

# مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 43 . العدد 11

1442 هـ - 2021 م

الأستاذ الدكتور عبد الباسط الخطيب

رئيس جامعة البعث

المدير المسؤول عن المجلة

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

مديرة مكتب مجلة جامعة البعث  
بشرى مصطفى

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

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

الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة البعث

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

. هاتف / فاكس : ++ 963 31 2138071

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

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

**ISSN: 1022-467X**

## شروط النشر في مجلة جامعة البعث

الأوراق المطلوبة:

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

- يتم ترتيب البحث على النحو الآتي بالنسبة لكليات ( الآداب - الاقتصاد - التربية - الحقوق - السياحة - التربية الموسيقية وجميع العلوم الإنسانية):
- عنوان البحث .. ملخص عربي و إنكليزي ( كلمات مفتاحية في نهاية الملخصين).

1. مقدمة.
2. مشكلة البحث وأهميته والجديد فيه.
3. أهداف البحث و أسئلته.
4. فرضيات البحث و حدوده.
5. مصطلحات البحث و تعريفاته الإجرائية.
6. الإطار النظري و الدراسات السابقة.
7. منهج البحث و إجراءاته.
8. عرض البحث و المناقشة والتحليل
9. نتائج البحث.
10. مقترحات البحث إن وجدت.
11. قائمة المصادر والمراجع.

7- يجب اعتماد الإعدادات الآتية أثناء طباعة البحث على الكمبيوتر:

- أ- قياس الورق 25×17.5 B5.
  - ب- هوامش الصفحة: أعلى 2.54- أسفل 2.54 - يمين 2.5- يسار 2.5 سم
  - ت- رأس الصفحة 1.6 / تذييل الصفحة 1.8
  - ث- نوع الخط وقياسه: العنوان . Monotype Koufi قياس 20
- . كتابة النص Simplified Arabic قياس 13 عادي . العناوين الفرعية Simplified Arabic قياس 13 عريض.

- ج . يجب مراعاة أن يكون قياس الصور والجداول المدرجة في البحث لا يتعدى 12سم.
- 8- في حال عدم إجراء البحث وفقاً لما ورد أعلاه من إشارات فإن البحث سيهمل ولا يرد البحث إلى صاحبه.
- 9- تقديم أي بحث للنشر في المجلة يدل ضمناً على عدم نشره في أي مكان آخر، وفي حال قبول البحث للنشر في مجلة جامعة البعث يجب عدم نشره في أي مجلة أخرى.
- 10- الناشر غير مسؤول عن محتوى ما ينشر من مادة الموضوعات التي تنشر في المجلة

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

تكتب جميع المراجع باللغة الانكليزية (الأحرف الرومانية) وفق التالي:  
آ . إذا كان المرجع أجنبياً:

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

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

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

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

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

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

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

## رسوم النشر في مجلة جامعة البعث

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

## المحتوى

الصفحة	اسم الباحث	اسم البحث
28-11	د. نورا زيدان أ. د. مهند السعدي	مقارنة القساوة الميكروية لخليطة كوبالت كروم المصنعة بطريقة الصهر الانتقائي بالليزر أو طريقة الصب التقليدية
66- 29	هبة الخليف د. ابتسام السلامة	تأثير معالجة سطح القناة الجذرية بالليزر في ثبات الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية الملتصقة بإسمنت راتنجي (دراسة مخبرية)
96-67	بنان رجب د. وليد خدام د. فراس زريقا	دراسة تغير تعداد الصفائح الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان
134-97	هاني سكاف د. عصام الشماع د. عماد الحداد	تقصي الفعالية الحيوية (الفعالية المضادة للأكسدة والفعالية على بعض أنزيمات الهضم) لنوعين من نبات الزعرور





## مقارنة القساوة الميكروية لخليطة كوبالت كروم المصنعة بطريقة الصهر بالليزر أو طريقة الصب التقليدية

طالبة الدراسات العليا: د. نورا زيدان كلية طب الأسنان - جامعة دمشق  
إشراف أ. د. مهند السعدي

### ملخص:

جعلت تقنيات التصنيع بالإضافة الجديدة (Additive Manufacturing Techniques) تصنيع التعويضات المتحركة الجزئية أقل تكلفة وأقل استهلاكاً للوقت. ومع ذلك، من غير الواضح فيما إذا كانت الخصائص الميكانيكية التي تنتجها هذه التقنيات قابلة للمقارنة. الهدف من هذه الدراسة المخبرية تقييم الخواص الميكانيكية لهياكل كوبالت-كروم المستعملة في التعويضات المتحركة الجزئية والمصنعة بطريقتين من طرق تصنيع الهياكل المعدنية. تم تصنيع 8 عينات لكل طريقة، بشكل متوازي المستطيلات (20×10×1 مم) وذلك باستعمال طريقة الصهر بالليزر Selective Laser Melting (SLM) وطريقة الصب التقليدية، وتم إجراء اختبار قساوة السطح الميكروية من نوع فيكرز. كانت قيم قساوة السطح (المتوسط  $\pm$  الانحراف المعياري) لعينات SLM والعينات المصبوبة  $4.644 \pm 30.176$  GPa و  $2.994 \pm 21.011$  GPa، على التوالي. وبالتالي كانت عينات SLM أكثر قساوة من العينات المصبوبة بالطريقة التقليدية وبفارق مهم إحصائياً ( $P= 0.0003$ ). إذاً، ضمن حدود هذه الدراسة، أعطت طريقة SLM نماذج مخبرية أكثر قساوة من النماذج التقليدية لهياكل الأجهزة السنية الجزئية المصنوعة من الكوبالت-كروم مما يجعلها طريقة واعدة لصنع هذه الهياكل.

كلمات مفتاحية: هياكل كوبالت-كروم ، الصهر بالليزر SLM، الصب التقليدية.

# **A comparison of micro-hardness of cobalt chromium alloy fabricated by selective laser melting or traditional casting technique**

**N. Zidan, M. H. AL-Saadi**

Department of Removable prosthodontics, Faculty of Dentistry,  
Damascus University, Syria

## **Abstract**

New additive manufacturing techniques have made the fabrication of Removable Partial Dentures (RPDs) less expensive and less time consuming. However, whether the mechanical properties produced by these techniques are comparable is unclear.

The purpose of this in vitro study was to evaluate the mechanical properties of cobalt chromium frameworks for RPDs fabricated by 2 techniques.

8 Specimens were fabricated for each technique, with rectangular shape (20×10×1 mm) using selective laser melting technique (SLM) and casting technique. Surface hardness testing was carried out to evaluate the surface properties of the specimens. The surface hardness values (Mean) of SLM and cast specimens were 30.176 GPa and 21.011 GPa, respectively; SLM specimens showed higher values than cast ones in hardness with a statistically significant difference (P = 0.0003).

Within the limits of this study, SLM Technique is useful and promising technique for fabricating RPD Frameworks.

**Keywords: cobalt-chromium frameworks, selective laser melting, casting.**

## المقدمة Introduction

تختلف الطرق التي يصنع منها الهيكل المعدني، حيث تعتبر طريقة الصب التقليدية من أول الطرق في صنع الهياكل المعدنية إذ تعتمد على إذابة الشمع ليحل محله الذهب المصهور الذي كان أول خليطة تستعمل لصنع هياكل التعويضات المتحركة الجزئية، ومن ثم حلت خليطة كوباتل كروم (Co-Cr) بدلاً من الذهب.

ومع الثورة الرقمية التي أحدثت في عالم طب الأسنان تم تزويد المختبرات السنية بطرق جديدة لتصنيع الهياكل المعدنية، إذ سمحت تقنية التصميم والتصنيع بمساعدة الحاسوب (CAD/CAM) Computer Aided Design/Computer Aided Manufacturing الطباعة ثلاثية الأبعاد بصنع الهيكل المعدني على مثال افتراضي دون اللجوء إلى الشمع [1].

ففي نهاية الثمانينيات، بدأ المصممون الصناعيون باستعمال تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد لعمل نماذج أولية لمشاريعهم من أجل تقييم المشكلات المتعلقة بشكلها وملاءمتها ووظائفها، فضلاً عن سهولة استعمالها [1].

وفي أواخر التسعينيات و بداية العقد الأول من القرن الحادي والعشرين، بدأ استعمال تقنيات الطباعة ثلاثية الأبعاد في إنتاج النماذج النهائية، وذلك بفضل الدقة العالية وقابلية إعادة الإنتاج، أما بالنسبة للمعادن كما في حالتنا هذه فقد تم استعمال مصادر طاقة قوية كأشعة الليزر للحصول على قطع ذات مواصفات جيدة [2].

لعل أبرز الطرق التي تستعمل تقنية (CAD/CAM) طريقة الصهر بالليزر (SLM) Selective Laser Melting التي تعتمد على دمج طبقات دقيقة من مسحوق المعدن باستعمال حزمة أشعة ليزرية عالية التركيز [3] [4].

يمكن لهذه الطريقة أن تعطينا خواصاً ميكانيكية مشابهة أو أفضل من خواص الطريقة التقليدية فضلاً عن البنية الداخلية المتجانسة التي تحسن من الأداء السريري للمادة، إلا أنها تتطلب تجهيزات مكلفة لذلك تقتصر على المختبرات الكبيرة [5] [4].

تعتبر هذه الطريقة هي الأكثر استعمالاً في طب الأسنان التعويضي [6]. وقد ظهرت طريقة الصهر بالليزر لأول مرة عام 1995، كما استعملت في صناعات الفضاء والدفاع والفن والتصميم وتم إدخالها بدور فعال في الجراحة، ولها أصداء هامة ومميزة في مجال طب الأسنان مع سابقتها في هذا المجال كالصور ثلاثية الأبعاد وتقنيات صناعة الأمثلة وكذلك التصوير الطبقي المحوسب ذو الحزمة المخروطية Cone Beam Computed Tomography (CBCT)، والمسح داخل الحجرة الفموية، بالإضافة إلى التاريخ الطويل الأمد نسبياً لاستعمال التصميم والتصنيع ثلاثي الأبعاد بمساعدة CAD/CAM في طب الأسنان، وستصبح ذات شأن في هذا المجال. من أهم استعمالاتها في مجال التعويضات تصنيع هياكل التعويضات فوق الغرسات السنية [7]. إن الفارق بين طريقة الصهر بالليزر (SLM) وطريقة التليد بالليزر Selective Laser Sintering (SLS) هو أن طريقة الصهر بالليزر متخصصة بصهر مسحوق المعدن [4].

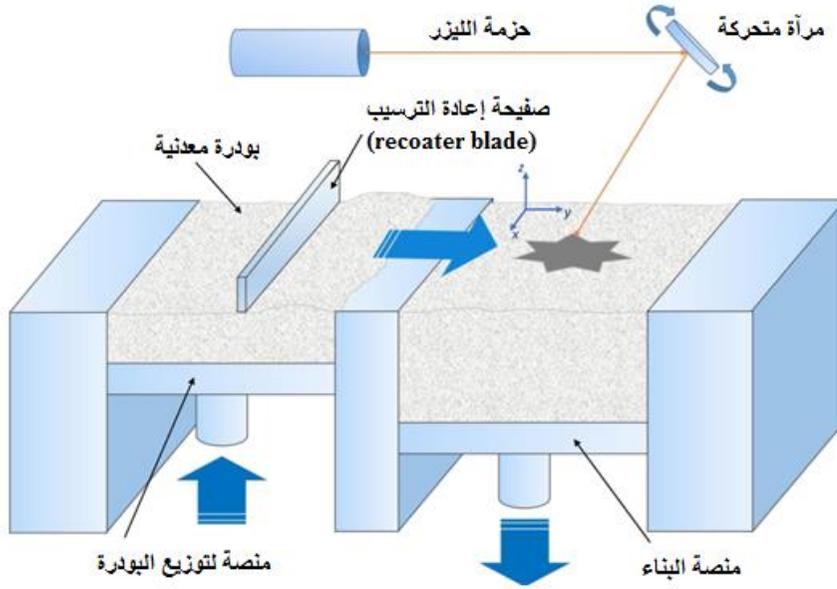
يتكون جهاز SLM كما في الشكل (1) من ليزر ليف ضوئي عالي الطاقة ومسحوق معدن حيث تتم عملية الصهر ضمن حجرة تحوي غاز خامل كالنيتروجين

أو الآرغون لمنع المعدن من التفاعل مع الغازات الأخرى عند درجات الحرارة المرتفعة، يسخن شعاع الليزر ذرات المسحوق وذلك باستعمال نظام انحراف الشعاع (مرايا غلفانية) [8]، حيث يعتمد الجهاز في عمله على ملف رقمي ثلاثي الأبعاد للتعويض المطلوب الذي يقسم إلى مقاطع عرضية، حيث تقوم المساحة الليزرية بمسح السطح ويبدأ شعاع الليزر بتوليد حرارة كافية لصهر جزيئات مسحوق المعدن [9] وتصلبها لتشكل طبقة بثخانات مختلفة وتتخفف أرضية الحجرة بنفس ثخانة الطبقة المحددة ليتم وضع مسحوق مرة أخرى وصهر هذه الجزيئات مع جزيئات الطبقة التي تحتها وهكذا حتى نحصل على الشكل المطلوب [8].

درس Zhang و زملاؤه في عام 2012 القساوة الميكروية لعينات الصهر بالليزر وعينات الصب التقليدية ليتم وضع الخزف عليها، و ردوا سبب تفوق طريقة الصهر بالليزر إلى حجم الجزيئات الدقيق لمسحوق طريقة SLM والبنية المتجانسة [19]. كذلك عرض Han و زملاؤه في عام 2018 في بحث موسع شمل دراسة مقارنة بين طريقة الصهر بالليزر والخراطة والصب التقليدية فكانت طريقة الصهر بالليزر أكثر قساوة من طريقتي الصب التقليدية والخراطة، ربما يعود ذلك إلى المسامية العالية وحجم الجزيئات الكبير في كلتا الطريقتين [20].

مقارنة القساوة الميكروية لخليطة كوبات كروم المصنعة بطريقة الصهر الانتقائي بالليزر أو  
طريقة الصب التقليدية

وهنا كان لابد للبحث العلمي أن يحكم فيما إذا كانت هذه الطرق الحديثة تعطي فعلاً  
مواداً ذات خواص ميكانيكية أفضل أم أن التجهيزات المكلفة التي تستعمل هذه  
الطرق تبقى غير مبررة.



الشكل (1) مخطط آلية صهر المعدن وترسيبه على شكل طبقات بواسطة شعاع ليزري في  
طريقة صهر المعدن بالليزر.

## هدف البحث Aim Of Study

مقارنة القساوة الميكروية لخليطة كوبالت كروم (Co-Cr) عند معاملتها بالطريقة التقليدية أو طريقة الصهر بالليزر لتصنيع الهيكل المعدني.

### : مواد وطرائق البحث Materials And Methods

- تحضير العينات:

خطوات تحضير العينات:

#### • تحضير العينات المصنوعة وفق الطريقة التقليدية:

أخذت 8 قطع شمعية بأبعاد  $1 \times 10 \times 20$  مم بشكل متوازي المستطيلات، تم كسوها ضمن بوتقة الإكساء بمادة الإكساء ذات الرابطة الفوسفاتية.

بعد تصلب مادة الإكساء تم وضع البوتقة في الفرن لحين تبخر الشمع، بعدها بدأت عملية صب المعدن حيث دارت الفتالة الموجودة في جهاز الصب (Ducatron S3, Ugin`Dentaire, Seyssing, France). وقذف المعدن المصهور و توزع في الفراغ، بعد الصب تركت البوتقة لمدة ساعة حتى تصلب المعدن ومن ثم استخرجت القطع المعدنية.

#### • تحضير العينات المصنوعة وفق طريقة صهر المعدن بالليزر

جرى اختيار أبعاد العينات حسب شكلها (متوازي مستطيلات أو أسطواني) بالاستعانة بالدراسات السابقة حيث أدخلت هذه الأبعاد إلى برنامج MYSINT100 RM وأرسل الأمر إلى الطابعة من نوع Sisma MYSINT100 لتشكيل العينات. بدأ التنفيذ برش مسحوق المعدن من نوع Starbond CoS powder 30 ذات بعد جزئي حوالي 10-30 ميكرومتر على أرضية حجرة الطابعة ثم يحرك الرأس الليزري ليصهر الجزيئات فتشكلت لدينا الطبقة الأولى من معدن العينة ثم جرى رش

الطبقة الثانية وتحرك الرأس الليزري ليصهر الجزيئات وهكذا حتى تم الانتهاء من البناء والحصول على القطع بالأشكال والأبعاد المطلوبة.

كانت إعدادات الطابعة كالتالي:

طاقة شعاع الليزر 92 واط و سرعة المسح 0.8 م/ثا و الغاز الخامل المستعمل نيتروجين (Nitrogen) و ثخانة الطبقات 20-40 ميكرومتر و بُعد بقعة تركيز شعاع الليزر 55 ميكرومتر .

#### - العمليات التالية لصنع العينات

##### ➤ الإنهاء Finishing

تم استعمال أوراق تنعيم بدرجات نعومة مختلفة (150-200-400-600-800-1000-1200-2000) لإزالة النتوءات جميعها بحيث يصبح السطح أملساً وناعماً قدر الإمكان.

##### ➤ الصقل Polishing

استعمل جهاز صقل (Beta, Buehler, Lake Bluff, IL, USA) مكون من قرص دوار مغطى باللباد يدور بواسطة محرك كهربائي، تم وضع معجون الألماس (Diamond Paste) على اللبادة وبنعومات مختلفة (1-3 ميكرومتر) حتى الحصول على أسطح تشبه المرآة.

##### ➤ تنظيف العينات Cleaning

تم تنظيف العينات بالأسيتون ضمن حوض تنظيف بالأموح فوق الصوتية لمدة 10 دقائق.

### - قياسات القساوة الميكروية Micro-hardness measurements

أُجريت قياسات القساوة الميكروية على القطع ذات شكل متوازي المستطيلات باستعمال جهاز اختبار القساوة الميكروية HX-1000 micro-hardness (tester) الموجود في قسم الفيزياء-هيئة الطاقة الذرية والمزود برأس انغماس فيكرز وهو رأس ماسي هرمي الشكل زاويته (136) وعند قوى تحميل (50- 100 - 150) غرام، كل حمل تم تطبيقه ثلاث مرات على كل عينة، مع زمن انغماس ثابت 10 ثانية كما تم حساب قساوة فيكرز من المعادلة بعد إدخال قيمة حمل الانغماس  $p$  مقدراً بـ كيلو غرام ثقلي (Kilogram-force) و  $d$  هو المتوسط الحسابي للقطرين  $d_1$  و  $d_2$  مقدر بـ (مم) :

$$HV = 1.8544 P/d^2$$

### - التحليل الإحصائي (Statistical Analysis) باستخدام برنامج

#### MS-Excel

تم استخدام الاختبار الاحصائي T-test ثنائي الجهة لإيضاح الاختلاف واختبار T-test أحادي الذيل لإيضاح الأفضلية وذلك بهدف المقارنة الاحصائية بين بيانات عينات SLM والعينات المصبوبة (CST) وذلك عند درجة معنوية  $\alpha = 0.05$  ومستوى ثقة  $1-\alpha = 0.95$ .

استعمل اختبار T-test لمقارنة الفروق بين نوعي العينات حيث اعتبرت الفروق معنوية إحصائياً عند  $p\text{-value} \leq 0.05$  وعند درجة معنوية  $\alpha = 0.05$ .

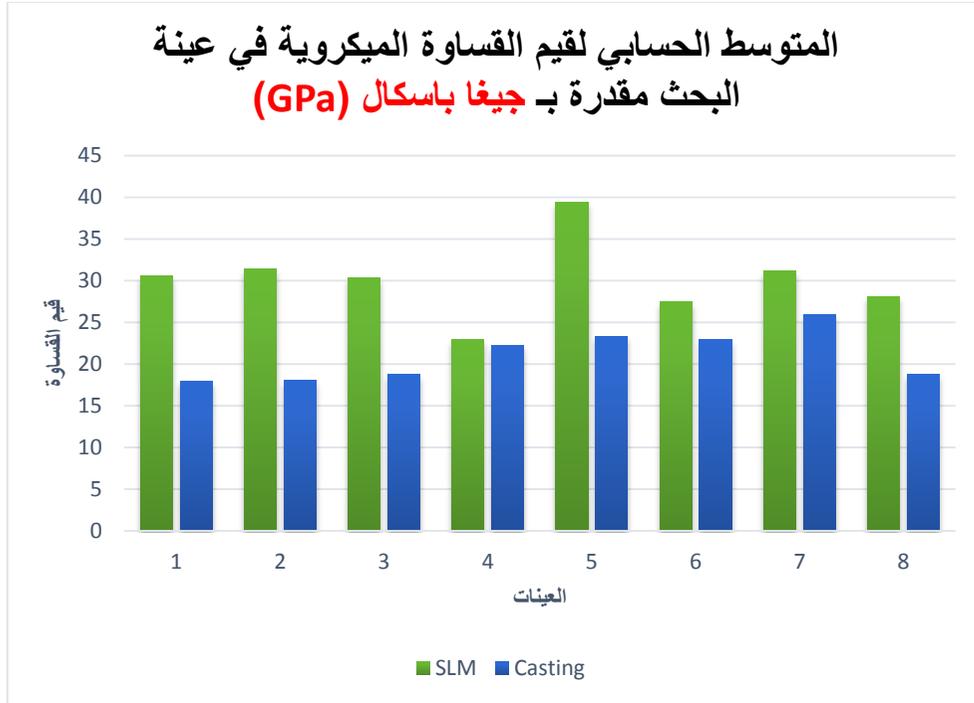
## النتائج Results

### القساوة الميكروية

جرى قياس القساوة الميكروية لعينات طريقة الصب التقليدية و طريقة الصهر بالليزر (SLM) وتبين أن قيمة المتوسط والانحراف المعياري لقساوة عينات SLM هي  $4.644 \pm 30.176$  وأن قيمة المتوسط والانحراف المعياري لعينات الصب التقليدية  $2.944 \pm 21.011$  (الجدول 1). عند إجراء الاختبار الإحصائي المذكور آنفاً تبين وجود فرق معنوي إحصائياً بين عينات الطريقتين. بلغت قيمة  $(p\text{-value} = 0.0003)$  وهي نتيجة أقل بكثير من 0.05 مما يدل على وجود فرق معنوي بين عينات الطريقتين عند مستوى ثقة 0.95 وبالتالي فعينات SLM تمتلك قساوة أكبر من عينات الصب التقليدية.

