. ومن أكثر أنواعه شيوعاً في عام 2020 كانت (سرطان الثدي 2.26 مليون حالة، وسرطان الرئة 2.21 مليون حالة، وسرطان القولون والمستقيم 1.93 مليون حالة، وسرطان البروستات 1.41 مليون حالة، وسرطان الجلد 1.20 مليون حالة، وسرطان المعدة 1.09 مليون حالة) [1].

تعتمد خيارات المعالجة على الأهداف الواقعية التي يمكن تحقيقها لكل نوع من السرطانات؛ وتندرج أهداف المعالجة اعتباراً من الشفاء باستئصال الورم الخبيث بشكل كامل إلى السيطرة على الورم بتحقيق بقيا طويلة الأمد مع وجد الخباثة، إلى التلطيف بتخفيف الأعراض المرافقة لمرض السرطان، ويجب أن يفهم فريق الرعاية الصحية والمريض وعائلته خيارات العلاج وأهدافه بشكل واضح، ومن المهم أن تكون سبل التواصل مع المريض وعائلته مفتوحة لإعادة تقييم الأهداف بين فترة وأخرى عندما تظهر اختلاطات المعالجة أو عندما تترقى حالة المرض [2].

غالباً ما تطبق في علاج السرطان عدة طرق؛ وقد تستخدم مختلف طرق العلاج بما فيها الجراحة والمعالجة الشعاعية والمعالجة الكيماوية ومعدلات الاستجابة الحيوية في مختلف الأوقات خلال سير المعالجة، وتعتبر المعالجة الشعاعية من أبرز الطرق التي تستخدم لغرض علاج مختلف أشكال السرطان، وهي استخدام الأشعة المؤينة لإيقاف نمو الخلايا، حيث يتلقى حوالي نصف مرضى السرطان أحد أنواع المعالجة الشعاعية في مرحلة ما من سير مرضهم وقد يكون هدف المعالجة الشعاعية: الشفاء كما هو الحال في داء هودجكن، والسرطانات المتوضعة في الرأس والعنق وسرطان عنق الرحم، والسيطرة على الورم عندما لا يمكن استئصاله جراحياً أو عندما توجد انتقالات عقدية موضعة،

والوقاية لمنع ارتشاح الالبيضاخ في الدماغ أو الحبل الشوكي مثلاً، والتلطيف لتخفيف أعراض الانتقالات خاصة الانتقالات إلى الدماغ أو العظام أو النسخ الرخوة [3].

تكون سمية الأشعة موضعة في المكان المشع، وتحدث الارتكاسات الموضعية عندما تتخرب الخلايا الطبيعية في المكان وتفشل عملية التجدد الخلوي في إعاضة الخلايا الميتة، لذلك غالباً ما يحمل ذهن مريض العلاج الشعاعي وعائلته الكثير من الأسئلة والمخاوف عن سلامته، وتكون الممرض/ة في موضع المجيب عن هذه الأسئلة ويتوجب عليها قبل البدء بالمعالجة أن تبعد مخاوف المريض وعائلته المتعلقة بتأثر المعالجة الشعاعية على الآخرين وعلى الورم وعلى النسخ الطبيعية للإنسان وعلى أعضائه، وأن تشرح طريقة تطبيق الأشعة، مع وصف الأجهزة التي ستستخدم، ومدة الإجراء (الذي يدوم دقائق على الأغلب) والحاجة لتثبيت المريض أثناء الإجراء؛ وإذا كان المريض سيتلقى المعالجة الشعاعية عن طريق زرع المواد المشعة فيجب أن تشرح له أسباب تحديد زيارات الزوار وعناصر الفريق الصحي والاحتياطات الأخرى الخاصة بالأشعة، وأن تفهمه دوره قبل الإجراء وأثناءه وبعده [4].

بعد المعالجة الشعاعية يجب على الممرض/ة تقييم حالة المريض والانتباه له من خلال ملاحظة جلد المريض وتغذيته وشعوره العام بالتحافي، وتقييم جلد المريض وأغشيته المخاطية الفموية بشكل متكرر لتحري التغيرات المترافقة مع الأشعة (خاصة إذا كانت المعالجة الشعاعية مطبقة على هذه المناطق)؛ كما يجب الانتباه لوقاية الجلد من التحريش وينصح المريض بتجنب استعمال المراهم والمحاليل والبودرة على المنطقة، والاعتناء بنظافة الفم بلطف لإزالة الفضلات ومنع تحريشه، وتقديم المساعدة للمريض للعناية بنظافته الشخصية ونشاطاته اليومية إذا كان يعاني من تغيرات جهازية مثل الضعف والوهن [4].

بناء على ما تقدم أصبح لزاماً على فريق الرعاية الصحية دراسة التأثيرات البيولوجية والنفسية والاجتماعية على أداء المريض، فتصورات المريض الصحية والتهديد المدرك للمرض فضلاً عن الحواجز الاجتماعية أو الثقافية للمريض يبدو أنها عوامل ضالعة لاحتمالية المشاركة في تعزيز الصحة وسلوكيات العلاج مثل تناول الدواء أو اتباع نظام غذائي سليم والانخراط في النشاط البدني لا سيما و أنه أصبح ينظر إلى أسلوب الحياة، و بصورة متزايدة، على أنه سبب رئيسي من أسباب مرض السرطان [5].

كما أن محاولة الوصول إلى أفضل مستوى من جودة الحياة، أو إدامة المحافظة على جودة الحياة المتعلقة بالصحة بمختلف مجالاتها (الجسمية و النفسية و الاجتماعية...) ليس بالأمر الهين، إذ أن هناك عوامل كثيرة تؤثر على جودة حياة مرضى السرطان، هذه المتغيرات تتمثل أساساً في الاكتئاب والقلق ووجود أمراض أخرى أو الأمراض الكامنة، كما أن هناك عوامل أخرى تتعلق بالمحددات البيئية والاجتماعية والجسمانية للصحة، وعليه فمن المهم النظر في هذه العوامل من أجل التخطيط لرعاية المرضى، وخاصة التخطيط لبرامج إعادة التأهيل التنفسي، وهذا يتطلب تعاون فعلي من قبل المرضى عن طريق تأثير المتغيرات المعرفية مثل الشعور بالسيطرة، أو الكفاءة الذاتية، مما يجعل هذا المتغير فاعلاً بصفته متغيراً وسيطاً لتحقيق أقصى قدر ممكن للتكيف مع المرض، لا سيما إذا تعلق الأمر بمرض مزمن قد تكون نهايته مميتة كالسرطان [6].

اهتم العديد من الباحثين بتقييم نوعية حياة مرضى السرطان الذين يخضعون للعلاج الشعاعي، من تلك الدراسات دراسة قام بها (Yucel et al, 2014) بهدف استقصاء تأثير العلاج الشعاعي على نوعية حياة مرضى السرطان في تركيا، فبينت النتائج أن لدى غالبية المرضى المشاركين البالغ عددهم 67 مريضاً مستوى متوسط من نوعية الحياة [7]. كما أجريت دراسة برازيلية قام بها (DePaula & Sawada, 2015)

تقييم نوعية حياة مرضى السرطان الخاضعين للعلاج الشعاعي وعلاقتها ببعض العوامل، حيث اشتملت الدراسة على 41 مريضاً، وبينت نتائجها أن العلاج الشعاعي أثر بشكل سلبي للغاية على نوعية حياة مرضى السرطان فكان مستواها متدني في معظم أبعادها [8].

2- أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث:

الأهمية النظرية: كان الدور التقليدي للممرضات والأطباء هو الرعاية الثالثة أي العناية بالمرضى وإعادة تأهيله بعد تشخيص السرطان ومعالجته، في السنوات الأخيرة ازداد التأكيد على الرعاية الأولية والرعاية الثانوية للسرطان، حيث تهتم الرعاية الأولية بإنقاذ خطر حدوث السرطانات في الأصحاء، أما الرعاية الثانوية فتشمل إجراءات الكشف والمسح الرامية لتشخيص السرطان الباكر والتدخل المباشر لإيقاف عملية التسرطن، لذلك تقوم الممرضة في الوقاية من السرطان، لكي تشارك الممرضة في الوقاية من السرطان عليها أن تكتسب المعرفة الجيدة والمهارات الضرورية لتثقيف المجتمع عن السلوك الصحي وعوامل الخطر المترافقة مع حدوث السرطان وطرق الكشف والمسح، كما يجب على الممرضة أن تتعلم مهارات الاستشارة والتثقيف كي تعزز مشاركة المرضى في برامج الوقاية من السرطان وتعزز نمط الحياة الصحي، وبالتالي فهي تساهم بشكل كبير في تحسين نوعية حياة المرضى عموماً، وخاصة المرضى الذين يخضعون لعلاج السرطان بشتى أنواعه.

الأهمية التطبيقية: ستسهم هذه الدراسة في رفد الدراسات اللاحقة التي ستجرى في سورية حول موضوع نوعية حياة مرضى السرطان الخاضعين للعلاج الشعاعي بمستند علمي مبني على دليل بحثي من الواقع السوري للمقارنة والاسترشاد. كما ستستخدم نتائج الدراسة

الحالية في تصميم برامج تأهيلية تساهم في رفع وتعزيز سوية جودة الحياة لدى أولئك المرضى، التي ستؤدي لاحقاً للحد من عقابيل ومضاعفات السرطان وعلاجاته.

هدف البحث:

يهدف هذا البحث إلى: تقييم مستوى نوعية الحياة لدى مرضى السرطان الخاضعين للعلاج الشعاعي في ضوء بعض الخصائص الديموغرافية.

3- مواد البحث وطرقه:

بناء البحث : استخدم الباحث المنهج الوصفي للإجراء الدراسة الحالية.

مكان البحث: أجري هذا البحث في مستشفى تشرين الجامعي في مدينة؛ وذلك في الفترة الواقعة بين 3/حزيران 2022 وحتى 7/ تموز 2022م.

مجتمع وعينة البحث: أجريت الدراسة على عينة مكونة من 50 مريض/ة سرطان؛ ممن يتلقون العلاج الشعاعي في قسم العلاج الشعاعي، وتم اختيارهم بطريقة العينة المتاحة.

أدوات البحث: تم جمع بيانات هذه الدراسة باستخدام أداة واحدة، وهي عبارة عن استمارة استبيان لتقييم نوعية حياة مرضى السرطان الخاضعين للعلاج الشعاعي الذي تم تصميمه وتطويره من قبل الباحث، وتتألف الاستمارة من ثلاثة أجزاء رئيسية هي كالتالي:

الجزء الأول: يتضمن يتضمن المعلومات الديموغرافية للمرضى المشاركين (الجنس، العمر، المستوى التعليمي، الحالة الاجتماعية، مكان السكن، الوضع الاقتصادي)

الجزء الثاني: يتضمن البيانات الحيوية للمشاركين (موقع السرطان، سوابق مرضية...إلخ):

الجزء الثالث: يتضمن هذا الجزء مجموعة من العبارات التي تهدف إلى تقييم مستوى نوعية الحياة لدى المرضى المشاركين، وقد تم تقسيم هذا الجزء وفق أربعة أبعاد رئيسية كالتالي: هي (البعد الجسماني والصحة النفسية والعلاقات الاجتماعية والبيئة) حيث

يتضمن كل بعد 9 عبارات يجب عليها المشارك إما ب(دائماً=3) أو ب(أحياناً=2) أو ب(أبداً=1).

تم تحديد مستوى نوعية الحياة في الأبعاد الأربعة بناء على قيمة المتوسط الحسابي للإجابات، حيث يتراوح مجال الإجابة بين 1 و3 ويمدى قيمته 2، وتقسيم هذا المدى إلى ثلاثة فئات يكون طول الفئة الواحدة 0.66، وبالتالي يكون مستوى نوعية الحياة كالاتي:

مستوى نوعية الحياة	قيمة المتوسط
منخفض	1-1.65
متوسط	1.66 - 2.31
مرتفع	2.32 - 3

طريقة الدراسة

1. قام الباحث بالحصول على الموافقات الرسمية اللازمة للقيام بالدراسة من إدارة كلية التمريض ومستشفى تشرين الجامعي.
2. تم إجراء دراسة إسترشادية (pilot study) باستخدام استمارة البحث على (10%) من أفراد العينة (تم استبعادهم من عينة الدراسة)، للتأكد من وضوح بنود الأداة وإمكانية تطبيقها، وبناء عليه تم إجراء التعديلات اللازمة والضرورية.
3. تم عرض استمارة جمع البيانات على ثلاثة خبراء في مجال التمريض من كلية التمريض للتأكد من مصداقية الأداة، وأجريت التعديلات التي تم الإشارة إليها من قبلهم.

4. تم إجراء اختبار الثبات للأداة باستخدام معامل كرومباخ- ألفا والذي بلغت قيمته (0.821) وهي قيمة دالة إحصائياً تعني أن هناك ثبات في الأداة.
5. تم جمع البيانات من قبل الباحث باستخدام أداة الدراسة، بعد توزيع استمارة الاستبيان على المرضى المشاركين، بعد أخذ موافقتهم الشفوية للاشتراك بالدراسة، وشرح هدف الدراسة وأهميتها لهم، بعد أن تعهد الباحث لهم بضمان سرية المعلومات والانسحاب من الدراسة في الوقت الذي يريدونه. وقد استغرق ملئه من 20-30 دقيقة حيث حرص الباحث على التواجد في المكان للإجابة عن أي سؤال أو استفسار.
6. تم تفرغ البيانات ثم تحليلها باستخدام برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS.

4- النتائج والمناقشة:

جدول (1) توزع المشاركين في الدراسة تبعاً لبياناتهم الديموغرافية

العدد الكلي N=50		المتغيرات الديموغرافية	
%	N		
48	24	ذكر	الجنس
52	26	انثى	
6	3	>25	العمر بالسنوات
18	9	25->35	
20	10	25-45	
56	28	<45	
4	2	أمي/ة	المستوى التعليمي
10	5	يقرأ ويكتب	
50	25	تعليم أساسي	
12	6	تعليم ثانوي	
24	12	جامعي	
12	6	عازب/ة	الحالة الاجتماعية
72	36	متزوج/ة	
8	4	أرملة/ة	
8	4	مطلق/ة	
10	5	جيد	الحالة الاقتصادية
52	26	متوسط	
38	19	ضعيف	
48	24	الريف	مكان السكن
52	26	المدينة	

يبين الجدول رقم 1 توزع المشاركين في الدراسة تبعاً لبياناتهم الديموغرافية، حيث أظهر أن حوالي ثلثهم 62% من الذكور؛ ومعظمهم عازبون. وأكثر من نصفهم 56% و 58% على التوالي متوسطي الحالة الاقتصادية ويسكنون في الريف، كما يظهر الجدول أن 58% منهم لا يعملون.

جدول (2) توزيع المشاركين في الدراسة تبعاً لبياناتهم الحيوية

العدد الكلي N=50		المتغيرات الحيوية	
%	N		
34	17	الثدي	موقع السرطان
14	7	الحنجرة	
14	7	البروستات	
10	5	الجلد	
2	1	الغدد اللمفاوية	
8	4	عنق الرحم	
2	1	المبيض	
6	3	الرئة	
2	1	القولون	
4	2	الفك السفلي	
2	1	المعدة	
2	1	العظم	
22	11	سكري	
34	17	ارتفاع ضغط	
20	10	فقر دم	
2	1	الربو	
2	1	قرحة هضمية	
28	14	أخرى	
60	30	كيميائي	علاج سابق للعلاج الشعاعي
38	19	جراحي	
2	1	هرموني	
80	40	لا	حمية غذائية
20	10	نعم	

يبين الجدول (2) توزيع المشاركين في الدراسة تبعاً لبياناتهم الحيوية، حيث يظهر أن (34%) من المشاركين لديهم سرطان الثدي، ونسبة قليلة منهم (2%) لديهم سرطان عظم، و(34%) لديهم ارتفاع ضغط بالدم، و(60%) منهم تلقوا علاج كيميائي سابقاً، كما يظهر الجدول أن معظم المشاركين (80%) لا يتبعون حمية غذائية.

الجدول (3) نسب ومتوسطات وترتيب إجابات المشاركين على بنود محور البعد الجسماني

R	SD	M	%	N	الإجابة	البعد الجسماني
7	0.710	1.84	34	17	أبداً	لا أشعر بأن مرضي يمنعي من القيام بالأعمال التي أريدها
			48	24	أحياناً	
			18	9	دائماً	
6	0.746	1.88	34	17	أبداً	لا أحتاج للعلاجات الدوائية كي أقوم بأعمالي اليومية
			44	22	أحياناً	
			22	11	دائماً	
1	0.700	2.20	16	8	أبداً	أمتلك ما يكفي من الطاقة للقيام بواجبات الحياة اليومية
			48	24	أحياناً	
			36	18	دائماً	
2	0.691	2.18	16	8	أبداً	أستطيع التكيف مع حالتي الصحية
			50	25	أحياناً	
			34	17	دائماً	
6	0.746	1.88	34	17	أبداً	أشعر بالرضا عن نومي
			44	22	أحياناً	
			22	11	دائماً	
3	0.746	2.12	22	11	أبداً	أشعر بالرضا عن قدرتي على أداء النشاطات اليومية
			44	22	أحياناً	
			34	17	دائماً	
4	0.789	2.10	26	13	أبداً	أشعر بالرضا عن طاقتي في العمل
			38	19	أحياناً	
			36	18	دائماً	
5	0.700	2.00	24	12	أبداً	أشعر بالرضا عن حالتي الصحية
			52	26	أحياناً	
			24	12	دائماً	
8	0.839	1.52	70	35	أبداً	ألتزم بنظام غذائي صحي
			8	4	أحياناً	
			22	11	دائماً	
54%	0.467	2.04	المتوسط العام لمتغير (البعد الجسماني)			

يبين الجدول (3) نسب ومتوسطات وترتيب إجابات المشاركين على بنود محور البعد الجسماني، حيث يظهر أن المتوسط الحسابي العام للبعد الجسماني بلغ 0.467 ± 2.04 مما يعكس أن لدى المشاركين مستوى متوسط من نوعية الحياة المتعلقة بالبعد الجسماني بنسبة 54%، وأظهر بأن المشاركين أحياناً يمتلكون ما يكفي من الطاقة للقيام بواجبات الحياة اليومية حيث احتلت المرتبة الأولى بمتوسط حسابي قدره 0.700 ± 2.20 ، وأنهم يستطيعون أحياناً التكيف مع حالتهم الصحية وقد احتلت هذه العبارة المرتبة الثانية بمتوسط حسابي قدره 0.691 ± 2.18 . بالمقابل أظهر الجدول أن عبارة " لا أشعر بأن مرضي يمنعني من القيام بالأعمال التي أريدها" احتلت المرتبة ما قبل الأخيرة بمتوسط قدره 0.710 ± 1.84 ، وعبارة " ألتزم بنظام غذائي صحي" احتلت المرتبة الأخيرة بمتوسط حسابي قدره 0.839 ± 1.52

الجدول (4) نسب ومتوسطات وترتيب إجابات المشاركين على بنود محور بعد الصحة النفسية

R	SD	M	%	N	الإجابة	بعد الصحة النفسية
8	0.670	1.80	34	17	أبداً	أشعر بالاستمتاع بحياتي
			52	26	أحياناً	
			14	7	دائماً	
7	0.665	1.92	26	13	أبداً	أشعر بأن لحياتي معنى
			56	28	أحياناً	
			18	9	دائماً	
4	0.718	2.12	20	10	أبداً	أمتلك القدرة على التركيز
			48	24	أحياناً	
			32	16	دائماً	
2	0.802	2.36	20	10	أبداً	أشعر بالرضا عن نفسي
			24	12	أحياناً	
			56	28	دائماً	
1	0.677	2.52	10	5	أبداً	أشعر بالرضا عن شكل جسمي الخارجي
			28	14	أحياناً	
			62	31	دائماً	
6	0.767	1.94	32	16	أبداً	لا أشعر بمشاعر سلبية مثل: المزاج السيء، والقلق، والاكتئاب
			42	21	أحياناً	
			26	13	دائماً	
3	0.681	2.16	16	8	أبداً	أشعر بالرضا عن حياتي
			52	26	أحياناً	
			32	16	دائماً	
9	0.631	1.64	44	22	أبداً	أشعر بأنني أسعد من الآخرين
			48	24	أحياناً	
			8	4	دائماً	
5	0.781	1.96	32	16	أبداً	لا أفكر كثيراً بالأمر التي أشعر بأنها تضايقتني
			40	20	أحياناً	
			28	14	دائماً	
40%	0.467	2.04	المتوسط العام لمتغير (بعد الصحة النفسية)			

يبين الجدول (4) نسب ومتوسطات وترتيب إجابات المشاركين على بنود محور بعد الصحة النفسية، حيث يظهر أن المتوسط الحسابي العام لبعدها الصحة النفسية بلغ 0.467 ± 2.04 مما يعكس أن لدى المشاركين مستوى متوسط من نوعية الحياة المتعلقة بالبعدها النفسي بنسبة 40%، وأظهر بأن المشاركين دائماً ما يشعرون بالرضا عن شكل جسمهم الخارجي حيث احتلت هذه العبارة المرتبة الأولى بمتوسط حسابي قدره 0.677 ± 2.52 ، وأنهم يشعرون بالرضا دائماً عن أنفسهم وقد احتلت هذه العبارة المرتبة الثانية بمتوسط حسابي قدره 0.802 ± 2.36 . بالمقابل أظهر الجدول أن عبارة " أشعر بالاستمتاع بحياتي" احتلت المرتبة ما قبل الأخيرة بمتوسط قدره 0.670 ± 1.80 ، وعبارة "أشعر أنني أسعد من الآخرين" احتلت المرتبة الأخيرة بمتوسط حسابي قدره 0.631 ± 1.64

الجدول (5) نسب ومتوسطات وترتيب إجابات المشاركين على بنود بعد العلاقات الاجتماعية

R	SD	M	%	N	الإجابة	بعد العلاقات الاجتماعية
4	0.639	2.20	12	6	أبداً	أشعر بالرضا عن علاقاتي الشخصية
			56	28	أحياناً	
			32	16	دائماً	
8	0.828	1.74	50	25	أبداً	أشعر بالرضا عن حياتي الجنسية
			26	13	أحياناً	
			24	12	دائماً	
3	0.725	2.38	14	7	أبداً	أشعر بالرضا عن الدعم الذي أحصل عليه من أصدقائي
			34	17	أحياناً	
			52	26	دائماً	
1	0.702	2.58	12	6	أبداً	أشعر بقرب الآخرين مني
			18	9	أحياناً	
			70	35	دائماً	
2	0.731	2.42	14	7	أبداً	أشعر بالانتماء إلى محيطي
			30	15	أحياناً	
			56	28	دائماً	
7	0.735	1.90	32	16	أبداً	يحتذي أصدقائي بسلوكي الاجتماعي
			26	23	أحياناً	
			22	11	دائماً	
5	0.756	2.00	28	14	أبداً	أشارك الآخرين في مناسباتهم الاجتماعية
			44	22	أحياناً	
			28	14	دائماً	
6	0.769	1.98	30	15	أبداً	أستطيع تحقيق ما أريد من خلال علاقاتي الاجتماعية
			42	21	أحياناً	
			28	14	دائماً	
9	0.730	1.72	44	22	أبداً	أخصص جزءاً من وقتي لأصدقائي
			40	20	أحياناً	
			16	8	دائماً	
42%	0.473	2.10	المتوسط العام لمتغير (بعد العلاقات الاجتماعية)			

يبين الجدول (5) نسب ومتوسطات وترتيب إجابات المشاركين على بنود بعد العلاقات الاجتماعية، حيث يظهر أن المتوسط الحسابي العام لبعد العلاقات الاجتماعية بلغ 0.473 ± 2.10 مما يعكس أن لدى المشاركين مستوى متوسط من نوعية الحياة المتعلقة ببعد العلاقات الاجتماعية بنسبة 42%، وأظهر بأن المشاركين دائماً ما يشعرون بقرب الآخرين منهم حيث احتلت هذه العبارة المرتبة الأولى بمتوسط حسابي قدره 0.702 ± 2.58 ، وأنهم يشعرون

دائماً بالانتماء إلى محيطهم وقد احتلت هذه العبارة المرتبة الثانية بمتوسط حسابي قدره 0.731 ± 2.42 . بالمقابل أظهر الجدول أن عبارة " أشعر بالرضا عن حياتي الجنسية " احتلت المرتبة ما قبل الأخيرة بمتوسط قدره 0.828 ± 1.74 ، وعبارة "أخصص جزءاً من وقتي لأصدقائي" احتلت المرتبة الأخيرة بمتوسط حسابي قدره 0.730 ± 1.72

الجدول (6) نسب ومتوسطات وترتيب إجابات المشاركين على بنود بعد البيئة

R	SD	M	%	N	الإجابة	بعد البيئة
1	0.794	2.32	20	10	أبداً	أشعر بالأمن في حياتي
			28	14	أحياناً	
			56	26	دائماً	
2	0.716	2.24	16	8	أبداً	أشعر بأن البيئة المحيطة بي صحية
			44	22	أحياناً	
			40	20	دائماً	
7	0.678	1.70	42	21	أبداً	أمتلك المال الذي يليي احتياجاتي
			46	23	أحياناً	
			12	6	دائماً	
6	0.639	1.80	32	16	أبداً	تتوافر المعلومات التي أحتاجها في حياتي اليومية
			56	28	أحياناً	
			16	6	دائماً	
8	0.683	1.68	44	22	أبداً	تتوفر لدي الفرصة للراحة وممارسة الأنشطة الترفيهية
			44	22	أحياناً	
			12	6	دائماً	
5	0.634	1.92	24	12	أبداً	أشعر بالرضا عن حياتي الخاصة
			60	30	أحياناً	
			16	8	دائماً	
3	0.707	2.10	20	10	أبداً	أشعر بالرضا عن الخدمات الصحية المقدمة
			50	25	أحياناً	
			30	15	دائماً	
9	0.579	1.46	58	29	أبداً	أشعر بالرضا عن وسائل التنقل التي استخدمها
			38	19	أحياناً	
			4	2	دائماً	
4	0.712	2.06	22	11	أبداً	أشعر بأن مكان العمل يتيح لي حرية الحركة
			50	25	أحياناً	
			28	14	دائماً	
66%	0.362	1.92	المتوسط العام لمتغير (بعد البيئة)			

يبين الجدول (6) نسب ومتوسطات وترتيب إجابات المشاركين على بنود بعد البيئة، حيث يظهر أن المتوسط الحسابي العام لبعده البيئة بلغ 0.362 ± 1.92 مما يعكس أن لدى المشاركين مستوى متوسط من نوعية الحياة المتعلقة ببعده البيئة بنسبة 66%، وأظهر بأن المشاركين دائماً ما يشعرون بالأمن في حياتهم حيث احتلت هذه العبارة المرتبة الأولى بمتوسط حسابي قدره 0.794 ± 2.32 ، وأنهم يشعرون دائماً بأن البيئة المحيطة بهم صحية وقد احتلت هذه العبارة المرتبة الثانية بمتوسط حسابي قدره 0.716 ± 2.24 . بالمقابل أظهر الجدول أن عبارة " تتوفر لدي الفرصة للراحة وممارسة الأنشطة الترفيهية" احتلت المرتبة ما قبل الأخيرة بمتوسط قدره 0.683 ± 1.68 ، وعبارة "أشعر بالرضا عن وسائل التنقل التي أستخدمها" احتلت المرتبة الأخيرة بمتوسط حسابي قدره 0.579 ± 1.46

الجدول (7) متوسطات وترتيب نسب أبعاد نوعية الحياة للمشاركين في الدراسة

الترتيب	النسبة النوية	الانحراف المعياري	المتوسط	أبعاد نوعية الحياة	
Rank	%	SD	M		
2	54	0.467	2.04	1.	البعد الجسماني
4	40	0.467	2.04	2.	بعد الصحة النفسية
3	42	0.473	2.10	3.	بعد العلاقات الاجتماعية
1	66	0.362	1.92	4.	بعد البيئة
54%		0.362	2.00	نوعية الحياة الكلية	

يبين الجدول (7) متوسطات وترتيب نسب أبعاد نوعية الحياة للمشاركين في الدراسة، حيث يظهر أن بعد البيئة جاء بالمرتبة الأولى بنسبة 66% ومتوسط حسابي قدره 0.362 ± 1.92 ، تلاه في المرتبة الثانية البعد الجسماني بنسبة 54% ومتوسط حسابي قدره 0.467 ± 2.04 ، وجاء بعد العلاقات الاجتماعية بالمرتبة الثالثة بنسبة 42%

ومتوسط حسابي قدره 0.473 ± 2.10 ، وفي المرتبة الأخيرة جاء بعد الصحة النفسية بنسبة 40% ومتوسط حسابي 0.467 ± 2.04 ، أما نوعية الحياة ككل فقد بلغت 54% ومتوسط حسابي قدره 0.362 ± 2.00

الجدول (8) التوزع التكراري لأفراد العينة تبعاً لمستوى نوعية الحياة لديهم في كل بعد من الأبعاد

المستوى						البعد
مرتفع		متوسط		منخفض		
%	N	%	N	%	N	
28	14	54	27	18	9	البعد الجسماني
38	19	40	20	22	11	بعد الصحة النفسية
40	20	42	21	18	9	بعد العلاقات الاجتماعية
14	7	66	33	20	10	بعد البيئة
26	13	54	27	20	10	المستوى الكلي لنوعية الحياة

يبين الجدول (8) التوزع التكراري لأفراد العينة تبعاً لمستوى نوعية الحياة لديهم في كل بعد من الأبعاد، حيث يظهر أن لدى 54% من المشاركين مستوى متوسط من نوعية الحياة المتعلقة بالبعد الجسماني، ولدى 40% منهم مستوى متوسط من نوعية الحياة المتعلقة بصحة النفسية، ولدى 42% و 66% منهم مستوى متوسط من نوعية الحياة المتعلق ببعدي العلاقات الاجتماعية والبيئة على التوالي، ولدى 54% منهم مستوى متوسط من نوعية الحياة الكلية.

الجدول رقم (9) الفروق في نوعية حياة المشاركين في الدراسة تبعاً لبياناتهم الديموغرافية

P. Value	قيمة الاختبار T/F	الانحراف المعياري SD	المتوسط الحسابي M	العدد N	المتغيرات الديموغرافية	
0.247	1.685	0.320	1.92	24	ذكر	الجنس
		0.384	2.09	26	انثى	
0.258	1.390	0.494	1.62	3	25>	العمر بالسنوات
		0.430	1.97	9	35>-25	
		0.310	2.00	10	45-25	
		0.336	2.06	28	45<	
0.029*	2.989	0.569	1.59	2	أمي/ة	المستوى التعليمي
		0.382	1.60	5	يقرأ ويكتب	
		0.311	2.07	25	تعليم أساسي	
		0.340	2.10	6	تعليم ثانوي	
		0.338	2.07	12	جامعي	
0.284	1.304	0.367	1.93	6	عازبة/ة	الحالة الاجتماعية
		0.307	2.06	36	متزوج/ة	
		0.635	1.73	4	أرمل/ة	
		0.494	1.88	4	مطلق/ة	
0.743	0.299	0.302	1.99	5	جيد	الحالة الاقتصادية
		0.392	2.04	26	متوسط	
		0.343	1.96	19	ضعيف	
0.253	2.769	0.381	1.87	24	الريف	مكان السكن
		0.298	2.14	26	المدينة	

يبين الجدول (9) الفروق في نوعية حياة المشاركين في الدراسة تبعاً لبياناتهم الديموغرافية، حيث يظهر وجود فروق احصائية مهمة في نوعية الحياة الكلية تعزى لمتغير المستوى التعليمي لصالح المشاركين الذين لديهم مستوى تعليم ثانوي. بينما لم يظهر وجود أية فروق احصائية مهمة في نوعية الحياة الكلية تعزى للمتغيرات الديموغرافية الأخرى.

المناقشة:

بينت نتائج الدراسة الحالية أن أكثر من نصف المشاركين في الدراسة إناث، وممن تجاوزت أعمارهم 45 سنة، وأن نصفهم ذوي تعليم أساسي، وأن حوالي ثلاثة أرباعهم متزوجين، وأن أكثر من نصفهم أيضاً من ذوي الحالة الاقتصادية المتوسطة ممن يسكنون في المدينة. كما بينت النتائج أن ثلث المشاركين لديهم سرطان الثدي، ونسبة قليلة منهم لديهم سرطان عظم وحوالي ثلثيهم تلقوا علاجاً كيميائياً سابقاً، وأن معظمهم لا يتبعون حمية غذائية.

كما بينت نتائج الدراسة الحالية أن مستوى نوعية الحياة المرتبط بالبعد الجسماني متوسطاً لدى أكثر من نصف المشاركين، وأن النسبة الأعلى منهم لا يلتزمون بنظام غذائي صحي. يمكن تبرير هذه النتيجة بأن معظم المشاركين ممن تجاوزت أعمارهم 45 سنة، وهذا العمر يتميز بالقدرة على التأقلم واكتساب المرونة مع ظروف المرض.

اتفقت هذه النتيجة مع نتائج دراسة قام بها (Yucel et al, 2014) بهدف استقصاء تأثير العلاج الشعاعي على نوعية حياة مرضى السرطان في تركيا، فبينت النتائج أن لدى غالبية المرضى المشاركين مستوى متوسط من نوعية الحياة المرتبط المرتبط بالحالة الجسمانية، حيث كان غالبيتهم يشعرون ببعض التقلبات الفيزيولوجية الجسمانية [7]. على النقيض من ذلك فإن النتيجة الحالية لم تكن منسجمة مع نتائج دراسة (Koller et al, 2000) التي هدفت إلى تقييم مستوى نوعية الحياة لدى مرضى السرطان الذين يخضعون للعلاج الشعاعي، وقد بينت نتائج تلك الدراسة أن لدى النسبة الأعلى من المرضى مستوى متدني من نوعية الحياة المرتبط بالبعد الجسماني، وقد قال غالبيتهم أنهم يعانون من انخفاض كبير بالوزن [6].

وأظهرت نتائج الدراسة أن مستوى نوعية الحياة المرتبط بالبعد الصحة النفسية متوسطاً لدى أكثر من ثلث المشاركين، وأن النسبة الأعلى منهم دائماً ما يشعرون بالرضا عن شكل الجسم الخارجي. يمكن تبرير ذلك بأن النسبة الأعلى من المشاركين هم من المتزوجين لذلك فمن الممكن أن يوفر لهم ذلك المزيد من الدعم النفسي.

اتفقت هذه النتيجة مع نتائج دراسة بريطانية أجريت من قبل (McKernan etal, 2008) لتقييم العلاقة بين مستوى جودة الحياة ودرجة سرطان المعدة والمري، حيث بينت نتائج تلك الدراسة أن لدى غالبية المشاركين مستوى متوسط من جودة الحياة المرتبطة بالبعد النفسي، وكان معظمهم يشعرون بالرضا الداخلي عن حالتهم النفسية [9]. على العكس من ذلك لم تكن النتيجة الحالية متوافقة مع نتائج دراسة برازيلية قام بها (DePaula & Sawada, 2015) لتقييم نوعية حياة مرضى السرطان الخاضعين للعلاج الشعاعي وعلاقتها ببعض العوامل، وبينت نتائجها أن لدى الغالبية منهم مستوى متدني من نوعية الحياة المرتبط بالبعد النفسي، وأن غالبيتهم أيضاً يشعرون بحالة من عدم الاستقرار العاطفي والنفسي [8].

كما بينت النتائج الحالية أن مستوى نوعية الحياة المرتبط ببعده العلاقات الاجتماعية متوسطاً لدى أكثر من ثلث المشاركين، وأن النسبة الأعلى منهم دائماً ما يشعرون بالرضا عن علاقاتهم الشخصية. قد يكون ذلك بسبب أن النسبة الأعلى من المشاركين هم من يقطنون المدينة، وتتميز العلاقات هناك بالكثير من التشعب مما قد يؤدي إلى زيادة دعمهم اجتماعياً.

اتفقت هذه النتيجة مع نتائج دراسة سويدية أجريت من قبل (Sunde etal, 2021) لتقييم مستوى جودة الحياة لدى مرضى سرطان المري بعد التشخيص بسنة، فبينت النتائج أن لدى النسبة الأعلى من المرضى المشاركين مستوى متوسط من جودة الحياة المتعلقة بالبعد الاجتماعي، وأن النسبة الأعلى منهم يتمتعون بحالة من الرضا عن حياتهم الاجتماعية [10]. لم تنسجم النتيجة الحالية مع نتائج دراسة يونانية أجريت من قبل (Gogou etal, 2015) لتقييم تأثير العلاج الشعاعي على علامات المرض ومستوى القلق ومستوى نوعية الحياة لدى مرضى السرطان، والتي بينت نتائجها أن غالبية المرضى المشاركين يعانون من مستوى متدني من نوعية الحياة المتعلقة بالبعد الاجتماعي، وقد قال معظمهم أنهم غير راضين عن مستوى علاقاتهم الاجتماعية المتدني [5].

وأظهرت الدراسة الحالية أيضاً أن مستوى نوعية الحياة المرتبط ببعد البيئة متوسطاً لدى أكثر من ثلثي المشاركين، وأن المستوى الكلي لنوعية الحياة لدى أكثر من نصفهم متوسطاً، وأن النسبة الأعلى منهم لا يشعرون بالرضا عن وسائل التنقل التي يستخدمونها. يمكن تبرير ذلك بسبب أزمة النقل والوقود الخانقة التي يعيشها السوريون في ظل الأزمة السورية الحالية، الأمر الذي أدى إلى انخفاض الرضا عن وسائل التنقل التي يستخدمونها.

اتفقت النتيجة الحالية مع نتائج دراستي كل من (McKernan et al, 2008) و (Sunde et al, 2021)، أنفتي الذكر حيث بينت نتائج تلك الدراستين أن لدى النسبة الأعلى من المشاركين مستوى متوسط من جودة الحياة المتعلق بالبعد البيئي، وكان غالبيتهم راضين عن مستويات الأمان التقني في مراكز تقديم العلاج الشعاعي، كما بينت النتائج في تلك الدراستين أن لدى معظم المشاركين مستوى متوسط من جودة الحياة بشكل عام [9،10]. وعلى العكس من ذلك لم تكن النتيجة الحالية منسجمة مع نتائج دراسة (Gogou et al, 2015) آفة الذكر، والتي بينت نتائجها أن غالبية المرضى المشاركين يعانون من مستوى متدني من نوعية الحياة المتعلقة بالبعد البيئي، وقد أخبر معظمهم أن الذهاب إلى مركز الرعاية الصحية هو أكثر ما يؤرقهم، وكان لدى غالبيتهم مستوى متدني من جودة الحياة العام [5].

بينت الدراسة الحالية وجود فروق احصائية مهمة في نوعية الحياة الكلية تعزى لمتغير المستوى التعليمي فقط. اتفقت هذه النتيجة مع نتائج دراسة كل من (Yucel et al, 2014)، و (Koller et al, 2000)، و (Gogou et al, 2015)، حيث وجدوا من خلال نتائج دراساتهم أن هناك فروق مهمة إحصائياً في نوعية الحياة الكلية تعزى لمتغير المستوى التعليمي للمشاركين [5،6،7].

5- الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات: أظهرت الدراسة الحالية جملة من النتائج أهمها أن:

1. مستوى نوعية الحياة المرتبط بالبعد الجسماني متوسطاً لدى أكثر من نصف المشاركين.
2. مستوى نوعية الحياة المرتبط ببعده النفسية متوسطاً لدى أكثر من ثلث المشاركين.
3. مستوى نوعية الحياة المرتبط ببعده العلاقات الاجتماعية متوسطاً لدى أكثر من ثلث المشاركين.
4. مستوى نوعية الحياة المرتبط ببعده البيئية متوسطاً لدى أكثر من ثلثي المشاركين.
5. المستوى الكلي لنوعية الحياة لدى أكثر من نصف المشاركين متوسطاً.
6. هناك فروق احصائية مهمة في نوعية الحياة الكلية تعزى لمتغير المستوى التعليمي فقط لصالح المشاركين الذين لديهم مستوى تعليم ثانوي.

التوصيات

1. زيادة اهتمام مؤسسات المجتمع بمرضى السرطان وخاصة وزارة الصحة لالاهتمام بنوعية الخدمات الصحية والنفسية المقدمة لهم، والعمل على تقديم الدعم والمساندة بكافة أشكالها وأبعادها من أجل تعزيز الثقة بالنفس، والوصول بهم إلى مستوى عال من تقدير الذات والرضا عن الحياة.
2. مساعدة مرضى السرطان على بناء تقدير ذاتي إيجابي؛ بمعنى مساعدتهم على الوصول إلى التحكم وإدارة الذات بحيث يصبح لهم رؤى وأهداف مستقبلية يسعون لتحقيقها. وبالتالي تكون لهم فعالية تجاه أنفسهم ومجتمعهم،

تجعلهم يصلون إلى قمة التوافق النفسي والصحة النفسية، وبالتالي الصحة الجسدية.

3. إجراء دراسات أخرى تشتمل على عينة أكبر من مرضى السرطان، وإدراج متغيرات أخرى ذات صلة بالموضوع، والتي قد يكون لها دور أكثر تأثيراً في مستوى تقدير الذات ونوعية الحياة لدى مرضى السرطان.
4. تفعيل مشاركة التمريض وخاصة تمريض صحة المجتمع والتمريض النفسي من أجل تقديم الدعم النفسي والاجتماعي لأولئك المرضى.

5. المراجع:

1. Fang, X; WHO. 2020. Facts of cancer. Available at: <https://www.who.int/ar/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
Reviewed: in 19/4/2022.
2. Porock, D; Kristjanson, L. 1999- Skin reactions during radiotherapy for breast cancer: the use and impact of topical agents and dressings. **Eur J Cancer Care**, Vol.26, No8, 143–153.
3. Who. 2022- Radiotherapy for cancer. Available at: <https://www.who.int/ar/news/item/21-07-1442-new-who-iaea-publication-provides-guidance-on-radiotherapy-equipment-to-fight-cancer> Reviewed in: 2/4/2022 .
4. Kyei, K; Yakanu, F; Donkor, A; Mills, D. 2020- Quality of life among cervical cancer patients undergoing radiotherapy. **Pan African Medical Journal**, Vol. 3, No 125, 1-12.
5. Gogou, P; Tsilka, E; Parpa, E; Kouvaris, J. 2015- The Impact of Radiotherapy on Symptoms, Anxiety and QoL in Patients with Cancer. **Anticancer Research Journal**, Vol. 35, 1771-1776.
6. Koller, M; Lorenz, W; Wagner, K. 2000- Expectation and quality of life of cancer patients undergoing radiotherapy. **Journal of the royal society of medicine**, Vol. 93, No 8, 621-630.
7. Yucel, B; Akkas, E; Okur, y. 2014- The impact of radiotherapy on quality of life for cancer patients: a longitudinal study. **Support Care Cancer**, Vol. 22, No. 2, 2479-2487.
8. DePaul, C; Sawada, N. 2015- Health-related quality of life of cancer patients undergoing radiotherapy. **Rev Rene**, Vol. 16, No.1, 106-113.
9. McKernan, M; McMillan, DC; Anderson, JR; Angerson, WJ. 2008- The relationship between quality of life (EORTC QLQ-C30) and survival in patients with gastro-oesophageal cancer. **British Journal of Cancer**, Vol. 98, 888 – 893.
10. Sunde, B; Lindblad, M; Malmström, M; Hedberg, J; Lagergren, P; Lagergren, M. 2021- Health-related quality of life one year after the diagnosis of oesophageal cancer: a population-based study from the Swedish National Registry for Oesophageal and Gastric Cancer. **BMC Cance**, Vol. 21, No.1, 1-12.

دراسة فعالية صفائح الرصف الشفافة المعدلة في الإرجاع الكتلي للأسنان السفلية مقارنة بالجهاز التقليدي (دراسة سريرية مضبوطة)

طالب الدراسات العليا: غزوان سعيد

الدكتور المشرف: حازم سليمان حسن

كلية: طب الأسنان – جامعة: تشرين

الملخص

استخدام الرصاصات الشفافة في الحالات التقييمية التي تتطلب قلع الضواحك وإرجاع الأسنان الأمامية يعتبر من الأمور الصعبة التحقيق خاصة عند الحاجة لإنجاز حركة جسمية. ان استخدام الزريعات التقييمية وتجزئة الرصاصات الشفافة يمكن ان يحسن النتائج المتوقعة من الرصاصات

هدف البحث:

مقارنة فعالية الرصاصات الشفافة المعدلة في تحقيق الإرجاع الكتلي للأسنان الأمامية السفلية لإغلاق فراغ القلع بالمقارنة مع الحاصرات التقليدية

شملت عينة البحث 12 مريضاً قسمت الى مجموعتين تطلبت المعالجة التقييمية لديهم قلع الضواحك وإرجاع الأسنان حيث تم ارجاع الأسنان في المجموعة الأولى باستخدام الرصاصات الشفافة المعدلة بالزريعات والمجموعة الثانية باستخدام الطريقة الإنزلاقية مع الحاصرات التقليدية والزريعات

النتيجة:

كانت فعالية الرصاصات الشفافة مشابهة لفعالية الطريقة التقليدية مع فرق كبير في الناحية الجمالية

الكلمات المفتاحية: رصاصات شفافة. زريعات تقييمية. إرجاع كتلي. بروز مضاعف. فك سفلي

Evaluation of efficiency of adjusted clear aligner in the retraction of lower anterior tooth bulk: a clinical controlled trial

Abstract

Retraction of anterior tooth bulk in clear aligner are quite difficult spicily when bodily movement need to be achieve. Adding mini screw with splitting the aligner can improve the predictability of the clear aligner

Aim of the study:

Comparative the efficiency of adjusted clear aligner with the traditional brackets in retracting teeth bulk after extraction of premolar

Material and method:

A 12 patent aged between (18-25) years treated with extraction of the first upper premolar and retraction of the anterior tooth bulk with adjusted clear aligner in study group and traditional brackets in control group using miniscrew in both group.

Result:

Both group were able to achieve the aimed result with a great advance in esthetic side for the study group.

Key words:

En mass retraction .clear aligner. Miniscrew. Bimaxillary protrusion. Lower arch.

مقدمة:

إن مصطلح تحسين رضا المريض عن نوعية الخدمة المقدمة هو هدف ذو أهمية عالية دوماً في أي مجال طبي وخصوصاً في طب الأسنان نتيجة العدد الكبير للمرضى المراجعين. (Michele Germani, 2010)

لذلك لقد تطورت الأجهزة التقييمية خلال المئة عام الماضية لتصبح أكثر جمالية، وأكثر حفاظاً على الصحة الفموية، ولتشغل حجم أقل من السطح الظاهر للسن، ولتكون قادرة على تحريك الأسنان بشكل أكثر دقة وبقوى طبيعية (Sandra Tai, 2018)

لقد أصبحت الراصفات الشفافة الخيار الأكثر شعبية للمعالجة التقييمية منذ تقديم صفائح ال invisalign عام 1998 حيث كانت هذه الصفائح متطورة جمالياً بشكل واضح مقارنة بالأجهزة التقييمية الأخرى. وتمكنت هذه الصفائح خلال مراحل تطورها المبكرة من معالجة الحالات التقييمية التي تعاني من ازدحامات أو فراغات بسيطة إلى متوسطة.

(ROBERTL. BOYD, 2000). كما تمكن هذا النظام من إعطاء نتائج تقييمية جيدة للحالات التقييمية البسيطة والمتوسطة الشدة لسوء الإطباق (Aikaterini Papadimitriou, 2018)

تمكن نظام ال invisalign خلال العقدين الماضيين من تطوير قوى نظام ميكانيك حيوي متطور ليملك القدرة على تحريك الأسنان. اعتماداً على نوع ودرجة الحركة السنوية المطلوبة، تم إضافة العديد من الإضافات الى أجهزة الرصف الشفافة تتضمن هذه الإضافات : الوصلات المحسنة، الحواف المقوّاة، طيات العض الدقيقة، والطيات الجناحية، وهناك عدد هائل من الوصلات المحسّنة لأنواع المختلفة من الحركات السنوية وحالات الدعم. هنالك القليل من الحالات التي تتطلب استخدام الزريعات التقييمية للمساعدة في حالات الحركة السنوية الأكثر تحدياً بالمشاركة مع الراصفات الشفافة (Boyd, 2020) .

و على الرغم من التطور الكبير في هذا النظام هناك محدودية له في بعض الحالات التقويمية وخاصة في حالات القلع حيث أظهر الأدب الطبي أنه من الصعوبة إغلاق فراغ القلع وإجراء حركات الفتل وتصحيح حالات البروز باستخدام نظام الصفائح الشفافة (Doomen Ra, 2018) (invisalign) ، وأيضاً كانت فعالية هذا النظام محدودة في حالات توسيع الفك مع حركة جسمية للأسنان وفي إغلاق فراغ القلع (Aikaterini Papadimitriou, 2018)

يعدُّ البروز المضاعف من المشاكل التقويمية المشاهدة بشكل شائع عند المرضى الآسيويين، وهو منتشر أيضاً عند كافة الأعراق، وغالباً ما تتضمن معالجة هذه المشكلة المعقدة قلع الضواحك الأولى الأربعة لتحرير الازدحام، وإغلاق فراغ القلع بإرجاع الأسنان الأمامية العلوية والسفلية، الأمر الذي من شأنه أن يحسّن بروز الشفة وجمالية الوجه والذي يعدُّ الأكثر أهمية لدى المرضى. (Nak-choi, (Kim TK, 2005) (2009)

ولكن المعالجة التقويمية المتضمنة قلع الضواحك تحوي العديد من التحديات، ومن أهم هذه التحديات الحفاظ على دعم خلفي كافي لتجنب الحركة الأنسية الغير مرغوبة للأسنان الخلفية وفي الوقت نفسه الحفاظ على توازي الجذور في الأسنان المجاورة لفراغ القلع وذلك للمحافظة على هذا الفراغ (Kim TK, (Oshagh M, 2014)2005)

إنَّ ظهور صفائح الرصف الشفافة المتحركة في طب الأسنان زود الأخصائيين ببدائل أخرى للمعالجات التقويمية في الحالات الخفيفة والمتوسطة في البداية ومع التطور والأبحاث تمت معالجة الحالات الأكثر تعقيداً بواسطة هذه الصفائح (Khosravi R, 2017)

ولكن في حالات قلع الضواحك الأولى كانت النتائج متباينة بشدة في نظام صفائح الرصف الشفافة مقارنةً بالأجهزة الثابتة التقليدية وغالباً يوجد حاجة إلى معالجة إضافية بواسطة الجهاز التقويمي الثابت لتصحيح تزوي الأسنان المجاورة (Giancotti A, 2006) (Fan-fan Dai, 2021) (Weihong Li, 2015)، لذلك قامت شركة Invisalign في عام 2015 لحل هذه المشكلة بإطلاق نظام الـG6 المخصص للحالات التي تتطلب قلع الضواحك (Shuo W, 2018). (AlignTechnology, 2018).

ولكن بقي هذا النظام ومفاهيمه الميكانيكية تحدي للعديد من الأطباء. حيث أن الاستخدام الحذر لهذه الطريقة يمكن أن يمنع البزوغ والتزوي الغير مرغوب به للأسنان الأمامية أثناء عملية الإرجاع (Chang MJ, 2019)

الأمر الذي يمكن معالجته في التقويم التقليدي الثابت بتعديل السلك بالعديد من الطرق كتعديل إنحناء قوس سبي، أو طيات (gable)، أو تركيب السلك بأكثر قياس ممكن (Charlene C, 2017)

يمكن لنظام الـ invisalign محاكاة هذه الحركات وذلك باستخدام هندسة دقيقة وذلك للسيطرة على القوة الموجودة في طرفي فراغ القلع وبنفس الوقت إعطاء قوة كافية للإرجاع (Chang MJ, 2019).

تم تصميم هذه الطريقة لإعطاء شكل للجهاز يمكنه من تحقيق حركة سنوية يمكن التنبؤ بها.

يمكن تجاوز محدودية صفائح الرصف الشفافة في تنفيذ الحركات الأكثر تعقيداً من خلال مشاركة الزريعات التقويمية مع هذه الصفائح (Leung MT e. a., 2008)، مشاركةً من شأنها أن تقدم مساهمة مثالية لحل المشكلات التقويمية المعقدة لدى المرضى

المتطلبين جمالياً وبدون استخدام الحاصرات التقليدية ، وذلك انطلاقاً من حقيقة أن الزريعات التقيمية يمكن أن تثبت وحدات سنوية من الصعب تثبيتها باستخدام صفائح الرصف لوحدها (Melsen B V. c., 2005) ، كذلك إن استخدام الزريعات التقيمية قصر الزمن اللازم للعلاج، وأيضاً قلل التعقيدات التي يمكن أن تظهر خلال المعالجة التقيمية (Andrea Eliseo, 2020) .

هناك عدد قليل من الدراسات الموجودة في الأدب الطبي التي قارنت بين فعالية الأجهزة التجميلية مقارنة بالحاصرات التقليدية (Christou, 2020 Terpsithea)

تمت إضافة الزريعات التقيمية إلى الراصفات الشفافة لتحديد القوى الغير مرغوب فيها في الدعم (YOUNG-CHEL PARK, 2005) م (S. JAY BOWMAN, 2015) وتم إضافة الوصلات لإتمام الحركة السنوية (Samoto, 2014)

وصف كل من بويد ويونغ طرق فريدة لتجزئة الراصفات الشفافة إلى قسمين لتحريك الأسنان الأمامية باستخدام الزريعات ولكن لم تجري أي دراسات سريرية على هذه الطرق حتى الآن (Sharath Kumar Shetty1, 2021)

إن استخدام الراصفات الشفافة لوحدها بدون الزريعات التقيمية عند المرضى الذين يتطلب علاجهم قلع الضواحك لا يمكننا من إعطاء نتائج مثالية للمعالجة وإن المشاركة

بين هذه الرصاصات والزريعات يحتاج الى دراسات سريرية لتعميم النتائج (Lexie Y. Lin, 2020)

سيتم في هذه الدراسة دراسة فعالية صفائح الرصف الشفافة بالمشاركة مع الزريعات في إرجاع كتلة الأسنان الأمامية السفلية ومقارنتها مع الحاصرات التقليدية بالمشاركة مع الزريعات التقويمية.

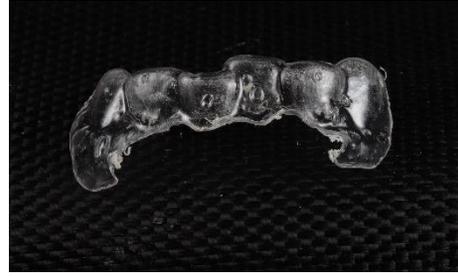
المواد والطرق:

تم جمع العينة من المرضى المراجعين لقسم تقويم الأسنان والفكين في جامعة تشرين الذين تطلبت المعالجة التقويمية لهم قلع الضواكك الأولى وإرجاع الأسنان الأمامية السفلية لإغلاق فراغ القلع

تم تحديد حجم العينة باستخدام البرنامج الحاسوبي (G*power) حيث تم اختيار مقدار تعبير وضعية الحافة السنخية الأمامية كمتغير أساسي في البحث كما تم حساب التباين من دراسات سابقة (Akan B, 2020) (Erverdi N, (Hajeer, 2013) (2004)، وكان عدد الحالات المطلوب هو 6 لكل مجموعة وذلك من المرضى البالغين حيث كان متوسط العمر 22 عاماً .

وتم تقسيم العينة إلى مجموعتين :

في المجموعة الأولى: تمّ جمع الأسنان الأمامية السفلية ككتلة واحدة باستخدام صفيحة الـ vacuum وذلك كالتالي: بعد قلع الضواكك الأولى تم أخذ طبعة مطاط للفك السفلي ومن ثم صب الطبعة وصنع صفيحة شفافة بواسطة تخلية الهواء . تم قص الصفيحة لتشمل الأسنان الستة الأمامية معاً بحيث تغطي أعناق الأسنان الأمامية الأربعة الشكل رقم (1)



الشكل (1): الصفيحة الشفافة

تم قص الصفيحة مع وصلة (precision cut) مع رفعها ذروباً بحيث تكون قريبة من مركز مقاومة كتلة الأسنان الأمامية، وذلك بين الناب والرابعة من كل جهة الشكل رقم (2)، وبارتفاع 6-7 ملم مع مراعاة أن تكون الزريعات والوصلة بنفس الارتفاع وذلك لضمان الحركة الجسمية لكتلة الأسنان الأمامية قدر الإمكان.