الجدول (1) قيم قساوة عينات طريقتي الصهر بالليزر والصب التقليدية بالإضافة إلى المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمجمل عينات الطريقتين.

طريقة الصب التقليدية		طريقة الصهر بالليزر	
العينات	قيمة قساوة العينة	العينات	قيمة قساوة العينة
1	17.915	1	30.585
2	18.055	2	31.422
3	18.811	3	30.384
4	22.263	4	22.935
5	23.339	5	39.362
6	22.951	6	27.474
7	25.92	7	31.116
8	18.827	8	28.122
الوسطي والانحراف المعياري	21.011 $\pm 2.994$	الوسطي والانحراف المعياري	30.176 $\pm 4.644$



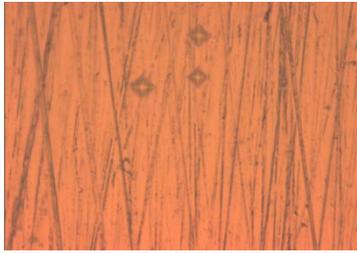
المخطط البياني (1) مخطط يوضح قيم القساوة الميكروية وفقاً للطريقتين الصهر

بالليزر SLM والصب التقليدية Cast .

تعرض الأشكال من 2 إلى 7 صور للعينات المستعملة في هذا البحث و التي

أخذت بالمجهر الضوئي باستخدام ثلاثة أحمال (50-100-150 غرام ثقلي) و

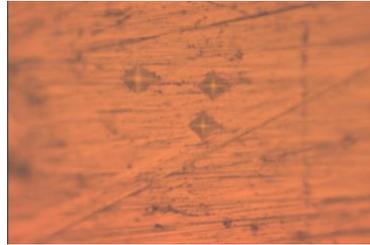
التي تم تطبيقها برأس انغماس فيكرز على عينات الطريقتين المتبعيتين.



الشكل (2) عينة Cast عند قوة تحميل

50 غرام ثقلي.

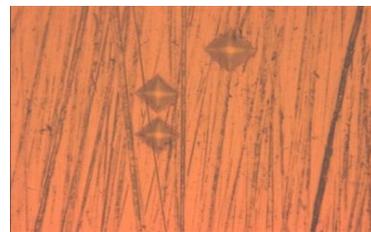
الشكل (3) عينة SLM عند قوة تحميل



الشكل (4) عينة Cast عند قوة تحميل

100 غرام ثقلي.

الشكل (5) عينة SLM عند قوة تحميل



الشكل (6) عينة Cast عند قوة تحميل

150 غرام ثقلي.

الشكل (7) عينة SLM عند قوة تحميل

## المناقشة Discussion

وجد تبعاً للنتائج التي تم الحصول عليها عند مستوى الثقة 95 % أن القساوة الميكروية لعينات طريقة الصهر بالليزر أفضل من قساوة عينات طريقة الصب التقليدية. يمكن تعليل اختلاف الخواص الميكانيكية لخليطة كوبالت-كروم باختلاف التركيب الكيميائي، حيث إن التغييرات الطفيفة في التركيبات الأولية للعناصر المكونة للكربيد، مثل التنغستن W، والكروم Cr، والمولبيدينيوم Mo، أو عناصر ذات نصف قطر ذري صغير، مثل الكربون C أو النيتروجين N، قد تؤثر لاحقاً على الخواص الميكانيكية [4]. كما تعتبر الإجهادات المتبقية والمعالجة الحرارية التالية لعملية التصنيع بطريقة الصهر بالليزر SLM من العوامل التي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار من أجل تحسين الخواص الميكانيكية للقطع الناتجة بهذه الطريقة، و تعتبر الإجهادات المتبقية عامل سلبي إذا كانت أكبر من 0.5 GPa [4].

من المعروف أنه في علم المعادن يعمل كل من المولبيدينيوم Mo والتنجستن W على تثبيت الطور السداسي (hcp) من البنية البلورية وتقوية الخليطة من خلال تكوين كربيدات المولبيدينيوم Mo والتنجستن W، ومع ذلك، فقد أظهرت الدراسات الحديثة أن إضافة التنغستن W إلى خليطة كوبالت-كروم يمكن أن تثبط تكوين طور سيغما ( $\sigma$ ) الهش وغير المرغوب فيه، خاصة بعد المعالجة الحرارية المناسبة [4].

وفي الدراسة الحالية فإن العينات التي حضرت بطريقة الصهر بالليزر SLM لم تخضع لمعالجة حرارية لاحقة لعملية التصنيع كما أوصى Yan باستعمال درجة حرارة 1100° لضمان التخلص من الإجهادات الداخلية وذلك بالنسبة للهياكل المستعملة في التعويضات المتحركة الجزئية [10].

تتمتع الخلائط المصنعة بطريقة SLM ببنية مجهرية أكثر تجانساً بسبب الصهر والتبريد السريع للمسحوق المعدني، في حين أن الخلائط المصبوبة تكون ذات بنية غير متجانسة، و وفقاً لـ Qiu و زملاؤه في عام 2011 تبين أنه كلما كانت البنية أكثر تجانساً كلما ازدادت قساوة السطح [11]، وهذا يؤيد نتائج الدراسة الحالية.

من المعروف أنه في طريقة الصهر بالليزر SLM يتم بناء الطبقات طبقةً تلو الأخرى مما يمنح الخليطة كثافةً وارتباطاً جيداً بين طبقاتها أي مسامات قليلة، بينما في طريقة الصب فإن المسامية تعتبر نقطة الضعف الرئيسية حيث تحدث أثناء عمليات الكسو والصب، إذ يمكن أن تتشكل المسامات أثناء سير المعدن المصهور عبر مجاري الصب فينحصر الهواء فيها أو نتيجة زيادة أو انخفاض القوة أثناء قذف المعدن، وهذا ممكن أن يفسر نتائج الدراسة الحالية [12] [13] [14].

قد يكون سبب الاختلافات في الخواص الميكانيكية وهو اختلاف طريقة معالجة الجزئيات بين الطريقتين فطريقة الصهر بالليزر تبدأ من مسحوق المعدن بينما طريقة الصب تبدأ من قطع بأشكال مختلفة [15] [16].

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج بعض الدراسات السابقة مثل دراسة Xin وزملاؤه في عام 2013 و Øilo و زملاؤه في عام 2018، حيث تم تأكيد أن عينات طريقة الصهر بالليزر SLM أظهرت قساوة ميكروية أعلى من عينات طريقة الصب، وقد تم رد ذلك إلى الاختلافات البنوية بين نوعي العينات حيث امتلكت عينات الصب التقليدية بنية غير متجانسة على عكس عينات SLM [5][17].

كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية توافق مع دراسة قام بها Zeng و زملاؤه في عام 2014 الذين عرّضوا عينات طريقة الصهر بالليزر والطريقة التقليدية إلى معالجة حرارية تالية للتصنيع وقيست القساوة الميكروية فقد كانت طريقة الصهر بالليزر متفوقة على الطريقة التقليدية وتم تفسير هذا الاختلاف إلى كون حجم جزيئات مسحوق المعدن بطريقة SLM أصغر بكثير من الطريقة التقليدية [18].

### الاستنتاجات والتوصيات

ضمن حدود هذه الدراسة نستنتج أنه تمتلك طريقة الصهر بالليزر قساوة ميكروية أكبر من طريقة الصب التقليدية و نوصي باستعمال طريقة الصهر بالليزر في تصنيع الهياكل المعدنية للأجهزة المتحركة الجزئية كونها توفر الوقت وتعطينا خواص أفضل من خواص الخلطات المصنوعة بطريقة الصب التقليدية وتجنبنا الأخطاء الناتجة عن اليد البشرية.

### شكر وتقدير

نود أن نشكر كلية طب الأسنان بجامعة دمشق، كما ونتوجه بالشكر الجزيل إلى هيئة الطاقة الذرية (قسم الفيزياء) للمساعدة الكبيرة التي قدمت لنا أثناء دراسة و توصيف العينات المستخدمة في هذا البحث.

## المراجع

1. Al Jabbari YS, Barmpagadaki X, Psarris I, Zinelis S (2019) Microstructural, mechanical, ionic release and tarnish resistance characterization of porcelain fused to metal Co–Cr alloys manufactured via casting and three different CAD/CAM techniques. Journal of prosthodontic research, **63**:150-6
2. Trevisan F, Calignano F, Lorusso M, Pakkanen J, Aversa A, et al (2017) On the selective laser melting (SLM) of the AlSi10Mg alloy: process, microstructure, and mechanical properties. Materials, **10**:76
3. Kim HR, Jang SH, Kim YK, Son JS, Min BK, et al (2016) Microstructures and Mechanical Properties of Co-Cr Dental Alloys Fabricated by Three CAD/CAM-Based Processing Techniques. Materials (Basel) **9**
4. Koutsoukis T, Zinelis S, Eliades G, Al-Wazzan K, Rifaiy MA, Al Jabbari YS (2015) Selective laser melting technique of Co-Cr dental alloys: a review of structure and properties and comparative analysis with other available techniques. Journal of Prosthodontics **24**:303-12
5. Øilo M, Nesse H, Lundberg OJ, Gjerdet NR (2018) Mechanical properties of cobalt-chromium 3-unit fixed dental prostheses fabricated by casting, milling, and additive manufacturing. The Journal of prosthetic dentistry, **120**:156. e1-. e7
6. Kim HR, Jang S-H, Kim YK, Son JS, Min BK, et al (2016) Microstructures and mechanical properties of Co-Cr dental alloys fabricated by three CAD/CAM-based processing techniques. Materials, **9**:596
7. Dawood A, Marti BM, Sauret-Jackson V, Darwood A (2015) 3D printing in dentistry. British dental journal, **219**:521-9
8. Kruth J-P, Van der Schueren B, Bonse J, Morren B (1996) Basic powder metallurgical aspects in selective metal powder sintering. CIRP annals, **45**:183-6

9. Yadroitsev I, Bertrand P, Smurov I (2007) Parametric analysis of the selective laser melting process. Applied surface science, **253**:8064-9
10. Yan X, Lin H, Wu Y, Bai W (2018) Effect of two heat treatments on mechanical properties of selective-laser-melted Co-Cr metal-ceramic alloys for application in thin removable partial dentures. The Journal of prosthetic dentistry, **119**:1028. e1-. e6
11. Qiu J, Yu WQ, Zhang FQ, Smales RJ, Zhang YL, Lu CH (2011) Corrosion behaviour and surface analysis of a Co-Cr and two Ni-Cr dental alloys before and after simulated porcelain firing. European journal of oral sciences, **119**:93-101
12. Dharmar S, Rathnasamy RJ, Swaminathan T (1993) Radiographic and metallographic evaluation of porosity defects and grain structure of cast chromium cobalt removable partial dentures. The Journal of prosthetic dentistry, **69**:369-73
13. Kruth J-P, Vandenbroucke B, Van Vaerenbergh J, Mercelis P. Benchmarking of different SLS/SLM processes as rapid manufacturing techniques. Proc. Proceedings of the International Conference Polymers & Moulds Innovations PMI, 2005, 2005:
14. Takaichi A, Nakamoto T, Joko N, Nomura N, Tsutsumi Y, et al (2013) Microstructures and mechanical properties of Co-29Cr-6Mo alloy fabricated by selective laser melting process for dental applications. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials, **21**:67-76
15. Chen Z, Phan M, Darvish K (2017) Grain growth during selective laser melting of a Co-Cr-Mo alloy. Journal of Materials Science, **52**:7415-27
16. Wu L, Zhu H, Gai X, Wang Y (2014) Evaluation of the mechanical properties and porcelain bond strength of cobalt-chromium dental alloy fabricated by selective laser melting. The Journal of prosthetic dentistry, **111**:51-5
17. Xin X-z, Chen J, Xiang N, Wei B (2013) Surface properties and corrosion behavior of Co-Cr alloy

- fabricated with selective laser melting technique. Cell biochemistry and biophysics, **67**:983-90
18. Zeng L, Xiang N, Wei B (2014) A comparison of corrosion resistance of cobalt-chromium-molybdenum metal ceramic alloy fabricated with selective laser melting and traditional processing. The Journal of prosthetic dentistry, **112**:1224-17
19. Zhang B, Huang Q, Gao Y, Luo P, Zhao C (2012) Preliminary study on some properties of Co-Cr dental alloy formed by selective laser melting technique. Journal of Wuhan University of Technology-Mater. Sci. Ed. **27**:665-8
20. Han X, Sawada T, Schille C, Schweizer E, Scheideler L, et al (2018) Comparative analysis of mechanical properties and metal-ceramic bond strength of Co-Cr dental alloy fabricated by different manufacturing processes. Materials, **11**:1801

## نأثير معالجة سطح القناة الجذرية بالليزر في ثبات الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية الملصقة بإسمنت راتنجي (دراسة مخبرية) /

إعداد الباحثة: هبة عبد الرحمن الخليف\* إشراف الدكتورة: ابتسام السلامة\*\*  
\* طالبة ماجستير - قسم تعويضات الأسنان الثابتة - كلية طب الأسنان - جامعة حماة  
\*\* مرسدة في قسم تعويضات الأسنان الثابتة - كلية طب الأسنان - جامعة حماة

الملخص:

**المقدمة:** إنَّ السبب الرئيسي لفشل الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية هو فشل الارتباط بينها وبين العاج السني ، مما دفع للبحث عن طرق أفضل لمعالجة سطح القناة الجذرية من أجل زيادة قوة ارتباط هذه الأوتاد مع العاج الجذري.

**الهدف من البحث:** يهدف هذا البحث إلى دراسة تأثير معالجة سطح القناة الجذرية بليزر Er:YAG قبل التخريش بحمض الفوسفور 37% في ثبات الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية الملصقة بإسمنت راتنجي كامل التخريش .

**المواد والطرائق:** تألفت عينة البحث من 20 ضاحكاً بشرياً سفلياً قُلت لأسباب تقويمية ،نمَّ قص الجزء التاجي لها فوق مستوى الملتقى المينائي الملاطي ب 2 ملم وتوسيع الأفنية الجذرية بقطرٍ وطولٍ موحدٍ باستخدام موسعات خاصة ثم قُسمت الضواحك عشوائياً إلى مجموعتين متساويتين وفقاً لطريقة معالجة سطح القناة الجذرية حيث تمَّ تطبيق ليزر Er:YAG قبل التخريش بحمض الفوسفور في عينات المجموعة الأولى، والتخريش بحمض الفوسفور دون تطبيق الليزر في عينات المجموعة الثانية ، وتم إصاق الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية بواسطة إسمنت راتنجي ثنائي التصلب وبعد حفظ العينات في الماء المقطر بدرجة حرارة 37°C لمدة 24 ساعة أخضعت العينات لاختبار مقاومة قوة الشد عن طريق السحب Pull out وسجلت شدة القوة التي حدث عندها انفصال الوتد عن القناة الجذرية في كل عينة من العينات بالنيوتن، وتم حساب المتوسط الحسابي لقيم قوة الشد لكل مجموعة ثم دُرست البيانات الناتجة إحصائياً بواسطة اختبار T ستيودنت. كان المتوسط الحسابي للمجموعة الأولى 149.94 نيوتن وللمجموعة الثانية 97.80 نيوتن، وبينت نتائج الدراسة الإحصائية وجود فروق دالة إحصائياً في متوسط قيم قوة الشد بين المجموعة الأولى والمجموعة الثانية عند مستوى الثقة 95% .

**الاستنتاجات:** زادت معالجة سطح القناة الجذرية بليزر Er:YAG قبل التخريش بحمض الفوسفور 37% من قوة ارتباط الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية مع عاج القناة الجذرية عند إصاقها بإسمنت راتنجي كامل التخريش .

**الكلمات المفتاحية:** الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية ، طبقة اللأخا ، ليزر Er:Yag

،إسمنت راتنجي كامل التخريش، قوة الارتباط .

## / Effect of root canal surface treatment by Laser on the Retention of Glass Fiber Posts Cemented by Resin Cement (In-Vitro Study) /

### Abstract:

**Introduction:** The main reason of failure of fiber posts is the failure at the resin–dentin interface, Which gave importance to search for better root canal surface treatment methods in order to increase the bond strength of fiber posts to root dentin.

**Purpose:** The aim of this study is to evaluate the effect of root canal surface treatment by Er-YAG Laser before etching by phosphoric acid 37% on the retention of glass fiber posts cemented by total etch resin cement.

**Materials and methods:** twenty mandibular orthodontic extractions premolars were endodontically treated. All teeth were cut above cement-enamel junction with 2 mm. The root canals were enlarged to the same length and width using a special reamer. The sample was divided randomly into two groups according to the method of root canal surface treatment, in the first group, the samples where treated by Er: YAG laser and then etched with phosphoric acid 37%, in the second group ,the samples where etched with phosphoric acid 37% without applying the laser. The fiber posts were luted with resin cement .The specimens were stored in distilled water at 37°C for 24 h. All specimens were subjected to a pull-out bond strength test in a universal testing machine and the results, in newton, were analyzed with T-Student test. The median of failure strength was (149.94N) for the first group and (97.80N)for the second group. T-student test showed that there were significant differences between the first group and the second group on Confidence level 95%.

**Conclusions:** The root canal surface treatment by Er-YAG laser increased the bond strength of the fiber posts cemented by total etch resin cement to the root canal dentin.

**Keywords:** Glass fiber posts, Smear layer, Er:Yag laser, Total etch resin cement, Bond strength.

## 1- المقدمة INTRODUCTION:

تُعتبر الأوتاد الجذريّة واحدةً من الطّرق الأكثر شيوعاً المستخدمة لترميم الأسنان المعالجة لبيئاً ذات البنى التاجية غير الكافية [1] ومن بين الأوتاد المختلفة المتاحة، تُستخدم الأوتاد المقواة بالألياف الرّجائية على نطاق واسع لأنّها توفر نتائج جماليّة مرضية و تُقلّل من التكلفة الماديّة وزمن العمل [2، 3]

زاد استخدام إسمنتات الإلصاق الرّاتنجية في إصاق الأوتاد المقواة بالألياف الرّجائية من ثبات هذه الأوتاد و مقاومة الجذور للانكسار وقلّل من التسرب الحفافي [3، 4].

تتضمّن عمليّة إصاق الأوتاد تشكّل سطحيّ اتصال أحدهما بين العاج والإسمنت والآخر بين الإسمنت والوئد وترتبط جودة الالتصاق بآلية تكييف سطوح الالتصاق (العاج و/أو الوئد ) ونوع الإسمنت الراتنجي المستخدم [5]

يؤدي استخدام أدوات يدوية أو دوارّة على سطح العاج لتشكّل طبقة ملتصقة بسطح العاج تسمى طبقة اللّطّاحة، كما يُنتج التحضير اللبي للقناة الجذريّة بدوره أيضاً طبقة اللّطّاحة داخل القناة الجذريّة [6] وتتأثر عملية الإلصاق بالآليات المستخدمة لإزالة طبقة اللّطّاحة التي تنتج عن تحضير فراغ الوئد و تُنقص من فعالية الارتباط [7].

تشمل الأساليب الحالية لإزالة طبقة اللّطّاحة استخدام المواد الكيميائية والموجات فوق الصوتية والليزر [8] وإنّ الليزر الأكثر فاعلية لإزالة طبقة اللّطّاحة هو ليزر Er: YAG [9].

يؤثر الليزر على العاج بين القنيوي وهو الأكثر احتواءً على الماء تاركاً العاج حول القنيوي على شكل نتوء يضم فوهات القنبيات العاجية المفتوحة [10، 11] ويخضع السطح المُعرض لليزر للعديد من التغيرات التي تختلف باختلاف الطّاقة ومدة النبضة ومعدل تكرار النبضات المستخدم [10].

تأثير معالجة سطح القناة الجذرية بالليزر في ثبات الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية الملتصقة بإسمنت راتنجي (دراسة مخبرية)

بينما يؤثر الحمض على العاج حول القنيوي ويكون سطح العاج الجذري الناتج عن تطبيق حمض الفوسفور نظيفاً ومنزوع المعادن بشكل جزئي مع وجود طبقة رقيقة من طبقة اللطخة وفتح عدد من فوهات الأفتية العاجية [12].

يتمّ إيصال طاقة الليزر إلى عاج القناة الجذرية بتقنيات مختلفة وهي التشعيع المباشر Direct laser irradiation والتطهير المُفعّل بالضوء Photo-Activated Disinfection (PAD) والإرواء المُفعّل بالليزر (LAI و PIPS) [13].