الشكل (2): الصفيحة الشفافة بعد قصها مع الوصلة.

كما تم تفريغ الصفيحة في مركز السطح الدهليزي للأنياب بشكل هلالى وذلك لنتمكن من تطبيق شد إضافي في تلك المنطقة. الشكل رقم (3)



الشكل رقم (3) تفريغ مركز السطح الدهليزي للناناب بشكل هلامي

تم تركيب أمثلة الفكين على المطبق حسب العضة الشمعية وتم تركيب الصفائح الشفافة على الأمثلة الجبسية، ومن ثم تم تحديد نقاط التماس الإطباقية باستخدام ورق العضم ومن ثم التفريغ التدريجي للصفحة حتى الحصول على انطباق طبيعي للأمثلة تجنباً لأي بزوغ غير مرغوب فيه للأسنان الخلفية وليتمكن المريض من الأكل بسهولة أثناء إرتداء الجهاز مما يزيد من التزام المريض بالجهاز المستخدم الشكل رقم(4)



الشكل (4):الصفحة الشفافة بعد التفريغ

تم تركيب الزريعات قطر 1.3 وطول 7 مم بعد تطبيق مخدر موضعي بين الضاحك الثاني السفلي والرحى الأولى السفلية على ارتفاع 10 -8 ملم إلى الأعلى من مركز السطح الدهليزي للأسنان المذكورة .

نوع الشد:

تم استخدام حلقات مطاطية لتطبيق الشد اللازم للإرجاع الشكل رقم (5) ، تم وضعها بين الزريعة من جهة والوصلة في الصفيحة من جهة أخرى.



الشكل (5): تطبيق الحلقات المطاطية بين الزريعة والوصلة في الصفيحة.

مقدار القوة

تم تحديد القوة اللازمة للإرجاع بمقدار 150 غ لكل جانب وتم تركيب الجهاز الشفاف في الفم كما هو موضح بالشكل رقم (6)



الشكل (6): الجهاز بعد التركيب في الفم

مراحل المعالجة بالرافصات: الشكل رقم (7)



الشكل رقم (7) مراحل المعالجة بالرافصات

الإرجاع باستخدام التقنية الإنزلاقية :

تم تركيب الجهاز الثابت باستخدام الحاصرات المعدنية نوع roth

تم عمل رصف وتسوية للأسنان حسب الحاجة

قلع الضواحك الأولى السفلية، حيث تم قلع ضاحك سفلي بعد التخدير الموضعي في جلسة وبعد أسبوع من الجلسة الأولى تم قلع الضاحك في الجهة الأخرى لتجنب الإزعاج الذي قد يسببه القلع ثنائي الجانب.

تم وضع خطاف بين الرباعية والنايب في كل جهة وفي كلا الفكين بطول 6 ملم

كما تم ربط الأسنان الستة الأمامية معاً بسلك ربط معدني

دراسة فعالية صفائح الرصف الشفافة المعدلة في الإرجاع الكتلي للأسنان السفلية مقارنة بالجهاز التقليدي (دراسة سريرية مضبوطة)

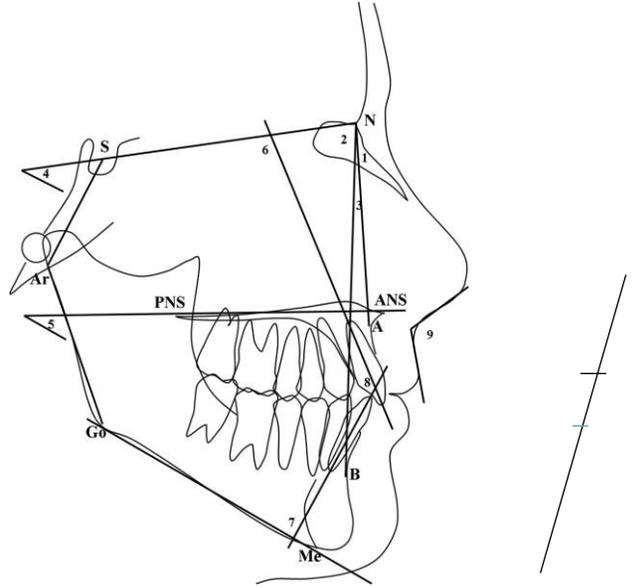
تم تركيب زريعات تقويمية قطر 1.3 مم وطول 7 مم بين الضاحك الثاني والرحى الأولى من كل جهة وفي كلا الفكين. تم استخدام حلقات مطاطية لتطبيق الشد اللازم للإرجاع الشكل رقم (8)، تم وضعها بين الزريعة من جهة والخطاف المركب بين الناب والرابعة من كل جهة



الشكل رقم (8) الجهاز التقليدي المستخدم

التحليل السيفالومتريّة:

تم أخذ صورتين سيفالومتريتين قبل وبعد إرجاع كتلة الأسنان الأمامية، وتم الحرص على إجراء الصورتين بنفس المركز ونفس البعد عن مصدر الأشعة كما ترسيم الصور مرتين ومن باحثين مختلفين وكان الهدف الأساسي للقياس هو حركة التنية العلوية. كافة القياسات المستخدمة موجودة في الشكل رقم (9)



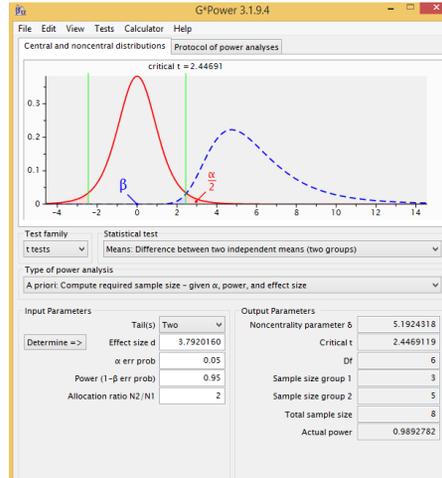
الشكل رقم (9) التحاليل الأحصائية المستخدمة

التحاليل الأحصائية :

تحديد عينة البحث:

تم تحديد عينة البحث وفق برنامج g power حيث اقترح 3 مرضى للعينة الأولى و 5 مرضى للعينة الثانية بعينة كلية 8 مرضى، إلا أنه تم القيام بزيادة العينة في المجموعة الأولى لتصبح 6 مرضى وفي المجموعة الثانية 6 مرضى كما هو موضح بالشكل (9).

دراسة فعالية صفائح الرصف الشفافة المعدلة في الإرجاع الكتلي للأسنان السفلية مقارنة بالجهاز التقليدي (دراسة سريرية مضبوطة)

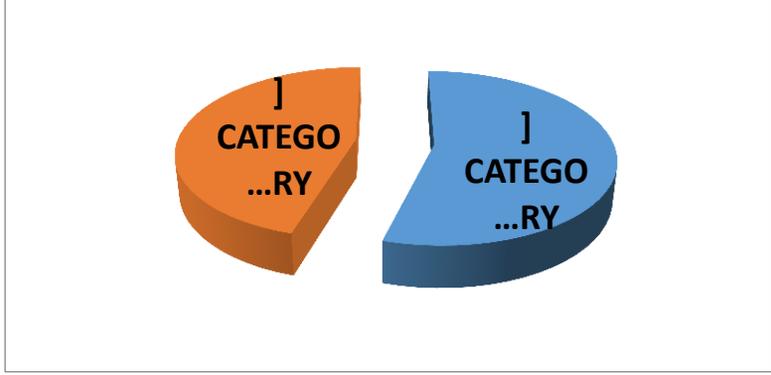


الشكل (9) : عينة البحث المقترحة وفق gpower

وصف عينة البحث:

شملت عينة البحث 12 من مرضى البروز المضاعف صنف أول مع استطباب للقلع والذين لديهم ازدحام أقل من 3 ملم، وتم تقسيمهم لمجموعتين كما يأتي:

- المجموعة الأولى: تضم 6 مرضى كمجموعة شاهدة عولجوا باستخدام الجهاز التقويمي التقليدي مع الزريعات التقويمية.
- المجموعة الثانية: تضم 6 مرضى عولجوا باستخدام صفائح الرصف الشفافة المعدلة بالزريعات. ونوضح ذلك بالشكل رقم (10)



الشكل (10): عينة البحث

اختبار التوزيع الطبيعي باستخدام (Kolmogorov-Smirnov, K-S):

تم استخدام اختبار التوزيع الطبيعي (Kolmogorov-Smirnov, K-S) لمعرفة توزيع نتائج توزيع عينتي البحث قبل المعالجة وبعدها وكانت جميع البيانات تتبع التوزيع الطبيعي.

كافة النتائج الإحصائية لجميع المتغيرات قبل وبعد المعالجة موجودة بالجداول رقم (1)

(2) (3) (4)

دراسة فعالية صفائح الرصف الشفافة المعدلة في الإرجاع الكتلي للأسنان السفلية مقارنة بالجهاز التقليدي (دراسة سريرية مضبوطة)

جدول رقم (1) نتائج اختبار ستودنت للمتغيرات المدروسة في العينة الشاهدة قبل وبعد المعالجة

الفروق						المتغير المدروس
دلالة الفروق	Sig	T	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط	
n.s	0.235	-1.35	0.49	1.21	-0.67	SNB
n.s	0.076	-2.24	0.45	1.10	-1.00	ANB
*	0.031	-2.98	1.62	3.97	-4.83	LI MP
*	0.017	-3.50	0.43	1.05	-1.50	L.L.Esth

الجدول (2) نتائج اختبار ستودنت للمتغيرات المدروسة في عينة الراصفات قبل وبعد المعالجة

الفروق						المتغير المدروس
دلالة الفروق	Sig	T	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط	
n.s	0.704	-0.41	0.98	2.19	-0.40	SNB
n.s	0.099	-2.14	0.37	0.84	-0.80	ANB
*	0.048	-2.81	2.85	6.36	-8.00	LI MP
**	0.003	-6.53	0.24	0.55	-1.60	L.L.Esth

الجدول(3) نتائج اختبار ستودنت للمقارنة بين عينتي الدراسة بعد المعالجة

الفروق					المتغير المدروس
دلالة الفروق	Sig	T	الخطأ المعياري	المتوسط	
n.s	0.071	2.05	2.36	-0.45	SNB
n.s	0.078	-1.99	0.69	-1.37	ANB
n.s	0.134	-1.65	3.27	-5.40	LI MP
n.s	0.840	-0.21	0.64	-0.13	L.L.Esth

الجدول(4) نتائج اختبار مان ويتني للفروق بين رضا المرضى عن الطريقتين

النتيجة	p-value	Mann-Whitney	متوسط الرتب	الطريقة
دال إحصائياً	**0.004	0	3.50	التقليدية
			9.00	الراصفات

النتائج :

بالنسبة لزاوية الـ SNB :

لم يكن هناك فروق بين المجموعة الشاهدة ومجموعة الراصفات قبل وبعد المعالجة حيث انخفضت قيمة هذه الزاوية في المجموعة الشاهدة ($m -0.67 - p 0.235$) ومجموعة الراصفات ($m -0.40 - p 0.704$).

بالنسبة للزاوية LI مع MP: لم يكن هناك فروق بين المجموعة الشاهدة ومجموعة الراصفات وكانت النتائج ($M-4.38- P 0.031$) ($M-8-P 0.048$) على التوالي.

بالنسبة لزاوية ANB :

لم يكن هناك فروق بين المجموعة الشاهدة ومجموعة الراصفات وكانت النتائج

($M-1.00-P0.076$) ($M-0.80 - P0.099$) على التوالي

بالنسبة لخط ستاينر مع الشفة السفلية :

لم يكن هناك فروق بين المجموعة الشاهدة ومجموعة الراصفات وكانت النتائج

($M-1.50- P 0.017$) ($M-1.60 - P0.003$) على التوالي.

رضا المريض:

كان رضى المرضى على الناحية التجميلية للجهاز المستخدم أكبر بشكل واضح وبنسبة 157% بالنسبة لمجموعة الراصفات بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة.

المناقشة :

إرجاع الأسنان في حالات البروز عند وجود ازدحام خفيف، أو عدم وجود ازدحام أبداً يعتبر من الحالات التقويمية التي تحتاج إلى دعم أعظمي، وهذا الدعم مطلوب لتحقيق حركة جسمية للأسنان الأمامية ومنع التزوي الأنسي للأسنان الخلفية (Nak-choi, 2009)

في الأجهزة التقليدية هناك العديد من الطرق التي يمكن من خلالها تحقيق هذا الدعم لتحقيق الحركة المطلوبة، ولكن لا ينطبق هذا الأمر على الراصفات الشفافة التي لا يمكن مشاركتها مع القوس اللساني أو جهاز نانس (Boyd, 2020).

مع ازدياد عدد المرضى البالغين الذين يطلبون المعالجة التقويمية التجميلية كان لابد من جود بدائل تجميلية لحل هذه المشكلة.

من المحاولات الأولى لحل هذه المشكلة كانت على يد Park عام 2005 حيث اعتبروا أنّ الحركة الجسمية والسيطرة على تزوي الأسنان هو أمر يصعب تحقيقه بنظام الـ Invisalign فقام بتقديم جهاز فعال وتجميلي لحل مشكلة إغلاق المسافة وكان أول من قام باستخدام صفائح الرصف الشفافة مع الزريعات التقويمية، حيث قام بربط الأسنان

ككتلة واحدة بواسطة صفيحة شفافة vacuum

وقاموا بإضافة ذراع معدنية lever إلى دهليزي الأنياب، وتم تحقيق الدعم بواسطة الزريعات التقييمية بين الضاحك الثاني والرحى الأولى، كما تم تحقيق الشد بواسطة المطاط بين الزريعات التقييمية وذراع الناب، ثم بعد ستة أشهر من الإرجاع تم إغلاق معظم الفراغ لكن بقي حوالي 1 إلى 1,5 ملم فراغ بين الناب والضاحك الثاني مما اضطره لاستخدام جهاز ثابت تقليدي لمدة ستة أشهر أخرى. ورغم تمكنه من إرجاع كتلة الأسنان لم يكن الذراع المعدني بالمستوى الجمالي المطلوب (YOUNG-CHEL PARK, 2005)

أيضاً في عام 2009 استعرض Nanda في كتابه حالة سريرية لـ park جمع فيها التقويم اللساني مع الزريعات التقييمية مع ذراع قوة أبيض اللون (Ravindra Nanda, 2009)، حيث استخدم أربع زريعات تقييمية من الجهة الحنكية والدهليزية بين الضاحك الثاني والرحى الأولى ووضع ذراعين تجميليين دهليزي الأنياب وذراعين معدنيين حنكي الأنياب وذلك بهدف إرجاع كتلة الأسنان الأمامية بدون استخدام الحاصرات التقييمية.

كما قام Choi وزملاءه في نفس العام بصنع جهاز مشابه للجهاز السابق لكنه استغنى عن الزريعات الحنكية، فحسب رأيه "التقويم اللساني يؤدي لصعوبات في العناية في الصحة الفموية، وصعوبات في النطق، وصعوبة الوصول إلى الجهاز من الجهة اللسانية". فقام بوضع طريقة لمعالجة حالات البروز المضاعف التي

تحتاج لقلع الضواحك بجهاز تجميلي يستبعد الحاجة لاستخدام الحاصرات التقليدية،

استعضوا عن الصفيحة الشفافة بربط الأسنان لسانياً بسلك 0,9 مم واستبدلوا

الذراع المعدني بذراع إكريلي شفاف مثبت على دهليزي الناب مع زر تجميلي

دهليزي الناب العلويواستخدموا أيضاً الزريعات للدعم والشد المطاطي لتطبيق القوة

تم إغلاق فراغ القلع بعد 10 أشهر من الإرجاع وتم استخدام الراصفات الشفافة

المصنوعة مخبرياً لاستكمال المعالجة (Nak-choi, 2009)

كما قام BOWMAN وزملاءه عام 2015 باقتراح عدة حلول لمشاركة الزريعات مع

الراصفات الشفافة لعلاج حالات الصنف الثاني وذلك بتطبيق الشد المطاطي بين

الزريعات والراصفات الشفافة (S. JAY BOWMAN, 2015)

مناقشة منهج البحث:

تم في هذا البحث استخدام الزريعات التقييمية لأنها توفر الدعم المطلق المطلوب (Boyd, 2020). ، كما اعتمد نظام الإرجاع الكتلي للأسنان في هذه الدراسة لأن الإرجاع بمرحلتين عوضاً عن الإرجاع الكتلي للأسنان الأمامية يخفف من النواحي التجميلية لأنه يفتح فراغ أمامي في الفك بين الناب والرباعية (Shuo W, 2018) الأمر الذي لم يتقبله العديد من الأطباء من حيث الفعالية والجمالية (Rizk MZ, 2018)

تم تفرغ نقاط التماس من صفيحة الشفافة حيث وجد Goyal في مراجعة الأدبيات بين عام 2010 وعام 2020 أن الشكوى الأكثر شيوعاً للراصفات كان نقاط التماس الإطباقية القليلة الأمر الذي تم تجاوزه في هذه الدراسة بتجزئة الصفيحة لتشمل الأسنان الأمامية فقط مع تفرغ نقاط التماس الإطباقية (Shrishtee M Goyal, 2022)

مناقشة نتائج البحث:

كانت فعالية الراصفات الشفافة مشابهة للحاصرات التقليدية في إرجاع كتلة الأسنان الأمامية

اختلفنا في هذه الدراسة مع دراسة (El-Bialy, 2020) الذي وجد أن الراصفات الشفافة وحدها كانت قادرة على إغلاق فراغ القلع في الفك السفلي وقد يكون السبب قلع ضاحك فقط وأيضاً شمول عينته على مريض واحد فقط

وأيضاً اختلفت نتائج هذه الدراسة مع (Fan-fan Dai, 2021) الذي وجد أن الراصفات الشفافة لم تحقق النتائج المتوقعة في حالات قلع الضواجك وادت الى حدوث غرس للأرحاء وقد يكون السبب لعدم استخدام نظام ال G6 المخصص لحالات القلع وأيضاً لعدم استخدام الزريعات التقيمية حيث كما بين أن نجاح المعالجة بالراصفات يعتمد على مقدار ازدحام الأولي الأسنان وأيضاً إضافة وصلات لزيادة الدعم

اختلفنا أيضاً مع (Weihong Li, 2015) حيث لم تحقق الراصفات نفس نتائج الحاصرات التقليدية في حالات القلع وقد يعود السبب لعدم استخدام الزريعات التقيمية في الدعم أو نظام ال G6

تمكن (Hönn, 2006) من إغلاق فراغ القلع بواسطة الراصفات دون استخدام الزريعات التقيمية وقد يكون ذلك بسبب وجود ازدحام في الأسنان الأمر الذي خفف من الحاجة للحركة الجسمية للأسنان الأمامية كما أنه استخدم الإرجاع على مرحلتين

الخلاصة:

إن مشاركة الزريعات التقيمية مع الراصفات الشفافة حسنت نتائج المعالجة التقيمية وخففت من مشاكل الدعم في الراصفات الشفافة في حالات القلع والإرجاع وأعطت فعالية مشابهة للجهاز التقيمي التقليدي ولكن مع شكل شفاف أكثر تقبلاً من قبل المرضى البالغين الراغبين بمعالجة تقيمية تجميلية

- Aikaterini Papadimitriou, S. M. (2018). *Clinical effectiveness of Invisalign® orthodontic treatment: a systematic review*. Progress in Orthodontics201819:37.
- Aikaterini Papadimitriou, S. M. (2018). . *Clinical effectiveness of Invisalign® orthodontic treatment: a systematic review Progress in Orthodontics*. Progress in Orthodontics201819:37,201819.
- Aikaterini Papadimitriou, S. (2018). *Clinical effectiveness of Invisalign® orthodontic treatment: a systematic review* . Progress in Orthodontics201819:37,.
- Akan B, €. B. (2020). . Evaluation of anterioropen bite correction in patients treated with maxillary posterior segment intrusion using zygomatic anchorage. =. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2020;158:547-54.
- Align.Technology. (2018). www.invisalign-g6.com/en-GB/firstpremolarextraction.aspx.
- Andrea Eliseo, F. G. (2020). *Tads and Invisalign, the Perfect Match for the Aesthetic Expectations of the Adult Patients*. Acta Scientific Dental Sciences 4.2 : 01-06.
- Bajaj D., R. A. (2019). *Efficacy of Softwares for Generation of Dental Aligners*. In: Krishna C., Dutta M., Kumar R. vol 46. Springer, Singapore.
- Billsa, D. A. (2005). *Bimaxillary Dentoalveolar Protrusion*. Angle Orthodontist, Vol 75, No 3.
- Billsa, D. A., & BeGolec, E. A. (2005). *Bimaxillary Dentoalveolar Protrusion: Traits and Orthodontic Correction*. Angle Orthodontist, Vol 75, No 3.
- Boyd, J. P. (2020). *Temporary Anchorage Devices in Clinical Orthodontics, First Edition*. . © 2020 John Wiley & Sons, Inc. Published 2020 by John Wiley & Sons, Inc.
- Chang MJ, C. C. (2019). *Introduction to Invisalign® Smart Technology: Attachments Design, and Recall-Checks*. jdo 54 special topic.

- Charlene C, A. L. (2017). *Bimaxillary protrusion treated with Insignia® system customized brackets and archwires*. Int J Orthod Implantol 2017;48:50-70.
- Chu Y M, B. L. (2009). *Bimaxillary protrusion: an overview of the surgical orthodontic treatment*. Seminars in Plastic Surgery 23: 32–39.
- Chu Y M, B. L. (2009). *Bimaxillary protrusion: an overview of the surgical orthodontic treatment*. Seminars in Plastic Surgery 23: 32–39.
- Doomen Ra, a. B. (2018). *Possibilities and limitations of treatment with clear aligners. An orientation*. . Ned Tijdschr Tandheelkd. .
- Doomen Ra, a. B. (2018). *Possibilities and limitations of treatment with clear aligners*. . Nederlands Tijdschrift Voor Tandheelkunde 125(10): 533-540.
- Doomen Ra, a. B. (2018). *Possibilities and limitations of treatment with clear aligners*. . An orientation. Ned Tijdschr Tandheelkd.
- El-Bialy, T. (2020, June no. 3: 75 14). *The Use of High Frequency Vibration and Clear Aligners in Management of an Adult Patient with Class III Skeletal Malocclusion with Open Bite and Severe Bimaxillary Protrusion: Case Report*. *Dentistry Journal* .
- Erverdi N, K. A. (2004). *The use of skeletal anchorage in open bite treatment: a cephalometric evaluation*. *Angle Orthod* 2004;74:381-90.
- Fan-fan Dai, T.-m. X. (2021, Volume 160, Issue 6,). *Comparison of achieved and predicted crown movement in adults after 4 first premolar extraction treatment with Invisalign*. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*,.
- Giancotti A, G. M. (2006). *Extraction treatment using invisalign technique*. *Prog Orthod* 2006;7:32-43.
- Grünheid T, L. C. (2017). *accurate is Invisalign in non-extraction cases? Are predicted tooth positions achieved?*. *Angle Orthod* 2017;87(6): 809-815.
- Hajeer, S. A.-S. (2013). *Assessment of changes following en-masse retraction with mini-implants anchorage compared to two-step retraction with conventional anchorage in patients with class II division 1*

- malocclusion: a randomized controlled trial. *European Journal of Orthodontics*, pp. 36 (2014) 275–283.
- Hönn, M. G. (2006). A Premolar Extraction Case Using the Invisalign® System. *J Orofac Orthop* . 67, 385–394
- Hsiu-Ching Ko, W. L. (2018). *Recommendations for clear aligner therapy using digital or plaster study casts*. *Progress in Orthodontics* (2018) 19:22.
- I. Sifakakis, S. Z. (2017). *Aligners for orthodontic*. Elsevier Ltd. All rights reserved.
- Khosravi R, C. B. (2017). *Management of overbite with the invisalign appliance*. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2017;151:691-900.
- Kim TK, K. J. (2005). , *Baek SH. First or second premolar extraction effects on facial vertical dimension*. *Angle Orthod* 2005;75:177-82.
- Leung MT, e. a. (2008). *“Use of miniscrews and miniplates in orthodontics*. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 66.7:1461-1466.
- Leung MT, e. a. (2008). *“Use of miniscrews and miniplates in orthodontics*. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 66.7:1461-1466.
- Lexie Y. Lin, C. H. (2020). *Mechanics and Clinical Significance for Mini-Screws in Four-Bicuspid Extraction Aligner Cases*. *APOS Trends in Orthodontics*. 10.25259/APOS_45
- Ling, P. (2005). *Lingual orthodontics: History, misconceptions and clarification*. *J Can Dent Assoc*. 71:99_102
- Melsen B, V. C. (2005). *“Miniscrew implants: the Aarhus anchorage System”*. *Orthodontics* 11 : 24-31.
- Melsen B, V. C. (2005). *“Miniscrew implants: the Aarhus anchorage System”*. *Orthodontics* 11 : 24-31.
- Michele Germani, R. R. (2010,). *a method of performance evaluation of re\ rb system in dentistry*. *rapid prototyping journal* . vol. 16no.5,pp.345-355.
- Nak-choi, y.-p.-m. j.-j. (2009). *Combined use of miniscrews and clear appliances for the treatment of bialveolar protrusion without conventional*

- brackets*. . Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2009 May;135(5):671-81. doi: 10.1016.
- Nak-choi, y.-p.-m. j.-j. (2009). *Combined use of miniscrews and clear appliances for the treatment of bialveolar protrusion without conventional brackets*. . Am J Orthod Dentofacial Orthop.;135(5):671-81. doi: 10.1016/j.ajodo.2006.12.025.
- Oshagh M, M. D. (2014). . *Root parallelism of canine and second premolar in pre-adjusted and standard edgewise systems: A comparative study*. GMJ 2014;3:176-81.
- Ravindra Nanda, F. A. (2009). , *Temporary Anchorage Devices IN ORTHODONTIC* . Mosby-elsevier inc.
- Rizk MZ, M. H. (2018). *Effectiveness of en masse versus two-step retraction: a systematic review and meta-analysis*. Prog Orthod 2018;18:41.
- ROBERTL. BOYD, D. M. (2000). *The Invisalign System in Adult Orthodontics: Mild Crowding and Space Closure Cases*. JCO/APRIL VOLUME XXXIV NUMBER 4.
- S. JAY BOWMAN, D. M. (2015). *Creative Adjuncts for Clear Aligners Part 1 Class II Treatment*. JCO, Inc. . VOLUME XLIX NUMBER 2
- Samoto, H. &. (2014). *customized staging procedure to improve the predictability of space closure with sequential aligners*. . *Journal of clinical orthodontics: JCO*. 48(6), 359-367
- Sharath Kumar Shetty¹, C. W. (2021). *Orthodontic Treatment with Clear Aligners*. *Scholars Journal of Dental Science*. Aug 8(8): 230
- Shrishtee M Goyal, N. B. (2022). *Comparison of adverse effects and treatment duration between lingual orthodontics and clear aligners: A systematic review*. *International Journal of Medical and All Body Health Research* . 2582-8940
- Shuo W, Y. S. (2018). *Innovation of Invisalign technology and its efficacy for tooth movement*. *Jouna lof Prevention and Treatment for Stomatological Diseases* 2018;26(11):743-748.
- Technology, A. (2018). www.invisalign-g6.com/en-GB/firstpremolarextraction.aspx.

- Terpsithea Christou, a. A. (n.d.). Smile outcome comparison of Invisalign and traditional fixed appliance treatment: A case control study.
- Terpsithea Christou, R. A. (2020). *Smile outcome comparison of Invisalign and traditional fixed-appliance treatment: A case-control study*. March 2020 Vol 157 Issue 3 American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedic.
- Ute Schneider, L. (2020). *Atypical extraction treatment for failing replanted maxillary and mandibular incisors with space closure of 2 mandibular incisors in the same quadrant*. . the American Association of Orthodontists. Volume 157, Issue 1, January .
- Weihong Li, S. W. (2015). *The effectiveness of the Invisalign appliance in extraction cases using the the ABO model grading system: a multicenter randomized controlled trial*. *Int J Clin Exp Med*. 8(5): 8276–8282.
- YOUNG-CHEL PARK, J.-H. C.-J.-C. (2005). *Extraction Space Closure with Vacuum-Formed Splints and Miniscrew Anchorag* . JCO/FEBRUARY 2005.
- Zhang K, H. L. (2016). Effects of transverse relationships between maxillary arch, mouth, and face on smile esthetics. *Angle Orthod* ;86:135-41.
- Zhang K, H. L. (2016). . *Effects of transverse relationships between maxillary arch, mouth, and face on smile esthetics*. . *Angle Orthod* ;86:135-41.
- Zhang K, H. L. (2016). . *Effects of transverse relationships between maxillary arch, mouth, and face on smile esthetics*. . *Angle Orthod* ;86:135-41.