يُعدّ تفعيل الإرواء بالليزر Laser-Activated Irrigation (LAI) واحدةً من أحدث التقنيات المتاحة التي تستخدم طاقة الليزر لتحييض وتنشيط سائل الإرواء ، يتمّ في هذه التقنية إدخال الرأس الليفي إلى بُعد 1-2 ملم من الطول العامل مع إجراء حركة دورانية للليف نحو الخارج الشكل (1-1) [14، 15].



الشكل (1-1)

تكون الليزرات المستخدمة عادةً لتفعيل الإرواء بالليزر LAI من عائلة ليزر الإربيوم مثل ليزر Er,Cr:YSGG (2780 نانومتر) وليزر Er:YAG (2940 نانومتر) حيث تقع الأطوال الموجية لهذه الليزرات ضمن منطقة المجال المتوسط للأشعة تحت الحمراء والتي يتمّ امتصاصها بشكل كبير من قبل الماء وهيبوكلوريد الصوديوم [15].

### آلية تنشيط سائل الإرواء بالليزر:

سمحت طرق التصوير السريع المستخدمة في العديد من الدراسات بفهم آلية عمل تنشيط سوائل الإرواء بالليزر (LAI) [16-18] .

أشار Matsumoto وزملاؤه إلى أنه يحدث امتصاص لطاقة ليزرات الإربيوم بشكلٍ كاملٍ تقريباً من قبل سائل الإرواء حتى عمق 10 ميكرون جانب رأس الليزر، مما يؤدي لرفع درجة حرارة محلول الإرواء بشكلٍ فوري إلى درجة الغليان في أقل من 1 ms و حدوث تبخر للسائل وتَشكُّل فقاعة بخارية .

تتمدد هذه الفقاعة البخارية عند مقدمة رأس الليزر مما يُشكِّل فراغاً أمام شعاع الليزر وفي لحظة إيقاف التشعيع تبدأ الفقاعة البخارية بالتقلص لتنفجر نتيجة ضغط السائل المحيط بها؛ مما يشكِّل موجات ضاغطة انفجارية.

تُغيّر هذه الموجات صدمة المُتشكلة بعد انفجار الفقاعة الغازية الأولى من ضغط الماء حول رأس الليزر مما يؤدي لتشكُّل عدد من الفقاعات الغازية الجديدة تكون أصغر بكثير من الفقاعة الأولى والتي بدورها تخنفي و تتلاشى في أعداد متناقصة تدريجياً.

ينتج عن هذه الموجات الصادمة الانفجارية والحركة السريعة المُحدثة بسببها ضمن سائل الإرواء جهود قص تزيل الفضلات وطبقة اللّطاخة وتلعب دوراً هاماً في فعالية التّضفير العالية لهذه التقنية [18].

تؤثر كل من طاقة الليزر و مدة النبضة وتواتر النبضات وقطر وتصميم الرأس الليفي و طول موجة الليزر المستخدم على حجم و دورة حياة الفقاعات المتشكلة وفعالية التّضفير [15].

❖ الدراسات السابقة **Previous Studies**:

► درس **Arslan** وآخرون عام 2015 تأثير ليزر Er:YAG (1.5-W) على ثبات الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية، حيث أجريت الدراسة على 60 سناً بشرياً وحيد القناة قُسمت إلى خمس مجموعات وفقاً لنمط معالجة فراغ الوند (المعالجة بمحلول 5 % NaOCl - المعالجة بمحلول EDTA 17 % - التفعيل بالأمواج فوق الصوتية مع محلول EDTA 17 % - المعالجة بليزر Er:YAG - المعالجة بليزر Er:YAG مع محلول EDTA 17 % ) ثم تمّ إلصاق الأوتاد بواسطة إسمنت راتنجي معتمد على مواد رابطة ذاتية التخریش وإجراء اختبار السحب Pull-out عليها ووجد الباحثون أنّ تطبيق ليزر Er:YAG مع أو بدون محلول EDTA 17 % قد عزّز من قوة ارتباط الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية مع عاج القناة الجذرية [7].

► ضمّت دراسة للباحث **Parlar Oz** وزملائه عام (2018) 120 ضاحكاً سفلياً تمّ تقسيمها إلى مجموعتين وتم تخریش جدران القناة في عينات المجموعة الأولى بليزر Er:YAG وفق الإعدادات التالية (60mJ، 1.2W، 20Hz، 8 sec) بينما تُركت عينات المجموعة الثانية بدون تخریش، ثم قسمت كل مجموعة من المجموعتين السابقتين إلى ثلاث مجموعات فرعية حسب نوع الإسمنت الراتنجي المستخدم في إلصاق الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية ( إسمنت راتنجي معتمد على مواد رابطة كاملة التخریش - إسمنت راتنجي معتمد على مواد رابطة ذاتية التخریش - إسمنت راتنجي ذاتي الإلصاق ) ووجد الباحثون أنّ تخریش القناة الجذرية بليزر Er:YAG قد عزّز من قوة ارتباط الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية مع العاج الجذريّ مع جميع أنواع الإسمنّات المستخدمة [19] .

► أجرى **Wan** وآخرون عام 2020 دراسة لتقييم فعالية ليزر Er:YAG وفق الإعدادات (0.4 W, 10 Hz, 40 mJ) في قوة ارتباط الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية مع عاج

القناة الجذرية ووجد Wan وزملاؤه أنّ معالجة سطح القناة الجذرية بليزر Er:YAG قد زاد من قوة ارتباط الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية مع عاج القناة الجذرية عند إصاق الأوتاد بإسمنت راتنجي ذاتي الإصاق [20].

ونظراً لضرورة معالجة عاج القناة الجذرية قبل إصاق الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية من أجل زيادة قوة ارتباط الأوتاد مع العاج الجذري أجريت هذه الدراسة لتقييم فعالية ليزر Er-YAG في ذلك .

### **2- الهدف من البحث Aim of the Study:**

يهدف هذا البحث إلى دراسة تأثير معالجة سطح القناة الجذرية بليزر Er:YAG قبل التخريش بحمض الفوسفور 37% في ثبات الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية الملصقة بإسمنت راتنجي كامل التخريش.

### **3- المواد والطرائق Materials & methods:**

تألّفت عينة البحث من 20 ضاحكاً سفلياً قُلت لأسبابٍ تقويمية وحققت المعايير التالية :

#### **معايير الإدخال :**

- ذات قناة جذرية وحيدة .
- الجذر خالٍ من أيّ تصدّعات أو كسور أو نخور أو عيوبٍ تطورية .
- ذروة الجذر مكتملة التشكل .
- الجذر مستقيم في الثلثين التاجي والمتوسط.
- غياب أي دلائل على وجود امتصاص داخلي أو خارجي في الجذر.

#### **معايير الإخراج :**

- وجود أكثر من قناة جذرية .

## تأثير معالجة سطح القناة الجذرية بالليزر في ثبات الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية الملتصقة بإسمنت راتنجي (دراسة مخبرية)

- أن يحوي الجذر على تصدعات أو كسور أو نخور أو عيوب تطويرية.
- أن تكون ذروة الجذر مفتوحة أو غير مكتملة التشكل .
- انحناء كبير للجذر .
- أن يكون هناك دلائل على وجود امتصاص داخلي أو خارجي في الجذر .

### طريقة إنجاز البحث :

#### مرحلة معالجة العينة :

تمّ جمع 20 ضاحكاً سفلياً قُلت لأسباب تقييمية ذات حجوم متقاربة وتمّ أخذ صور شعاعية من زاويتين قبل البدء بالعمل من أجل استبعاد الأسنان ذات الأفتنية المتعددة وتمّ غسل الأسنان تحت الماء الجاري وحفظها في الماء المقطر حتى نهاية تجميعها.

#### قص الأسنان و إجراء المعالجة اللبية :

تمّ رسم خط بقلم أسود ذو أساس كحولي فوق الملتقى المينائي الملاطي ب 2 ملم و قص جميع الضواحك باستخدام أفراس فاصلة وبعد فتح مداخل الأفتنية بسنابل الفتح الماسية حُضرت الأفتنية الجذرية بمبارد تحضير آلية مصنوعة من النيكل تيتانيوم المعالجة حرارياً (SC-pro) باستخدام نظام socio لشركة (coxo,china) وفقاً لإرشادات الشركة المُصنعة وباستخدام جهاز تحضير آلي (X-Smart، DENTSPLY, SWITZERLAND). ترافق التّحضير مع الإرواء بمقدار 1 مل من هيبوكلوريد الصوديوم 5.25% بعد استخدام كلّ أداة ومن ثمّ التّأكد من نفوذية القناة باستخدام مبرد K 15.

#### مرحلة الحشو القتيوي :

تمّ مزج معجون الحشو الراتنجي (ADSEAL) من شركة (META BIOMED ,Korea) بوضع مقادير حجمية متساوية من المعجونين A و B على لوح المزج المُخصص ومزج المواد باستخدام السباتول المرفق حتى الحصول على قوام متجانس الشكل (1-3).

تمّ طلي الجدران الداخلية للقناة بمعجون الحشو الراتنجي وحُشيت الأُفنية الجذريّة باستخدام طريقة القمع المفرد المعدلة حيث استخدم قمع الكوتابيركا غير القياسي الموافق لقياس التحضير النهائي، ثم تمّ إكمال الحشو عبر التكتيف الجانبي باستخدام أقماع ثانوية قياسية، حتى لا يدخل ضمن القناة سوى 2 - 3 ملم من المكثف.

أُخذت صور شعاعية بعد الانتهاء من مرحلة الحشو القنيوي للتأكد من جودة الحشو القنيوي الجذريّ الشكل (2-3)، وقُطعت أقماع الكوتابيركا الزائدة على مستوى مدخل القناة التاجي بواسطة أداة محماة ثم حُتمت فوهة القناة التاجية بحشوة مؤقتة خالية من الأوجينول.



الشكل (2-3)



الشكل (3-1)

### صنع القواعد الإكريلية :

صُنعت قواعد إكريلية للأسنان بواسطة أسطوانات معدنية ذات ارتفاع 22 ملم وقطر 20 ملم حيث سُكبت المادة الإكريلية العجينية ضمن الأسطوانة المعدنية ثم تمّ إنزال السن إلى مستوى الملتقى المينائي الملاطي بحيث يبقى 2 ملم من السن خارج الإكريل وبعد التصلب النهائي للكثلة الإكريلية تمّ نزعها من الأسطوانة المعدنية وتمّ إنزال كافة أسنان العينة بالطريقة ذاتها .

تأثير معالجة سطح القناة الجذرية بالليزر في ثبات الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية الملتصقة بإسمنت راتنجي (دراسة مخبرية)

### تفريغ وتوسيع مكان الوتد :

تمّ تفريغ 11 ملم من جميع الأسنان باستخدام سنابل GG ثمّ تمّ توسيع الأفتية الجذرية باستخدام موسعة خاصة مرفقة مع الأوتاد المستخدمة ذات قطر  $\emptyset$  1.5 mm من شركة (META BIOMED ,Korea).

### تقسيم العينات :

قُسمت العينات عشوائياً إلى مجموعتين وفقاً لطريقة معالجة سطح القناة الجذرية، تألفت كل مجموعة من 10 عينات :

### المجموعة الأولى A:

تمّ تطبيق ليزر Er-YAG وفق الإعدادات (120 mJ/15Hz/20 s) ثمّ تخريش القناة بحمض الفوسفور 37% لمدة 15 ثانية.

### المجموعة الثانية B:

تمّ تخريش سطح القناة بحمض الفوسفور 37% لمدة 15 ثانية بدون تطبيق الليزر.

### جهاز الليزر وآلية تطبيقه :

تمّ استخدام جهاز الليزر Kavo Key Laser III 1243 لشركة KAVO الألمانية الموجود في كلية طب الأسنان في جامعة حماة الشكل (15-3)، وإنّ هذا الجهاز مزود ب 26 برنامج (تبدأ من 10 إلى 36) لكلّ منها استخدام، يحدّد كل برنامج القبضة الواجب استخدامها والطاقة والتواتر ونظام التبريد (ماء - بدون ماء) المنصوح بها من قبل الشركة المصنّعة لإعطاء أفضل النتائج للاستطباب المحدّد، يتميز بطول موجة 2940 نانومتر وتتراوح الطاقة بين 40-600 ميلي جول وتواتر النبض من 2-25 هرتز ويحتاج نظارات واقية للطبيب والمريض.



الشكل (3-3)

### استخدام جهاز الليزر :

بعد اتّخاذ كلّ احتياطات الأمان المطلوبة من ارتداء النظارات الواقية الخاصّة و إغلاق الأبواب المؤدّية لوحدة الليزر لمنع دخول أيّ شخص إلى الوحدة أثناء العمل وكذلك فحص منظومة العمل والتأكد من سلامتها تمّ التعامل مع الأسنان باستخدام جهاز الليزر Kavo Key Laser III 1243 والقبضة 2062 وفق الإعدادات التالية:

o الشدّة المطبّقة 120 ميلي جول .

o التردد النبضيّ 15 هرتز .

تمّ ملء فراغ الودت المحضر بالماء المقطّر وإدخال رأس الليزر الذي يبلغ قطره 400 ميكرون إلى نهاية فراغ الودت المحضر وتفعيل جهاز الليزر مع إجراء حركة دورانيّة للرأس نحو الخارج (معدّل إزالة رأس الليزر 2mm/s) وقد أُعيدت العمليّة ذاتها 4 مرات متتالية مع فترة زمنية فاصلة بينها 15 ثانية.

تمّ غسل القناة بعد تطبيق الليزر بـ 15 ميلتر من الماء المقطّر ثم جففت بأقماع ورقية .

تأثير معالجة سطح القناة الجذرية بالليزر في ثبات الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية الملتصقة بإسمنت راتنجي (دراسة مخبرية)

يبين الشكل (3-4) إعدادات الليزر المستخدمة والشكل (3-5) صورة أثناء عملية تطبيق الليزر .



الشكل (3-5)

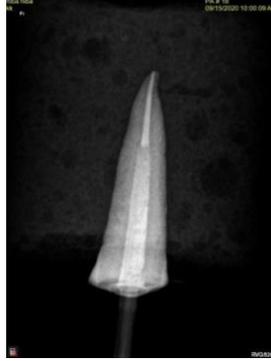


الشكل (3-4)

### الإصاق الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية :

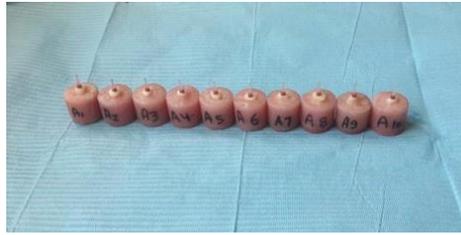
تمّ تخريش القناة بحمض الفوسفور 37% (META BIOMED ,Korea) لمدة 15 ثانية وبعد غسل القناة وتجفيفها تمّ تطبيق المادة الرابطة (META BIOMED ,Korea) ضمن القناة الجذرية بواسطة فرشاة خاصة وتصلبها لمدة 10 ثانية حسب تعليمات الشركة المصنعة.

تمّ تطبيق عامل المزوجة (Vivadent Ivoclar– United States) Monobond N على سطح الوند بواسطة فرشاة خاصة ومزج الإسمنت الراتنجي ثنائي التصلب METACEM (META BIOMED ,Korea) باستخدام رأس المزج المرفق وتحميل الوند المقوى بالألياف الزجاجية (META BIOMED,Korea) NexPost 1.5 mm Ø بالإسمنت الراتنجي وإدخاله إلى القناة وتصلب الإسمنت لمدة 40 ثانية حسب تعليمات الشركة المصنعة ثم تمّ أخذ صور شعاعية للعينات بعد الانتهاء من عملية الإصاق الشكل (3-6).



الشكل (3-6)

يبين الشكل (3-7) صورة لعينات المجموعة الأولى بعد الإلصاق والشكل (3-8) صورة لعينات المجموعة الثانية بعد الإلصاق .



الشكل (3-7)



الشكل (3-8)

تأثير معالجة سطح القناة الجذرية بالليزر في ثبات الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية الملتصقة بإسمنت راتنجي (دراسة مخبرية)

### حفظ العينات وإجراء الاختبارات :

تمّ وضع العينات بدرجة حرارة 37 درجة مئوية ورطوبة 100% لمدة 24 ساعة في الحاضنة INCUBATOR IS 600 من شركة (YAMATO - JAPAN) للتأكد من تمام تصلب الإسمنت الراتنجي .

تمّ إجراء اختبار مقاومة قوة الشد للأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية الملتصقة باستخدام جهاز الاختبارات العام Universal Testing Machine من نوع ( H50KT Tinius Olsen ) إنكليزي المنشأ، حيث تمّ وضع القاعدة الإكريلية وتثبيتها ضمن ملزمة خاصة ومسك الوتد بواسطة كلابة وتطبيق قوة الشد حتى انفصال الوتد عن القناة الجذرية الشكل (3-9) .



الشكل ( 3-9 )

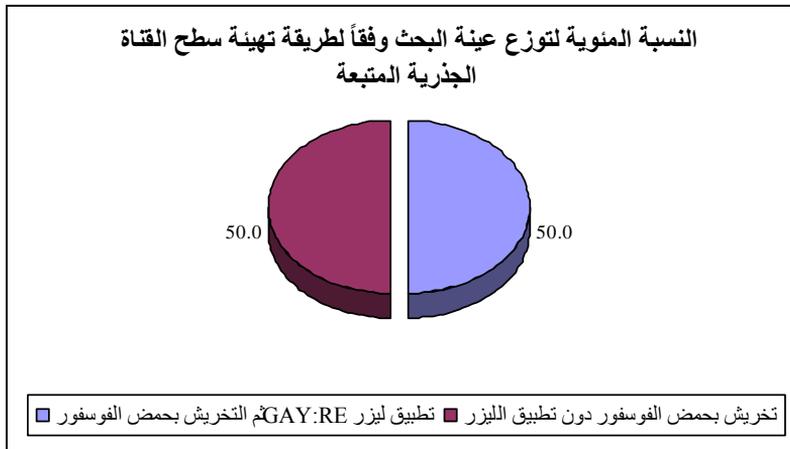
#### 4- النتائج والدراسة الإحصائية :

أولاً - وصف العينة:

تألّفت عينة البحث من 20 ضاحكاً بشرياً قُلت لأسباب تقويمية وقُسمت إلى مجموعتين متساويتين وفقاً لطريقة معالجة سطح القناة الجذرية المتبعة (تطبيق ليزر Er:YAG ثم التخرّيش بحمض الفوسفور) (المجموعة الأولى)، التخرّيش بحمض الفوسفور دون تطبيق الليزر (المجموعة الثانية))، وقد كان توزع العينة وفقاً لطريقة معالجة سطح القناة الجذرية المتبعة كما يلي:

جدول رقم (1-4) يبين توزع عينة البحث وفقاً لطريقة معالجة سطح القناة الجذرية المتبعة.

طريقة معالجة سطح القناة الجذرية المتبعة	عدد الضواحك	النسبة المئوية
تطبيق ليزر Er:YAG ثم التخرّيش بحمض الفوسفور	10	50.0%
التخرّيش بحمض الفوسفور دون تطبيق الليزر	10	50.0%
المجموع	20	100%



تأثير معالجة سطح القناة الجذرية بالليزر في ثبات الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية الملصقة بإسمنت راتنجي (دراسة مخبرية)

مخطط رقم (1-4) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً لطريقة معالجة سطح القناة الجذرية المتبعة.

ثانياً: النتائج :

تمّ قياس مقدار قوة الشد العظمى التي حصل عندها الفشل (بالنيوتن) لكلّ عينة من عينات الدراسة وكانت النتائج كما في الجدول (2-4) :

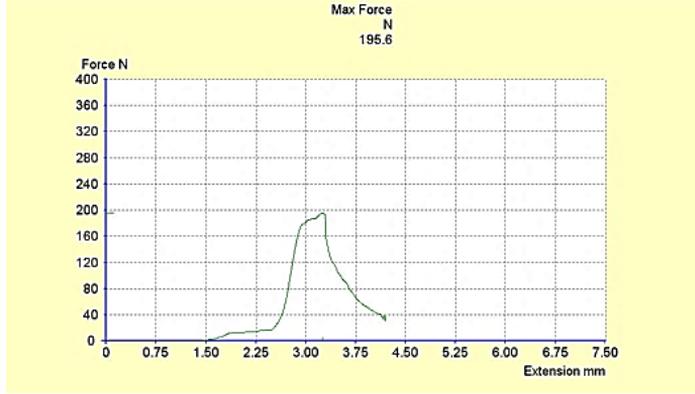
الجدول (2-4)

رقم المجموعة	رقم الضاحك السفلي ضمن المجموعة	مقدار قوة مقاومة الشد للوتد الجذريّ (بالنيوتن)
المجموعة الأولى	1	152.8
المجموعة الأولى	2	190.8
المجموعة الأولى	3	95.9
المجموعة الأولى	4	191.2
المجموعة الأولى	5	195.6
المجموعة الأولى	6	139.7
المجموعة الأولى	7	131.7
المجموعة الأولى	8	170
المجموعة الأولى	9	101.5
المجموعة الأولى	10	130.2
المجموعة الثانية	1	100.3
المجموعة الثانية	2	69.2
المجموعة الثانية	3	79.8
المجموعة الثانية	4	106
المجموعة الثانية	5	120.6
المجموعة الثانية	6	128.1
المجموعة الثانية	7	58.9
المجموعة الثانية	8	126.9

88.5	9	المجموعة الثانية
99.7	10	المجموعة الثانية

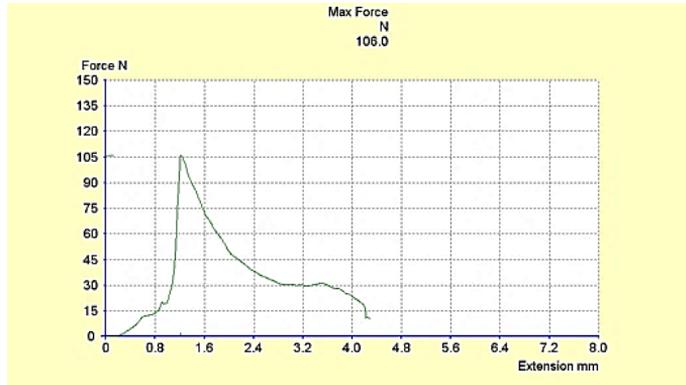
تمّ الحصول من قبل جهاز الاختبارات الميكانيكية على مخطط يوضح القوى المطبقة والقوى العظمى التي حصل عندها الفشل لكلّ عينة من عينات الدراسة كما هو موضح بالأشكال التالية :

- يوضح الشكل (4-1) مخطط اختبار لعينة من عينات المجموعة الأولى .



الشكل (4-1)

- يوضح الشكل (4-2) مخطط اختبار لعينة من عينات المجموعة الثانية .



الشكل (4-2)

### ثالثاً - الدراسة الإحصائية التحليلية:

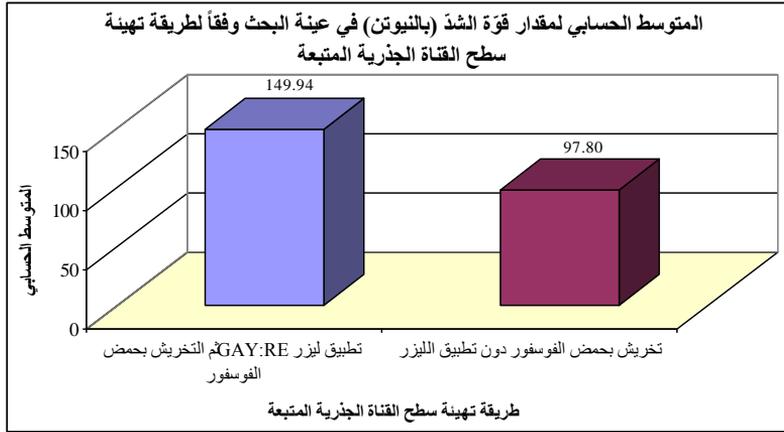
تمَّ قياس مقدار قوَّة الشد (بالنيوتن) لكلِّ عينة من العينات المدروسة ثم تمَّت دراسة تأثير طريقة معالجة سطح القناة الجذريَّة المتبعة في قيم قوَّة الشد المطبقة (بالنيوتن) وكانت نتائج التحليل كما يلي:

◀ دراسة تأثير طريقة معالجة سطح القناة الجذريَّة المتبعة في قيم قوَّة الشد في عينة البحث:

- تمَّ إجراء اختبار T ستودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم قوَّة الشد (بالنيوتن) بين المجموعة الأولى والمجموعة الثانية في عينة البحث كما يلي:
- إحصاءات وصفية:

جدول رقم (3-4) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لمقدار قوَّة الشد (بالنيوتن) في عينة البحث وفقاً لطريقة معالجة سطح القناة الجذريَّة المتبعة.

المتغير المدروس = مقدار قوَّة الشد (بالنيوتن)						
الحد الأعلى	الحد الأدنى	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	عدد الضواحك	طريقة معالجة سطح القناة الجذريَّة المتبعة
195.6	95.9	11.53	36.46	149.94	10	تطبيق ليزر Er:YAG ثم التخريش بحمض الفوسفور
128.1	58.9	7.53	23.81	97.80	10	التخريش بحمض الفوسفور دون تطبيق الليزر



مخطط رقم (2-4) يمثل المتوسط الحسابي لمقدار قوة الشد (بالنيوتن) في عينة البحث وفقاً لطريقة معالجة سطح القناة الجذرية المتبعة.

#### - نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:

جدول رقم (4-4) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفرق في متوسط مقدار قوة الشد بين المجموعة الأولى والمجموعة الثانية .

المتغير المدروس	الفرق بين المتوسطين	قيمة t المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفرق
مقدار قوة الشد (بالنيوتن)	52.14	3.787	0.001	توجد فروق دالة

يبين الجدول أعلاه أنّ قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنّه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في متوسط مقدار قوة الشد بين المجموعة الأولى والمجموعة الثانية في عينة البحث، وبما أنّ الإشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين موجبة نستنتج أنّ قيم قوة الشد (بالنيوتن) في المجموعة الأولى كانت أكبر منها في المجموعة الثانية في عينة البحث.

## 5- المناقشة Discussion :

### 5-1- مناقشة منهجية وطرائق البحث:

تمّ استخدام الليزر في البحث الحالي وفق تقنية تفعيل الإرواء بالليزر LAI حيث تمّ ملء القناة بالماء المقطر وتطبيق ليزر Er-YAG وفق آلية التطبيق الموصى بها من الشركة المصنعة.

استخدم الماء كسائل إرواء في البحث الحالي، حيث أعطى استخدام الماء كسائل إرواء في دراسة لـ Meire وآخرين عام 2016 [21] نتائج مشابهة في إزالة طبقة اللطخة لنتائج دراسة Deleu وآخرين التي استخدم فيها NaOCl % 2.5 كسائل إرواء [22].

تمّ إلصاق الأوتاد باستخدام إسمنت إلصاق راتنجي Metacem وهو إسمنت إلصاق كامل التخريش ثنائي التصلب حيث أعطت الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية المملصة بإسمنت راتنجي كامل التخريش قوة ارتباط أعلى من الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية المملصة بإسمنتات راتنجية ذاتية الإلصاق [23، 24].

تمّ حفظ العينات بعد إلصاق الأوتاد بالماء المقطر ضمن حاضنة بدرجة حرارة 37 لمدة 24 ساعة لضمان تمام تصلب الإسمنت الراتنجي كما في الدراسات المشابهة [25-27].

تمّ استخدام اختبار السحب pull-out في الدراسة الحالية فهو يسمح بتحليل عدد كبير من العينات في وقت قصير مقارنة مع بقية الاختبارات [28] ويتلافى حدوث حالات الفشل المبكرة الناتجة عند تحضير العينات و تجهيزها لإجراء الاختبارات الأخرى [7].

## 5-2- مناقشة النتائج:

❖ توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط مقدار قوّة الشد بين المجموعة الأولى و المجموعة الثانية في عينة البحث حيث كان متوسط قيم قوة الشد في المجموعة الأولى أكبر من متوسط قيم المجموعة الثانية في عينة البحث. يمكن أن يُعزى الثبات الأفضل للأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية المصنعة بإسمنت راتنجي كامل التخريش عند معالجة سطح القناة الجذرية بليزر Er-YAG قبل التخريش بحمض الفوسفور إلى زيادة ثخانة الطبقة الهجينة ووضوح الاستطالات الراتنجية بشكل أكثر مقارنةً معها عند إلصاق الأوتاد بالإسمنت ذاته بدون تطبيق الليزر [19].

وبالمقارنة مع الدراسات السابقة وجدنا مايلي :

👉 توافقت النتائج مع Arslan وزملائه عام 2015 حيث وجد الباحثون أن تطبيق ليزر Er:YAG مع أو بدون محلول EDTA % 17 قد عزّز من قوة ارتباط الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية مع عاج القناة الجذرية عند استخدام إسمنت راتنجي معتمد على مواد رابطة ذاتية التخريش [7] .

👉 كما اتفقت النتائج مع Parlar Oz وزملائه عام 2018 حيث وجد الباحثون أن تخريش القناة الجذرية بليزر Er-YAG قد عزّز من قوة ارتباط الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية مع العاج الجذريّ مع جميع أنواع الإسمنّات المستخدمة (إسمنت راتنجي معتمد على مواد رابطة كاملة التخريش- إسمنت راتنجي معتمد على مواد رابطة ذاتية التخريش - إسمنت راتنجي ذاتي الإلصاق) [19].

👉 كما اتفقت نتائج الدراسة مع نتائج دراسة Wan وزملائه عام 2020 حيث وجد Wan وزملاؤه أن معالجة سطح القناة الجذرية بليزر Er:YAG قد زادت من قوة ارتباط

تأثير معالجة سطح القناة الجذرية بالليزر في ثبات الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية الملتصقة بإسمنت راتنجي (دراسة مخبرية)

الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية مع عاج القناة الجذرية عند إصاق الأوتاد بإسمنت راتنجي ذاتي الإصاق [20] .

بينما اختلفت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج مع Nagase وآخرين عام 2011 التي درست تأثير ليزر Nd:YAG وليزر Er,Cr:YSGG على قوة ارتباط الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية مع عاج القناة الجذرية حيث لم يحسن معالجة سطح القناة الجذرية بالليزر من ارتباط الأوتاد مع عاج القناة الجذرية وقد يعود سبب الاختلاف إلى استخدام الباحثين لأنواع ليزر مختلفة عن الدراسة الحالية أو إلى استخدام أسنان بقرية واختلاف بنية هذه الأسنان عن بنية الأسنان البشرية المستخدمة في الدراسة الحالية [29].

## **6- الاستنتاجات RESULTS :**

نستخلص ضمن حدود هذه الدراسة أن معالجة سطح القناة الجذرية بليزر Er-YAG قبل التخريش الحمضي بحمض الفوسفور 37 % قد زادت من قوة ارتباط الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية مع عاج القناة الجذرية عند إصاقها بإسمنت راتنجي كامل التخريش.

## **7- المقترحات و التوصيات Suggestions and recommendations:**

### **7-1- المقترحات SUGGESTIONS:**

1. إجراء دراسة لمعرفة تأثير أنواع أخرى من الليزر في ثبات الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية .
2. إجراء دراسة باستخدام المجهر الإلكتروني لمعرفة أثر ليزر Er-YAG على جدران الأقفنية العاجية باستخدام نفس الإعدادات المستخدمة في البحث.

### **7-2-التوصيات Recommendations:**

نوصي بمعالجة عاج القناة الجذرية بليزر Er-YAG قبل التخريش الحمضي بحمض الفوسفور 37 % عند إصاق الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية بإسمنت راتنجي كامل التخريش .

## **8- المراجع References:**

- .1 Pelozo, L.L., et al., Dentin pretreatment with Er: YAG laser and sodium ascorbate to improve the bond strength of glass fiber post. *Lasers in Medical Science*, 2019. **34**(1): p. 47-54.
- .2 Ruttonji, Z.R., et al., Comparative evaluation of the effect of surface treatment of fiber-reinforced posts and prefabricated metal posts on adhesion of a resin-based luting cement: An in vitro study. *Journal of conservative dentistry: JCD*, 2019. **22**(3): p. 245.
- .3 Carvalho, M.A.d., et al., Current options concerning the endodontically-treated teeth restoration with the adhesive approach. *Brazilian oral research*, 2018. **32**.
- .4 Koch, A.T.A., et al., Restoration of endodontically treated teeth with major hard tissue loss–influence of post surface design on pull-out bond strength of fiber-reinforced composite posts. *Dental Traumatology*, 2014. **30**(4): p. 270-279.
- .5 Baldion, P.A., et al., Influence of endodontic irrigants on bond strength between glass-fibre posts and dentin: A systematic review of in vitro studies. *International Journal of Adhesion and Adhesives*, 2020. **102**: p. 102685.
- .6 Cacciafesta, V., *Dental hard tissues and bonding* (2005). 2006, Oxford University Press.
- .7 Arslan, H., et al., Efficacy of different treatments of root canal walls on the pull-out bond strength of the fiber posts. *Lasers in medical science*, 2015. **30**(2): p. 863-868.

- .8 Violich, D. and N. Chandler, The smear layer in endodontics— a review. *International endodontic journal*, 2010. **43**(1): p. 2-15.
- .9 Mello, I., C.R.C. Robazza, and J.H. Antoniazzi, Influence of Er: YAG laser irradiation on apical sealing of four different sealers. *Brazilian Dental Journal*, 2004. **15**(3): p. 190-193.
- .10 Olivi, G. and M. Olivi, *Lasers in Restorative Dentistry: A Practical Guide*. 2015: Springer.
- .11 Trevelin, L.T., et al ,.Effect of super short pulse E r: YAG laser on human dentin—Scanning electron microscopy analysis. *Microscopy research and technique*, 2015. **78**(6): p. 472-478.
- .12 Ayad, M.F., Effects of rotary instrumentation and different etchants on removal of smear layer on human dentin. *The Journal of prosthetic dentistry*, 2001. **85**(1): p. 67-72.
- .13 Olivi, G., Laser use in endodontics: evolution from direct laser irradiation to laser-activated irrigation. *J Laser Dent*, 2013. **21**(2): p. 58-71.
- .14 Ozbay, Y. and A. Erdemir, Effect of several laser systems on removal of smear layer with a variety of irrigation solutions. *Microscopy research and technique*, 2018. **81**(10): p. 1214-1222.
- .15 Olivi, G., et al., *Lasers in Endodontics*. USA: Editorial Springer, 2016.
- .16 Blanken ,J.W. and R.M. Verdaasdonk, Cavitation as a Working Mechanism of the Er, Cr: YSGG Laser in Endodontics: A Visualization Study. *Journal of Oral Laser Applications*, 2007. **7**(2).
- .17 Blanken, J., et al., Laser induced explosive vapor and cavitation resulting in effective irrigation of the root canal. Part 1: a visualization study. *Lasers in Surgery and Medicine*:

- The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery, 2009. **41**(7): p. 514-519.
- .18 Matsumoto, H., Y. Yoshimine, and A. Akamine, Visualization of irrigant flow and cavitation induced by Er: YAG laser within a root canal model. Journal of Endodontics, 2011. **37**(6): p. 839-843.
- .19 Parlar Oz, O., A. Secilmis, and C. Aydin, Effect of Laser Etching on Glass Fiber Posts Cemented with Different Adhesive Systems. Photomedicine and Laser Surgery, 2018. **36**(1): p. 51-57.
- .20 Wan, S., et al., The effect of a root-dentin pretreatment technique combining PIPS with MTAD aiming to improve the bond strength of glass fiber post. Microscopy Research and Technique, 2020.
- .21 Meire, M.A., S. Havelaerts, and R.J. De Moor, Influence of lasing parameters on the cleaning efficacy of laser-activated irrigation with pulsed erbium lasers. Lasers in medical science, 2016. **31**(4): p. 653-658.
- .22 Deleu, E., M.A. Meire, and R.J. De Moor, Efficacy of laser-based irrigant activation methods in removing debris from simulated root canal irregularities. Lasers in medical science, 2015. **30**(2): p. 831-835.
- .23 Goracci, C., et al., Evaluation of the adhesion of fiber posts to intraradicular dentin. Operative dentistry, 2005. **30**(5): p. 627-635.
- .24 Bandéca, M.C., et al., Influence of Er, Cr: YSGG laser on bond strength of self-adhesive resin cement. Materials Research, 2012. **15**(4): p. 491-494.

- .25 Freitas, T.L.d., et al., Effect of glass fiber post adaptation on push-out bond strength to root dentin. Brazilian dental journal, 2019. **30**(4): p. 350-355.
- .26 Gorus, Z., et al., Laser application to the root surface increases the bonding strength of surface-treated prefabricated glass-fiber posts in teeth with excessive substance loss. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2018. **24**: p. 100.
- .27 Bitter, K., et al., Bond strength of fiber posts after the application of erbium: yttrium-aluminum-garnet laser treatment and gaseous ozone to the root canal. Journal of Endodontics, 2008. **34**(3): p. 306-309.
- .28 Ulgey, M., et al., Effect of different laser types on bonding strength of CAD/CAM-customized zirconia post to root canal dentin: an experimental study. Lasers in Medical Science, 2020: p. 1-8.
- .29 Nagase, D.Y., et al., Influence of laser irradiation on fiber post retention. Lasers in medical science, 2011. **26**(3): p. 377-380

تأثير معالجة سطح القناة الجذرية بالليزر في ثبات الأوتاد المقواة بالألياف الزجاجية الملصقة بإسمنت  
راتنجي (دراسة مخبرية)

---

# دراسة تغير تعداد الصفائح الدموية والكريات البيضاء لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان

طالبة الدراسات العليا: بنان إبراهيم رجب  
كلية الصيدلة -  
جامعة البعث

إشراف الدكتور: وليد خدام + د. فراس زريقا (مشرف مشارك)

## الملخص

### الخلفية:

مع ازدياد استخدام مضادات التخثر الفموية الحديثة ومن ضمنها الريفاروكسابان للعلاج والوقاية من الأحداث الخثرية، بدأ ظهور عدد من الحالات المرضية التي تشير إلى حدوث تغيرات دموية مثل نقص الصفائح، ومن هنا تأتي أهمية هذا البحث لكونه يسלט الضوء على حدوث بعض التغيرات الدموية المرتبطة بتناول الريفاروكسابان.

### الطرائق:

أجريت الدراسة على 75 مريضاً (30,7% ذكور - 69,3% إناث) من المرضى المراجعين لعيادات بعض أطباء القلبية في محافظة حمص ممن كان بحاجة لمضاد تخثر (الريفاروكسابان) سواء كان بشكل وقائي أو علاجي، جمعت عينات دم وريدي وأجري تعداد الدم الكامل لمتابعة حالة المرضى وذلك قبل بدء المرضى بتناول الدواء ثم بعد شهر ثم بعد شهرين من بدء العلاج ثم بعد شهر من إيقاف العلاج لدى المرضى الذين اضطروا لإيقاف العلاج.

### النتائج:

دراسة تغير تعداد الصفائح الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر  
الريفاروكسابان

أظهرت نتائج الاختبارات وجود تغيرات دموية لدى بعض المرضى بعد شهر من العلاج مع استمرار حدوث هذه التغيرات بعد شهرين من العلاج حيث لوحظ انخفاض بتعداد الصفائح لدى 6.67% من المرضى بعد الشهر الأول من العلاج و16% من المرضى بعد الشهر الثاني من العلاج، وانخفاض بتعداد الكريات البيض لدى 8% من المرضى بعد الشهر الأول من العلاج و 13.33% من المرضى بعد الشهر الثاني من العلاج وعودة القيم لطبيعتها بعد إيقاف العلاج لدى المرضى الذين اضطروا لإيقاف العلاج، كما أن هذه التغيرات حدثت بغض النظر عن جرعة الريفاروكسابان وجنس المريض، مع وجود علاقة مهمة إحصائياً بين انخفاض تعداد الكريات البيض والتقدم بالعمر.

**الخلاصة:**

تقترح الدراسة الحالية احتمال تسبب دواء الريفاروكسابان بتغيرات دموية مهمة من شأنها أن تسبب نزوفاً مهددة للحياة وهذا يشير إلى أهمية أخذ هذه التأثيرات بعين الاعتبار والمراقبة الدورية للمرضى المعالجين بالريفاروكسابان.  
الكلمات المفتاحية: ريفاروكسابان، تغيرات دموية، مضادات التخثر الفموية الحديثة، نقص الصفائح

# Study of the Change in Platelet and White Blood Cell Counts in Patients Treated With the Anticoagulant Rivaroxaban

Abstract

## **The Background;**

With the increase in using the novel oral anticoagulants including Rivaroxaban for the treatment and prevention of thrombotic events, a number of conditions that indicate the occurrence of blood changes such as thrombocytopenia began to appear. Hence, the importance of this research, as it sheds light on the occurrence of some blood changes associated with taking Rivaroxaban.

## **Methods;**

The study was conducted on 75 patients (30.7% males - 69.3% females) who were attending the cardiology clinics in Homs province and needed an anticoagulant (Rivaroxaban) whether preventive or therapeutic. Venous blood samples were collected and the complete blood count have performed to follow up on patients' condition before patients start taking the drug, after a month, two months after starting treatment, and then after a month of stopping treatment in patients who had to stop treatment.

## **Results;**

The results of the tests showed hematologic changes in some patients after a month of treatment with these changes continuing to occur after two months of treatment. There was a decrease in platelet count in 6.67% of the patients after one month of treatment, 16% of the patients after two months of treatment, and a decrease in white blood cells count in 8% of the patients after one month of treatment and in 13.33% of patients after two months of treatment.

Normal results obtained after stopping the treatment in patients who were unable to continue the treatment. These changes occurred despite of the dose of rivaroxaban and the patient sex. There was a statistically significant relationship between decrease white blood count and advanced age.

### **Conclusion;**

The study suggests the possibility of Rivaroxaban causing significant hematological changes that could cause life-threatening hemorrhage. This indicates the importance of taking these effects into account and regular monitoring of patients on Rivaroxaban.

Key words: Rivaroxaban, hematological changes, novel oral anticoagulants, thrombocytopenia.

## مقدمة:

حتى وقت قريب كان الوارفارين والذي تمت الموافقة عليه عام 1954 هو الدواء المعتمد للوقاية من السكتة الدماغية لدى المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني،<sup>[1]</sup><sup>[2]</sup> إلى أن وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية FDA على زمرة جديدة من مضادات التخثر الفموية من ضمنها الريفاروكسابان في السنوات القليلة الماضية.