تقييم الفعالية الحافظة لخلاصات البابونج وإكليل الجبل ضمن المستحضرات الجلدية باستخدام

اختبارات التحدي

إعداد الصيدلاني : محمد أحمد المحميد

إشراف أ.م.د هيفاء العلي : أستاذ مساعد في كلية الصيدلة

جامعة البعث

ملخص البحث

تعتبر الكريمات من الأشكال الصيدلانية النظيفة الحاوية على عدد جرثومي مسموح به دستورياً حيث تضاف المواد الحافظة لحماية مثل هذه الأشكال خلال عمر الرف وخلال عمر الاستخدام، ونظراً لهماش أمان المواد الحافظة الضيق وتطور اليات المقاومة الجرثومية تجاهها، تم اللجوء الى المملكة النباتية كونها مصدر غني جداً بالعقاقير

أثبتت الدراسات المرجعية فعالية البابونج و إكليل الجبل المضادة للأحياء الدقيقة لذلك تم تحضير ثلاث خلاصات من كل منهما (ميتانولية ، مائية ، كلوروفورمية) وتحديد التركيز الأصغري لنمو الجراثيم والفطور التالية

E. coli , *S aureus* , *Peudomonas*, *Aspergillus niger* , *C andida Albicans*

ومن ثم ادخال هذه الخلاصات كبديل عن المواد الحافظة في صيغة كريم ز/ م خالي من المواد الحافظة تم تطبيق اختبار التحدي وفقا لدستور الأدوية الأمريكي USP42 لتقييم فعالية الخلاصات المدروسة. أثبتت الدراسة أن خلاصة البابونج و إكليل الجبل الميتانولية و الكلوروفورمية كانت الأكثر فعالية في حفظ المنتج المدروس بينما كانت الخلاصات المائية الأقل كفاءة و الأقل قدرة على القتل الميكروبي وبالتالي يمكن استخدام خلاصات هذه العقاقير كمواد حافظة طبيعية.

الكلمات المفتاحية: البابونج، إكليل الجبل، الخلاصات النباتية، المستحضرات الجلدية، اختبارات التحدي.

Evaluation of the preservative efficacy of chamomile and rosemary extracts in skin preparations using challenge tests

Abstract

Creams are clean pharmaceutical formulations containing a number of bacteria allowed where by pharmacopoeias . Preservatives are added to protect the pharmaceutical formulation During conserving and utilizing, but They have many problems like restriction of Use , lack of safety and bacteria resistance. Scientists outbound to the vegetal kingdom because it is a rich source of Drugs. Referentiality studies confirm antimicrobial and antifungal efficacy of chamomil and Rosemary .so, we prepared three extract Using (Methanol ,Water,Chlorophorm). We qualify the MIC for (E coli, S.aureus. Pseudomonas, Aspergillus niger, Candida albican)

Then we insert these extracts in Crema formulation o/w without adding preservative. We operate challenge test whereby USP42 pharmacoponia to confirm the effectiveness of the studied extracts.. Studiedness proved that Methanoltc and chlorophormic extracts of chommamile And Rosmary were the most effective to preserve the stndied product , While water extracts were less capable and less antibacteriacidal. Therefor we can use these extracts as a natural preservative.

Keywords: Chamomil , Rosmary , Plant extracts , skin preparation , Challenge test .

المقدمة:

الشكل الصيدلاني وفقا لل FDA هو الشكل الوظيفي الذي يتم بواسطته إعطاء الدواء وتسويقه[1].

يتألف الشكل الصيدلاني بشكل عام من مادة فعالة وسواغات تسمح للشكل القيام بوظيفته على أكمل وجه ، دور هذه السواغات هو تسهيل عمليات التصنيع وتحسين الثبات على الرف وإنتاج نظام إيتاء دوائي أسهل والتحكم بالحرارة الدوائية[2].

ومن السواغات التي تضاف لتحسين ثبات المستحضر الصيدلاني المواد الحافظة والتي تعرف بأنها : مواد كيميائية ذات فعالية مضادة للميكروبات (قاتلة أو مثبطة) وهي بالتراكيز المسموح باستخدامها غير سامة مع الاخذ بعين الاعتبار طريقة تناول الشكل الصيدلاني .

تضاف المواد الحافظة لحماية الشكل الصيدلاني خلال عمر الرف نظرا لوجود الحمل البيولوجي البدئي وخلال عمر الاستخدام نتيجة الاستخدام الخاطيء أو المتكرر من قبل المريض[3].

لحفظ المنتجات الصيدلانية خلال عمر الرف أهمية كبيرة ، حيث أن الأحياء الدقيقة قادرة على النمو في هذه المنتجات كونها تحوي مواد غذائية (تشكل ركيزة للنمو الجراثيمية) ونتيجة الحمل البيولوجي للمواد الأولية الداخلة في تركيبها ، هذا النمو يجعل المنتجات غير آمنة وغير مقبولة للاستخدام إما بسبب الأحياء نفسها أو المواد الناتجة عن نموها، كما أن الاستخدام الخاطيء من قبل المستهلك وبشكل متكرر يعرضها للتلوث بالجراثيم التي قد تدخل مرحلة التكيف في حال عدم وجود مادة حافظة أوفي حال استخدام مادة حافظة غير مناسبة أو نظام حفظ غير قادر على حفظ الشكل الصيدلاني خلال استخدامه مما يؤدي في النهاية إلى تخريبه ونقل العدوى بالجراثيم الملوثة إلى المستهلك[4] .

- لكي تكون أي مادة حافظة مثالية يجب أن تتمتع بمواصفات متعددة منها:
- أن يكون لها طيف واسع مضاد للجراثيم ، بحيث يمكن استخدامها لوحدها (مما يخفف الكلفة ويقلل من الخواص السمية المحتملة للصيغة).
- أن تكون فعالة وثابتة طيلة مدة بقاء المنتج الصيدلاني على الرف وأن تحفظ المنتج خلال عمر الاستخدام.

• أن تكون متوافقة مع مكونات الصيغة ومع مواد التغليف وألا تحدث تغيرا في الخواص العلاجية للدواء.

• ألا تؤدي إلى تفاعلات داخل الصيغة الصيدلانية قد تقلل أو تزيد الفعالية المضادة للجراثيم[5].

ونظرا لعدم وجود مادة حافظة مثالية بالمطلق بسبب القيود الملازمة لاستخدام المواد الحافظة الصناعية مثل محدودية الاستخدام وهامش الامان الضيق ، كم أن التماس المطول مع الجلد يمكن أن يسبب حساسية جلدية وأمراضا مزمنة [6,7].

وبسبب حدوث التكيف الجرثومي وظاهرة المقاومة الجرثومية، كان لابد من البحث عن بدائل فعالة لهذه المواد فتم التوجه نحو المملكة النباتية كونها مصدر غني جدا بالعقاقير ولاسيما التي تمتلك فعالية مضادة للأحياء الدقيقة.

يعد البابونج وإكليل الجبل من الأمثلة على العقاقير النباتية المرشحة للاستخدام كمواد حافظة للمستحضرات الصيدلانية .

تم استخدام البابونج في العلاجات العشبية منذ آلاف السنين فقد عرف في الثقافة الرومانية و اليونانية والمصرية كما أنه مصنف في دساتير 26 بلد كدواء .

حيث يمتلك البابونج فعالية مضادة للجراثيم أكدها الباحث Annuketal في عام 1999 حيث وجد أن خلاصة البابونج وبتراكيز 2-2.5mg/ml أبادت الأحياء الهوائية وثبطت نمو الايشريشا الكولونية ، هذه الفعالية عائدة الى مكونات الخلاصة التي من أبرزها الشمازولين الذي أبدى فعالية ملحوظة مضادة للفطور [9]، و بيزابوبول الذي يثبط أنزيم سيكلو أوكسيجناز البكتيري وبالتالي تثبيط اصطناع ال DNA وتحفيز الفعالية المضادة للحياة [10]. كما تبين لفريق عمل Tomaya et al ان مكونات الخلاصة بالمجمل تثبط انتاج أفلاتوكسينات الاسبرجلس وتريكوثيسين ميكوتوكسين في دراسة اجروها عام 2008 تم استخلاص زيت البابونج وتأكيد الفعالية القاتلة للبكتريا والفطور حيث كان الجزء المستخدم من العقار هو القمم الزهرية و الوقت الأمثل لقطافها هو عند تمام الإزهار خلال الأسابيع من الثالث وحتى السادس بين اذار ونيسان لان درجة الحرارة وعدد ساعات الشمس التي يتعرض لها النبات لها اكبر تأثير على المحتوى من الازولين و الزيت الاساسية[11] .

إكليل الجبل فهو نبات متوسطي ينتمي الى الفصيلة الشفوية Lamiaceae يمكن أن يزرع في جميع انحاء العالم وهو من النباتات العطرية دائمة الخضرة يمكن ان يستخدم كتوابل في الطبخ أو كمواد حافظة طبيعية [12].

المركبات الأكثر تواجداً في هذا النبات هي : حمض الروزمارينيك وحمض الكلورجينيك وألفا بينين والكامفور والروزمانول. الخ [13]. لهذه المركبات خواص مضادة للأكسدة بالتالي مضادة للسرطان وحامية للكبد ومضادة للأحياء الدقيقة (فيروسات، جراثيم، فطور) ومضادة للالتهاب. [14] [15] [16] [17].

هناك عدة اليات مقترحة لفعالية خلاصة اكليل الجبل المضادة للحياة أبرزها:

أن الخلاصة تضعف تشكل المستعمرات الميكروبية وتقلل من قدرة الخلايا على الالتصاق وبالتالي سهولة تموت الخلايا المفردة [18]. أيضاً تفاعل الخلاصة مع الغلاف الخلوي يؤثر على بنية الغلاف مؤدياً إلى ضياع كل المواد السيتوبلاسمية الميكروبية الى الوسط كما أن المركبات في الخلاصة النباتية تغير فعالية الأنزيمات وبالتالي تثبط تكاثر الجراثيم [19]. ومن الاليات المقترحة ايضاً في إعاقاة النمو الفطري تثبيط اصطناع الارغوسيترون في الغلاف الخلوي مثلما يحدث تماماً مع مضادات الفطور الصناعية [20]. الجزء المستخدم في إكليل الجبل هو الأوراق . يتم إدخال الخلاصات بتركيز اكبر تماماً من التركيز المثبط الأصغري MIC Minimum inhabiter concentration لنمو الأحياء الدقيقة لأنه و وقال MANOU وآخرون إن بعض الجراثيم تحول المركبات العطرية التي لها أثر سام جرثومياً إلى مركبات غير سامة وتستخدمها كمصدر للكربون عند استخدام تراكيز مساوية لـ MIC [24].

تعرف الكريمات على انها منتجات مركبة يختلط فيها الطور المائي مع الطور الزيتي باستخدام العوامل الاستحلابية (emulsifiers) تتوزع قطيرات احد الطورين في الطور الاخر بانتظام تام يضمن ثبات المنتج النهائي ويمنع انفصالهما [25,26,27].

لقرن عديدة استخدمت المستحضرات الموضعية لمعالجة الأمراض المختلفة مثل الحكمة والإصابات الفطرية و الجرثومية وسرطان الجلد [28,29,30].

هناك طرق عديدة لتقييم الفعالية المضادة للأحياء الدقيقة من أشهرها طرق الانتشار وطرق التمديد. ففي طرق التمديد تمزج العينات المدروسة مع أوساط مناسبة حضنت مسبقاً مع الأحياء الدقيقة.

حيث يمكن تحديد نمو الأحياء الدقيقة بعد الحضانة بالمشاهدة العيانية المباشرة أو بمقياس العكر . أو بزرع كل من الحضنة المدروسة والمرجعية على أطباق مغذية .

نهاية الاختبار بتحديد التمديد الأعلى الذي يمنع النمو المحسوس للأحياء MIC Value

[56].

تقسم طرق التمديد إلى :

- ❖ Broth dilution method طريقة التمديد بالمرق
- ❖ Agar dilution method طريقة التمديد على الاغار

حيث يقسم التمديد في المرق إلى Micro or macro dilution

طريقة التمديد بالمرق Broth dilution method

واحدة من الطرق الأساسية لاختبار مضادات الأحياء التي تعتمد على طريقة التمديد المضاعف ضمن أوساط سائلة موزعة في أنابيب اختبار تحتوي على الأقل 2 ملم (macro dilution) وحجوم أقل لاستخدام طبق ال 96 حفرة (micro dilution) الشكل (1) بعد ذلك كل أنبوب أو حفرة تلقح بالأحياء الدقيقة المحضرة في نفس الوسط بعد تمديد معلق الجراثيم القياسي المضبوط على عكارة 0,5 ماكفرلاند .

بعد المزج الجيد نحضن الأنابيب الملقحة أو طبق ال 96 حفرة ضمن شروط مناسبة للأحياء المدروسة ال MIC هو التركيز الأقل من المضاد الحيوي الذي يثبط نمو الأحياء الدقيقة في الأنابيب أو الحفر ال 96 ، والذي يكشف عنه بالعين المجردة (CLSI , 2012) تعتبر طريقة التمديد بالمرق الطريقة القياسية ل CLSI لاختبار الجراثيم الهوائية (CLSI , 2012) والفتور (CLSI , 2002) و العفن (CLSI , 2008) .



a Microbroth dilution



b Macrobrot dilution

الشكل (1) طريقتي التمديد بالمرق

اختبار التحدي challenge test

بعد تحديد التركيز الأصغري المثبط MIC للخلصات وتأكيد تأثيرها المضاد للأحياء الدقيقة ينبغي تقييم فعاليتها باختبار التحدي أو مايسمى باختبار الفعالية المضادة للميكروبات الذي يعتبر أحد اختبارات الثبات الميكروبيولوجي المستخدمة لتقييم المواد الحافظة في الأشكال الصيدلانية متعددة الاستخدام. تبرز أهمية هذا الاختبار في كونه يساعد في تحديد ما إذا كان نظام الحفظ سيكون فعالا في السيطرة على التلوث الميكروبي والتلف في المنتجات الصيدلانية خلال العمر الافتراضي المتوقع لها ، كما أنه

يوفر ضمانات السلامة للمستهلك حتى عندما يكون المستحضر الصيدلاني خاضعا لظروف الاستخدام الخاطئ وهو مؤكد قوي على مقدرة المنتج على التعامل مع الملوثات أثناء التصنيع وأثناء الحفظ والاستخدام. USP Chapter <51> Antimicrobial Effectiveness Test. وقد عرفت المواد الحافظة في التعديل السادس لهيئة Cosmetics Directive على أنها: مواد تضاف للمنتجات لتثبيط نمو الأحياء الدقيقة والتي يمكن أن تلوث المستحضر بشكل غير مقصود أثناء سحب الدواء المتكرر من عبوته [57].

تعتبر هامة لتأكيد فعالية المستحضرات وأمانها للاستخدام البشري، ويجب أن يتم تأكيدها لكل المنتجات المعبأة في حاويات متعددة الاستخدام [58]. ورغم أن التلوث الميكروبي يجب أن يتم تجنبه خلال كل عمليات التصنيع وخلال (التخزين والاستخدام) إلا أنه مسؤول عن معظم عمليات سحب الطبقات الدوائية حول العالم ، مما يسلب الضوء على أهمية تطوير أنظمة حفظ قادرة على تثبيط المتعضيات الدقيقة مثل البكتيريا و العفن [59]. يستخدم اختبار التحدي أثناء تطوير المنتجات لتحديد فعالية وثبات نظام الحفظ طوال الوقت، حيث يتضمن إقحام عدد محدد من الأحياء الدقيقة (بكتيريا وفطور وعفن) في كمية موزونة بدقة من المنتج المدروس، حيث تحفظ العبوات بعيدا عن الضوء وفي درجة حرارة الغرفة لمدة 28 يوما. معدل الموت يحسب طيلة هذه الفترة ومعايير القبول والرفض تؤخذ من الدساتير [60].

الأحياء المدروسة: (Test Organisms)

السلالات النوعية الموصى باستخدامها في هذا الاختبار وفقا ل ATCC American Type Culture Collection هي: ممثل عن إيجابيات الغرام (العنقوديات المذهبية)، ممثل عن سلبيات الغرام (الإيكولاي وعصيات القيقح الأزرق)، ممثل عن الخمائر (Aspergillus niger)، ممثل عن الفطور (المبيضات البيض) العنقوديات المذهبية: هي جزء من الفلورا الطبيعية للأغشية المخاطية ، وهي جرثومة إيجابية الغرام تستخدم في معظم الاختبارات .
عصيات القيقح الأزرق: عصيات سلبية الغرام شائعة الأمراض في كل مكان وأظهرت مقاومة عالية تجاه العديد من المواد الحافظة.

الإيشيريا كولي E.Coli : جراثيم سلبية الغرام من عائلة (Enterobacteriaceae) ، تعتبر مؤشر على تلوث البراز وبإمكانها أن تطور أليات مقاومة بسهولة كغيرها من جراثيم الأمعاء.
المبيضات البيض: توجد في الأغشية المخاطية للإنسان وهي مثال عن الفطور المقاومة لمختلف أنظمة الحفظ. أما ال Aspergillus niger : تسبب تفكك المنتجات وتلوثها بالفطور الخيطية.

Technical Guidlines (CTFA Certified Trust and Fieduciary Advisor)

الحضنات Inoculum

أثناء التعامل مع السلالات المدروسة يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار العوامل التالية:

زمن الحضانة والتخزين ودرجة الحرارة ونوع الوسط المغذي المستخدم كما يجب أن تزرع الأحياء وتحفظ للتأكد من مقدرتها على الحياة ومن مقاومتها.

فعلى سبيل المثال وسط soybean-casein digest agar يدعم وبقوة نمو البكتيريا. بينما يعتبر وسط Sabouroud dextrose agar غير انتقائي ويستخدم لإنبات الفطور الممرضة وغير الممرضة. توصي دساتير الأدوية باستخدام Saline solutions لجمع السلالات المدروسة المزروعة على الاغار (، ولحصاد ال Aspergillus niger نستخدم sterile saline Ts حاوي على % 0.05 بولي سوربات 80 ثم نضيف المحلول الملحي للحصول على عدد حوالي 1×10^8 وحدة مولدة للمستعمرات بال مل .

ولتقدير تركيز الحضنة يمكن أن نستخدم مقياس العكر Turbidimetric أو جهاز مقياس الطيف الضوئي Spectrophotometer لتحديد عدد الوحدات المولدة للمستعمرات بال مل لكل معلق . تحضن الجراثيم لنفس الفترة الزمنية مع التأكد من أن الخلايا حية وتتمو بطريقة لوغارتمية، مما يوجب استخدام العوامل المعدلة للفعالية. (USP 2005)

تلقح العينات: Inoculation of sampies

توصي دساتير الأدوية أن يكون حجم الجراثيم المحقونة لايتجاوز 1% من حجم المنتج المدروس يمكن ان يتم حضن الجراثيم والفطور معا مما يوفر الوقت والجهد او كلا على حدى. يشترط ألا تتغير الخواص الفيزيائية والكيميائية للمنتج، تحضن العينات خلال 28 يوما وبدرجة حرارة تتراوح بين 20-25 مئوية.

شروط الزرع للعضويات الدقيقة وفقا ل USP42:

يفرض جملة دستور الأدوية الأمريكي جملة من الشروط يلخصها الجدول التالي:

شروط الزرع للعضويات الدقيقة في اختبار التحدي:

العضويات الدقيقة	الوسائط المناسبة	درجة حرارة الحضانة	زمن الحضانة	زمن حضن الاسترداد الميكروبي
<u>E.coli</u>	Soybean-Casein Digest Broth Soybean-Casein Agar	32.5± 2.5	18 to 24 hours	3 to 5 days
<u>Pseudomonas aeruginosa</u>	Soybean-Casein Digest Broth Soybean-Casein Agar	32.5± 2.5	18 to 24 hours	3 to 5 days
<u>Staphylococcus aureus</u>	Soybean-Casein Digest Broth Soybean-Casein Agar	32.5± 2.5	18 to 24 hours	3 to 5 days
<u>Candida albicans</u>	Sabouraud Dextrose Agar Sabouraud Dextrose Broth	22.5± 2.5	44 to 52 hours	3 to 5 days
<u>Aspergillus niger</u>	Sabouraud Dextrose Agar Sabouraud Dextrose Broth	22.5± 2.5	6 to 10 days	3 to 7 days

معايير القبول والرفض حسب الدستور الأمريكي USP42

يفرض جملة دستور الأدوية الأمريكي جملة من معايير القبول والرفض يلخصها الجدول التالي:

التصنيف ١	التصنيف ٢
الجراثيم النقصان الذي يحدث ليس أقل من 1log بالمقارنة مع العدد الكلي الأولي في اليوم ال٧ وليس أقل من 3log من العدد الكلي الأولي في اليوم ١٤ لا يحدث زيادة عن العدد الكلي بدءاً من اليوم ١٤ وحتى اليوم ٢٨ لا يحدث زيادة عن العدد الكلي في الأيام ٧ و ١٤ و ٢٨ .	الجراثيم النقصان الذي يحدث ليس أقل من 2log من العدد الكلي الأولي في اليوم ال١٤ لا يحدث زيادة عن العدد الكلي بدءاً من اليوم ١٤ وحتى ٢٨ لا يحدث زيادة عن العدد الكلي في الأيام ١٤ و ٢٨
الخمائر والعفن	الخمائر والعفن
التصنيف ٣	التصنيف ٤
الجراثيم النقصان الذي يحدث ليس أقل من 1log من العدد الكلي الأولي في اليوم ١٤ لا يحدث زيادة عن العدد الكلي بدءاً من اليوم ١٤ وحتى ٢٨ لا يحدث زيادة عن العدد الكلي في الأيام ١٤ و ٢٨	الجراثيم والخمائر والعفن لا يحدث زيادة عن العدد الكلي في الأيام ١٤ و ٢٨

جدول 2: معايير القبول والرفض حسب دستور الأدوية الأمريكي USP42

2- هدف البحث:

تأكيد فعالية العقاقير المدروسة (البابونج ، إكليل الجبل) المضادة للأحياء الدقيقة وذلك من خلال تحديد التركيز الأصغري المثبط لنمو الجراثيم MIC ومن ثم تحديد الخلاصة الأفضل كمادة حافظة طبيعية من بين الخلاصات المحضرة وذلك بمتابعة أدائها في صيغة كريم محضر مخبرياً باستخدام اختبار التحدي وفقاً لشروط دستور الأدوية USP42.

3- المواد والأجهزة والطرائق:

3-1- المواد:

- آغار سابورود - دكستروز Sabouraud Dextrose- Agar- HIMEDIA\India
- آغار مغذي Scharlau، مرقد مغذي ، وسط الصويا المهضوم Soyabean Casein Digest Medium مصدر هذه المواد مخبر الجراثيم والفيروسات كلية الصيدلة جامعة البعث.
- سلالات Esherichia coli (ATTC8739) العيادات الشاملة بحماة، سلالات Staphy lococcus

Aureus (ATTC6538)، سلالات المبيضات البيض *Candida albicans* (ATTC 10231) مخبر خاص ميلاد فروح حماة ، سلالات الرشاشيات السوداء *Aspergillus niger* (ATTC16404) مخبر خاص ميلاد فروح حماة ، ميثانول Methanol، ماء عقيم معد للحفن، كلوروفورم Chlorophorm، DMSO، المواد الداخلة في تركيب الكريم : فازلين - حمض الشمع - سبان 80 -توين 80 - غليسرين - ماء مقطر ، بولي سوربات Polysorbat، توين 80 بتركيز 3%، توين 20 بنسبة 4% معدل الفعالية مخبر الصيدلانيات كلية الصيدلة البعث.

3-2- الأدوات والأجهزة:

جهاز المبخر الدوار (BuCHI ROTANAPOR RE 120) مخبر الأحياء الدقيقة كلية الهندسة الغذائية البعث، ميزان حساس نو حساسية (0,0001, percisaxB220A) مخبر البحث العلمي لكلية الصيدلة البعث، صاد موصل (JSR)، جهاز التدفق الصفائحي Laminar airflow (Telstar)، حاضنة الاختبارات الميكروبيولوجية (Memmert- Germany)، جهاز الامتصاصية للأشعة فوق البنفسجية المرئية (UV-spectrophotometer) مخبر التقانات الحيوية البعث، مطحنة كهربائية براد، بياشر مختلفة الأحجام سعة 50-100-250 مل، أنابيب إختبار سعة 10-5مل، ممصات دقيقة وممصات تحليلية متنوعة ، مكروبيت، اطباق بتري متعددة الحجم ، ماسحات قطنية عقيمة معدة الاستخدام مرة واحدة ، فلاتر سرنغ أبعادها 0.22 مكرون ، ورق نشاف، ملاقط خشبية ، موقد غولي.

3-3- الطرائق:

1- جمع العقاقير النباتية.

2- الاستخلاص : تم استخدام طريقة النقع على البارد Maceration في تحضير الخلاصات .

3- تحديد الـ MIC : تم استخدام طريقة التمديد بالمرق Macrobroth dilution method

4- اختبار التحدي :تم استخدام دستور الادوية الامريكي كمرجع لإجراء اختبار التحدي

3-3-1- جمع العقاقير النباتية :

تم جمع العقاقير المدروسة يدويا ومعالجتها بالطرق الدستورية تم تجفيفها في الظل بعيدا عن

الضوء والحرارة العالية والرطوبة

3-3-2- الاستخلاص :

تم استخدام ال Maceration والذي يعرف أنه إجراء استخلاصي يتم فيه وضع الاوراق أو الساق أو الجذور المطحونة في وعاء ومن ثم تغمر بمذيب الاستخلاص ثم يغلق ويترك لمدة ثلاثة ايام على الأقل [31,32]. نحرك المحتويات بشكل دوري للتأكد من تمام عملية الاستخلاص في النهاية تفصل الجزيئات الحيوية الفعالة بالترشيح أو الإبانة ومن ثم يتم التخلص من مذيب الاستخلاص بالتبخير فوق حمام مائي [33,34,35]. هذه الطريقة مناسبة جداً للمواد النباتية الحساسة للحرارة .

تم أخذ 50 غ من العقار المطحون (بابونج - أكليل الجبل) وغمره ب 250 مل من مذيب الاستخلاص (ميثانول - ماء - كلوروفورم) على التوالي مع التحريك الجيد بفواصل زمنية محددة ثم تكرار عملية الاستخلاص لزيادة المردود .

تم الترشيح لفصل المذيب عن الثمالة بواسطة اوراق نشاف (whatman) ثم حفظ الخلاصات في عبوات عاتمة مغلقة بإحكام في البراد [36] .

- تكثيف الخلاصات :

تم تبخير المذيبات باستخدام جهاز المبخر الدوار Rotaryevaporater

حيث تم ضبط درجة حرارة الحمام المائي والضغط تبعاً للمذيب المستخدم :

الجدول 3: قيم الضغط والحرارة للمذيبات المدروسة لضمان عملية تبخير مثالية.

درجة الحمام المائي	الضغط Embar	
60	337	ميثانول
60	72	ماء
60	474	كلوروفورم

(Buchi: list of solvent 2010)

تم اللجوء إلى قاعدة الـ 20\40\60 للمبخرات الدوارة (القاعدة الذهبية للتخلص من المذيبات) حيث تم الأخذ بعين الاعتبار معاملات التبخر المثالية وفقاً للمذيب المستخدم في الاستخلاص. لتبخير الخلاصات نتبع ما يلي:

- 1- نضبط درجة حرارة الحمام المائي على 60 مئوية لانحتاج حرارة أقل.
- 2- درجة حرارة الماء المبرد يجب أن تكون تقريباً 20 مئوية
- 3- نضبط المخلية لإيصال المذيبات الى درجة الغليان 40 مئوية وفق الجدول السابق

ثم نحل الخلاصات السابقة في مذيب DMSO Dimethyl Sulfoxide ونحدد تركيزها ثم نرشح الخلاصات بفلاتر ترشيح أبعادها 0,22 ميكرون. ثم نحضر سلسلة تمديدات بطريقة التمدد المضاعف.