على عكس مضادات الفيتامين K لا حاجة لإجراء اختبارات روتينية لمراقبة مخاطر النزيف المتعلقة بمضادات التخثر الجديدة كما يمكن إعطاؤها بجرعات ثابتة، بالإضافة لانخفاض نسبة حدوث النزيف داخل الجمجمة بالمقارنة مع الوارفارين وهذه ميزة مهمة لأن حدوث مثل هذه النزوف تعد من أخطر المضاعفات التي يمكن أن تحدث أثناء العلاج بمضادات التخثر.<sup>[3]</sup>

Rivaroxaban (Xarelto®): مضاد تخثر يعمل عن طريق تثبيط العامل العاشر المفعول Xa وذلك بتثبيط الموقع الفعال للعامل العاشر بشكل انتقائي (حيث يقوم هذا العامل المفعول بتحويل البروثرومبين إلى ثرومبين مما يؤدي إلى تشكل خثرة) وبالتالي يمنع تشكل الخثرة.<sup>[4]</sup>

يستخدم:<sup>[5]</sup>

### • وقائياً:

1- من الخثار الوريدي العميق (DVT) Deep vein thrombosis والذي يمكن أن يقود الى حدوث صمة رئوية (PE) Pulmonary embolism لدى المرضى الخاضعين لتبديل مفصل الركبة أو الورك.

2- من حوادث الخثار العصيدي Atherothrombotic عند مرضى المتلازمة الاكليلية الحادة (ACS) Acute coronary syndrome.

### • علاجياً:

1- لإنقاص خطر حدوث سكتة دماغية Stroke والإلتصام الجهازى Systemic embolism لدى مرضى الرجفان الأذيني غير الصمامى Nonvalvular atrial (NVAf) fibrillation.

2- علاج مرضى الخثار الوريدي العميق DVT والصمة الرئوية PE.

يمتلك الريفاروكسابان بداية تأثير سريعة وتبلغ التراكيز البلازمية الذروة خلال 2-4 ساعات، كما أن عمره النصفى يتراوح بين 5-13 ساعة.<sup>[6]</sup>

إلا أن العديد من الدراسات أشارت إلى حدوث تغيرات دموية لدى المرضى المعالجين بالريفاروكسابان أثناء فترة العلاج منها قلة الصفيحات thrombocytopenia وقلة الكريات البيض leukopenia، كما تم الإبلاغ عن العديد من الحالات المرضية التي أشارت إلى تغيرات دموية محدثة بالريفاروكسابان.

فمنذ أن وافقت FDA على دواء rivaroxaban (xarelto) عام 2011 حتى أكتوبر 2018 تم الإبلاغ عن 518 حالة من قلة الصفيحات thrombocytopenia لدى المرضى مستخدمي الدواء، من ضمنها 514 حالة صنفت على أنها خطيرة كما شملت التقارير 102 حالة وفاة.<sup>[7][14]</sup>

#### هدف البحث:

يهدف البحث إلى دراسة التغيرات الدموية الحاصلة على خلايا الدم ( الكريات البيض والصفيحات الدموية) لدى المرضى الذين يتناولون الريفاروكسابان وذلك قبل بدء العلاج بالريفاروكسابان ثم بعد شهر ثم شهرين من العلاج وإعادة الاختبار اللازم بعد شهر من إيقاف العلاج لدى المرضى الذين اضطرروا إلى إيقاف العلاج.

#### تصميم الدراسة:

تتدرج هذه الدراسة ضمن نطاق سلسلة حالات case series.

### مكان الدراسة والعينات المدروسة:

أجريت الدراسة خلال الفترة الممتدة من شهر حزيران 2019 حتى شهر أيلول 2020، حيث جمعت عينات دم وريدي من 75 مريض من المرضى المراجعين لعيادات بعض أطباء القلب في محافظة حمص ممن احتاج لمضاد التخثر الريفاروكسابان سواء كان بشكل وقائي أو علاجي.

جمعت عينات الدم على أنابيب تحتوي على مانع التخثر EDTA وتم إجراء تحليل CBC على جهاز الدمويات الآلي (NIHON KOHDEN).

### • معايير الاستبعاد:

- مرضى القصور الكلوي المزمن.
- مرضى الصمامات الصناعية.
- المرضى الذين يتناولون أدوية يمكن أن تؤثر على خلايا الدم مثل أدوية العلاج الكيميائي.

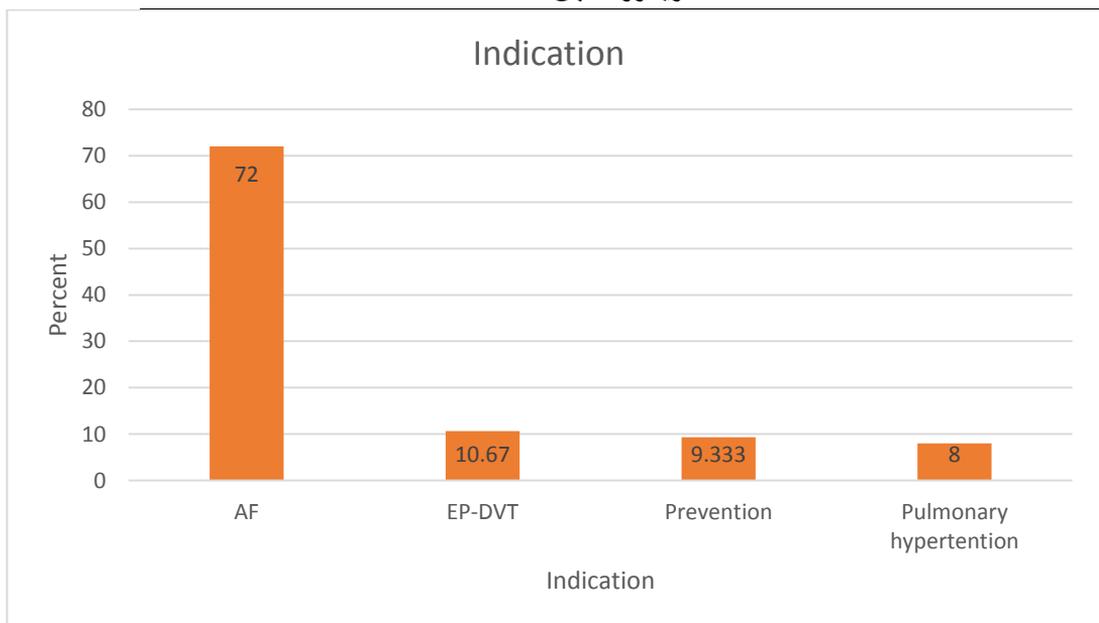
### التحليل الإحصائي:

- تم استخدام برنامجي SPSS 21 ، Excel 2016.
- تم استخدام اختبار ستودنت (T test) لدراسة الفروق بين المتوسطات.
- كما تم دراسة علاقة الارتباط للمتغيرات بحساب معامل الارتباط لبيرسون.
- اعتبرت قيمة P-value ذات دلالة احصائية عند مستوى دلالة أقل من 0.05.

### النتائج:

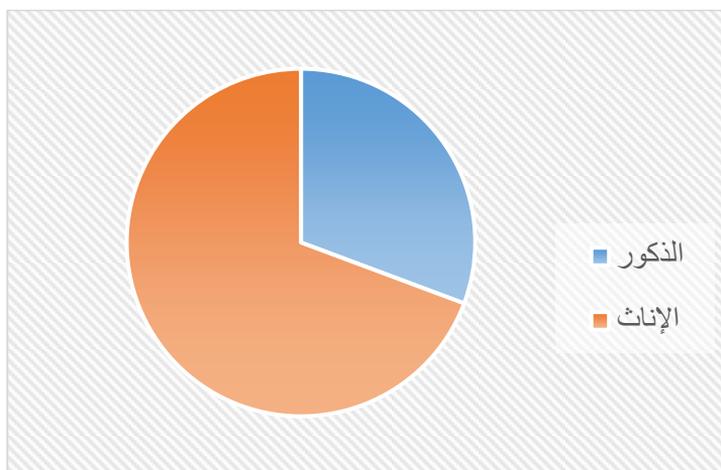
شملت الدراسة 75 مريضاً يتناولون الريفاروكسابان لاستطبابات مختلفة (الشكل 1):

دراسة تغير تعداد الصفائح الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان



الشكل 1: توزيع عينة الدراسة وفقاً للاستطباب.

- وكان متوسط أعمار المرضى  $4 \pm 59$  سنة منهم 30,7% ذكور، 69,3% إناث.



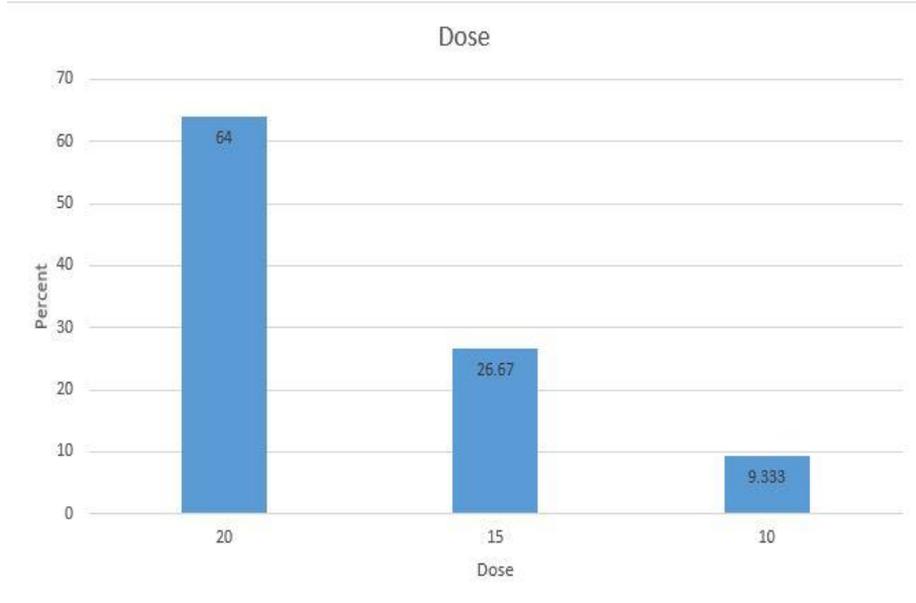
الشكل 2: يوضح توزيع المرضى حسب الجنس.

- وكان لديهم حالات مرضية مختلفة كما هو موضح في الجدول (1).

جدول 1: يبين وصفاً لمرضى العينة والحالات المرضية المرافقة.

الخصائص	النسبة المئوية %
العمر	4 ± 59.84
الذكور	% 30.7
ارتفاع التوتر الشرياني	% 81.3
اضطراب شحوم المصل	% 69.3
الداء السكري	% 53.3
التدخين	% 22.7
سوابق CAD	% 25.3
قصور القلب	% 38.7

- اختلفت جرعة الريفاروكسابان حسب الاستطباب، فكانت الجرعة لدى مرضى التهاب الوريد الخثري والصفة الرئوية 15 ملغ مرتين يومياً لمدة 3 أسابيع ثم يعطى المريض 20 ملغ مرة واحدة يومياً، والجرعة في مرضى الرجفان الأذيني 20 ملغ مرة واحدة يومياً والجرعات الوقائية 10 ملغ مرة واحدة يومياً الشكل (3).



الشكل 3: يوضح النسبة المئوية للمرضى حسب جرعة الريفاروكسابان المتناولة.

- أجريت مجموعة تحاليل دموية للمرضى قبل بدء العلاج بالريفاروكسابان لتحديد القيم القاعدية لديهم وكان وسطي قيم كل منها قريب من القيم المرجعية المعروفة وفق طريقة التحليل المعتمدة وتم اختبار الفروق بين قيم هذه التحاليل عن القيم المرجعية يوضح الجدول (2) نتائج هذه الاختبارات واختبار الفروق.

جدول 2: يوضح نتائج الاختبار قبل بدء العلاج بالريفاروكسابان.

P	Refernce value	Std. Deviation	Mean	
0.21	4000-11000	1027	6648.51	<b>WBC</b>
0.26	150-400	65.36	291.57	<b>PLT</b>

دراسة تغير تعداد الصفيحات الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان

- ونلاحظ أن قيمة P أكبر من 0.05 مما يدل على عدم وجود فرق جوهري أي أن العينة لم يكن فيها تغير مرضي هام في قيم التحاليل قبل بدء العلاج مما يلغي أي دور للأدوية التي يتناولها المريض بالنسبة للمؤشرات المدروسة.
- وتمت دراسة التغيرات التي طرأت على قيم التحاليل بعد شهر من العلاج ثم بعد شهرين من العلاج بالريفاروكسابان.

- دراسة التغيرات الحاصلة على عناصر الدم بعد شهر من العلاج بالريفاروكسابان: تم اعادة الاختبار بعد شهر من العلاج ويوضح الجدول (3) متوسط قيم هذه المتغيرات.

جدول 3: يوضح متوسط قيم نتائج الاختبار بعد شهر من العلاج.

Std. Deviation	Mean	
1340.38	5962.21	WBC
74.93	243.33	PLT

تمت دراسة أهمية هذه التغيرات الحاصلة بعد شهر من العلاج بالريفاروكسابان باستخدام اختبار ستينودنت T بمقارنة متوسط العينات بعد شهر من العلاج مع متوسط القيم القاعدية قبل بدء العلاج كما هو موضح في الجدول (4) حيث نلاحظ انخفاض تعداد الصفيحات وكريات الدم البيضاء بشكل مهم عن قيمها القاعدية مع قيمة  $P < 0.001$  يعني ذلك أن الريفاروكسابان أدى إلى إحداث تغيرات هامة على عناصر الدم.

جدول 4: يوضح التغيرات الحاصلة على عناصر الدم بعد شهر من العلاج.

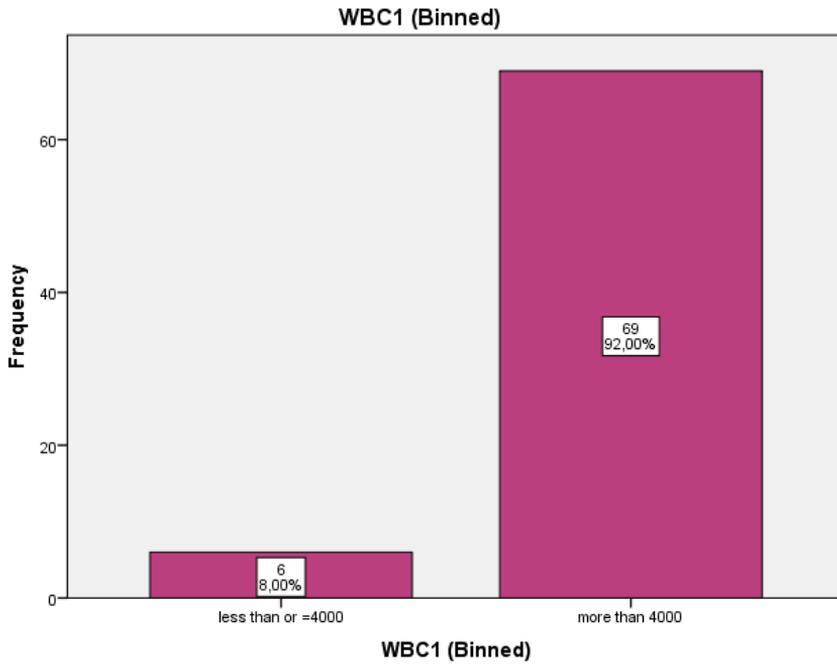
P	Mean- Dif	St-D	t-value	التحاليل المقارنة
<0.001	1245.613	1348.215	5.388	WBC0 - WBC1
<0.001	60.947	65.155	5.406	PLT0 - PLT1

W تمثل تعداد الكريات البيض قبل بدء العلاج. PLT0 تعداد الصفيحات قبل بدء العلاج.

شير الرقم 1 بجانب كل رمز إلى أن التحليل مجرى بعد شهر من العلاج.

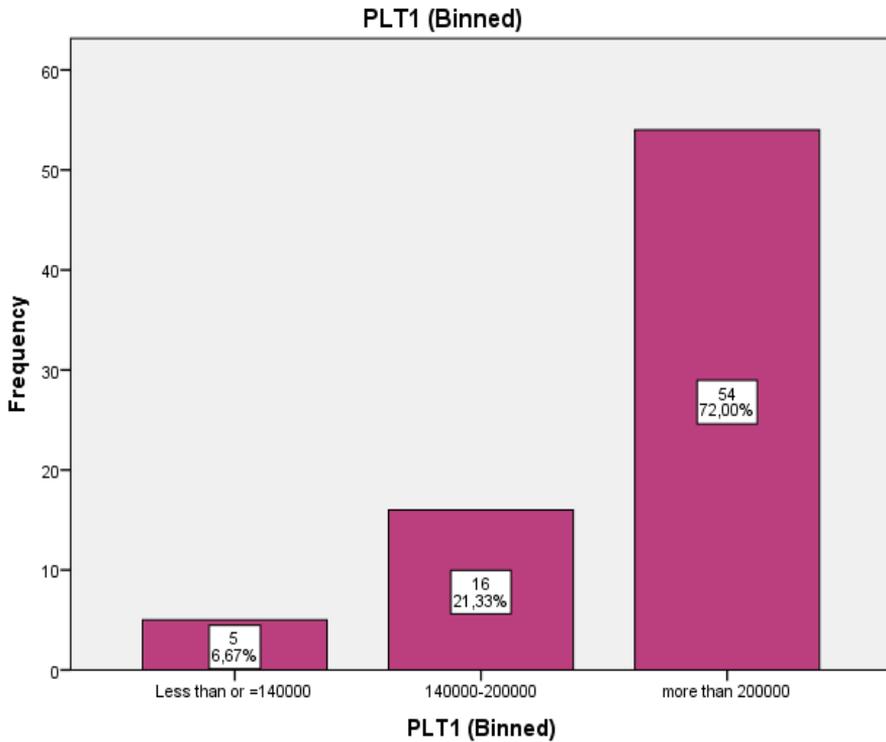
- النسبة المئوية للمرضى الذين كان لديهم تعداد الكريات البيض أقل أو يساوي 4000 خلية/ميكرو لتر بعد الشهر الأول من العلاج 8% من المرضى (n=6) كما هو موضح في الشكل (4).

دراسة تغير تعداد الصفائح الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان



الشكل 4: يوضح النسبة المئوية للمرضى بحسب تعداد الكريات البيض بعد الشهر الأول من العلاج.

- النسبة المئوية للمرضى الذين كان لديهم تعداد الصفيحات الدموية أقل أو يساوي 140 ألف خلية /ميكرو لتر بعد الشهر الأول من العلاج 6.67% من المرضى (n=5) كما هو موضح في الشكل (5).



الشكل 5: يوضح النسبة المئوية للمرضى بحسب تعداد الصفيحات بعد الشهر الأول من العلاج.

- دراسة التغيرات الحاصلة على عناصر الدم بعد شهرين من العلاج بالريفاروكسابان:

دراسة تغير تعداد الصفيحات الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان

تم إعادة الاختبار بعد شهرين من العلاج ويوضح الجدول (5) متوسط قيم هذه المتغيرات.

جدول 5: يوضح متوسط قيم نتائج الاختبار بعد شهرين من العلاج.

Std. Deviation	Mean	
1424.33	5402.89	<b>WBC</b>
79.96	230.63	<b>PLT</b>

وبدراسة أهمية هذه التغيرات الحاصلة بعد شهرين من العلاج بالريفاروكسابان باستخدام اختبار ستودنت T كما هو موضح في الجدول (6) نلاحظ انخفاض تعداد الصفيحات والكريات البيض بشكل مهم عن قيمها القاعدية مع قيمة  $P < 0.001$  أي استمرار حصول هذه التغيرات بعد شهرين من تناول الريفاروكسابان.

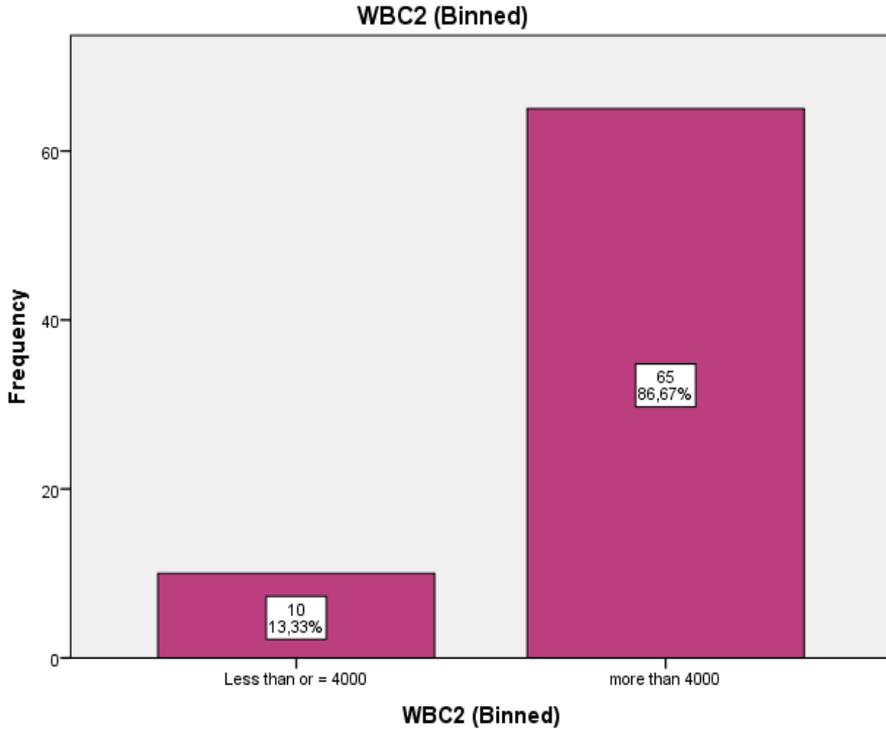
جدول 6: يوضح التغيرات الحاصلة على عناصر الدم بعد شهرين من العلاج.