3-3-3- تحديد التركيز الأصغري المثبط لنمو الجراثيم MIC

الخطوات :

- 1- نرقم الانابيب الفارغة من 1-5 إضافة إلى أنبوب (شاهد سلبي -ve) وأنبوب (شاهد إيجابي +ve) و نعطي انبوب المضاد الحيوي (الخلاصة النباتية) الرقم 1
 - 2- نحضر سلسلة تمديدات من المضاد الحيوي (الخلاصة النباتية) بطريقة التمديد المضاعف .
 - حيث ننقل 2 مل من المرق المغذي لكل من أنابيب الاختبار الفارغة (-ve . +ve 2.3.4.5) لكن نبدأ بالشاهد السلبي -ve
 - ننقل 2 مل من الأنبوب A (انبوب الخلاصة المنحلة في ال DMSO) من الأنبوب 2 إلى الأنبوب 3 ثم نمزج بشكل جيد ثم نأخذ 2 مل من الأنبوب 3 إلى الانبوب 4 وهكذا حتى الأنبوب الخامس ثم نتخلص من آخر 2 مل.
 - 3- نضيف 0,2 مل من المعلق الجرثومي حديث الزراعة . في كل الانابيب باستثناء الأنبوب الشاهد السلبي -ve أي نضيف إلى الانابيب (2.3.4.5.+ve)
 - 4- نحضن الأنابيب في الدرجة 37 لمدة 24 ساعة ونحدد النمو الجرثومي
 - 5- نحسب الـ MIC [37].
- التركيز الأصغري المثبط للنمو الجرثومي هو تركيز الوسطي بين التركيزين (الذي لم يحصل فيه نمو وآخر أنبوب حصل فيه نمو)
- تم إجراء كل تجربة ثلاث مرات و أخذ الوسطي بينها .
- تحضير الكريم : يتم تحضير الكريم وفق المراحل الموضحة كالتالي :
- 1- يصهر الطور الزيتي (الفازلين) في بيشر على حمام مائي ويضاف له العامل الاستحلابي الذواب في الطور الزيتي (السبان)
 - 2- تسخين الطور الزيتي حتى الدرجة 70 مئوية .
 - 3- نضع الطور المائي في بيشر آخر على حمام مائي نسخن حتى الدرجة 75 م لأن الطور المائي يفقد الحرارة بسرعة أكبر من الطور الزيتي.

4- نضيف الطور الزيتي الى المائي مع التحريك المستمر والجيد حتى البرودة ،مع تجنب إحداث فقاعات هواء أو رغوة ،لأنها تؤثر على قوام و ثبات الكريم الناتج .

5- التزيد والتحرك بإتجاه واحد ، للحفاظ على ثبات القوام النهائي

تم إضافة الخلاصات إلى الصيغ المحضرة وبتركيز أعلى مباشرة من التركيز الأصغري المثبط لنمو الجراثيم وذلك عندما بردت للدرجة 45 مئوية وتمت المجانسة بالمزج الجيد حتى يبرد المزيج [38].

3-3-4- اختبار التحدي :

- تحضير المعلق الميكروبي حسب دستور الادوية الامريكي USP42

أ- أخذت مسحة من المستعمرة بعروة زرع معدنية معقمة بالتلهييب تم فرشت على طبق آغار الصويا و التريبتون SCD وتوضع بالحاضنة بالدرجة C 37 لمدة 24 ساعة ، أما بالنسبة للفطور فزرعت على طبق سابورو دكستروز آغار واستخدمت بعد 5-7 ايام من الحضانة بالدرجة C 25 . استخدمت في هذه الدراسة عزلات جرثومية وفطرية ثم التحقق منها بالإختبارات الكيميائية الحيوية حيث حصلنا عليها من مصادر مختلفة (مشفى حمص العسكري - مخابر العيادات الشاملة حماه - مخابر خاصة في السقيلية - مخابر خاصة في حمص)

ب- بعد الزراعة السابقة تجمع المستعمرات الناتجة بعروة زرع معقمة باللهب وتبعثر في 10 مل من المرق المغذي للحصول على المعلق المطلوب .

ت- تم ضبط امتصاصية معلق الميكروبات عند قيمة تتراوح بين (0.08-0.1) عند طول موجة 625 نانومتر بإستخدام مقياس الطيف الضوئي .[39]

وهذا يتطابق مع عكارة ماكفرلاند (Mcfreland 0.5) حيث يحتوي معلق الجراثيم بعد ضبط الإمتصاصية السابقة بشكل تقريبي على 1×10^8 خلية جرثومية /مل ،أما معلق الفطور البيض يحتوي على 1×10^7 خلية فطرية / مل

2.4.2. تحضير سلسلة التمديدات:

تم تحضير سلسلة تمديدات من المعلق الجرثومي الناتج بدءاً من التركيز الأساسي للجراثيم وهو

1×10^8 خلية جرثومية /مل بنسب تمديد :

10^{-1} , 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6}

تؤخذ 1مل من التركيز الأساسي ويوضع في انبوب يحتوي 9 مل normal salin فتكون نسبة التمدد 10^{-1} .

ثم يؤخذ 1مل من آخر تمديد ويوضع في انبوب يحتوي 9 مل normal salin فتكون نسبة التمدد 10^{-2} وتركيز الجراثيم هنا 10^6 خلية /مل بشكل تقريبي .

ثم يؤخذ 1مل من آخر تمديد ويوضع في انبوب يحتوي 9 مل normal salin فتكون نسبة التمدد 10^{-3} وتركيز الجراثيم هنا 10^5 خلية /مل.

ثم يؤخذ 1مل من آخر تمديد ويوضع في انبوب يحتوي 9 مل normal salin فتكون نسبة التمدد 10^{-4} وتركيز الجراثيم هنا 10^4 خلية /مل وهكذا للوصول الى نسبة التمدد 10^{-6}

-إدخال الأحياء في صيغة الكريم:

يؤخذ 1مل من كل تركيز وتزرع على طبق بتري حاوية على آغار SCD و SDA ويحضن لمدة 24-48 ساعة بالدرجة C 37 من أجل النمو الجرثومي ولمدة 48-72 ساعة بالدرجة C 25 من أجل النمو الفطري . بعد الحضان وحساب عدد المستعمرات يتم اختيار تركيز

التطعيم المطلوب : 10^5-10^6 وحدة مولدة للمستعمرات Cfu/ml

حيث تم ادخال هذا العدد من الاحياء الدقيقة إلى صيغة الكريم وبحجم لا يتجاوز 1% من حجم الكريم المدروس مع المزج والمجانسة بشكل تام .

4.4.2. تحصيل العينات سحب العينات من المنتج المدروس:

انطلاقاً من ظروف عقيمة في حجرة Laminar لمنع حدوث أي تلوث

تم نقل 1غ من الكريبات المدروسة المحقونة بالجراثيم الى 9 مل من محلول normal salin وإضافة 0.05 ml توبين 20 كعامل تعديل و بعد المزج والمجانسة تحضن بدرجة حرارة 37 لمدة 5-2 ساعات.

وخلال الفترات الزمنية التالية المحددة في الدستور الامريكي USP42

0-3-6-25 h ثم 7-14-28 يوم : تؤخذ العينات من العبوات .

-حساب عدد الميكروبات:

نأخذ 0.1 مل من كل أنبوب وتفرش العينة على كامل أطباق بتري الحاوية على SCD.ADA ثم توضع بالحاضنة وبعد تعداد المزارع المكروبية النابتة في الطبق تم حساب تعداد المزارع الميكروبية في 1 مل من العينة بالقانون :

$$CFU|ml = CFU|Plate \times Dilution Factor \times \frac{1}{Aliquot}$$

CFU|MI: تعداد المزارع في 1 مل

CFU|Plate: تعداد المزارع النامية على الطبق.

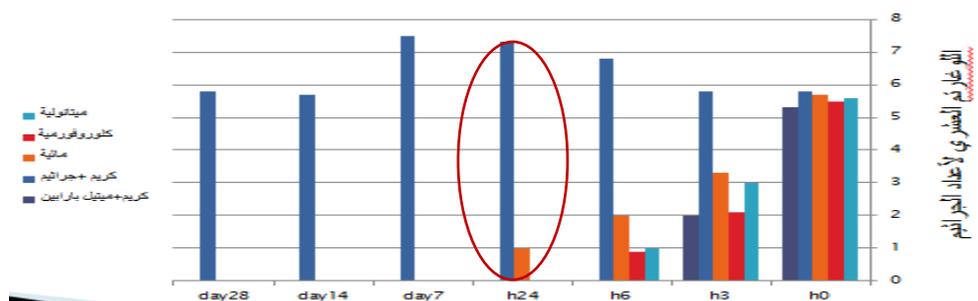
Dilution factor: عامل التمديد

Aliquot: حجم الزرعة المأخوذة [40].

النتائج والمناقشة:

نتائج اختبار التحدي ومناقشتها Challenge test

تأثير خلاصة البابونج (الميتانولية_والمائية_والكلوروفورمية):



المخطط (1): تأثير خلاصات البابونج (ميتانولية-مائية-كلوروفورمية) على الزوائف الزنجارية

نلاحظ من المخطط رقم (1) ان الخلاصة الكلوروفورمية و خلال الساعات الثلاث الأولى للحضن أبدت فعالية قاتلة ملحوظة للزوائف الزنجارية تكافئ الى حد ما كفاءة المادة الحافظة الصناعية متيل بارابين ، تليها في الكفاءة الخلاصة الميتانولية ، بينما كانت الخلاصة المائية الأقل فعالية بين الخلاصات المدروسة حيث استمرت النموات الجرثومية في علبه الكريم الحاوية على هذه الخلاصة الذي قد يعزى إلى قصور الماء على استخلاص المركبات القاتلة للجراثيم الموجودة في البابونج.

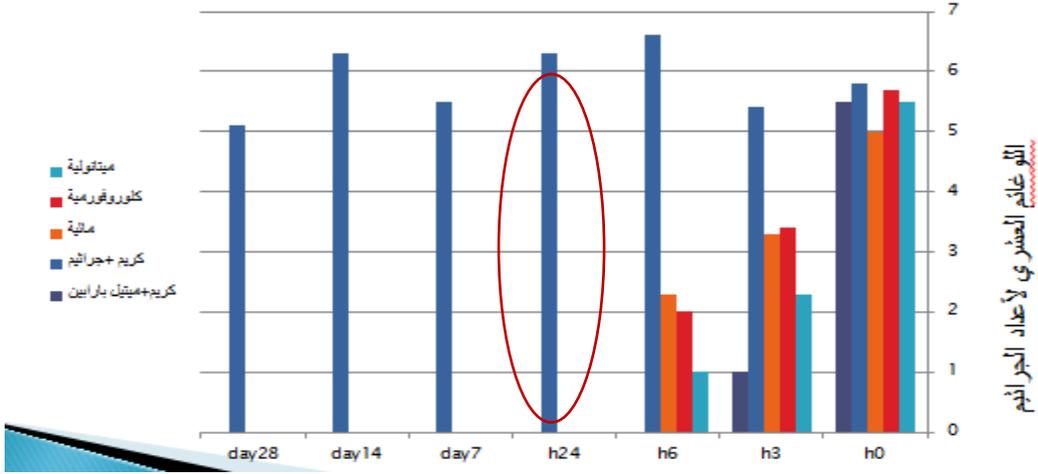
النقصان في اللوغارتم العشري خلال اول اسبوع من الحضن لنمو الزوائف الزنجارية بالنسبة للخلاصات الثلاث (ميتانولية_كلوروفورمية_مائية) كان (5.8-5.6-5.6) على الترتيب أي ليس أقل من 1 اللوغارتم العشري لعدد الجراثيم البدئي ولم يحدث زيادة عن العدد الكلي بدءا من اليوم 14 وحتى اليوم 28

وهذا يتوافق مع التصنيف الأول (1) في معايير فعالية المواد المضادة للميكروبات في اختبار التحدي لدستور الأدوية الأمريكي.

وهذه النتيجة تتوافق مع دراسة أجراها Tomoya وآخرون أكدوا فيها فعالية البابونج المضادة للبكتيريا ومن بينها الزوائف الزنجارية حيث قالوا أن الية تأثير البابونج المضادة للأحياء يمكن

أن تعزى إلى مكوناته الفعالة مثل ألفا بيزولول والذي يؤثر بالتراكيز القليلة على مختلف العوامل الممرضة [43]

الإيشريشيا القولونية :



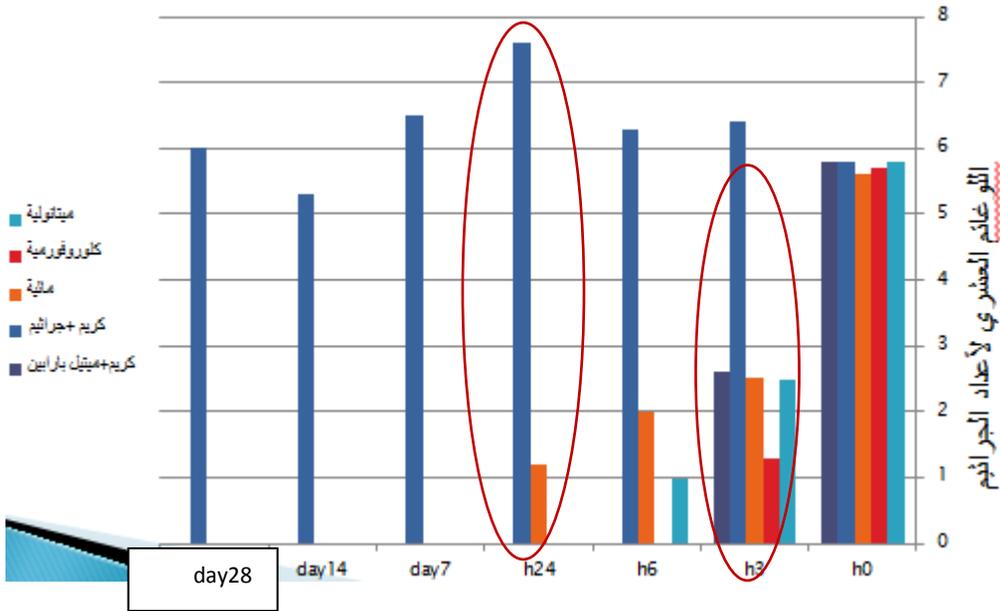
المخطط(2): تأثير خلاصات البابونج (ميتانولية-مائية-كلوروفورمية) على الإيشريشيا القولونية.

من المخطط (2) في اللحظة (0h) لم يكن هناك أثر ملحوظ مضاد الجراثيم ، بينما في اللحظة (3h) أبدت الخلاصة الكلوروفورمية فعالية جيدة قاتلة للجراثيم (حصل تناقص في اللوغارتم العشري تقريبا 2 لوغارتم تليتها في الكفاءة الخلاصة المائية والميتانولية وبتناقص عشري 1.5 تقريبا) وخلال ال (24) الاولى لم يكن هناك نموات جرثومية دليلا على الأثر القاتل للخلاصات الثلاثة بلغ التناقص اللوغارتمي لاعداد جراثيم ال Ecoli للخلاصات(الميتانولية_الكلوروفورمية_المائية) (5.5-5.7-5)

وهذا يتوافق مع التصنيف الأول في دستور الادوية الامريكي ، فتجاوزت هذه الخلاصات الاختبار بنجاح .وهذا يتوافق أيضا مع دراسة أجراها Morics وآخرون قيموا فيها الفعالية المضادة للأحياء للبابونج تجاه أنواع عديدة من البكتريا سلبية الغرام من ضمنها ال E.coli

حيث أكدت النتائج فعالية الزيت الأساسي للبابونج والذي هو جزء لا يتجزأ من مكونات الخلاصة.[46]

العنقوديات المذهبية:



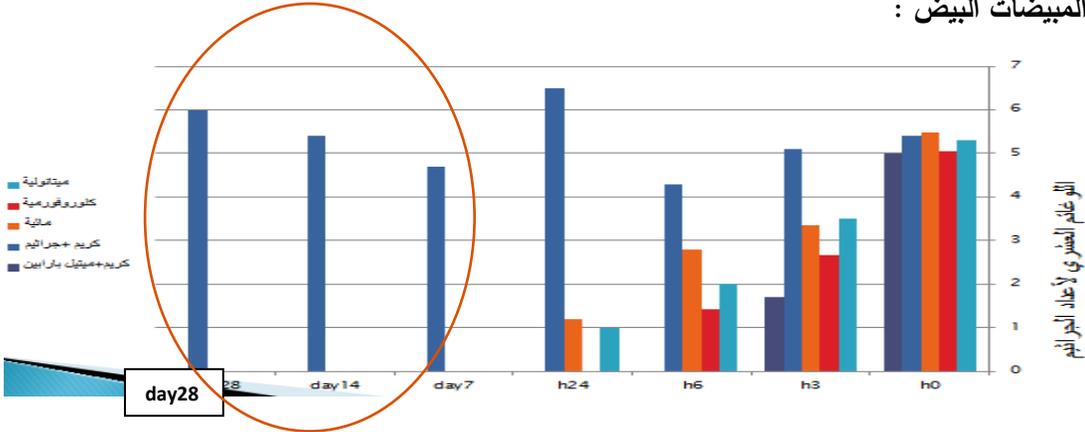
المخطط(3): تأثير خلاصات البابونج (ميتانولية-مائية-كلوروفورمية) على العنقوديات المذهبية.

نلاحظ من المخطط (3) أن الخلاصة الكلوروفورمية لنبات البابونج أبدت فعالية قاتلة اتجاه العنقوديات تجاوزت فعالية المادة الحافظة الصناعية متيل بارابين وخلال الساعات الثلاث الأولى للحضن حيث بلغ

التناقص في اللوغارتم العشري لعدد الأحياء (4.4) للخلاصة الكلوروفورمية

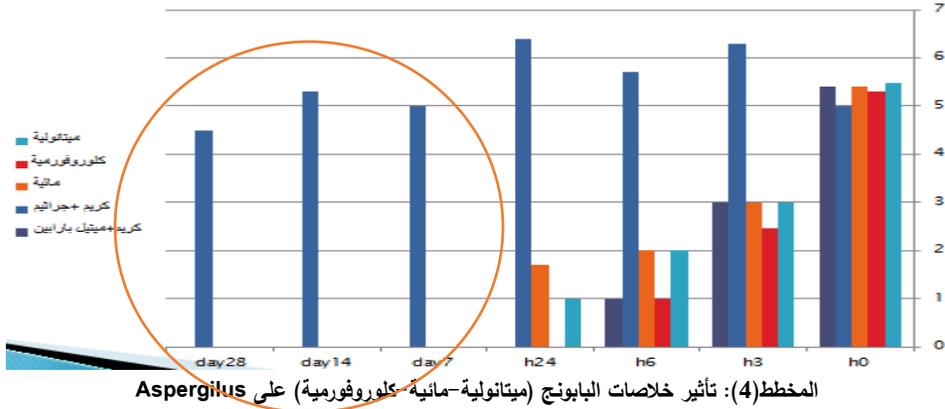
وخلال الساعات الست الأولى للحضن كانت الخلاصة الكلوروفورمية قادرة على القضاء على العنقوديات بشكل كامل بينما تطلبت الخلاصتين المائية والميتانولية فترة تجاوزت الـ 24 ساعة وكان النقصان في اللوغارتم العشري لأعداد الجرثيم ليس أقل من 1 لوغارتم العدد البدئي مع عدم حدوث نموات بدءاً من اليوم 14 وحتى اليوم 28 قد يعزى ذلك إلى مقدرة الكلورفورم على استخلاص الحموض الفينولية والكومارينات القاتلة للأحياء الدقيقة . وهذا يتفق أيضاً مع دراسة أجراها Karbalay-Doust عام 2011 أكدوا فيها أن البابونج له تأثير مثبط للعنقوديات المذهبية بسبب احتوائها على البروتينات الصناعية المثبطة [45].

المبيضات البيض :



المخطط(4): تأثير خلاصات البابونج (ميتانولية-مائية-كلوروفورمية) على المبيضات البيض. نلاحظ أن الخلاصات الثلاث (ميتانولية-مائية _ كلوروفورمية) أبدت فعالية قاتلة في الأيام (7,14,28) أي لم يحدث زيادة عن العدد الكلي الأولي فهي مقبولة حسب الدستور الامريكي. وهذا يتفق مع الدراسة التي أجراها Szabo-Szlontai وآخرون حيث بينوا أن الشامازولين (مكون اساسي من مكونات الخلاصة) أبدى فعالية ملحوظة مضادة للفظور بتركيز 100 ملغ/مل [9].

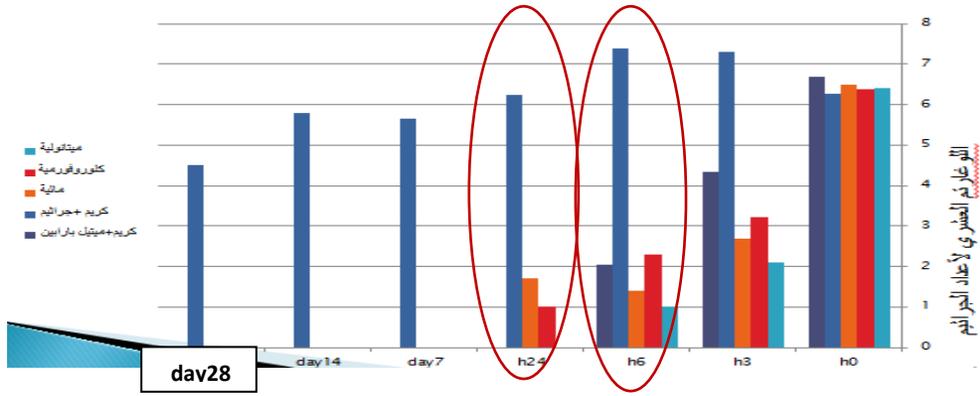
الرشاشيات Aspergillus



لم يحدث زيادة عن العدد الكلي في الايام 7 و14 و28 للخلاصات الثلاث المدروسة فهي مقبولة ومتوافقة مع دراسة أجراها Abdoulatif عام 2011 أكد فيها فعالية البابونج وخلصته المضادة للفظور والجراثيم (فعالية ثنائية) [44].

تأثير خلاصة اكليل الجبل (الميتانولية والمائية والكلوروفورمية):

عصيات القيق الأزرق :



المخطط(5): تأثير خلاصات اكليل الجبل (ميتانولية-مائية-كلوروفورمية) على عصيات القيق الأزرق.

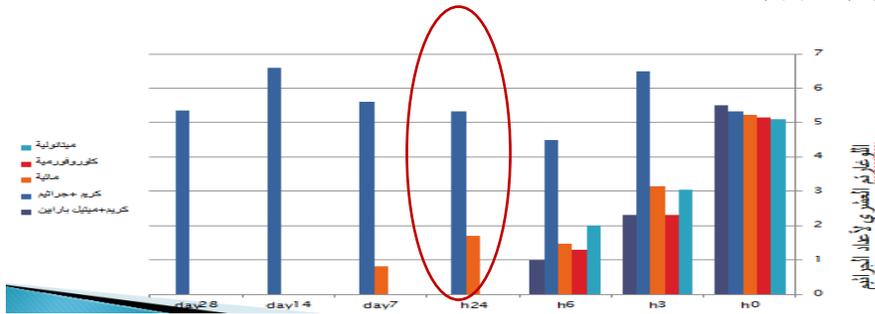
نلاحظ إن النوات الجرثومية استمرت حتى تجاوزت الـ 24 ساعة الاولى للحضن بالنسبة للخلاصة الكلوروفورمية والمائية بينما كانت الخلاصة الميتانولية الاكثر كفاءة يفسر اختلاف نتائج الخلاصات باختلاف المركبات الفعالة حيويًا التي استخلصها كل مذيب .

قد يعزى ذلك الى مقدرة عصيات القيق الأزرق على تفكيك المواد السامة جرثوميا في الخلاصات (مركبات عضوية حلقيه) وتفكيكها وتحويلها كمصدر للكربون وقال Manou وآخرون .

لكن بالمجمل كان التناقص في اللوغارتم العشري ضمن الحدود الدستورية المقبولة .

وجد Fernandez Lopez وآخرون في دراسة أجروها لاختبار الفعالية المضادة للحياة لخلاصات نباتية متعددة أن خلاصة إكليل الجبل هي الوحيدة القادرة على تثبيط 11 من البكتريا المدروسة من ضمنها عصيات القيق [52].

الإيشريشيا القولونية



المخطط(6): تأثير خلاصات اكليل الجبل (ميتانولية-مائية-كلوروفورمية) على الإيشريشيا القولونية.

نلاحظ ان الخلاصة المائية لإكليل الجبل كانت الاقل كفاءة اتجاه جراثيم ال Ecoli حيث استمرت النموات الجرثومية حتى اليوم السابع من الحضان .

بينما كانت الخلاصة الميثانولية والكلوروفورمية قادرة على انتهاء النمو الجرثومي خلال ال24 ساعة الاولى للحضان وبتناقص لوغارتمي يكافئ إلى حد ما المادة الحافظة الصناعية .

تجاوزت هذه الخلاصات الاختبار لتحقيقها شروط الدستور .

وقد أكد Mihajilov–Kristev وآخرون أن الزيوت الأساسية تتضمن (67%) كارفاكول

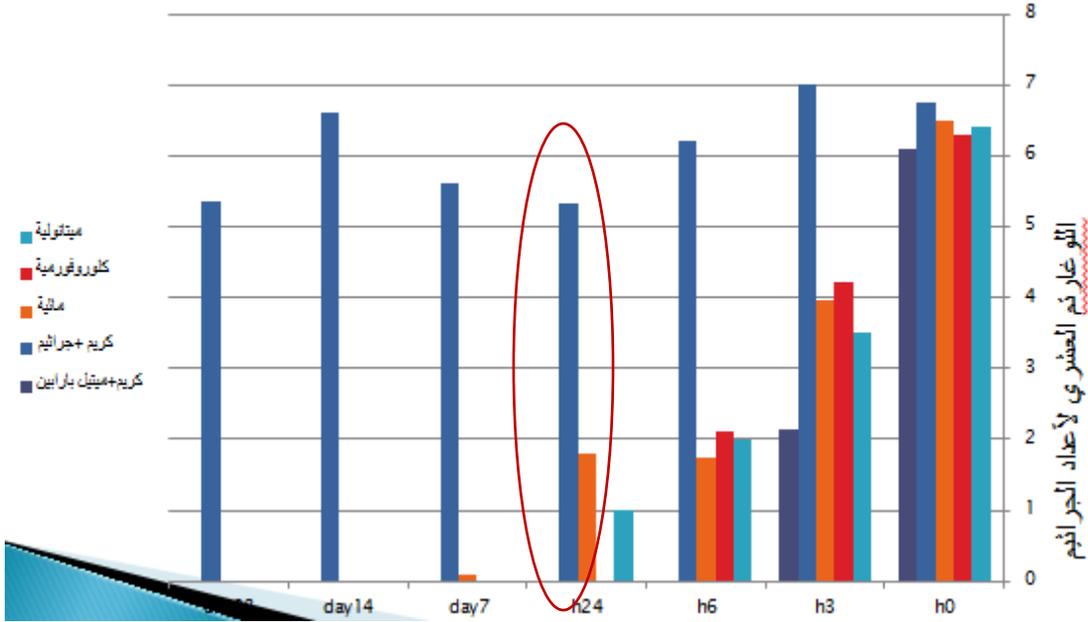
و(15.3%)Y-تربينين والتي تملك فعالية ضد السلالات الجرثومية سلبية الغرام مثل ال

E.coli [47]. بعض الدراسات أيضا أكدت فعالية زيت إكليل الجبل المضاد للبكتيريا ولاسيما

Bacillus cereus,E.coli,Staphylococcus aureus,Clostridium

perfringens ,Salmonella choleraesuis [48]

العنقوديات المذهبة:



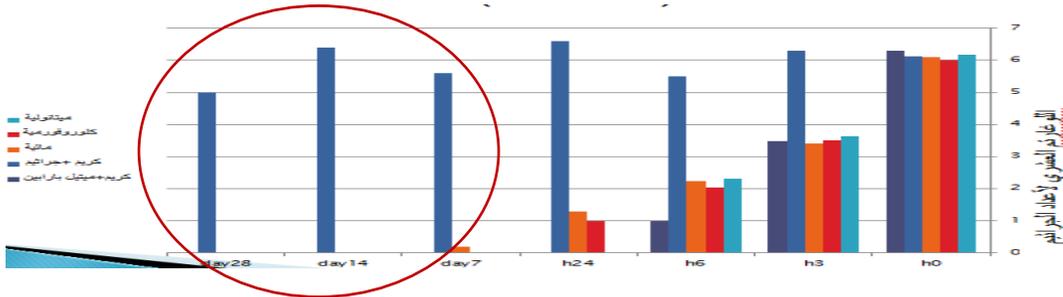
المخطط(7): تأثير خلاصات اكليل الجبل (ميثانولية-مائية-كلوروفورمية) على العنقوديات المذهبة.

نلاحظ من الشكل أن الخلاصة الكلورفورومية قضت على كامل العنقوديات المذهبية وخلال 24 ساعة الاولى للحضن ثم تلتها الخلاصة الميتانولية بينما استمرت النموات في الخلاصة المائية حتى اليوم السابع للحضن

التناقص اللوغارتمي ليس اقل من 1 لوغارتم في اليوم السابع وليس اقل من 3 لوغارتم في اليوم ال 14 ولم يحدث زيادة عن العدد الكلي في الايام 7,14,28 وهذا يتفق مع الشرط الدستوري .

وهذا أيضا ما أكده Lvanovic وآخرون عندما بينو أن فعالية خلاصة إكليل الجبل القاتلة للبكتريا عائدة إلى التازر بين الحموض الفينولية وحمض الكارنوسيك ثنائي التربين [51].

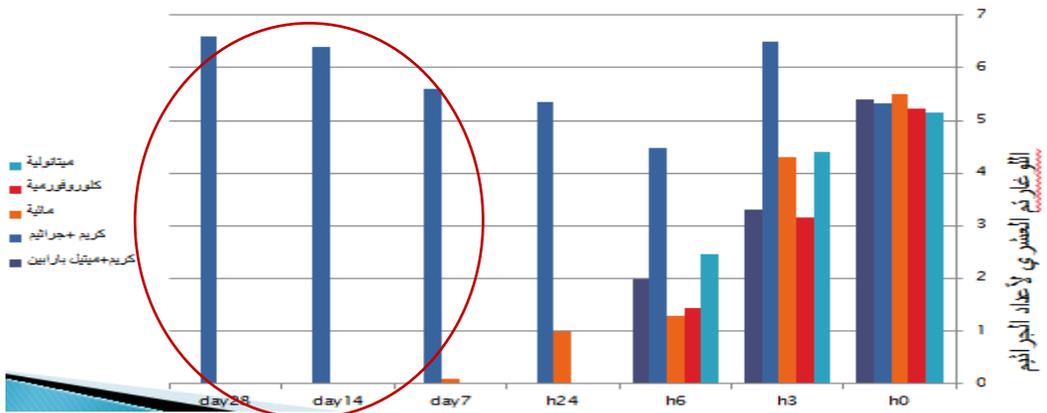
المبيضات البيض :



المخطط(8): تأثير خلاصات اكليل الجبل (ميتانولية-مائية-كلورفورومية) على المبيضات البيض.

في الخلاصات الثلاثة لم يحدث زيادة ثم العدد الكلي الاولي في الايام 7,14,28 متوافق مع القيم الدستورية

الرشاشيات Aspergilus



المخطط(9): تأثير خلاصات اكليل الجبل (ميتانولية-مائية-كلورفورومية) على Aspergilus.

في الخلاصات الثلاثة لم يحدث زيادة في العدد الكلي الاولي في الايام 7,14,28 فهي مقبولة دستوريا ومتوافقة مع الخاتمة التي كتبها Zaouli وآخرون عام 2010 والتي قالوا فيها أن فعالية إكليل الجبل المضادة للحياة(جراثيم وفطور) عائدة إلى مجموع مكوناته ويجب ألا تعزى إلى مكون واحد بمفرده[53].

الخاتمة Conclusion :

تفسر آلية تأثير الخلاصات النباتية والزيوت الأساسية بالمجمل إلى : تعطيل الغلاف الخلوي الجرثومي و تدمير الجزيئات الحيوية الداخل خلوية بما فيها ال DNA والبروتينات [41,42]

طيف الفعالية الواسع ينسب إلى التركيب الكيميائي المتنوع ،ويشكل عام إلى المكونات الطيارة والمركبات المحبة للدهن مثل (المركبات الفينولية والتربينية والكحولات الأستيرية) والتي تملك فعالية حيوية واضحة جدا [54,55]

معظم مضادات الأحياء النباتية هي عبارة عن مركبات عضوية (الكومارين والفلافونويدات والحموض الفينولية والحموض الدسمة....) منحلة بشكل جيد في المذيبات العضوية لذلك قد يعزى التأثير الأكبر المضاد للحياة للمستخلصات التي تم الحصول عليها بواسطة المذيبات العضوية، وهذا يفسر إلى حد ما فعالية خلاصات البابونج وإكليل الجبل الكلوروفورمية القوية تجاه معظم الأحياء الدقيقة المدروسة. ومن هنا نجد أنه بالإمكان استخدام خلاصات المواد المدروسة (البابونج وإكليل الجبل) بتركيز أكبر تماما إلى التركيز الأصغري المثبط لنمو الجراثيم كمواد حافظة طبيعية بديلا عن المواد الحافظة الصناعية

المقترحات والتوصيات:

- 1- بالنسبة للنباتات المدروسة يجب الاخذ بعين الاعتبار (وقت الجني الأمثل - شروط الحفظ و التخزين و التجفيف - طرق المعالجة) للحفاظ على المكونات الفعالة و تلافي السليبيات الكاذبة الناتجة عن سوء معاملة العقار
- 2- استخدام مزائج من مذيبات الاستخلاص و دراسة أثرها على الجراثيم و الفطور
- 3- عند استخلاص العقاقير المدروسة يجب تكرار عملية الاستخلاص لزيادة المردود.
- 4- ينبغي استخدام حامل للعقاقير المدروسة لايمكك فعالية مضادة للجراثيم او استخدامه بتركيز لايبدي مثل هذه الفعالية .
- 5- اجراء الاختبارات الكيميائية و الحيوية لتأكيد هوية الأحياء المدروسة
- 6- إجراء سلسلة من تمديدات بدءاً من التركيز الأصغري المثبط و صاعداً لتحديد التركيز الأمثل و الذي سيعطي نتائج اختبار تحدي أفضل من المادة الحافظة الصناعية ،
- 7- عند استخدام جهاز المبخر الدوار في تجفيف الخلاصات ينبغي مراعاة الشروط التالية درجة حرارة الحمام المائي و قيمة الضغط المطبقة المناسبة لكل مذيب .
- 8- استخدام تقنيات الكروماتوغرافيا المربوطة بمقياس الكتلة لتحديد المكون الفعالة تجاه كل متعضية .
- 9- يوصى بتكرار كل مرحلة من مراحل العمل مرتين على الاقل و اخذ متوسط النتائج .
- 10- عند تحديد ال MIC وعندما تكون الخلاصات النباتية ملونة أو المذيبات المستخدمة كحامل للخلاصات ملونة يجب زرع الأنابيب على أطباق لتحديد التركيز الأصغري المثبط بدقة .
- 11- عند اخذ العينات في اختبار التحدي يجب استخدام احدى طرق تعديل الفعالية (تمديد ، لسيتين، توين.....الخ) لتلاقي السليبيات الكاذبة .
- 12- توسيع دائرة الدراسة على عدد أكبر من العقاقير التي لها اثر مضاد للأحياء الدقيقة .
- 13- توسيع دائرة الدراسة لدراسة عدد اكبر من الاحياء الدقيقة و تأكيد فعالية الخلاصات المدروسة تجاهها.

المراجع:

- 1-Rubio-Bonilla M.V.,London R. and rubio A.Liquid Dosage Form.In Gad S.C.,2008.pharmaceutical Manufacturing Handbook:Production and processes.John Wiley&Sons Inc,p313-344.
- 2-Strsyjewski,T.P.,Stefater,J.A.,&Eliott,D.(2019,May)pharmaceutical formulation method for improving retinal drug delivery.In seminars In Ophthalmology(Vol34,No.4,pp.218-222).Taylor &Francis.
- 3-NF 31 The national Formulary ,USP The United States Pharmacopeia.
- 4- الدكتور عامر مارديني. (2000). المراقبة الدوائية، جامعة دمشق، كلية الصيدلة
- 5-AI-Amori M(2012).Study of Bacterial and Fungal Contamination of some Aqueous Oral pharmaceutical forms locally manufactured. مجلة التشخيص المخبري 6,(5).
- 6-Campana R.Scesa C,Pantrone E,Vittoria E,Baffone W. 2006 Microbiological study of cosmetic products during their use by consumers:health risk and efficacy of preservative systems Lett Appl Microbiol.;43:301-6.doi:10.1111/j.1472-765x..01952.x.
- 7-Schwenson,J.F White,IR.,Thyssen,J.P.Menne, Tand Johansen,J.D. 2015. Failures in risk assessment and risk management for cosmetic preservative in Europe and the impact on public health.Contact Dermatitis.73(3):133-41.
- 8-Annuk H , Hirno S,Turi: E, etal 1999. Effect on cell surface hydrophobicity. And susceptibility of Helicobacter pylori to medicinal plant extracts. FEMS microbiollett.;172:41-45
- 9-Szabo-Szalontai M, Verzar-petri G. 2001. Chamomile and its effects.Munich Germany.Medicin and Aromatic plant.;14(4)32-9
- 10- Olajuyigbe O. Ogra A, Afolayan J . 2012.Antibacterial activity of some commonly sold cough mixtures in south western Nigeria.African Journal of microbiology-Rescarch;6(8),1855-5.
- 11- Singh,o.Khanam.,Z.,Misra,N.,&Srivastava,M.K.2011.Chamomile(Matricaria chamomilla L):an overview. Pharmacognosy reviews,5(9),82.

- 12-Gonzalez-Trujana ME,Pena EI ,Martinez AI,Moreno J,Guevara-Fefer P.Deciga-Compas M,et al. 2001.Evaluation of the antinociceptive effect of *Rosmarinus officinalis* L. using three different experimental models in rodents.JElthroparmacol. 111:476-82.
- 13-Goncalves GA , Correa RCG, BarrosI,dias MI ,Calhelha RC ,Correa VG,et al. 2019.Effects of in vitro gastrointestinal digestion and colonic fermentation on a rosemary(*Rosmarinus officinalis* L)extract rich in rosmarinic acid. Food Chem .;271;393-400.
- 14-Kathik D ,Viswanathan P,Anuradha CV .2011.Administration of rosmarinic acid reduces cardiopathology and blood pressure through Inhibition of P22Phox NADPH oxidaz in fructose fed hypertensive rate .J cardiovasc pharmacol.;58:514-
- 15-Nolkemper S ,Reichiling J.Stintzing Fc carle R, Schnitzler P. 2006 . Antiviral effect of aqueous extracts from species of the Lamiaceae family against herps simplex virus.typ1 and typ 2 in vitro.Planta Med.2006;72:1378-82.
- 16-Bernardes WA ,Lucarini R, Tozatti MG,et al. 2010. Antimicrobial activity of essential oil from *Rosmarinus Officinalis* and its major components against oral pathogens.Z Naturforsch c.,65:588-93.
- 17-Kontogianni VG,Tomic G,Nikolik I , Nerantzaki AA , Sayyad N , Stosicgrujicic S, et al .2013 .Phytochemical profile of *Rosmarinus officinalis* and *Saliva officinalis* extracts and correlation to their antioxidant and antiproliferative activity:Food Chem.,136;120-9.
- 18-Nostro A, Sudano Roccaro A , Bisignano G , Marino A ,Cannatell MA , Pizzimenti FC , et al .2007 .Effect of Oregano , Carvacrol and thymol on staphylococcus epidemidis biofilms.J Med Microbiol.;56:519-23.
- 19-Pinto E , Hripeng K , Lopes G , Gocalves SVMJ ,Cavaleiro C , Salguiro L .2013. Antifungle activity of Ferulage capillaries essential oil against *Candida* , *Cryptococcus* , *Aspergillus* and dermatophyte species . Eur J Clin Microbiol Infect Dis;40:375-80.
- 20-Bendaha H , Yu L ,Touzani R, Souane R , Giaever G , Nislow C, et al. 2011 .New azole antifungle agents with novel modes of action

- :synthesis and biological studies of new tridentate ligands based on pyrazole and triazole EUR Med Chem.;4117-24,
- 21- Su, Hongming., Chen, W., Fu, Wu, c., Li, k., Huang Z., .. 8 Li, J . 2014. Ante Microbial ettect of bayberry leaf extract For the preserration of larg yello croaker(pceudosc . aena crocea). Journass of the science of Food and agriculture 94 (5), 935-94?
- 22- Borhan Mz, Ahmad R, Mogad RM, Abdullah S. 2013.Impact of nano powders on extraction yield of centella asiatica Adr Mater Res 667:246-50.
- 23- Andrews, J.M . 2001. Determination of minimum inhibitory concentration s Journal of antimicrobial chemotherapy, 48 (suppl-1),5-16.
- 24-Manou , I.L., Bouillard, L., Derleeschour , M.J,& Barel, A.o. 1998. Evaluation of preservative properties of Thymus vulgaris essentiap oil in topically applied Formulation, under challenge test . Journal of applied Microblogy , S4 (3) , 368-376.
- 25- Achtar N , Waqas M , Ahmed M , Ali A , Saeed T , Murtaza G , Rasool A , Aomir M , Khan S , Bhalti N , 2010 . Effect of cream formulation of Fenugreek . seed extract on some mechanical parameters of human skin.Tropical Joumal or pharma ceutical Research 9(4).
- 26- Yukuyama M, Ghisleni DDM, Pinto Td JA, Bou _ chakra N. 2016. Nanoemulsion: process selection and application in cosmetic science. 38(1):13_24.
- 27- MC Clement : DJ , Ja Fari SM .2018 . Improving emulsion formation , stability and performance . using mixed emulsifiers: A review . Advanses in Colloid and Interface science 251:55_79.
- 28- Lunter Dj, Rottke M, Daniels R. 2014.oil. in_oil emulsions with enhanced substantivity for the treatment of chronic skin diseases. Journal for pharmaceutical sciences 10.3(5):1515_1519. Eng.
- 29- Tampuccis . Burglassi S , chetion P , Lenzi C . pirone A , Mailland F , Caseini M , Montti D . 2014 Topical Formulations contining Finasteried. Part determination of Finasteride penetration into hair

- follicles using differential stripping technique . Journal of pharmaceutical sciences . 103(8): 2323-2329 .
- 31- Dougari JH . 2012. phytochemicals: Extraction methods , basic structures, and mode of action as potential chemotherapy agents , phytochemicals _ a global perspective of their role in nutrition and health In : venkete shwer R , editor . A Global perspective of thir Role in Nutrition and Health . In Tech;. {last accessed 2019 Junoto} .
- 32-Majekodunmi So. 2013. Review of extraction of medicinal plants for pharmaceutical research.MRJMMMS.;3:521-7.
- 33- Ingele Kp , Deshmu Kh AG, padole DA, Dudhare MS,MoharilMp,khelurkar VC. 2017. Phy tochemicals: Extraction methods , identification from plant extracts .J pharmacogn phytochem.; 6 :32 _6 .
- 34- Majekodunmi So.2015.Review of extraction of medicinal plants for pharmaceutical research.MRJMMMS.;3:521-7
- 35- Ujang zb , subramaniamt , Diah MM, Wahid HB Abdullah BB,Rashid AA Appleton D . 2013. Bioguided fractionation and purification of natural bioactive obtained from *Alpinia conchigera* water extract whith melanin in hibition activity . J biomater Nanobiotechnol .;4:265_72.
- 36- Brindisi ,
.,Bouzidi,C.,Frattaruolo, L.,Loizzo,M.R.,Tundis,R.,Dugay,A,....and Cappello,M,S.2020. Chemical Profile ,antioxidant,anti-inflammatory ,and anti-cancer effects of Italian *Salvia rosarinus* spenn, methanol leaves extracts. Antioxidants,9(9)826.
- 37- shetty , S.shetty , R.M.;Rahman, B,Vannala , V. Deesai,Vshetty.S.R .2020. Efficasy of psidium guajva and *Allium sativum* extracts as antimicrobial agents agnist periodontal pathogens Journal of pharmacy and Bio allied sciences,12,no.supp (2020):5589.
- 38- Tadic, V., M, Zugic,A., Mmartionvic , M, Stankovic , M., Maksimovic, S., Frank , A., & Nestic , I . .2021. En hanced skin performan Q of Emulgel vs, cream as system for Topical Delivery of

Herbal Activitys (Immortelle Extract and Hemp oil) pharmaceuticals 13 (11).

39- Patel, J. B., COCKERILL, F., BRADFORD, P., Elipoulos, G, HINDER, J. JENKINS, S. ... & Limbago, B, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2017. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7-A10, Wayne, PA.

40- Farise, A., Maillard, J. and Sattar, S.. 2013. Russelles, Hugo and Ayliffe is principles and practice of Disinfection, preservation and sterilization, Wiley-Blackwell.

41- Najafloo R.; Behyari, M.; Imani, R.; Nour, S. 2020. Amini_review of Thymol incorporated materials: Application in antibacterial wound dressing. J. Durg Deliv. sci. Technol., 60, 101904. (CrossRef)

42- Torkan, S.; Khamesipour, F.; Katsande, S. 2015. Evaluating the effect of oral administration of Echinacea hydroethanolic extract on the immune system in dog. Auton. Autacoid. Pharmacol., 35, 9_13. (CrossRef) (PubMed)

43- Tomoya Y, Atsushi Y, Naokot. Shoheis, et al. 2008. Spirothetes of German chamomile inhibit production of aflatoxin G1 and trichothecene mycotoxin by inhibiting cytochrome P450 monooxygenases involved in their biosynthesis. FEMS Microbiol.; 284(2): 184_90

44- Abdoulatif, Mohamed N, Edou P, et al. 2011. Antimicrobial and antioxidant activities of essential oil and methanol extract of Matricaria chamomilla L. from Djibouti. J. Med. plants Res.; 5:1512_17.

45- Karbalay-Doust S, Noora Fshan A, Dehghani F, et al. 2010. Effects of hydroalcoholic extract of Matricaria chamomilla on serum testosterone and estradiol levels, spermatozoon quality, and tail length in rat. Iran J Med Sci.; 35:122_28.

46- Moricz AM, Ott PG, Alberti A, Boszarmenyi A, Lembekovics E, Szoke E, et al. 2013. Applicability of preparative overpressured layer chromatography and direct bioautography in search of antibacterial chamomile compounds. J AOAC Int.; 96(6):1214_21.

- 47-Mihajilov_Kristev,T.,Radnovic, D.;Kitic, D., stajnovic_Radic, Z., Zlatkovic,B. 2009. Antimicrobial activity of satureja hortensis L. essential oil against pathogenic microbial strains . Biotechnol. Biotechnol Equip. 23,1492_1496
- 48- Burt, S. 2004. Essential oils :their antibacterial properties and potential applications in food _A review . Int .J. food Microbial ., 94,233_253.{Google scholar} {crossRef} {pub Med}
- 49- Fung ,D.Y.C.; Taylor, S.;kahan,J. 1977. Effect of butylated hydroxyanisole (BHA) and buthylated hydroxytoluene(BHT) on growth and aflatoxin production of aspergillus Flavus.J. Food saf.,1,39_51.
- 50- Probuseenirasan ,S, Jayakumar, M. Ignacimuthu,S. 2006.Invitro antibacterial activity of some plant essential oils BMC complement . Altren.Med .,6,39.(Google scholar) (crossRef) (pub Med)
- 51- Lvanovic,J.; Misic , D.;Zicovic,I,Ristic,M . 2012. Invitro control of multiplication of some food_associated bacteria by thyme, rosemary and sage isolates. Food control,25,110_116.
- 52- Fernadez ,J.,Zhi,N.,Aleson _Carbonell,L.; perez _Alvarez,J.A., Kuri,v. 2005. Antioxidant and antibacterial activities of natural extracts;Application in beet meatballs Meatsci.,69,371_380.
- 53- Zaouali,Y.; Bouzaine,t;Boussaid,M. 2010.Essential oils composition in two Rosmarinus officinalis L. Varieties and incidence for antimicrobial and antioxidant activities. Food chem.,48, 3144_3152.
- 54-chrysargyris A; Mikallou M ., Petropoulos s.,Tzortzakis N . 2020. profiling of essential oils components and poly phenols for their antioxidant activity of medicinal and aromatic plants grown in different environmental conditions . Agronomy;10:727.
Doi: 10.3390/agronomy 10050727.
- 55-satyavani k ., Gurudeeban s., Manigandan v., Rajamanickam E., Ramanathan T. 2015. Chemical compositions of medicinal mangrove species Acanthus ilicifolius , Excoecaria agallocha , Rhizophora apiculata. And rhezophora muronata . curr . Res. Chem.2015;7:1-8.doi: 10.3923/crc..1.8.

- 56- Pfaller , W, Sheehan, D , J , Rex , J . H , 2004 . Determination of fungicidal activities against Yeast and molds : lessons learned from bactericidal testing and the need for standardization . *clin . Microbiol . Rev* 17,268 – 280 .
- 57- Meyer BK,Ni,HuB,Shil. 2010. Antimicrobial preservative use in parternal products :Past and Present.*JPharm sci.*2007 Dec;96(12):3155-67.
- 58- Sutton S,The antimicrobial effectiveness test pharmaceutical microbiology.*Forum Newsl.*;16(3):2-14.
- 59- Campana R, Scesa C ,Partone V,Vittoria E,Baffone W. 2006. Microbiological study of cosmetic products during their use by consumers:health risk and efficacy of preservative system .*Lett Appl Microbiol. sep*;43(3):301-6.
- 60-Sandle T,Vijayakumar R, Saleh Al Aboody M, Saravankumar S . 2014. In vitro fungicidal activity of biocides against pharmaceutical environmental fungal isolates, *JAppl Microbiol*;117 (5):1267-1273.

مراقبة التغيرات التي تطرأ على جودة قطورات أوكسي ميتازولين الأنفية خلال عمر الاستخدام

إعداد طالبة الماجستير: مريم معروف

قسم المراقبة الدوائية - كلية الصيدلة - جامعة البعث

إشراف: د. هاني سليم

الملخص البحث

يعتبر الاحتقان الأنفي أحد أكثر الأعراض المصادفة لدى مقدمي الرعاية الصحية الأولية والأطباء الأخصائيين، ويكون عادة هو العرض المسيطر في اضطرابات الطرق التنفسية العلوية. تُعتبر المستحضرات الحاوية على مضادات الاحتقان (مثل أوكسي ميتازولين Oxymetazoline) من أفضل الأدوية المستخدمة في حالات الاحتقان الأنفي.

يتواجد مركب أوكسي ميتازولين كمضاد احتقان ضمن أشكال صيدلانية سائلة غير مجزأة (قطورات وبخاخات)، والتي تتعرض للعوامل الخارجية وهذا يتطلب دراسة عمر الاستخدام الفعلي لهذه المستحضرات وتحديد شروط الحفظ المثالية لتخزينها، حيث تبين أن مركب أوكسي ميتازولين غير ثابت كيميائياً عند التعرض للعوامل الخارجية كالحرارة والهواء مما يقلل من فعاليته، بالإضافة إلى تعرضه لعملية الحلمة ضمن الوسط المائي.

تضمن البحث دراسة التغيرات التي تطرأ على جودة قطورات أوكسي ميتازولين الأنفية أثناء استخدامها من قبل المرضى من خلال محاكاة طريقة استخدامها (مع اتباع قواعد

الاستخدام التنظيف أو بدون اتباعها)، وظروف تخزينها (4-8 و 20-25 درجة مئوية).

أُجري البحث على عدة طبخات من قطورات أوكسي ميتازولين هيدروكلورايد الأنفية لشركتين دوائيتين، حيث تم إجراء مجموعة من الاختبارات لمراقبة ثباتها، وهي: معايرة المادة الفعالة، معايرة المادة الحافظة، قياس درجة الحموضة، اختبارات جرثومية وفطرية. أظهرت الدراسة أن قطورات أوكسي ميتازولين المحفوظة بدرجة حرارة 4-8 درجة مئوية مع اتباع قواعد الاستخدام التنظيف هي الأفضل من ناحية الثباتية الكيميائية والميكروبيولوجية.

الكلمات المفتاحية: أوكسي ميتازولين هيدروكلورايد، بنزالكونيوم كلورايد، عمر الاستخدام، الثباتية، القطورات الأنفية.

Studying Changes in Quality of Oxymetazoline Nasal Drops During "in _ Use Shelf Life"

Abstract

Nasal congestion is one of the most frequent symptoms encountered in primary care and specialist clinics, and it is often the predominant symptom in upper respiratory tract disorders. preparations containing nasal decongestant (such as Oxymetazoline) are considered as the best choice used in nasal congestion.

Oxymetazoline is prepared in undivided liquid pharmaceutical (drops and sprays) from which is exposed to external factors which requires studying the actual " in use shelf life" of these preparations, determining the optimal storage conditions, whereas it turned out that Oxymetazoline is not chemically stable when exposed to external factors such as heat and air, which reduce its effectiveness. In addition, this compound is hydrolysed in aqueous media.

The research included studying changes in quality of Oxymetazoline nasal drops during their use by simulating the method of use (with good hygiene practice and without it) and the storage conditions (at 4–8 °C and 20–25 °C).

A number of tests were conducted on many batches from two companies of oxymetazoline hydrochloride nasal drop to monitor their stability: content assay of API, content assay of preservative, determination of pH, bacterial and fungal tests.

The study showed that Oxymetazoline preparations stored at the temperature of 4_8 °C and following good hygiene practice GHP are the best in terms of chemical and microbiological stability.

Key words: Oxymetazoline hydrochloride, Benzalkonium chloride, in-use shelf life, stability, nasal drops.

المقدمة:

تم إجراء استبيان قبل بدء البحث لمعرفة الفترة التي يقوم بها المرضى بحفظ القطرات الأنفية التي يتم استخدامها بعد فتحها ومعرفة طريقة الاستخدام والتخزين التي يتبعونها لحفظ هذه المستحضرات، وقد شمل الاستبيان عينة من المجتمع بلغت 1130 شخصاً (318 صيدلاني، 179 طبيب و633 شخص من خارج المجتمع الطبي) فتيين وجود تفاوت واضح في الإجابات وهذا ناتج عن عدم وجود تعليمات واضحة وصريحة مدونة على العبوات لكيفية الاستخدام الصحيح للقطرات الأنفية بحيث يتم حمايتها من حدوث أي تلوث خارجي محتمل، بالإضافة إلى عدم معرفتهم بالمدة التي يبقى فيها المستحضر صالحاً للاستخدام بعد فتحه حيث يقوم العديد من المرضى بفتح عبوة الدواء لاستخدامها وربما تترك بعدها لفترة طويلة لحين الحاجة إليها، وفي هذه الحالة يكون المستحضر قد تعرض للتخرّب وربما يصبح عديم الفعالية وغير صالح للاستخدام.

يختلف عموماً مصطلح عمر الرف عن مصطلح عمر الاستخدام، حيث يرتبط عمر الرف بجودة الدواء خلال فترة تخزين محددة قبل فتح العبوة، في حين أن عمر الاستخدام يرتبط بجودة الدواء خلال فترة زمنية معينة بعد فتح العبوة وضمن فترة الصلاحية [1][2].