P	Mean-Dif	St-D	t-value	التحليل المقارنة
<0.001	686.293	1103.004	8.001	<b>WBC0 - WBC2</b>
<0.001	48.240	55.001	6.836	<b>PLT0 - PLT2</b>

تمثل تعداد الكريات البيض قبل بدء العلاج. PLT0 تعداد الصفيحات قبل بدء العلاج.

يبر الرقم 2 بجانب كل رمز إلى أن التحليل مجرى بعد شهرين من العلاج.

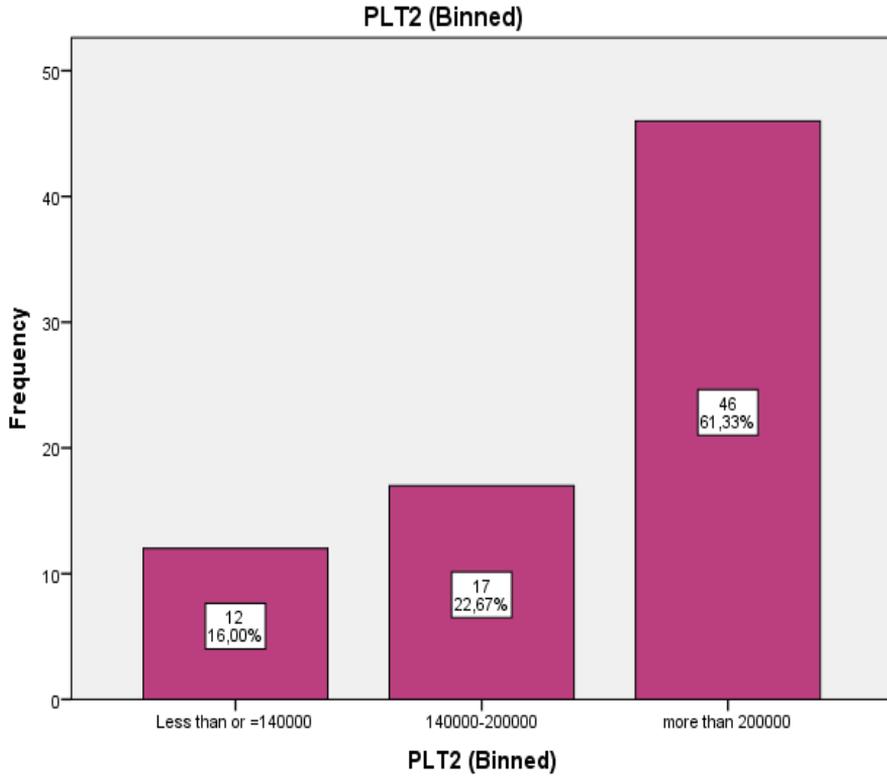
- النسبة المئوية للمرضى الذين كان لديهم تعداد الكريات البيض أقل أو يساوي 4000 خلية/ميكرو لتر بعد الشهر الثاني من العلاج 13.33% (n=10) كما هو موضح في الشكل (6).



- الشكل 6: يوضح النسبة المئوية للمرضى بحسب تعداد الكريات البيض بعد الشهر الثاني من العلاج.

- النسبة المئوية للمرضى الذين كان لديهم تعداد الصفيحات أقل أو يساوي 140 ألف خلية/ميكرو لتر بعد الشهر الثاني من العلاج 16% من المرضى (n=12) كما هو موضح في الشكل (7).

دراسة تغير تعداد الصفيحات الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان



الشكل 7: يوضح النسبة المئوية للمرضى بحسب تعداد الصفيحات بعد الشهر الثاني من العلاج.

• دراسة التغيرات الحاصلة على عناصر الدم للمرضى بعد إيقاف الريفاروكسابان:

تم اجراء دراسة للمرضى الذين تم إيقاف العلاج لديهم بالريفاروكسابان بسبب التأثيرات الدموية وكان عددهم 12 مريضاً ( 8 مرضى حصل لديهم نقص خلايا شامل و 4 مرضى حصل لديهم تغيرات بتعداد الخلايا الدموية دون أن ينطبق عليهم التعريف المعتمد لنقص الخلايا الشامل)، وتوضح الجداول (7)(8)(9) متوسط قيم نتيجة الاختبار بعد الشهر الأول ثم بعد الشهر الثاني من العلاج ثم بعد شهر من إيقاف العلاج لـ 12 مريضاً الذين اضطروا لإيقاف العلاج بالريفاروكسابان على التوالي.

جدول 7: يوضح متوسط قيم نتائج الاختبار بعد الشهر الأول من العلاج للمرضى الذين اضطروا لإيقاف العلاج.

Std. Deviation	Mean	
1400.405	4532.33	WBC1
43.900	171.50	PLT1

جدول 8: يوضح متوسط قيم نتائج الاختبار بعد شهرين من العلاج للمرضى الذين اضطروا لإيقاف العلاج.

Std. Deviation	Mean	
1779.563	3685.33	WBC2
32.399	133.67	PLT2

جدول 9: يوضح متوسط قيم نتائج الاختبار بعد شهر من إيقاف العلاج.

Std. Deviation	Mean	
924.292	5741.00	WBCN
23.606	224.83	PLTN

ويوضح الجدول (10) التغيرات الحاصلة على عناصر الدم بعد شهر من إيقاف العلاج. ونلاحظ أن فرق المتوسطات ذو قيمة موجبة لكل من الـ WBC, PLT وذلك يدل على ارتفاع بتعداد كريات الدم البيضاء والصفائح مع قيمة P أقل من 0.05 مما يعني الأهمية الاحصائية لهذا الارتفاع.

دراسة تغير تعداد الصفائح الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان

جدول 10: يوضح التغيرات الحاصلة على عناصر الدم بعد شهر من إيقاف العلاج.

P	Mean-Dif	St-D	t-value	
<0.001	2055.667	1580.584	4.505	<b>WBCN - WBC2</b>
<0.001	91.167	28.152	11.218	<b>PLTN - PLT2</b>

WBCN تمثل تعداد كريات الدم البيض بعد شهر من إيقاف العلاج. PLTN تعداد الصفائح بعد شهر من إيقاف العلاج.

يشير الرقم 1 بجانب كل رمز إلى أن التحليل مجرى بعد شهر من العلاج.

بينما يشير الرقم 2 بجانب كل رمز إلى أن التحليل مجرى بعد شهرين من العلاج.

• دراسة العلاقة بين جرعة الريفاروكسابان مع التغيرات الحاصلة على عناصر الدم:

درست علاقة الارتباط بين هذين المتغيرين بالاستعانة بمعامل الارتباط بيرسون كما هو موضح في الجدول (11).

جدول 11: يوضح علاقة الارتباط بين جرعة الريفاروكسابان مع التغيرات الحاصلة على عناصر الدم.

P	قيمة معامل الارتباط مع جرعة الريفاروكسابان	الانحراف المعياري للفرق	
0.06	-0.23	1103.004	<b>WBCD</b>
0.227	-0.13	55.001	<b>PLTD</b>

WBC تمثل الفرق بين تعداد الكريات البيض في نهاية الشهر الأول و تعداد الكريات البيض إيقاف العلاج. PLTD الفرق بين تعداد الصفيحات في نهاية الشهر الأول وتعداد صفيحات بعد إيقاف العلاج.

**ملاحظة:** تم اختيار قيم المؤشرات في نهاية الشهر الأول من العلاج لتعبر عن قيم هذه المؤشرات أثناء العلاج.

نلاحظ أن قيمة معامل الارتباط للفرق الحاصل في كل من تعداد الـ WBC-PLT قبل وبعد العلاج مع جرعة الريفاروكسابان كان سلبي (-0.13, -0.23) أي كلما زادت الجرعة كلما انخفض تعداد الصفيحات والبيض لكن قيمة P أكبر من 0.05 أي أن هذا الارتباط غير مهم احصائياً وبالتالي لا يوجد علاقة بين زيادة جرعة الريفاروكسابان وانخفاض تعداد عناصر الدم المدروسة.

#### • دراسة العلاقة بين العمر والتغيرات الحاصلة المدروسة:

درست علاقة الارتباط بين عمر المريض والتغيرات الحاصلة في تعداد عناصر الدم ومؤشرات التخثر بالاستعانة بمعامل الارتباط بيرسون كما هو موضح في الجدول (12)

جدول 12: يوضح علاقة الارتباط بين عمر المريض والتغيرات الحاصلة على عناصر الدم.

الانحراف المعياري للفرق	قيمة معامل الارتباط مع P
-------------------------	--------------------------

دراسة تغير تعداد الصفيحات الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان

0.007	-0.310	1103.004	WBCD
0.136	-0.147	55.001	PLTD

لوحظ أن هناك ارتباطاً مهماً بين انخفاض تعداد الـ WBC والعمر أي كلما ازداد العمر كلما كان انخفاض تعداد الكريات البيض أكبر حيث كانت قيمة معامل الارتباط سلبية مع قيمة  $P < 0.05$ .

ولم يلاحظ وجود ارتباط بين العمر وتعداد الصفيحات حيث قيمة P أكبر من 0.05 لكل منها وبالتالي النتيجة غير مهمة احصائياً.

نستنتج: كلما زاد العمر ازداد احتمال حدوث انخفاض في تعداد كريات الدم البيضاء نتيجة العلاج بالريفاروكسابان.

• دراسة العلاقة بين الجنس والتغيرات الحاصلة المدروسة:

بدراسة العلاقة بين الجنس والتغيرات الحاصلة في المؤشرات المدروسة باستخدام معامل الارتباط بيرسون لم يتبين وجود أية علاقة كما هو موضح في الجدول (13) حيث كانت قيمة P أكبر من 0.05 لكل المتغيرات.

جدول 13: يوضح علاقة الارتباط بين جنس المريض والتغيرات الحاصلة على عناصر الدم.

المشعر	قيمة معامل الارتباط مع الجنس	P
PLT-D	0.12	0.3
WBC-D	-0.09	0.4

مناقشة النتائج:

شاع استخدام مضادات التخثر الفموية الحديثة NOACs ومن ضمنها ريفاروكسابان في السنوات القليلة الماضية للعلاج والوقاية من الأحداث الخثرية، ومع زيادة الاستخدام بدء ظهور العديد من الحالات المرضية التي تشير إلى حدوث تغيرات دموية.

حيث بينت نتائج بحثنا حدوث تغيرات دموية لدى المرضى بعد شهر من تناول ريفاروكسابان واستمر حدوث هذه التغيرات بعد شهرين من العلاج حيث أن النسبة المئوية للمرضى الذين كان لديهم انخفاض بتعداد الصفيحات بعد الشهر الأول من العلاج بريفاروكسابان كانت 6.67%، كما كانت النسبة المئوية للمرضى بعد الشهر الثاني من العلاج 16%.

وبعد إيقاف العلاج عادت القيم للمجال الطبيعي، هذه النتيجة متوافقة مع ما جاء في العديد من الحالات المبلغ عنها في عدة بلدان، يبين الجدول (14) خمس حالات لمرضى حصل لديهم انخفاض بتعداد الصفيحات وذلك بعد العلاج بريفاروكسابان. [8][9][10][11]

جدول 14: يوضح خمس حالات لمرضى حدث لديهم انخفاض بتعداد الصفيحات بعد العلاج بالريفاروكسابان

الحالة	عمر الدراسة (سنة)	الصفحة الدموية	الكرات البيضاء، بالعرض على المريض ومضاد التخثر الريفاروكسابان
الحالة (1)	75 عام	ذكر	7.3 x 10 <sup>4</sup> /ميكرو لتر وذلك في اليوم الثالث من تناول الدواء
الحالة (2)	66 عام	ذكر	1 x 10 <sup>3</sup> /ميكرو لتر
الحالة (3)	70 عام	ذكر	30 x 10 <sup>3</sup> /ميكرو لتر
الحالة (4)	76 عام	انثى	2 x 10 <sup>3</sup> /ميكرو لتر
الحالة (5)	39 عام	أنثى	35 x 10 <sup>3</sup> /ميكرو لتر وذلك بعد 6 أسابيع من تناول الدواء

مع العلم أن هؤلاء المرضى لم يكن لديهم أي اضطرابات خلوية غير قلة الصفائح وبمجرد إيقاف ريفاروكسابان لوحظ ارتفاع تعداد الصفائح بشكل تدريجي، وهذا يوافق نتائج دراستنا حيث ارتفع تعداد الصفائح بعد إيقاف العلاج بريفاروكسابان.

- كما أظهرت نتائج دراسة نشرت عام 2019 والتي أجريت على عدد من مرضى الرجفان الأذيني والذين عولجوا بمضادات التخثر من ضمنهم مرضى المعالجين بالريفاروكسابان

كان الغرض من هذه الدراسة هو تقييم أهمية قلة الصفائح أو كثرة الصفائح عند مرضى الـ AF الذين عولجوا بمضادات التخثر الفموية الحديثة NOACs او بالوارفارين، تم تقسيم المرضى لثلاث مجموعات:

Plt منخفض: اقل من 150 الف/ميكرو لتر

Plt طبيعي: 150-450 الف/ميكرو لتر

Plt مرتفع: > 450 الف/ميكرو لتر (تمت المتابعة لمدة 40,6 أشهر).

فكان عدد المرضى الذين حصل لديهم انخفاض بتعداد الصفائح 1617 مريض وشكلت نسبتهم 11% من المرضى. (12)

- كما أظهرت دراسة أخرى نشرت عام 2019 شملت 5215 مريض مصابون بالرجفان الأذيني ويتناولون مضادات التخثر (من ضمنهم 379 مريض يتناول الريفاروكسابان) بينت نتيجة الدراسة انتشاراً مرتفعاً نسبياً لانخفاض تعداد الصفائح لدى المرضى (11,4% أي 592 مريض). (13)

والذي جاء متوافقاً مع نتيجة دراستنا وهذا يؤكد إدراج الريفاروكسابان ضمن قائمة الأدوية المسببة لانخفاض في تعداد الصفائح.

يمكن تفسير هذا الانخفاض بتعداد الصفائح من خلال عدة آليات أولية لنقص الصفائح المحدث بالريفاروكسابان:

- كبح إنتاج الصفائح الدموية أو السمية المباشرة لتكون الصفائح في نقي العظم.
- بلعمة الصفائح او زيادة استهلاك الصفائح.
- زيادة التدمير المناعي للصفائح. (8)

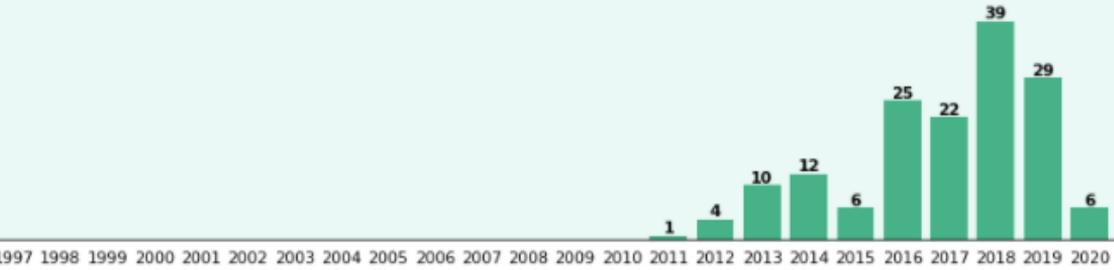
لذلك يجب مراقبة التغيرات في تعداد الصفائح بعناية في بداية العلاج بالريفاروكسابان والذي يترافق مع خطر عالي لحدوث نزوف مهددة للحياة وخاصة للمرضى المسنين.

كما بينت نتائج بحثنا حدوث انخفاض بتعداد الكريات البيض حيث كانت النسبة المئوية للمرضى الذين حصل لديهم انخفاض بتعداد الكريات البيض بعد الشهر الأول من العلاج 8%، وكانت النسبة المئوية بعد الشهر الثاني من العلاج 13.33%، وعودة القيم ضمن المجال الطبيعي بعد إيقاف العلاج.

دراسة تغير تعداد الصفيحات الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر الريفاروكسابان

- وبناءً على تقارير صادرة عن إدارة الدواء والغذاء الأمريكية FDA والتي يتم تحديثها بانتظام، تم من خلالها الدلالة على قلة كريات الدم البيض عند الأشخاص الذين يتناولون دواء ريفاروكسابان وخاصة بالنسبة للأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 60 عام الشكل (8).

Trend of "Leukopenia in Xarelto" reports



الشكل 8: يوضح عدد التقارير المقدمة سنوياً لنقص الكريات البيض المحدث بالريفاروكسابان.

حيث شملت 154724 مريضاً ممن يتناولون ريفاروكسابان، ظهر انخفاض تعداد البيض لدى 148 مريضاً وشكل المرضى الذين تتجاوز أعمارهم 60 عام نسبة 76,58% كما أن 35,81% من المرضى كان يعاني من قلة الصفيحات. (15)

هذا ما يدعم نتائج دراستنا حيث ظهر انخفاض بتعداد الكريات البيض لدى عدد من مرضى الدراسة كما ازداد انخفاض التعداد مع التقدم بالعمر (العلاقة طردية بين انخفاض تعداد البيض والتقدم بالعمر).

الاستنتاجات:

- (1) حدوث تغيرات دموية لدى المرضى المعالجين بالريفاروكسابان بعد شهر من العلاج مع استمرار حدوث هذه التغيرات بعد شهرين من العلاج لدى بعض المرضى.
- (2) عودة القيم إلى طبيعتها وذلك بعد إيقاف العلاج بالريفاروكسابان.

(3) لا توجد علاقة ارتباط بين انخفاض تعداد الكريات البيض والصفائح وزيادة الجرعة.  
المقترحات والتوصيات:

- (1) الأخذ بعين الاعتبار هذه التأثيرات الجانبية عند وصف الريفاروكسابان للمريض.
- (2) المراقبة الدورية للمريض تفادياً لحدوث نزوف مهددة للحياة خلال فترة العلاج بالريفاروكسابان.
- (3) الأخذ بعين الاعتبار عمر المريض عند وصف الدواء.
- (4) متابعة البحث في هذا المجال على عدد أكبر من المرضى وإجراء دراسات تتعلق بالبحث عن أسباب التغيرات المرضية.