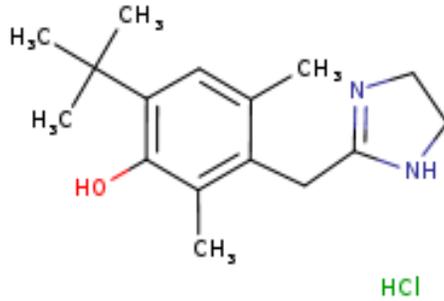
يعرف عمر الرف بأنه الفترة الزمنية التي يبقى فيها المستحضر مناسباً للغاية المخصص لها في حال تخزينه بالشكل الصحيح، كما يعرف بأنه الزمن الذي يبقى فيه المستحضر محافظاً على ثباته الفيزيائي والكيميائي والميكروبيولوجي وموافقاً للمعايير الدستورية من حيث الفعالية والجودة والنقاوة والأمان وذلك عند تخزينه بحسب الشروط المدونة على عبوة الدواء [3][4]، ويجب التنويه أن فعالية الدواء تبدأ بالانخفاض بعد فترة زمنية من تاريخ إنتاجه وليس بعد مرور تاريخ انتهاء صلاحيته، كما أن تخزين المستحضر في

ظروف غير مناسبة تنقص من فترة صلاحيته حيث أنها تؤثر على ثباتية المستحضر وخاصة ثباتية المادة الفعالة[3].

بينما يعرف عمر الاستخدام بأنه الفترة الزمنية التي يبقى فيها المستحضر متعدد الاستخدام غير المجزأ محافظاً على المواصفات المحددة له ومناسباً للغاية المستخدم لأجلها بعد فتح العبوة [5]، كما أن عمر الاستخدام أقل من عمر الرف للمستحضرات الصيدلانية وذلك كون مواد التغليف الأولي (التي هي على تماس مباشر مع المستحضر) من أهم عوامل حمايته من التخرّب والتلوث، وبمجرد فتح عبوة التغليف الأولي فإن هذه الحماية سوف تتضاءل[2] مما يعرض المستحضر للعوامل الخارجية التي تؤثر على الثبات خاصة في حال تم تخزين الدواء ضمن ظروف حفظ غير مناسبة أو تم استخدام المستحضر بطريقة خاطئة تزيد من تعرضه للتلوث الميكروبي.

تعرف فحوص الثباتية خلال عمر الاستخدام حسب منظمة الصحة العالمية (WHO) (World Health Organisation) على أنها فحوص للثباتية يتم تطبيقها على المستحضرات متعددة الجرعات للتأكد من أن المستحضر يحافظ على معايير الجودة الخاصة به بعد الفتح خلال عمر الاستخدام. يجب أن يتم تحديد مواصفات المستحضر الفيزيائية، الكيميائية والميكروبيولوجية التي تكون عرضة للتغير خلال فترة الحفظ وذلك خلال الفترة المقترحة كعمر استخدام، وبالنسبة للسوائل فإن المواد الحافظة المضافة يجب أن يتم تقييمها كميّاً وتقييم قدرتها الحافظة [6].

يعتبر أوكسي ميتازولين (Oxymetazoline) أحد أهم العلاجات المستخدمة موضعياً لحالات الاحتقان الأنفي وهو أمين محاكي ودي Sympathomimetic ينتمي إلى زمرة من المركبات تدعى مشتقات دي هيدرو إيميدازول[7] الشكل(1):



الشكل (1): بنية مركب Oxymetazoline Hydrochloride الدوائية [7]

مادة أوكسي ميتازولين بحد ذاتها غير ثابتة في الأوساط المائية حيث تتعرض لعملية حلمهة للرابطة المضاعفة في حلقة دي هيدرو إيميدازول، لذلك تم البحث في موضوع تحويل المادة إلى ملح لجعل المادة أكثر ثباتاً ضمن الوسط المائي وتبين أن ملح هيدروكلورايد هو أكثر الأملاح ثباتاً بالنسبة لمادة أوكسي ميتازولين حيث قلص من حدوث عملية الحلمهة على المركب بنسبة كبيرة [8][9]. على الرغم من الانتشار الواسع لمادة أوكسي ميتازولين ونجاحها في علاج الاحتقان الأنفي والقيام بالعديد من الدراسات التي تهدف إلى التقليل من تخرب المادة الفعالة قدر الإمكان، إلا أن الصيغ الصيدلانية للمستحضرات الحالية ما تزال عاجزة عن إنقاص التخرب بشكل يكفي للحفاظ على ثباتية مستحضرات أوكسي ميتازولين خلال عمر التخزين على الرف Shelf life الذي يمتد لسنتين [10]. حيث أن المركب يمكن أن يخضع للعديد من عمليات التخرب والتي تتعرض بعدة عوامل خارجية (الحرارة، الرطوبة، و الضوء) وينتج عنها العديد من الشوائب. انطلاقاً مما سبق تناول هذا البحث جودة بعض القطورات الأنفية الحاوية على مادة أوكسي ميتازولين هيدروكلورايد ذات التركيز 0.05% حيث تمت مراقبة التغيرات التي تطرأ على جودتها خلال فترة التخزين والاستخدام.

مببرات البحث:

- ❖ استخدام القطورات الأنفية بشكل متكرر وعلى فترات متقطعة بعد فتحها.
- ❖ تبين نتيجةً لاستبيان تم إجراؤه على عينة من المجتمع وجود تفاوت واضح بالإجابات بالنسبة لفترة صلاحية القطورات الأنفية بعد الفتح، بالإضافة لاختلاف طريقة الاستخدام وطريقة التخزين بين مريض وآخر.
- ❖ عدم وجود دراسات محلية كافية حول عمر استخدام القطورات الأنفية وثباتيتها خلال عمر الاستخدام.
- ❖ تعرّض المادة الفعالة أوكسي ميثازولين هيدروكلورايد لعملية الحلمهة ضمن الأوساط المائية مما يؤثر على ثباتيتها وبالتالي يؤثر على فترة الحفظ والاستخدام، بالإضافة إلى وجود عوامل أخرى ممكن أن تكون مؤثرة على ثباتية هذه القطورات مثل التلوث الميكروبيولوجي ودرجة حموضة الوسط.

هدف البحث:

- ❖ تقييم جودة بعض قطورات أوكسي ميثازولين الأنفية المتوفرة في السوق السورية.
- ❖ تحديد عمر الاستخدام الفعلي الذي تبقى فيه هذه المستحضرات فعالة وآمنة بعد فتحها.
- ❖ تحديد شروط الحفظ والاستخدام المثالية لهذه المستحضرات بعد فتحها.

ولتحقيق هذا الهدف أُجريت مجموعة من الاختبارات تضمّنت: مقارنة محتوى المادة الفعالة، مقارنة محتوى المادة الحافظة، قياس درجة الحموضة بالإضافة إلى اختبارات جرثومية وفطرية.

1. المواد والأجهزة و الطرائق المستخدمة

1.1 المواد المستخدمة:

أوكسي ميتازولين كمادة مرجعية نقية Standard ذات نقاوة تعادل %100.82،
بنزالكونيوم كلورايد BAC كمادة مرجعية نقية Standard ذات نقاوة تعادل
%100.38، أسيونتريل (Merck/Germany) خاص للاستخدام في جهاز HPLC،
ميتانول (Honeywell/France) خاص للاستخدام في جهاز HPLC، تري إيتانول
أمين TEA (ChemLab/Belgium)، هيدروكسيد الصوديوم (Merck/Germany)،
حمض الفوسفور %85 (Merck/Germany)، بولي سوربات 80، أوساط زرع:
Mannitol Salt ، Sabouraud Dextrose Agar، Tryptone Soy Agar
Cetrimide Agar، Agar، ماء مقطر حديثاً من أجل عمليات التمديد.

2.1 الأدوات و الأجهزة المستخدمة:

أدوات زجاجية (بيشر، أرلنماير، ممصات عيارية بأحجام مختلفة، دوارق حجمية)،
أطباق بيتري (90mm)، مرشح ميكرونية ($0.45 \mu\text{m}$)، مقياس درجة الحموضة
(SARTORIUS PB-11/Germany)، حاضنة (EHRET
TKL4418/Germany)، صاد موصل (FEDEGARI HTM 2010/Italy)، جهاز
الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC (SHIMADZU: DGU-20A₅/Japan)،
ميزان الكتروني حساس (SartoriusExtend ± 0.1 mg/ Germany)، حوض أمواج

فوق الصوتية(Elmas 80H/Germany)، جهاز تسخين (VELP
جهاز تقطير الماء (ScientificaAM4/USA
010106/Germany).

2. العينات و شروط الاستخدام و الحفظ

1.2 العينات المدروسة:

تم جمع العينات التجارية المدروسة لمركب أوكسي ميتازولين هيدروكلورايد من السوق المحلية بشكل قطرات أنفية لشركتين دوائيتين محليتين رمزتا ب(A,B)، وتم اختيار ثلاث طبخات من الشركة A وطبختين من الشركة B ويوضح الجدول رقم (1) العينات المدروسة مع ترميزها.

جدول (1) عينات أوكسي ميتازولين هيدروكلورايد التجارية المدروسة

الرمز	الشركة	الشكل الصيدلاني
A1	A	قطورات أنفية
A2		
A3		
B1	B	
B2		

2.2 شروط استخدام العينات:

تم محاكاة طريقة استخدام المريض لمستحضرات أوكسي ميتازولين الأنفية، حيث أخذ من كل طبخة عبوتان وتم محاكاة الاستخدام وفق ما يلي:

- مع مراعاة ممارسات النظافة الجيدة (GHP Good Hygiene Practices): تم تنظيف الأنف بلطف، غسلت الأيدي جيداً وفتحت العبوة حيث تم تطبيق الدواء في الأنف مع مراعاة عدم لمس فوهة القطرة بواسطة اليد وألا تلامس فتحات الأنف أو البشرة. بعد الانتهاء من تطبيق المستحضر في كل مرة تم تنظيف فوهة القطرة بواسطة قطعة مبللة بالكحول ومن ثم إغلاق العبوة .

- دون مراعاة ممارسات النظافة الجيدة GHP: لم يتم تنظيف الأنف قبل الاستخدام ولا غسل الأيدي، فتحت العبوة و تم تطبيق الدواء في الأنف حيث تم إدخال الفوهة داخل فتحات الأنف و ملامستها المفرزات المخاطية الأنفية. بعد الانتهاء من تطبيق المستحضر في كل مرة كان يتم إغلاق العبوة فقط دون تعقيم الفوهة.

في كل طريقة مما سبق تم استخدام العبوة 3 مرات يومياً لمدة 3 أيام في بداية كل شهر ثم ترك العبوات محفوظة لبداية الشهر التالي حيث تم إجراء الاختبارات على العبوات و تم إعادة الاستخدام كما سبق .

3.2 شروط حفظ العينات:

تم محاكاة طريقة الحفظ المنزلي للقطرات حسب ما جاء في الاستبيان الذي تم إجراؤه سابقاً حيث اختيرت الظروف الآتية :

- في براد المنزل، بدرجة حرارة حوالي 4-8 درجة مئوية.

- في حرارة الغرفة، بدرجة حرارة حوالي 20-25 درجة مئوية.

فيما يلي جدول (2) يلخص شروط الحفظ والاستخدام المطبقة على العينات خلال فترة الدراسة:

الجدول (2) شروط الاستخدام و الحفظ للعينات المدروسة

رقم العينة	1	2	3	4
شروط الاستخدام والتخزين	حرارة الغرفة+ مع تطبيق قواعد GHP	حرارة الغرفة+ دون تطبيق قواعد GHP	حرارة البراد+ مع تطبيق قواعد GHP	حرارة البراد + دون تطبيق قواعد GHP

3. الطرائق المستخدمة:

أجريت الاختبارات على القطرات الأنفية المدروسة عند بداية فتح العبوات، ثم بعد (شهر، شهرين، ثلاثة أشهر)، كما كررت كل تجربة ثلاث مرات وأخذ متوسط القراءات.

1.3 طريقة تحديد درجة الحموضة:

تم وضع المستحضر في بيشر حجم 10 مل وقيست درجة حموضة المستحضرات المدروسة بعد معايرة جهاز قياس درجة الحموضة، وتم تسجيل القيم المقاسة وحساب المتوسط ومقارنته مع الحدود المقبولة دستورياً [12].

2.3 طريقة معايرة المادة الفعالة:

تم إجراء هذا الاختبار بواسطة جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC، وفق طريقة دستور الأدوية الأمريكي USP43/NF38 بالشروط الكروماتوغرافية الموضحة في الجدول رقم (3) [12]:

جدول (3) الشروط الكروماتوغرافية المطبقة لمعايرة مادة أوكسي ميتازولين هيدروكلورايد

C8 (250×4.6mm)	العمود المستخدم
ميتانول : وقاء أسيتاتي (PH=3.4) v/v 25:75	الطور المتحرك
1.5 ml/min	معدل التدفق
20 µL	حجم الحقنة
280 nm	طول الموجة

تحضير المحاليل الخاصة بالمعايرة:

- تحضير الشاهد (المحلول العياري): يوزن 25 مغ من مادة أوكسي ميتازولين هيدروكلورايد وتوضع في دورق حجمي سعة 100 مل، حيث يكمل الحجم بواسطة المذيب حتى الخط العياري ثم يوضع الدورق في جهاز الأمواج فوق الصوتية. يؤخذ من المحلول السابق 5مل حيث يوضع في دورق حجمي سعة 50 مل ويكمل الحجم بالمذيب حتى الخط العياري، ثم تتم مجانسته ويرشح باستخدام مرشح ميكرونية.
- تحضير العينة: يؤخذ 5 مل من العينة إلى دورق حجمي سعة 50 مل و يتم الحجم بالمذيب حتى الخط العياري، ثم يجانس المحلول و يرشح باستخدام مرشح ميكرونية ذات مسامات بقطر 0.45µm.

▪ حساب النسبة المئوية لأوكسي ميتازولين : يتم باستخدام العلاقة الآتية:

نسبة المادة الفعالة (%) = (المساحة تحت القمة للمادة المدروسة في محلول

المعايرة /مساحة تحت القمة للمادة نفسها في المحلول العياري) * 100

3.3 طريقة معايرة المادة الحافظة بنزالكونيوم كلورايد:

تم إجراء هذا الاختبار بواسطة جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC، وفق الطريقة المطورة والمتبعة من قبل معمل ميديكو للصناعات الدوائية والتي تم التحقق من مصدوقيتها مسبقاً بالشروط الكروماتوغرافية الموضحة في الجدول رقم (4):

جدول (4) الشروط الكروماتوغرافية المطبقة لمعايرة مادة بنزالكونيوم كلورايد

العمود المستخدم	ODS-3 (250×4.6 mm)
الطور المتحرك	أسيتونتريل : وقاء TEA (PH=2.5) v/v 25 : 75
معدل التدفق	1.8 ml/min
حجم الحقنة	95µl
طول الموجة	210 nm

تحضير المحاليل الخاصة بالمعايرة:

▪ تحضير الشاهد: يؤخذ 50 مغ من بنزالكونيوم كلورايد إلى دورق حجمي سعة 50 مل ويتم الحجم بالمذيب حتى الخط العياري. يؤخذ 2 مل من المحلول السابق إلى دورق سعة 100 مل ويتم الحجم بالمذيب حتى الخط العياري ثم يرشح المحلول بواسطة مرشح ميكرونية للحصول على محلول رائق.

▪ **تحضير العينة:** يؤخذ 2 مل من العينة إلى دورق سعة 25 مل ويتم الحجم بالمذيب حتى الخط العياري ثم يرشح المحلول بواسطة مراشح ميكرونية.

حساب النسبة المئوية لمادة بنزالكونيوم كلورايد: يتم باستخدام نفس العلاقة المستخدمة لحساب النسبة المئوية لمادة أوكسي ميتازولين.

4.3 طريقة الاختبارات الميكروبية (الجرثومية والفطرية):

1.4.3 التعداد العام للجراثيم:

يؤخذ 10 مل من العينة ويضاف لها 1 مل Polysorbates (عامل فعال على السطح) من أجل تعطيل فعالية المادة الحافظة. يرشح المحلول السابق بواسطة مراشح ستانلس ستيل عقيمة مجهزة بأوراق ترشيح ميكرونية ذات فتحات قطرها $0.45 \mu\text{m}$ مصنوعة من أسينات أو نترات السيللوز العقيمة، ثم يتم غسل المرشحة بواسطة 100 مل وقاء فوسفاتي (PH=7.2) على ثلاث دفعات. تنتقل المرشحة إلى طبق بتري يحوي Tryptone Soy Agar (TSA) مع وضع طبق شاهد يحوي TSA، وتحفظ الأطباق ضمن الحاضنة بدرجة 35 درجة مئوية لمدة خمسة أيام [12]. يتم حساب عدد المستعمرات في 1 مل من العينة الواحدة بعد المستعمرات الظاهرة على كل طبق بيتري ثم تقسيم العدد على 10.

2.4.3 الكشف عن جرثومة الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa*:

بعد تحضير العينة وترشيحها كما سبق (الفقرة 1.4.3)، تنتقل المرشحة إلى زجاجة تحوي 100 مل من Tryptone Soy Broth Medium المعقم وتغلق الزجاجة جيداً، وتحفظ لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 درجة مئوية. يؤخذ 1 مل من المستنبت السائل وتفرش

على سطح Cetrimide Agar Medium وتحفظ لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 درجة مئوية.

تعتبر العينة خالية من جراثيم الزائفة الزنجارية إذا لم تعط المستعمرات النامية على Cetrimide Agar أي تآلق أخضر [12].

3.4.3 الكشف عن جراثيم العنقوديات المذهبة *Staphylococcus aureus*:

بعد تحضير العينة وترشيحها كما سبق (الفقرة 1.4.3)، تنقل المرشحة إلى زجاجة تحوي 100 مل من Trypton Soy Broth Medium المعقم وتغلق الزجاجة جيداً، وتحفظ لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 درجة مئوية. يؤخذ 1 مل من المستنبت السائل وتفرش على سطح Mannitol Salt Agar وتحفظ لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 درجة مئوية.

تعتبر العينة خالية من جراثيم العنقوديات المذهبة عندما لا تكون المستعمرات النامية على Mannitol Salt Agar صفراء اللون [12].

4.4.3 التعداد العام للفطور:

بعد تحضير العينة كما سبق (الفقرة 1.4.3) تؤخذ المرشحة وتزرع على طبق بتري يحوي Sabouraud Dextrose Agar (SDA) مع وضع طبق شاهد يحوي SDA، وتحفظ الأطباق ضمن الحاضنة بدرجة حرارة 25 درجة مئوية لمدة خمسة أيام [12].

يتم حساب عدد المستعمرات في 1 مل من العينة الواحدة كما ذكر في الفقرة (1.4.3).

4 النتائج و المناقشة

1.4 قياس درجة الحموضة:

امتلكت المستحضرات المدروسة عند بداية فتحها قيمةً لدرجة الحموضة (pH) تراوحت بين (5.45-6.5) وهي ضمن المجال (4.5-6.5) (كما هو موضح في الشكل 2) وهو المجال المناسب لتحمل الأغشية المخاطية وثنائية المادة الفعالة و حدوث التأثير العلاجي المطلوب [12][13]. لم يلاحظ اختلاف بين طبخات الشركة الواحدة، لكن لوحظ الاختلاف بين الشركتين المدروستين حيث كانت درجة حموضة طبخات الشركة A أعلى من درجة حموضة طبخات الشركة B بسبب احتمالية استخدام وقاءات مختلفة ضمن صيغ الشركتين.

كما لوحظ خلال فترة الدراسة انخفاض درجة حموضة المستحضرات المدروسة لكنها بقيت ضمن المجال المسموح (4.5-6.5) (تم التأكد من ذلك بإجراء دراسة إحصائية باستخدام اختبار معامل الارتباط بيرسون Pearson لانخفاض درجة الحموضة خلال عمر الاستخدام في الطبخات A2 و B1 وتبين وجود ارتباط ذو دلالة إحصائية معنوية حيث كانت $sig < 0.05$ والعلاقة عكسية أي أنّ درجة الحموضة تتخفض بازدياد عمر الاستخدام).

يمكن أن يعود انخفاض درجة حموضة المستحضرات خلال فترة الدراسة لعدة أسباب:

1_ حدوث نمو ميكروبي يؤدي لإنتاج منتجات استقلاب عضوية لها صفة حمضية ضعيفة مثل lactic acid [14][15]، تم التأكد من ذلك بإجراء دراسة إحصائية باستخدام اختبار بيرسون للعلاقة ما بين درجة الحموضة والنمو الميكروبي الموجود في الطبخات بعد مرور 3 أشهر من فتح العبوات، وتبين بالنتيجة أن $sig < 0.05$ أي يوجد

ارتباط ذو دلالة إحصائية معنوية و هذه العلاقة عكسية أي كلما ازداد النمو الميكروبي نقصت درجة حموضة الوسط.

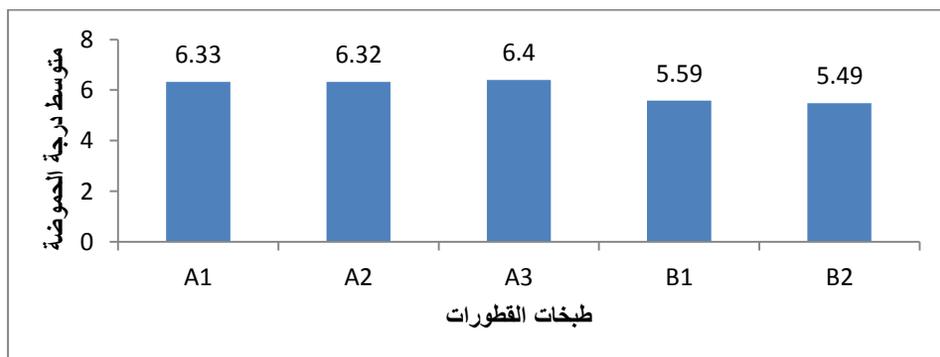
2_ نقصان تركيز المادة الحافظة (ذات الطبيعة القلوية) بمرور الزمن، وبالتالي إمكانية حدوث نمو ميكروبي.

3_ عملية الأكسدة التي تجري على المادة الفعالة وتؤدي لإطلاق بروتونات ضمن الوسط المحيط، و هذا يتوافق مع دراسة قام بها. Leader I. P وزملاؤه عام 2004 حيث قاموا بإجراء عملية أكسدة لمركب أوكسي ميتازولين هيدروكلورايد ونتج عنها مركبين جديدين (شوائب) بالإضافة إلى إطلاق بروتونات تغير من درجة حموضة الوسط [11].

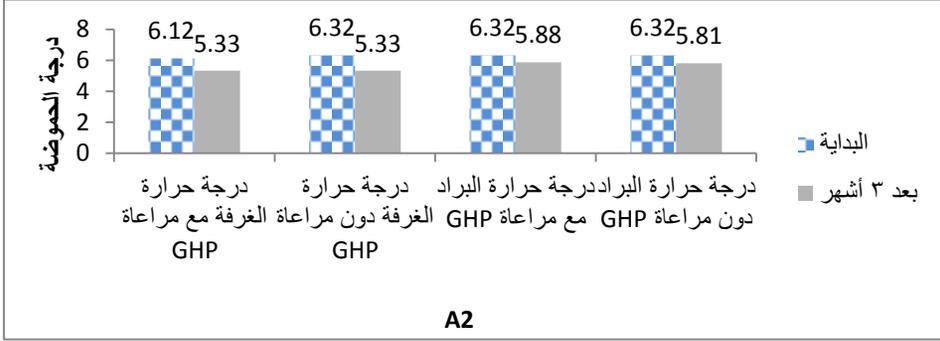
كان انخفاض درجة الحموضة للمستحضرات المحفوظة بدرجة حرارة الغرفة أكبر من انخفاضها في المستحضرات المحفوظة بدرجة حرارة البراد وهذا يمكن تفسيره بأن درجات الحرارة المنخفضة تحد من أكسدة المادة الفعالة (وبالتالي إطلاق البروتونات) كما تحد من النمو البكتيري وتزيد ثباتية الوقاءات والمادة الحافظة.

الجدول (5) النسبة المئوية لانخفاض درجة حموضة العينات بعد 3 أشهر من الفتح

	A1	A2	A3	B1	B2
مع مراعاة +GHP بدرجة حرارة الغرفة	9.5%	12.91%	11.25%	10.28%	12.41%
دون مراعاة +GHP بدرجة حرارة الغرفة	12.47%	15.67%	13.14%	15.23%	15.19%
مع مراعاة +GHP بدرجة حرارة البراد	5.53%	6.97%	6.8%	4.23%	5.51%
دون مراعاة +GHP بدرجة حرارة البراد	7.59%	8.07%	9.84%	6.98%	8.2%



الشكل (2) مخطط درجة حموضة عينات قطورات أوكسي ميثازولين المدروسة عند بداية فتح العبوات



الشكل (3) مخطط انخفاض درجة حموضة العينة A2 المحفوظة بشروط حفظ مختلفة بعد 3 أشهر من فتح العبوات

2.4 معايرة المادة الفعالة:

امتلكت المستحضرات المدروسة عند بداية فتحها نسبة مئوية لتركيز المادة الفعالة فيها تراوحت بين (98.89-109.9%) (كما هو موضح في الشكل 4) وهي ضمن المجال المسموح (90.0-110.0%) بحسب اللائحة الدستورية الواردة في دستور الأدوية USP43، وخلال فترة الدراسة لوحظ أن مستحضرات قطورات أوكسي ميتازولين المحفوظة بدرجة حرارة الغرفة انخفض تركيزها تدريجياً حتى أصبح خارج المجال المسموح دستورياً (في الطبقات B1، B2) عند نهاية الشهر الثالث من فتح العبوات، بينما المستحضرات المحفوظة بدرجة حرارة البراد انخفض تركيزها تدريجياً حتى أصبح خارج المجال المسموح دستورياً (في الطبقات B1، B2) عند نهاية الشهر الثالث من فتح العبوات. أما بالنسبة لباقي الطبقات فقد بقيت ضمن الحدود المسموحة دستورياً حتى نهاية الشهر الثالث من التحليل وذلك بكافة شروط الاستخدام المطبقة.

بينت الكروماتوغرامات لمستحضرات قطورات أوكسي ميتازولين أنه بعد فتح العبوات بدأت الشوائب بالظهور و ازدادت مساحة قمتها تدريجياً مترافقةً مع انخفاض تركيز المادة الفعالة (كما هو موضح في الأشكال 5, 6, 7, 8).

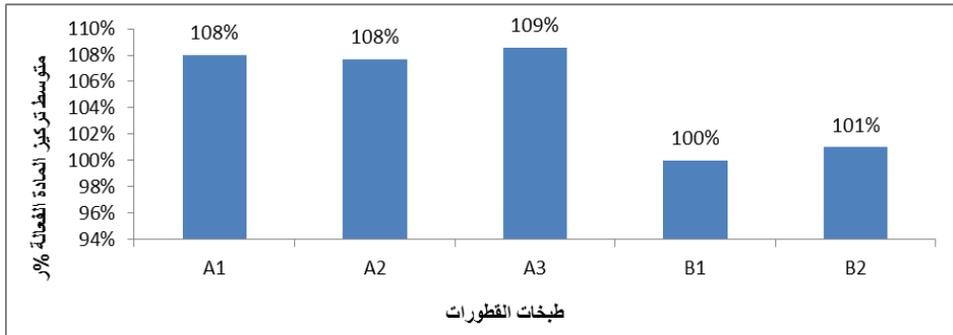
يمكن أن تكون الشوائب ناتجة عن عملية الحلمهة التي يتعرض لها المركب في الأوساط المائية مسببةً انفتاح حلقة دي هيدرو إيميدازول ضمن المركب وهذه العملية تتعرض بارتفاع درجة الحرارة وهذا يتوافق مع الدراسات التي أجرتها Stanisز عام 2002 ودراسة Xiao وزملاؤه عام 2020 والتي درست سلوك الحلمهة لمركب أوكسي ميتازولين هيدروكلورايد وبالنتيجة تبين أن نسبة الحلمهة تزداد بارتفاع درجة الحرارة [10] [16]، أو تعرض المادة الفعالة للأكسدة بسبب دخول الهواء إلى العبوة بعد كل عملية استخدام [11].

كما أن نسبة انخفاض المادة الفعالة في العينات المحفوظة بدرجة حرارة الغرفة كان أكبر من انخفاضها لدى العينات المحفوظة بدرجة حرارة البراد لأن درجات الحرارة المنخفضة تحد من عمليات الحلمهة والأكسدة للمركب، وهذا يتوافق مع دراسة أجراها Allen L. V عام 2016 على قطورات ريفامبين الأنفية وتبين أن أفضل شروط الحفظ لقطورات ريفامبين الأنفية هي بدرجة حرارة البراد [17].