## References:

- 1- HICKS T, STEWART F , EISINGA A, (2016)- NOACs versus warfarin for stroke prevention in patients with AF: a systematic review and meta-analysis. **Open heart**, 3(1).
- 2- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2013)- Antithrombotic agents for the prevention of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation. **CADTH Technol Overy**, 3, e3202.
- 3- BITAR Y. D. S. L, NETO M. G., LIMA FILHO J. A., PEREIRA L. V., TRAVASSOS K. S. O., AKRAMI K. M., ... & DURAES A. R. (2019)- Comparison of the new oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis. **Drugs in R&D**, 19(2), 117-126.
- 4- PERZBORN E , ROEHRIG S, STRAUB A , KUBITZA D , MUECK W & LAUX V. (2010)- Rivaroxaban :a new oral factor Xa inhibitor. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, 30(3), 376-381.
- 5- MUECK W, STAMPFUSS J, KUBITZA D, & BECKA M. (2014)- Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. **Clinical pharmacokinetics**, 53(1), 1-16.
- 6- MUECK W, SCHWERS S, & STAMPFUSS J. (2013)- Rivaroxaban and other novel oral anticoagulants: pharmacokinetics in healthy subjects, specific patient populations and relevance of coagulation monitoring. **Thrombosis journal**, 11(1), 10.
- 7- COMPTON K, CONNOLLY K, BRYG R, Xarelto Serious Side Effects .**Drugwatch**, [July 10, 2020].  
Available at:  
<https://www.drugwatch.com/xarelto/side-effects/>
- 8- MIMA Y, SANGATSUDA Y, YASAKA M, WAKUGAWA Y, NAGATA S, & OKADA Y. (2014)- Acute thrombocytopenia

- after initiating anticoagulation with rivaroxaban. **Internal Medicine**, 53(21), 2523-2527.
- 9- POP M. K., FAROKHI F., & IDUNA L. (2018)- Drug-induced thrombocytopenia after anticoagulation with rivaroxaban. **The American journal of emergency medicine**, 36(3), 531-e1.
- 10-HE X. Y., & BAI Y. (2020)- Acute thrombocytopenia after anticoagulation with rivaroxaban: A case report. **World Journal of Clinical Cases**, 8(5), 928.
- 11-TIĞLIOĞLU M., AKYOL P, SAĞLAM B, ARAS M. R., ÖZTÜRK H. B. A., YILDIZ A, & ALBAYRAK M. (2020)- Thrombocytopenia due to rivaroxaban: A rare adverse effect. **Transfusion and Apheresis Science**, 102883
- 12-MICHOWITZ Y, KLEMPFNER R, SHLOMO N, GOLDENBERG I, & KOREN-MICHOWITZ M. (2019)- Thrombocytopenia and thrombocytosis are associated with different outcome in atrial fibrillation patients on anticoagulant therapy. **PloS one**, 14(11), e0224709.
- 13-Pastori D, Antonucci E, Violi F, Palareti G, & Pignatelli P. (2019) -Thrombocytopenia and Mortality Risk in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the START Registry. **Journal of the American Heart Association**, 8(21), e012596
- 14-. U.S. Food and Drug Administration. (n.d.). FDA Adverse Events Reporting System (FAERES) Public Dashboard. Retrieved from <https://fis.fda.gov/sense/app/d10be6bb-494e-4cd2-82e4-0135608ddc13/sheet/7a47a261-d58b-4203-a8aa-6d3021737452/state/analysis>.
- 15-Will you have leukopenia with xarelto?, eHealthMe[November 15,2020]. Available at: <https://www.ehealthme.com/ds/xarelto/leukopenia/>

دراسة تغير تعداد الصفائح الدموية والكريات البيض لدى المرضى المعالجين بمضاد التخثر  
الريفاروكسابان

---

## تقصي الفعالية الحيوية (الفعالية المضادة للأكسدة والفعالية على بعض أنزيمات الهضم) لنوعين من نبات الزعرور

طالب الدكتوراه: هاني سكايف كلية الصيدلة - جامعة دمشق

اشرف الدكتور: عصام الشماع + د. عماد الحداد

### الملخص:

تم في هذه الدراسة تقدير كمية الفينولات الكلية، والفعالية المضادة للأكسدة، والفعالية التثبيطية على الأنزيمات الهاضمة (الألفا أميلاز والألفا غلوكوزيداز والليباز) للمستخلصات الميتانولية لأوراق نوعين من جنس الزعرور هما *Crataegus monogyna* و *Crataegus azarolus var aronia* المجنية في الربيع والخريف. بالنسبة للعينات المجنية في فصل الخريف، أعطى مستخلص النوع *C. azarolus* الذي احتوى أعلى كمية من الفينولات (223 mg(GAE)/g) أعلى فعالية مضادة للأكسدة ( $IC_{50}=45$   $\mu\text{g/ml}$ )، وأعلى فعالية تثبيطية على أنزيم الألفا أميلاز ( $IC_{50}=103$   $\mu\text{g/ml}$ )، وعلى أنزيم الليباز ( $IC_{50}=80$   $\mu\text{g/ml}$ )، بينما أظهر مستخلص النوع *C. monogyna* الذي احتوى كمية من الفينولات (189 mg/g) أعلى فعالية تثبيطية على أنزيم الألفا غلوكوزيداز ( $IC_{50}=161$   $\mu\text{g/ml}$ ). أما العينات المجنية في فصل الربيع، فقد كان مستخلص النوع *C. azarolus* sp والذي احتوى كمية من الفينولات (180 mg/g) أكثر فعالية تثبيطية على أنزيم الألفا أميلاز ( $IC_{50}=119$   $\mu\text{g/ml}$ )، وعلى أنزيم الليباز ( $IC_{50}=116$   $\mu\text{g/ml}$ )، بينما أعطى مستخلص النوع *C. monogyna* sp والذي احتوى كمية من الفينولات (152 mg/g) فعالية مضادة للأكسدة أعلى ( $IC_{50}=71$   $\mu\text{g/ml}$ )، وفعالية أعلى على أنزيم الألفا غلوكوزيداز ( $IC_{50}=211$   $\mu\text{g/ml}$ ).

الكلمات المفتاحية: الزعرور *Crataegus*، كمية الفينولات الكلية، الفعالية المضادة للأكسدة، ألفا أميلاز، ألفا غلوكوزيداز، ليباز.

## Investigation of the bioactivity (antioxidant activity and activity on some digestive enzymes) of two species of *Crataegus*

### Abstract:

In this study, phenolic content, antioxidant activity, and inhibitory activity on the digestive enzymes ( $\alpha$ -amylase,  $\alpha$ -glucosidase, and lipase) were determined for the methanolic extracts of two species of the genus *Crataegus*, *monogyna* and *azarolus* var *aronia* harvested in spring and autumn. The extract of *C.azarolus* au with the highest phenolic content of (223 mg(GAE)/g) revealed highest antioxidant activity ( $IC_{50}=45 \mu\text{g/ml}$ ), and highest inhibitory activity against  $\alpha$ -amylase and lipase with an  $IC_{50}$  values of 103, 80  $\mu\text{g/ml}$  respectively. The extract of *C.monogyna* au with phenolic content of (189 mg/g) revealed highest inhibitory activity against  $\alpha$ -glucosidase with an  $IC_{50}$  values of 161  $\mu\text{g/ml}$ . The extract of *C.azarolus* sp with phenolic content of (180 mg/g) revealed higher inhibitory activity against  $\alpha$ -amylase and lipase with an  $IC_{50}$  values of 119, 116  $\mu\text{g/ml}$  respectively, compared to the extract of *C.monogyna* sp with phenolic content of (152 mg/g) which revealed higher antioxidant activity ( $IC_{50}=71 \mu\text{g/ml}$ ), and higher inhibitory activity against  $\alpha$ -glucosidase with an  $IC_{50}$  values of 211  $\mu\text{g/ml}$ .

Key words: *Crataegus*, hawthorn, Phenolic content, Antioxidant activity,  $\alpha$ -amylase,  $\alpha$ -glucosidase, lipase.

## 1- مقدمة Introduction:

مرض السكري من النمط الثاني هو اضطراب استقلابي لا متجانس يتجلى إما بخلل في إفراز الأنسولين، أو بحساسية الخلايا اتجاه الأنسولين. عوز الأنسولين الكلي أو الجزئي يؤدي إلى ارتفاع سكر الدم. يؤدي تأخر إفراز الأنسولين مباشرة بعد الوجبات إلى ارتفاع مفاجئ في مستوى سكر الدم، يستمر هذا الارتفاع في مستويات سكر الدم التالي للوجبات لمدة ساعتين ويتراوح بين (140-199) مغاد (قصور تحمل الجلوكوز) ثم يرتفع لأكثر من 200 مغاد في حالة وجود مرض السكري. [1] تحولت مؤخراً حالة مرض السكري من اعتباره اضطراب متوسط عند كبار السن إلى واحد من أهم أسباب المرض والموت، وذلك بسبب المضاعفات المزمنة له مثل الأمراض القلبية الوعائية، والأمراض العصبية، والأمراض الكلوية، وأمراض شبكية العين. هذه المضاعفات المزمنة لمرض السكري حولته إلى عبء اقتصادي على الاقتصاد وعلى الأفراد وذلك لغلاء العلاج. [2] يمكن استعمال مثبطات أنزيمات الألفا أميلاز والألفا غلوكوزيداز كصف جديد من الأدوية المضادة للسكري، تساعد هذه المثبطات على منع التفكيك السريع للسكريات المتعددة غير القابلة للامتصاص في الجهاز الهضمي، إلى سكريات بسيطة قابلة للامتصاص، تمكننا بذلك من التحكم بمستويات السكر الدموية [3] [4].

تعرف البدانة حالياً بأنها اضطراب مزمن في الاستقلاب، ينتج عن عدم الموازنة بين كمية الطعام المتناولة والطاقة المصروفة، وهي تزداد بسرعة مقلقة في دول العالم، بسبب تناول الوجبات السريعة والمصنعة وخفض النشاط البدني. وهي مرتبطة بعدد كبير من الأمراض المزمنة والإعاقات مثل التهاب المفاصل وآلام العمود الفقري، أمراض الكبد الدهنية، ارتفاع ضغط الدم، انقطاع النفس الانسدادي النومي، حصوات المرارة، السكري من النمط الثاني، سرطانات الجهاز الهضمي والأمراض القلبية. [5] [6] إن تثبيط امتصاص الدهون هو أحد الاستراتيجيات المتبعة لعلاج البدانة حيث يتم تقليل هضم وامتصاص العناصر الغذائية لتقليل الكمية المأخوذة من الطاقة، وبما أن الدهون تساهم بأكثر من البروتين أو السكريات في اكتساب السعرات الحرارية غير المرغوب فيها، لذلك

يمكن اعتبار تثبيط امتصاص الدهون عامل مهم في محاربة البدانة، حيث يمكن التركيز على تثبيط هضم وامتصاص الدهون وتطوير أدوية مضادة للبدانة من خلال تثبيط عمل أنزيم الليباز المسؤول عن هضم الشحوم. [6] [7] وقد أظهرت العديد من المستخلصات النباتية فعالية مثبتة للأنزيمات الهاضمة (الألفاأميلاز والألفاغلوكوزيداز والليباز) حيث أعطى المستخلص الميثانولي لأوراق نبات *Juniperus phoenicea* قيمة  $IC_{50}$   $\mu g/ml$  53.76 لتثبيط أنزيم الألفاأميلاز، وقيمة  $IC_{50}$   $\mu g/ml$  60.22 لتثبيط أنزيم الليباز. [8] وأعطى مستخلص أوراق نبات العليق *Rubus grandifolius* قيم  $IC_{50}$  لتثبيط أنزيم الألفاغلوكوزيداز تراوحت بين  $110 \pm 0.01$  و  $9.150 \pm 0.01$   $\mu g/ml$  وأعطى المستخلص الإيثانولي لنبات الحلبة *Trigonella foenum-graceum* قيمة  $IC_{50}$   $\mu g/ml$  244.15  $\pm$  1.80 لتثبيط أنزيم الليباز. [10] أما المستخلص الميثانولي لأوراق نبات الزعرور *Crataegus azarolus* فقد أعطى قيمة  $IC_{50}$   $\mu g/ml$  410 لتثبيط أنزيم الألفاأميلاز، وقيمة  $IC_{50}$   $\mu g/ml$  360 لتثبيط أنزيم الليباز. [11] وأعطى المستخلص الميثانولي لثمار نبات الزعرور *Crataegus pinnatifida* قيمة  $\mu g/ml$   $IC_{50}$  = 122.11  $\pm$  1.19 لتثبيط أنزيم الألفاغلوكوزيداز. [12]

الزعرور *Crataegus* هو نبات واسع الانتشار في نصف الكرة الشمالي (آسيا وأوروبا وأمريكا الشمالية)، تم استعماله كغذاء وفي الطب لمئات السنين في أوروبا والصين. [13] الاسم مشتق من الكلمة اليونانية Kratos والتي تعني صلابة الخشب. [14] استخدمت مستخلصات الأوراق والثمار لنبات الزعرور في الطب الشعبي العربي منذ القدم في علاج العديد من الأمراض منها الأمراض القلبية الوعائية، السرطان، السكري، والضعف الجنسي. وفي المكسيك تستعمل مستخلصات نبات الزعرور في علاج مرض السكري، وخاصة إذا استعمل في المراحل الأولى للمرض. [15] [16]

## 2- تصنيف نبات الزعرور *Crataegus*: Classification of *Crataegus*

جدول (1): تصنيف نبات الزعرور

Kingdom	Plantae-النباتية
Subkingdom	Tracheobionta-النباتات الوعائية
Superdivision	Spermatophyta-النباتات البذرية
Division	Magnoliophyta-النباتات الزهرية
Class	Magnoliopsida-ثنائيات الفلقة
Subclass	Rosidae-الوردانيات
Order	Rosales-الورديات
Family	Rosaceae-الوردية
Genus	<i>Crataegus</i> L-الزعرور

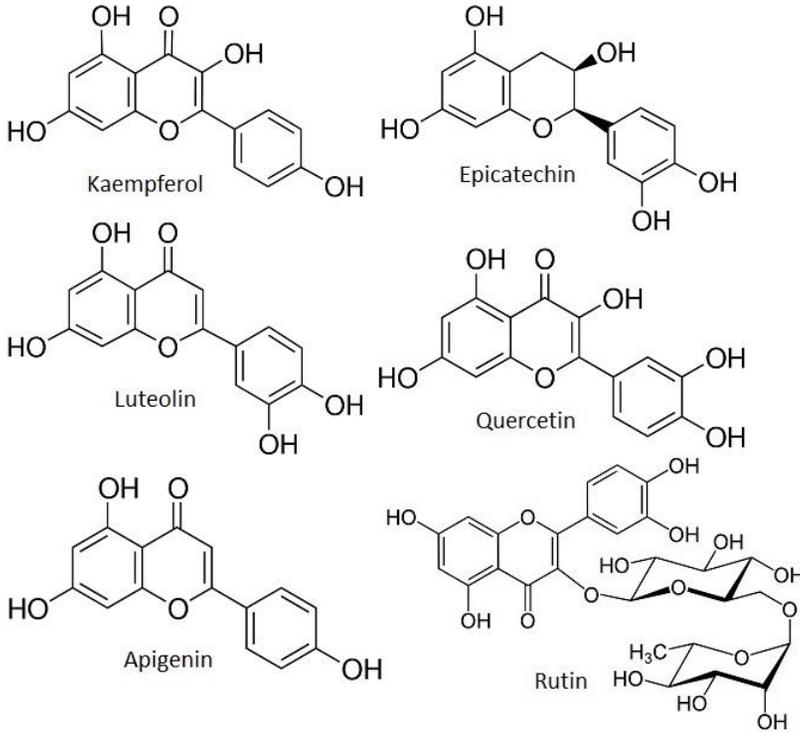
## 3- وصف النبات *Plant description*:

هو عبارة عن أشجار صغيرة أو شجيرات، متساقطة الأوراق، تملك أشواك بشكل عام، أوراقها بسيطة، متبادلة، مفصصة بثلاثة حتى سبعة فصوص، طول الأوراق حوالي 1.5-5 سم. الكأس 5 سبلات ملتحمة، التويج 5 بتلات حرة شبه مدورة، المأنث 1-3 كرابل، المبيض سفلي، ينتهي ب 1-3 أقلام. تنمو الأزهار في عناقيد من 5-15 زهرة مع ألوان تتدرج من الأبيض حتى الزهري والأحمر للزهرة حوالي 5-25 سداة. الثمار شبه كروية كاذبة، تعرف باسم توت الزعرور لونها أحمر أو أصفر أو أسود، وهي تملك محتوى أبيض لحمي يحتوي على 1-3 بذور حجرية. [14] [17]

## 4- التركيب الكيميائي *Chemical composition*:

(الفعالية المضادة للأكسدة والفعالية على بعض أنزيمات الهضم) لنوعين من تقصي الفعالية الحيوية  
نبات الزعرور

يحتوي نبات الزعرور على العديد من المركبات الفينولية تتضمن البروسيانيدين، والفلافونويدات، والأحماض الفينولية، والليغنانات، والسابونينات، والأمينات. وجد أن المحتوى الفينولي الرئيسي في أوراق نبات الزعرور هو الأحماض الفينولية وأهمها حمض الكلوروجينيك، وحمض الغاليك، وحمض الهيدروكسي بنزويك. والفلافونويدات وأهمها الكويرسيتين، والكامفيرول، والفانكسين، وسيكسانغولارتين، والهيريوزيد، والأيزوكويرسيتين، والروتين، والأيجنين، واللوتيولين. والأحماض ثلاثية التربين وأهمها حمض الأوليانوليك. [19] [18] [14] [13]



شكل(1): البنية الكيميائية لبعض المركبات الفعالة حيويًا الموجودة في نبات  
الزعرور [13]

## 5- هدف البحث Aim of the study:

إجراء دراسة لجنس الزعرور *Crataegus* الموجود في سوريا وتشمل:

- الكشف عن كمية الفينولات الكلية الموجودة في المستخلصات المحضرة من الأوراق في فصلي الربيع والخريف لأنواع النباتية.
- تقصي الفعالية المضادة للأكسدة للمستخلصات المحضرة من الأوراق في فصلي الربيع والخريف.
- دراسة فعالية المستخلصات المحضرة من الأوراق في فصلي الربيع والخريف لأنواع النباتية على الأنزيمات الهاضمة (الألفا أميلاز والألفا غلوكوزيداز والليباز) في الزجاج.

## 6- مواد وطرق البحث **Materials and Methods**:

- المواد **Materials**:

Santa Cruz شركة DPPH) 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl-  
فولين-سيوكالتو Folin-Ciocalteu شركة Sigma-Aldrich  
Titan biotech شركة BHT) Butylated hydroxytoluene-  
حمض الغاليك Gallic acid شركة Titan biotech  
ميثانول Methanol شركة Fluka chemika  
Merck شركة DMSO) Dimethyl sulfoxide-  
أورليستات Orlistat شركة Sigma-Aldrich  
أكاربوز Acarbose شركة Tokyo chemical industry  
أنزيم ألفا أميلاز  $\alpha$ -Amylase enzyme شركة Sigma-Aldrich  
أنزيم ألفا غلوكوزيداز  $\alpha$ -Glucosidase enzyme شركة Sigma-Aldrich  
أنزيم ليباز Lipase enzyme شركة Sigma-Aldrich  
دي نيترو ساليساليك أسيد Di nitro salicylic acid (DNS) شركة Sigma-  
Aldrich  
بارا-نيتروفينيل-ألفا-غلوكوبيرانوسيد P-nitrophenyl-a-glucopyranoside  
شركة Tokyo chemical industry (pNPG)

بارا-نتروفينيل أوكتانوات (pNPO) شركة Sigma-Aldrich

• الأجهزة Equipments:

- 1- مطحنة لتتعيم النباتات Moulinex.
- 2- براد لحفظ المستخلصات النباتية Kelvinator.
- 3- جهاز المطياف الضوئي uv/vis Spectrophotometer من نوع SP-3000 Plus OPTIMA TOKYO, JAPAN.
- 4- جهاز المبخر الدوار Rotary evaporator من نوع BuchiRotavapor R-205.

7- جمع العينات النباتية :Collection of Plant material

تم جمع أوراق نباتات جنس الزعرور *Crataegus* في فصل الربيع في شهر نيسان، وفي فصل الخريف في شهر تشرين الأول، من عدة مناطق في الصباح الباكر وهذه المناطق هي: ريف حمص، ريف طرطوس، ريف اللاذقية. حيث تم جمع عينات من نوعين من جنس الزعرور هي:

1- *Crataegus monogyna* (Cm)



شكل (2): ثمار وأزهار وأوراق وأشواك نبات *Crataegus monogyna*

2- *Crataegus azarolus* var. *aronia* (Caa)



شكل(3): ثمار وأزهار وأوراق وأشواك نبات *Crataegus azarolus var. aronia*

وقد تم تصنيف النوعين من قبل أ.د. عماد القاضي، كلية العلوم، جامعة دمشق.

### 7- الاستخلاص Extraction:

- تم تحضير مستخلصات ميتانولية من أوراق النباتات وفق الخطوات التالية:
- نُظفت العينات بغية التخلص من الشوائب العالقة، وجففت في مكان مظلم جيد التهوية، ثم تم طحنها ونخلها حتى تصبح مسحوق متجانس.
  - وُزن مقدار 50 غرام من مساحيق العينات الجافة.
  - نُقع بالميتانول 99% لمدة 72 ساعة مع التحريك. [20]
  - رُشحت المستخلصات وتم تركيز الراشح باستخدام المبخر الدوار عند درجة حرارة 40 درجة مئوية.
  - تم إعادة العملية ثلاث مرات. حيث حصلنا على 4 مستخلصات ميتانولية هي -مستخلصين من النوع Cm، المجني في فصل الربيع سمي Cm.sp، والمجني في فصل الخريف سمي Cm.au
  - مستخلصين من النوع Caa، المجني في فصل الربيع سمي Caa.sp، والمجني في فصل الخريف سمي Caa.au
- تم تحضير سلسلة تراكيز لكل مستخلص ( $400-200-100-50-25$ )  $\mu\text{g/ml}$  بعد جفاف العينات، باستخدام الميتانول كمحل لتقدير كمية الفينولات الكلية وتقدير الفعالية المضادة للأوكسدة وباستخدام 10% DMSO كمحل لتقدير الفعالية التثبيطية على الأنزيمات الهاضمة. [21]

## 8- تقدير كمية الفينولات الكلية Determination of total phenolic

### :Content

تشكل الفينولات أحد أهم نواتج الاستقلاب الثانوي في النبات، وهي مركبات تحوي حلقة عطرية أو أكثر يرتبط بها مجموعة هيدروكسيل واحدة أو أكثر. تنتشر بشكل واسع في المملكة النباتية، حيث تم التعرف على أكثر من ثمانية آلاف بنية فينولية تتراوح بين الجزيئات البسيطة مثل الأحماض الفينولية، وبين المتماثرات مثل التانينات. الفينولات النباتية تفيد في الحماية من الإشعاعات فوق البنفسجية وتأثير العوامل الممرضة كما تلعب دور في تلون النباتات. [22]

طريقة العمل: تم تقدير كمية الفينولات الكلية بالاعتماد على طريقة إرجاع كاشف فولين-سيوكالتو Folin-Ciocalteu (فوسفو موليبيدات وفوسفو تنغستات) إلى معقد أزرق اللون بوجود المركبات الفينولية. إجراء التفاعل على السلسلة المعيارية لحمض الغاليك:

- أخذ 0.5 مل من كل تركيز من تراكيز سلسلة حمض الغاليك المحضرة باستخدام

الميتانول كمحل  $(10,20,30,40,50) \mu\text{g/ml}$

- 2.5 مل من كاشف الفولين المدد 10 مرات.

- 2 مل من كربونات الصوديوم  $(75 \text{ g/l})$

- تركت الانابيب لمدة 30 دقيقة.

تشكل لون أزرق تمت قراءة شدة امتصاصه عند طول الموجة 765 نانومتر وهي طول موجة الامتصاص الأعظمي حيث حددت من خلال المسح الطيفي للمركب الملون الناتج باستخدام جهاز المطياف الضوئي.

- تم إعادة العملية لكل تركيز ثلاث مرات.