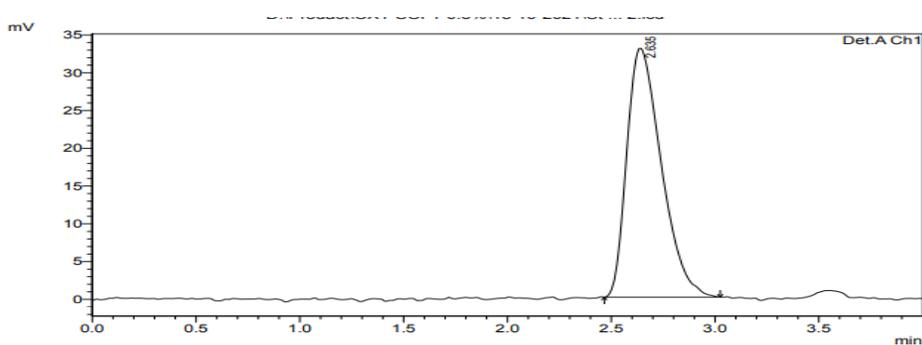
الجدول (6) النسبة المئوية لانخفاض تركيز المادة الفعالة للعينات بعد 3 اشهر من الفتح

	A1	A2	A3	B1	B2
مع مراعاة GHP+ بدرجة حرارة الغرفة	12.7%	15.83%	13.04%	11.2%	12.2%
دون مراعاة GHP+ بدرجة حرارة الغرفة	13.33%	17.52%	14.06%	15.56%	14.9%
مع مراعاة GHP+ بدرجة حرارة البراد	6.98%	13.35%	8.15%	5.56%	6.28%
دون مراعاة GHP+ بدرجة حرارة البراد	9.12%	15.02%	10.16%	7.85%	8.14%

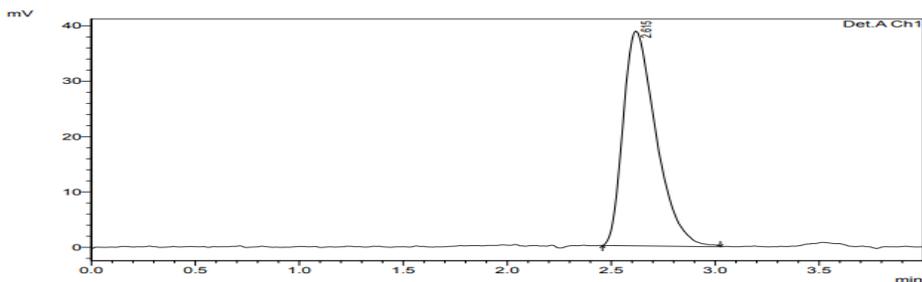
مراقبة التغيرات التي تطرأ على جودة قطورات أوكسي ميتازولين الأنفية خلال عمر الاستخدام



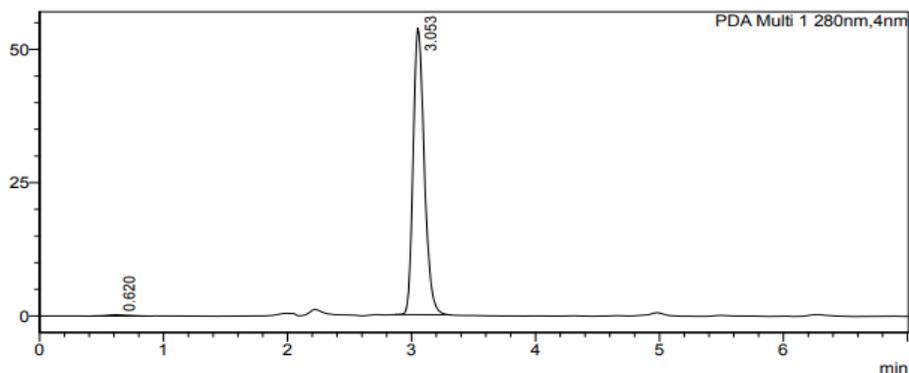
الشكل (4) مخطط تركيز المادة الفعالة في عينات قطورات أوكسي ميتازولين المدروسة عند بداية فتح العبوات



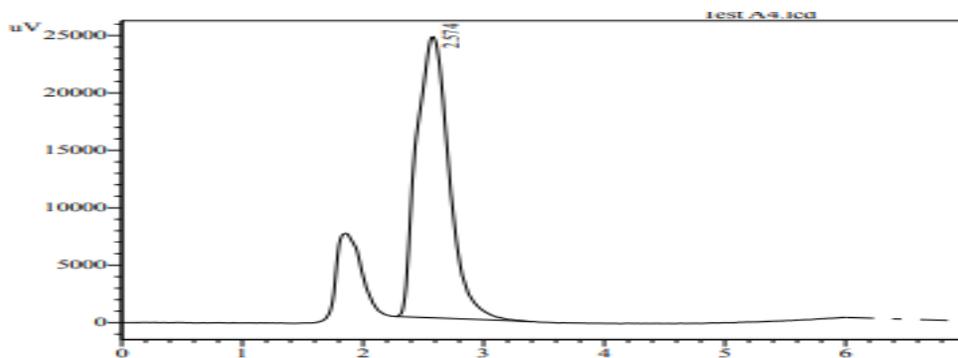
الشكل (5) كروماتوغرام لمعياري أوكسي ميتازولين هيدروكلورايد



الشكل (6) كروماتوغرام العينة A2 عند بداية فتح العبوة



الشكل (7) كروماتوغرام العينة A2 المحفوظة بدرجة حرارة الغرفة بعد مرور شهر على فتح العبوة



الشكل (8) كروماتوغرام العينة A2 المحفوظة بدرجة حرارة الغرفة بعد مرور 3 أشهر على فتح العبوة يوضح قمم فصل مركب أوكسي ميتازولين مع ناتج تخرب

3.4 معايرة المادة الحافظة:

امتلكت مستحضرات قطورات أوكسي ميتازولين المدروسة عند بداية فتحها نسبة مئوية لتركيز المادة الحافظة فيها (بنزالكونيوم كلورايد) تراوحت ما بين (72.31-109.4%) (كما هو موضح في الشكل 9) ويسمح بإضافة تراكيز من المادة الحافظة بنزالكونيوم كلورايد في الأشكال الصيدلانية الأنفية (بخاخات وقطورات) تتراوح ما بين (0.33-

(0.005 mg/ml وبالتالي فإن التراكيز المضافة للمستحضرات ضمن الحدود المسموحة دستورياً [18]. وعند مقارنة التراكيز المصرح بإضافتها من المادة الحافظة إلى القطورات مع النسب المئوية الناتجة عن معايرة المادة الحافظة عند الفتح لوحظ ما يلي:

_ بالنسبة للشركة A تم التصريح بإضافة مادة بنزالكونيوم كلورايد بتركيز 0.33 mg/ml وهو أعلى تركيز مسموح إضافته بالنسبة للقطورات الأنفية، وعند معايرة المادة الحافظة تراوحت النسبة المئوية لتركيز المادة الحافظة عند فتح العبوات ما بين (85.4% - 27.74) أي أن التراكيز المضافة أقل من التراكيز المصرح عنها (بنسبة مئوية تراوحت ما بين (14.6-27.74%)). يمكن أن يعود السبب إلى عملية ترشيح المنتج النهائي حيث أن مادة بنزالكونيوم كلورايد يمكن أن تدمص على المرشح أثناء عملية الترشيح، وهذا يتوافق مع دراسة قام بها Bin T. وزملاؤه عام 1999 وتبين أنه أثناء عملية تنقية المستحضرات السائلة بالترشيح فإن مادة بنزالكونيوم كلورايد تدمص على أغشية المرشح مما يقلل من تركيزها ضمن المنتج النهائي [19].

_ بالنسبة للشركة B تم التصريح بإضافة مادة بنزالكونيوم كلورايد بتركيز 0.15 mg/ml وعند معايرة المادة الحافظة تراوحت النسبة المئوية لتركيزها عند فتح العبوات ما بين (100.23-109.4%) أي أن التراكيز المضافة مقارنة للتراكيز المصرح عنها (مع زيادة قدرها أقل من 9%). خلال فترة الدراسة (3 أشهر) لوحظ أن المستحضرات انخفض فيها تركيز المادة الحافظة تدريجياً مع الاستخدام.

يحتمل أن أحد أسباب انخفاض تركيز المادة الحافظة خلال فترة الدراسة بشكل عام هو ادمصاص المادة الحافظة على العبوات البلاستيكية وهذا يتوافق مع دراسة قام بها Richardson وزملاؤه حول نقصان نسبة المادة الحافظة ضمن محاليل حفظ العدسات العينية خلال فترة التخزين [20]، أو ادمصاص المادة الحافظة على المشتقات السيلولوزية

(الموجودة ضمن صيغة القطورات كرافع لزوجة) وهذا ما أثبتته Kurup وزملاؤه في دراسة أجريت عام 1955 [22].

ولوحظ أن المستحضرات المحفوظة بدرجة حرارة الغرفة كان انخفاض تركيز المادة الحافظة فيها أكبر من انخفاضه في العبوات المحفوظة بدرجة البراد، حيث أنه بارتفاع الحرارة يزداد النشاط الميكروبي مما ينشط تفاعل المادة الحافظة مع الميكروبات الموجودة وينقص التركيز بشكل أكبر.

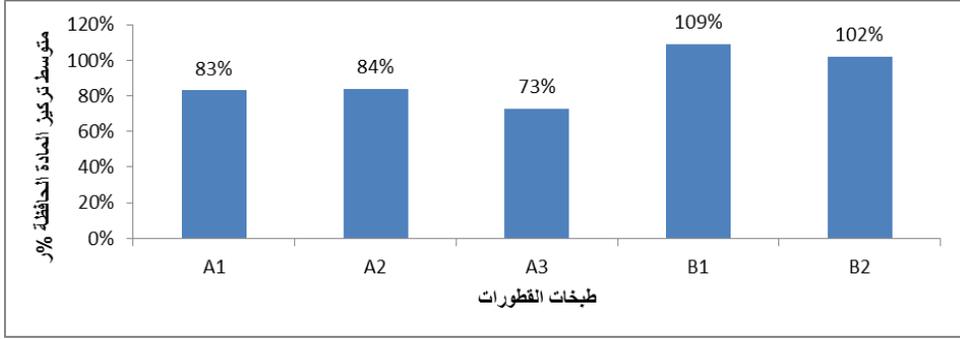
كما أن انخفاض تركيز المادة الحافظة في العبوات التي لم يتم فيها اتباع قواعد الاستخدام النظيف GHP كان أكبر من انخفاضه في العبوات التي تم فيها اتباع GHP، حيث أن ملامسة فوهة القطورات للمفرزات الأنفية يسبب حدوث تلوث ميكروبي داخل العبوات يتفاعل مع المادة الحافظة مما ينقص تركيزها و خاصة مع تكرار الاستخدام، و هذا يتوافق مع دراسة أجراها Pereira F. M. وزملاؤه عام 2019 تبين أن عدم اتباع قواعد GHP أثناء الاستخدام ساهم في حدوث تلوث ميكروبي كبير داخل العبوات [21].

بالخلاصة نجد أن درجات الحرارة المنخفضة مع اتباع قواعد GHP تحد من النمو البكتيري وبالتالي تحد من انخفاض تركيز المادة الحافظة.

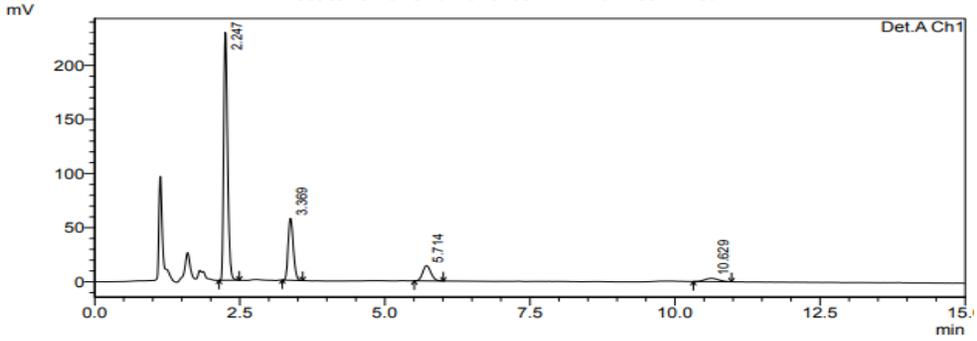
الجدول (7) النسبة المئوية لانخفاض تركيز المادة الحافظة بعد 3 أشهر من الفتح

	A1	A2	A3	B1	B2
مع مراعاة +GHP بدرجة حرارة الغرفة	6.6%	6.33%	7.48%	5.6%	5.74%
دون مراعاة +GHP بدرجة حرارة الغرفة	15.13%	16.39%	15.14%	16.1%	16.28%
مع مراعاة +GHP بدرجة حرارة البراد	4.32%	5.22%	5.52%	4.91%	4.32%
دون مراعاة +GHP بدرجة حرارة البراد	10.79%	11.92%	11.84%	10.82%	11.52%

مراقبة التغيرات التي تطرأ على جودة قطرات أوكسي ميتازولين الأنفية خلال عمر الاستخدام

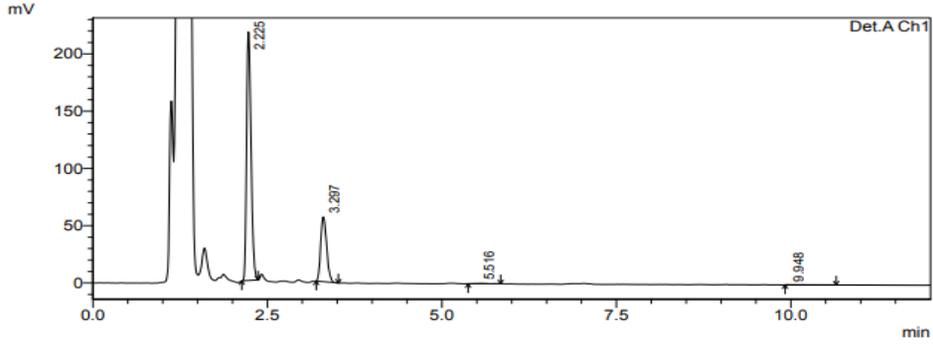


الشكل (9) مخطط تركيز المادة الحافظة في عينات قطرات أوكسي ميتازولين المدروسة عند بداية فتح العبوات

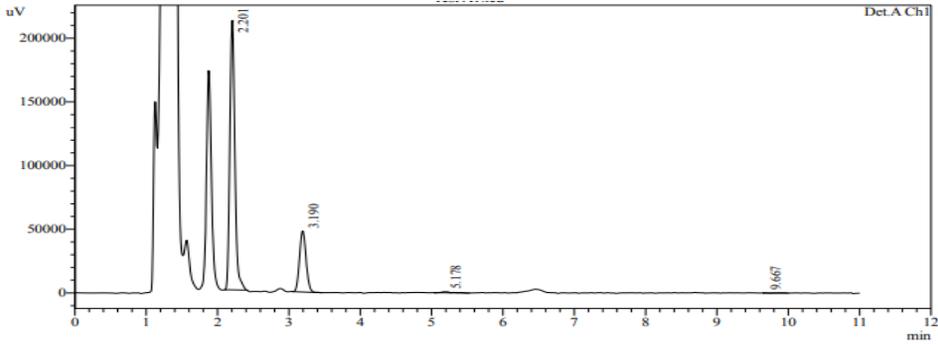


الشكل (10) كروماتوغرام لمعياري بنزالكونيوم كلورايد يوضح القيم الأربعة للمماكبات





الشكل (11) كروماتوغرام المادة الحافظة للعينه B1 عند بداية فتح العبوة



الشكل (12) كروماتوغرام العينه B1 المحفوظة بدرجة حرارة الغرفة بعد مرور 3 أشهر على فتح العبوات يوضح قمم فصل مركب بنزالكونيوم كلورايد مع ظهور قمة جديدة

4.4 الاختبارات الميكروبية (الجرثومية و الفطرية):

إن الحدود الدستورية المسموحة وفق USP43 هي كالتالي [12]:

- ليس أكثر من 200 CFU/ml مستعمرة جرثومية في الملي ليتر الواحد من القطرة.
- ليس أكثر من 20 CFU/ml مستعمرة فطرية في الملي ليتر الواحد من القطرة.
- الخلو من الجراثيم الممرضة (الزوائف الزنجارية والعنقوديات المذهبة).

• عند الفتح:

كل العينات كانت خالية من النمو الجرثومي والفطري، كما كانت جميعها خالية من الجراثيم الممرضة.

• مع الاستخدام:

تزايد النمو الميكروبي في بعض العينات، فيما بقيت العينات:

_ A1 المحفوظة بحرارة الغرفة مع اتباع GHP خالية من النمو الجرثومي والفطري حتى نهاية فترة الاستخدام.

_ A1، B1، B2 المحفوظة بحرارة البراد مع اتباع GHP خالية من النمو الجرثومي حتى نهاية فترة الاستخدام.

_ A1 المحفوظة بحرارة البراد دون اتباع GHP خالية من النمو الفطري حتى نهاية فترة الاستخدام.

_ B2 المحفوظة بحرارة الغرفة مع اتباع GHP خالية من النمو الفطري حتى نهاية فترة الاستخدام.

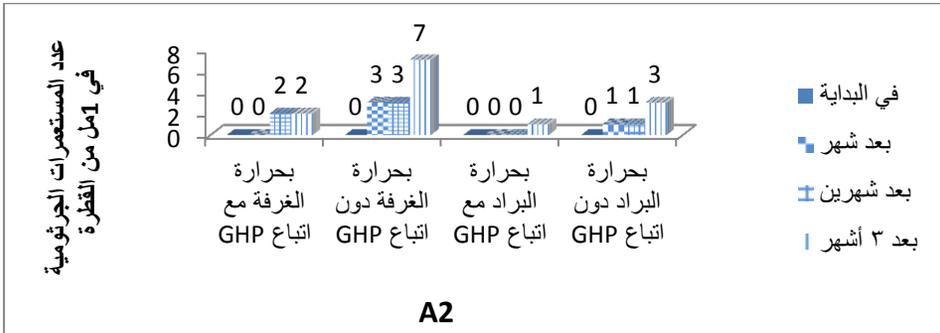
وخلال الدراسة تبين ما يلي:

تبعاً لدرجة الحرارة : لوحظ أن مستحضرات أوكسي ميثازولين المحفوظة بدرجة حرارة الغرفة كان نموها الميكروبي (الجرثومي والفطري) أكبر من النمو الميكروبي للمستحضرات المحفوظة بحرارة البراد حيث أنه في درجات الحرارة المنخفضة يقل النشاط الأنزيمي للميكروبات مما يقلل تكاثرها كما يتوقف نمو المستعمرات الفطرية وهذا ما درسه Dolango عام 2017 في دراسة حول العوامل الفيزيائية المؤثرة على نمو الميكروبات

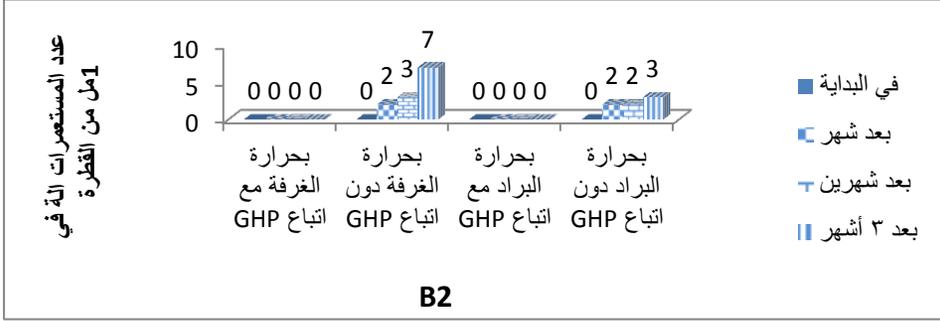
[23]. من ناحية أخرى فإن درجة الحرارة المثالية للنمو الفطري تتراوح ما بين 20-25 درجة مئوية (أي درجة حرارة الغرفة) وهذا ما أثبتته نسرين سعد في دراستها التي أجريت عام 2020 حول مستحضرات تريتينوئين الجلدية [22]، ودراسة Ekanem J.O وزملاؤه عام 2018 عن منتجات عصير التفاح الطبيعي [26].

تبعاً لطريقة استخدام العينات: العينات التي استخدمت مع مراعاة GHP كان نموها الميكروبي أقل من العينات التي لم يتم فيها مراعاة GHP، وهذا يتوافق مع دراسة Periera عام 2019 [21].

أظهرت العينات جميعها تلوثاً ميكروبياً ضمن الحدود الدستورية المقبولة حتى نهاية فترة الدراسة، يمكن أن يعزى ذلك إلى اعتماد ممارسات التصنيع الجيد GMP، وتطبيق أنظمة فعالة لمراقبة الجودة فضلاً عن مواد حافظة فعالة في الصيغة ونظام حفظ جيد للمستحضرات وهذا ما يتوافق مع دراسة آلاء القصاب عام 2021 حول بعض الشرابيات الدوائية المسوقة ضمن السوق السورية [25].



الشكل (13) مخطط تزايد نمو المستعمرات الجرثومية في العينة A2 المحفوظة بشروط حفظ مختلفة بعد 3 أشهر من فتح العبوات



الشكل (14) مخطط تزايد نمو المستعمرات الفطرية في العينة B2 المحفوظة بشروط حفظ مختلفة بعد 3 أشهر من فتح العبوات

5. الاستنتاجات و التوصيات

بحسب نتائج هذه الدراسة استنتجنا ما يلي:

1- تبين أن شروط الحفظ المثالية لتخزين قطورات أوكسي ميثازولين الأنفية بعد الفتح والاستخدام هي في درجة حرارة البراد (4-8 درجة مئوية) مع ضرورة اتباع قواعد الاستخدام النظيف أثناء الاستخدام، حيث أنها ساهمت في الحفاظ على المستحضرات المدروسة من التلوث الميكروبي وهذا قلل من نسبة انخفاض المادة الفعالة والمادة الحافظة، كما حافظ على قيم مقبولة لدرجة حموضة المستحضرات طيلة فترة الدراسة التي امتدت لثلاثة أشهر.

2- بدأت مستحضرات قطورات أوكسي ميثازولين الأنفية بالخروج عن الحدود الدستورية بعد 3 أشهر من الفتح و الحفظ بدرجة حرارة الغرفة (20-25 درجة مئوية) مع عدم اتباع قواعد الاستخدام النظيف.

وبحسب نتائج هذه الدراسة نوصي بما يلي:

- عدم استخدام مستحضرات أوكسي ميتازولين الأنفية بعد 3 أشهر من فتحها خاصة في حال عدم اتباع المريض لقواعد الاستخدام النظيف.
- دراسة نوعية وكمية الشوائب الناتجة عن حلمهة وأكسدة مادة أوكسي ميتازولين هيدروكلورايد ضمن القطورات الأنفية بعد فتح واستخدام المستحضر.
- إجراء دراسة مقارنة ما بين القطورات والبخاخات الأنفية الحاوية على مادة أوكسي ميتازولين هيدروكلورايد خلال عمر الاستخدام لمعرفة تأثير الصيغة الدوائية وطريقة استخدام العبوات على ثبات الشكل الصيدلاني وعمر الاستخدام.
- قيام الصيادلة بدورهم الإرشادي للمرضى من حيث طريقة الاستخدام الصحيحة للمستحضرات الدوائية (خاصة المستحضرات الموضعية الأنفية) ودرجة الحفظ المثلى للمستحضر بالإضافة إلى التوعية بعمر استخدام كل مستحضر .

6. المراجع

1. Abramowic Z., Zuccotti G., 2016."Drug past their expiration date", **JAMA**, p 1-2.
2. Lowe A., 2001."Storage, stability and in-use shelf-life guidelines for non-sterile medicines", **London, Eastern and South East, Specialist Pharmacy Services, Quality Assurance Service** , London, p 1-12.
3. Khanchandani R., Srivastava B., 2015."Efficacy, safety concern and disposal practices followed for expired drug preparations among medical personnel", **European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**,
https://www.ejbps.com/ejbps/abstract_id/188.
4. **World Health Organisation**, 2020."Quality assurance of medicine terminology database-list of terms and related guideline", Switzerland, ww.who.int/publications/m/item/quality-assurance-of-medicines-terminology-database, p 211-212

5. Sabine K., Ksenia F., 2017."Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products", **World Health Organisation**, UK, p 1-53.
6. **World Health Organisation**, 2018."Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products (annex 10)", WHO Technical Report Series NO 1010, Geneva, p 312-350.
7. Tavalarakis P., 2013."chemical analysis of ophthalmic solutions", **Seton Hall University Dissertations and Theses, CRDSSD**, p 101.
8. Bohme F., Hey C. et al, 2004. "Aqueous pharmaceutical solution containing oxymetazoline and/or xylometazoline", **Google Patent**, Australia,
<https://patents.google.com/patent/EP1663141B1/en> .
9. Maerz F., 2008."Stable xylometazoline and oxymetazoline solution", **Google Patent**, USA,
<https://patents.google.com/patent/US20080011293A1/en> .
10. Xiao K., Zhao Q., 2020."Stable pharmaceutical formulation of oxymetazoline", **Google Patent**, USA,

<https://patents.google.com/patent/WO2020009812A1/en> .

11. Leader I.P et al, 2004. "Synthesis and identification of two potential oxidation degradants of oxymetazoline", **Rapid**

Communications in Mass Spectrometry, United Kingdom, (18), p 1645–1654.

12. United States Pharmacopoeia 43/ NF 38, 2020, USA.

13. Viscosity and ph in one step_quality parameters for nasal sprays, 2015, **Woodland Hills Pharmacy, Anton_**

PAAR,

https://www.manufacturingchemist.com/news/article_page/Viscosity_a

nd_pH_in_one_step_quality_parameters_for_nasal_sprays/104434

14. Cote G., 2016. Does bacteria alter/ adjust the ph of the liquid media itself while growing ?, **Research Gate**

Questions, [e.net/post/Does-bacteria-alter-adjust-the-pH-of-the-liquid-media-itself-while-growing](https://www.researchgate.net/post/Does-bacteria-alter-adjust-the-pH-of-the-liquid-media-itself-while-growing)

15. Lee Y. J. et al, 2002. "Effect of ph on microbial hydrogen fermentation", **Journal Of Chemical Technology**

Biotechnology, volume 77 , issue 6, p 694–698.

16. Stanisz B., 2002. "The stability of oxymetazoline hydrochloride in aqueous solution", **Acta Boloniae Pharmaceutica**, Poland, volume 59 no 1, p 19–23.
17. Allen L. V., 2016. "Rifampin 1% nasal drops", **U. S. Pharmacist**, USA, 41(7), p 40–41.
18. "Benzalkonium chloride used as an excipient", 2017. **European Medicines Agency, London**, p 3–8.
19. Bin T. et al, 1999. "Adsorption of benzalkonium chloride by filter membrans: mechanisms and effect of formulation and processing parameters", **Phamaceutical Development And Technology**, India, 4(2), p 65–151.
20. Richardson N. E. et al, 1977. "Loss of antimicrobial preservatives from contact lens solutions during storage", **J. Pharma. Pharmac**, UK.
21. Pereira F.M et al, 2019. "Intranasal drug delivery devices are a potential contamination source of airways", **Arquivos Asma, Alergia Et Imunologia**, Brazil, 3(3), 309–316.
22. Kurup T. R. R. et al, 1995. "Interaction of presevatives with macromolecules part II. cellulose derivatives",

- Pharmaceutica Acta Helvetiae**, Singapora, volume 70, issue 2, p 187–193.
23. Dolango G., 2017. "Physical factors that affect microbial growth", <https://cemle.com/physical-factors-that-affect-microbial-growth>
24. Saad N., 2020. "Quality evaluation of the locally marketed Tretinoin drugs and monitoring their stability during "in-use shelf-life", **Faculty of pharmacy Al-Baath university**, Syria, p 82–83. (in Arabic).
25. Alkassab A., 2021. "Evaluation of microbiological and technological quality aspects for some oral suspensions in Syrian market", **Faculty of pharmacy Al-Baath university**, Syria, p 125–130. (in Arabic).
26. Ekanem O. O., Ekanem J. O., 2018. The effect of natural and artificial preservatives and storage temperature on the pH and microbial load of freshly produced apple (*Malus Domestica*) juice, *Journal Of Tropical Agriculture, Food, Enviroment And Extension*, Nigeria, volume 17 no 3, p 16–21.