إجراء التفاعل على العينات:

أخذ 0.5 مل من المحلول الميتانولي لكل مستخلص من المستخلصات النباتية ذوات

التركيز  $400 \mu\text{g/ml}$  (حيث تم اختيار هذا التركيز بعد إجراء عدة اختبارات على عدة

تراكيز للعينات وكانت امتصاصيات العينات عند هذا التركيز ضمن المنحني البياني لسلسلة المعيارى حمض الغاليك) وأضيف لها ما يلي:

- 2.5 مل من كاشف الفولين المدد 10 مرات.

- 2 مل من كربونات الصوديوم (75 g/l)

- تركت الانابيب لمدة 30 دقيقة.

تكوّن لون أزرق تمت قراءته بطول موجة 765 نانومتر باستخدام جهاز المطياف الضوئي.

- تم إعادة العملية لكل عينة ثلاث مرات.

بعد معرفة النتائج تم رسم منحني بياني بين الامتصاصية والتركيز  $\mu\text{g/ml}$  لسلسلة المعيارى ثم عيّن تركيز الفينولات الكلية بالنسبة لحمض الغاليك لكل العينات. [23] [24] [25]

## 9- تقدير الفعالية المضادة للأكسدة Determination of Antioxidant

### :activity

ينتج عن استقلاب الأوكسجين في الجسم جزيئات غير مستقرة تدعى الجذور الحرة Free radicals، وتعرف على أنها جزيئات غير مستقرة وشديدة التفاعل لاحتوائها على الكترون مفرد في مدارها، كما أنها قادرة على التواجد بشكل مستقل. [26] إنّ التخریب الحاصل بسبب العدد الكبير من الجذور الحرة لمدّة طويلة يحدث بشكل غير عكوس، ويقود لحدوث أمراض عديدة. [27] تعتبر المركبات الفينولية والفلافونويدية، والتي توجد في العديد من الفواكه والخضروات والشايات، المركبات الرئيسية المسؤولة عن الفعالية المضادة للأكسدة. [28]

طريقة العمل: تم تقدير الفعالية المضادة للأكسدة باستعمال كاشف (DPPH).

- أخذ 2 مل من محلول DPPH ذو التركيز 0.02mM وأضيفت إلى 2 مل من كل تركيز من تراكيز السلسلة المختلفة ( $\mu\text{g/ml}$  400-200-100-50-25) المحضرة من المستخلصات باستخدام الميتانول كمحل ولكل العينات وللمعيارى (BHT) مضاد الأكسدة للمقارنة

- حرّك المحلول بلطف ومن ثم حضّن في الظلام وبحرارة الغرفة لمدة 30 دقيقة  
- تم قراءة تناقص الامتصاص بطول موجة 520 نانومتر مقابل الشاهد  
(DPPH + Methanol)  
- تم إعادة كل تفاعل ثلاث مرات.

- تم حساب النسبة المئوية المضادة للأكسدة اعتماداً على العلاقة الآتية

$$(DPPH)_{inhibition\%} = ((A_{Blank} - A_{Sample}) / A_{Blank}) * 100$$

حيث  $DPPH_{inhibition\%}$ : النسبة المئوية للجذر الحر DPPH التي تم تثبيطها

$A_{Blank}$ : شدة امتصاص الشاهد

$A_{Sample}$ : شدة امتصاص العينة

تم رسم منحنيات بيانية بين التركيز ( $\mu g/ml$ ) و ( $DPPH_{inhibition\%}$ ) لجميع العينات باستخدام برنامج Excel 2016، ومنها تم حساب قيم التنشيط النصفية  $IC_{50}$  لمعرفة تركيز المستخلص القادر على تثبيط 50% من جذر DPPH. [29] [30]

## 10- تقدير الفعالية التثبيطية على أنزيم الألفا أميلاز :alpha-amylase inhibitory activity

أنزيم الألفا أميلاز  $\alpha$ -1,4-glucan-4-glucanohydrolases هو أحد المركبات الرئيسية التي يفرزها البنكرياس والغدد اللعابية، يلعب دوراً هاماً في هضم النشاء والجليكوجين. يمكن أن يتواجد لدى الأحياء الدقيقة والنباتات والكائنات العليا. [31] يقوم أنزيم الألفا أميلاز بتحطيم الروابط الغليكوزيدية (1-4)  $\alpha$  أما الروابط الفرعية (1-6)  $\alpha$  فلا يستطيع تحطيمها وهذا يتطلب أنواعاً أخرى من الأنزيمات. [32] [33]

طريقة العمل: يحضن 0.5 مل من كل من المستخلص والأكاربوز ضمن التراكيز المختلفة المحضرة ( $\mu g/ml$ ) (400-200-100-50-25) باستخدام 10% DMSO كمحل، مع 0.5 مل مع أنزيم الألفا أميلاز بتركيز 0.5 ملغم/مل في محلول موقى فوسفاتي (0.02M)، pH=6.9 لمدة 10 دقائق في حمام مائي، وبدرجة حرارة 25 درجة مئوية. بعدها يضاف 0.5 مل من محلول النشاء بتركيز 1%، ويستمر الحضن بعدها

لمدة 10 دقائق أخرى. بعد الحضان يتم إنهاء التفاعل بإضافة 1 مل من الركازة -3,5 Dinitrosalicylic acid (DNS) بتركيز 10 ملغم/مل إلى وسط التفاعل وهي العامل اللوني، بعدها تحضن الأنابيب في الماء الغالي لمدة 5 دقائق ثم تبرد إلى درجة حرارة الغرفة. يمدد مزيج التفاعل بإضافة 5 مل ماء مقطر. ثم تقاس امتصاصية مركب 3-amino,5-nitrosalicylic acid المتحرر من التفاعل بمقياس الطيف الضوئي spectrophotometer عند طول موجة 540 نانومتر. تم تحضير الناصع من جميع الكواشف الداخلة في التفاعل الكلي ما عدا الأنزيم استبدل بالمحلول الموقى، واستخدم الأكاربوز (مثبط معروف لأنزيم الألفا أميلاز) كشاهد إيجابي. [29] تم إعادة كل تفاعل ثلاث مرات وحساب النسبة المئوية للتثبيط لكل من المستخلصات والأكاربوز من العلاقة التالية: النسبة المئوية للتثبيط:

$$(I_{\text{amylase}\%}) = 100 - ((A_{\text{sample}} - A_{\text{sampleB}}) / (A_{\text{control}} - A_{\text{controlB}})) \times 100$$

$A_{\text{sample}}$ : شدة امتصاص العينة

$A_{\text{sampleB}}$ : شدة امتصاص الناصع للعينة

$A_{\text{control}}$ : شدة امتصاص الشاهد السلبي

$A_{\text{controlB}}$ : شدة امتصاص الناصع للشاهد السلبي

تم رسم منحنيات بيانية بين التركيز ( $\mu\text{g/ml}$ ) و ( $I_{\text{amylase}\%}$ ) لجميع العينات باستخدام برنامج Excel 2016، ومنها تم حساب قيم التثبيط النصفية  $IC_{50}$  لمعرفة تركيز المستخلص القادر على تثبيط 50% من أنزيم الألفا أميلاز. [34][4] [35] [36]

## 11- تقدير الفعالية التثبيطية على أنزيم الألفا غلوكوزيداز Determination of $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity

يتواجد أنزيم الألفا غلوكوزيداز في بطانة الأمعاء الدقيقة، حيث يقوم بحلمهة قليلات السكريات ليحولها إلى غلوكوز وسكريات بسيطة أخرى تكون قابلة للامتصاص من قبل الأمعاء. يقوم بتفكيك الرابطة ألفا-غلوكوبيرانوسيد  $\alpha$ -glucopyranoside بشكل خاص، يُنتج عن الحلمهة ألفا-دي-غلوكوز  $\alpha$ -D-glucose من الجهة غير المرجعة

للسكر. [37] [38] [39] تستعمل الوحدة الأنزيمية للتعبير عن فعالية الأنزيم وهي كمية الأنزيم القادرة على تفكيك (M)  $10^{-6}$  (1  $\mu$ M) من الركازة في دقيقة واحدة. [40] طريقة العمل: يحضن 400 ميكرو لتر من كل من المستخلص والأكاربوز ضمن التراكيز المختلفة المحضرة (25-50-100-200-400)  $\mu$ g/ml باستخدام 10% DMSO كمحل، مع 200 ميكرو لتر من أنزيم الألفاغلوكوزيداز بتركيز 1 وحدة/أمل في محلول موقى فوسفاتي (0.05M)، pH=6.8 لمدة 5 دقائق في حمام مائي بدرجة حرارة 30 درجة مئوية ضمن وسط pH=6.8 حيث تم إضافة 1 مل من محلول موقى فوسفاتي (0.05M)، pH=6.8. بعدها يضاف 400 ميكرو لتر من الركازة -paranitrophenyl-  $\alpha$ -glucopyranoside (pNPG) بتركيز 0.002M إلى وسط التفاعل ويعاد إلى الحمام المائي وينتظر لمدة 30 دقيقة، ثم يتم إيقاف التفاعل بإضافة 1 مل من كربونات الصوديوم بتركيز 0.2M، ثم تقاس امتصاصية مركب (p-nitrophenol) المتحرر من التفاعل بمقياس الطيف الضوئي spectrophotometer عند طول موجة 410 نانومتر. تم تحضير الناصع من جميع الكواشف الداخلة في التفاعل الكلي ما عدا الأنزيم استبدل بالمحلول الموقى، واستخدم الأكاربوز (مثبط معروف لأنزيم الألفاغلوكوزيداز) كشاهد إيجابي. [41] تم إعادة كل تفاعل ثلاث مرات وحساب النسبة المئوية للتنشيط لكل من المستخلصات والأكاربوز من العلاقة التالية النسبة المئوية للتنشيط:

$$(I_{\text{Glucosidase}}\%) = 100 - ((A_{\text{sample}} - A_{\text{sampleB}}) / (A_{\text{control}} - A_{\text{controlB}})) \times 100$$

$A_{\text{sample}}$ : شدة امتصاص العينة

$A_{\text{sampleB}}$ : شدة امتصاص الناصع للعينة

$A_{\text{control}}$ : شدة امتصاص الشاهد السلبي

$A_{\text{controlB}}$ : شدة امتصاص الناصع للشاهد السلبي

تم رسم منحنيات بيانية بين التركيز ( $\mu$ g/ml) و ( $I_{\text{Glucosidase}}\%$ ) لجميع العينات باستخدام برنامج Excel 2016، ومنها تم حساب قيم التنشيط النصفى  $IC_{50}$  لمعرفة تركيز المستخلص القادر على تثبيط 50% من أنزيم الألفاغلوكوزيداز. [1] [38] [42]

## 12- تقدير الفعالية التثبيطية على أنزيم الليباز Determination of lipase inhibitory activity:

الليباز هو الأنزيم الرئيسي الذي يقوم بهضم الدسم حيث يقوم بإزالة الأحماض الشحمية من المواقع  $\alpha$  و  $\alpha'$  في الشحوم الثلاثية triglyceride ليتشكل مركب شحمي هو  $\beta$ -أحادي الغليسريد وحموض دسمة طويلة السلسلة مشبعة وغير مشبعة. [5]

طريقة العمل: يحضن 0.5 مل من كل من المستخلصات والأورليستات ضمن التراكيز المختلفة المحضرة (25-50-100-200-400)  $\mu\text{g/ml}$  باستخدام 10% DMSO كمحل، مع 0.5 مل من أنزيم ليباز البنكرياس بتركيز 1 مغامل في محلول موقى فوسفاتي (0.1M)، pH=6.0 لمدة ساعة في حمام مائي بدرجة حرارة 30 درجة مئوية، ضمن وسط محلول موقى فوسفاتي (0.1 mM, pH 7.2, 0.1% Tween ) ميكرو لتر من الركازة p-nitrophenyl octanoate (pNPO) بتركيز 0.01M في DMSO إلى وسط التفاعل، و ينتظر لمدة 5 دقائق، ثم تقاس فعالية الأنزيم بقياس امتصاصية مركب بارانتروفينول (p-nitrophenol) ذو اللون الأصفر المتحرر من التفاعل ببواسطة مقياس الطيف الضوئي spectrophotometer عند طول موجة 410 نانومتر. تم تحضير الناصع من جميع الكواشف الداخلة في التفاعل الكلي ما عدا الأنزيم استبدل بالمحلول الموقى، واستخدم الأورليستات (مثبط معروف لأنزيم الليباز) كشاهد إيجابي.

تم إعادة كل تفاعل ثلاث مرات وحساب النسبة المئوية للتثبيط لكل من المستخلصات والأورليستات من العلاقة التالية:  
النسبة المئوية للتثبيط:

$$(I_{\text{Lipase}\%}) = 100 - ((A_{\text{sample}} - A_{\text{sampleB}}) / (A_{\text{control}} - A_{\text{controlB}}) \times 100)$$

$A_{\text{sample}}$ : شدة امتصاص العينة

$A_{\text{sampleB}}$ : شدة امتصاص الناصع للعينة

$A_{\text{control}}$ : شدة امتصاص الشاهد السلبي

$A_{control}$ : شدة امتصاص الناصع للشاهد السلبي

تم رسم منحنيات بيانية بين التركيز ( $\mu\text{g/ml}$ ) و ( $I_{Lipase}\%$ ) لجميع العينات باستخدام برنامج Excel 2016، ومنها تم حساب قيم التثبيط النصفية  $IC_{50}$  لمعرفة تركيز المستخلص القادر على تثبيط 50% من أنزيم الليباز. [5] [43] [44]

### 13- التحليل الإحصائي Statistical analysis:

تم حساب المتوسط والانحراف المعياري للنتائج باستخدام برنامج Excel 2016. وتم إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS-19 لتحليل التباين ولمعرفة أقل فرق معنوي عند مستوى احتمالية  $P \geq$  ولمعرفة الفروقات المعنوية بين مستويات المعاملات المختلفة ولتبيان وجود علاقة بين كمية الفينولات الكلية مع قيم  $IC_{50}$  الفعالية المضادة للأكسدة وقيم  $IC_{50}$  لتثبيط أنزيمات الألفا أميلاز والألفا غلوكوزيداز والليباز.

### 14- النتائج والمناقشة Results and discussion:

#### 1- تحضير المستخلصات:

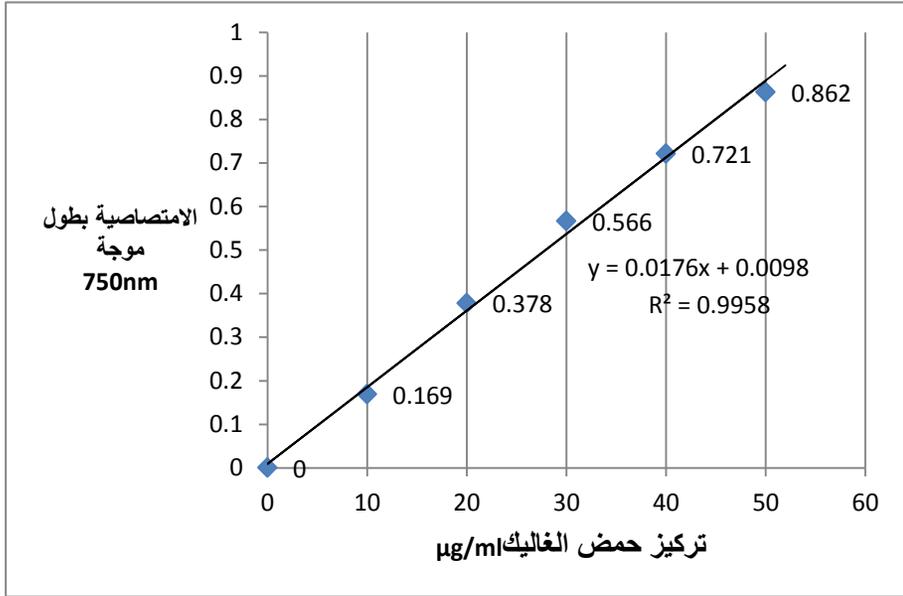
تراوحت النسب المئوية لوزن المستخلصات الميثانولية بعد التجفيف من 3.8 إلى 6.6%.

جدول (2): متوسط النسب المئوية لوزن المستخلصات الميثانولية بعد التجفيف

العينة	Cm.au	Cm.sp	Caa.au	Caa.sp
متوسط النسب المئوية لمردود الاستخلاص %	4.8±0.21	3.8±0.15	6.6±0.32	5.4±0.18

#### 2- تقدير كمية الفينولات الكلية:

تم رسم منحنى بياني بين الامتصاصية والتركيز  $\mu\text{g/ml}$  لسلسلة المعيارى حمض الغاليك



شكل(4): رسم بياني بين الامتصاصية والتركيز  $\mu\text{g/ml}$  لسلسلة المعيارى (حمض الغاليك)

ثم تم إيجاد كمية الفينولات في العينات مقدرة بالمليغرامات المكافئة لحمض الغاليك في كل 1 غرام من المستخلص الجاف بالمقارنة مع المنحنى المعيارى لحمض الغاليك. احتوى مستخلص النوع Caa.au أعلى قيمة من كمية الفينولات  $223 \pm 0.8 \text{ mg/g}$ ، بينما احتوى مستخلص النوع Cm.sp أقل كمية منها  $152 \pm 0.3 \text{ mg/g}$ . تتقارب هذه النتائج مع دراسة على مستخلص للنوع *Crataegus monogyna* عند استعمال الإيثانول كمحل حيث كانت كمية الفينولات  $188.21 \text{ mg/g}$  وذلك قد يعود لاستخدام محل كحولي في الاستخلاص كما في دراستنا. [45] وبالمقارنة مع دراسة على مستخلص ميتانولي للنوع *Crataegus azarolus var. aronia* وجد أن كمية الفينولات كانت  $37.76 \text{ mg/g}$  وقد يعود هذا الاختلاف مع دراستنا إلى اختلاف المنطقة الجغرافية والمناخ حيث أن النبات موجود في إيران على ارتفاع 1607م، مما يؤدي إلى اختلاف المحتوى الكيميائي للنبات. [46]

جدول(3): متوسط التراكيز المكافئة من حمض الغاليك للمستخلصات الميتانولية للعينات

(الفعالية المضادة للأوكسدة والفعالية على بعض أنزيمات الهضم) لنوعين من تقصي الفعالية الحيوية  
نبات الزعرور

العينات بتركيز 400 µg/ml	Cm.au	Cm.sp	Caa.au	Caa.sp
كمية الفينولات الكلية مغاغ مكافئ من حمض الغاليك	189±0.4	152±0.3	223±0.8	180±0.4

3- تقدير الفعالية المضادة للأوكسدة:

أعطى مستخلص Caa.au أعلى فعالية مضادة للأوكسدة  $IC_{50}=45\pm1.3$  µg/ml، وأعطى مستخلص Caa.sp أقل فعالية  $IC_{50}=82\pm1.9$  µg/ml، بينما أعطى الشاهد BHT  $IC_{50}=17\pm0.2$  µg/ml. وتتقارب هذه النتائج مع دراسة على مستخلصات مائية وميتانولية وإيتانولية لأوراق النوع *Crataegus azarolus* حيث وجد أن قيم  $IC_{50}$  الفعالية المضادة للأوكسدة كانت  $50\pm5.207$ ،  $55\pm2.886$ ،  $60\pm2.28$  بالترتيب. [47] وفي دراسة أخرى على مستخلصات للنوع *Crataegus monogyna* باستعمال محلات الكلوروفورم والإيتانول وخلات الإيثيل كانت قيم  $IC_{50}$  الفعالية المضادة للأوكسدة  $197.85\pm0.19$ ،  $33.19\pm0.16$ ،  $5.53\pm0.08$  µg/ml بالترتيب، حيث نلاحظ تقارب نتائج دراستنا باستعمال الميتانول كمحل للاستخلاص مع نتيجة هذه الدراسة عند استعمال الإيتانول كونهما محلين كحوليين متشابهين، واختلافها عند استعمال الكلوروفورم وخلات الإيثيل نتيجة لاختلاف تراكيز المركبات المستخلصة تبعاً لاختلاف قطبية وطبيعة المحل المستخدم مما يؤثر على الفعالية الحيوية. [45]

جدول(4): النسب المئوية للفعالية المضادة للأوكسدة باستخدام DPPH لسلسلة التراكيز

للعينات والشاهد BHT وقيم التثبيط النصفى  $IC_{50}$

سلسلة التراكيز لكل عينة µg/ml	النسب المئوية للفعالية المضادة للأوكسدة للعينات والشاهد BHT				
	Cm.au	Cm.sp	Caa.au	Caa.sp	BHT

25	44±0.17	43±0.17	45±0.19	42±0.14	46±0.16
50	48±0.22	47±0.28	50±0.17	47±0.18	53±0.25
100	55±0.19	54±0.27	57±0.19	52±0.25	62±0.24
200	68±0.30	66±0.36	71±0.42	65±0.22	77±0.48
400	79±0.59	77±0.46	85±0.67	77±0.52	90±0.64
قيم التثبيط النصفي IC <sub>50</sub>	58±1.6	71±1.8	45±1.3	82±1.9	17±0.3

#### 4- تقدير الفعالية التثبيطية على أنزيم الألفا أميلاز:

تراوحت قيم IC<sub>50</sub> للعينات بين (103±1.7 و 148±2.3) µg/ml، وتم تعيين الفعالية المثبطة لأنزيم الألفا أميلاز لكل المستخلصات ومقارنتها مع الشاهد الأكاربوز. كانت أعلى فعالية تثبيط لمستخلص Caa.au، أما أقل فعالية تثبيط فقد كانت لمستخلص Cm.sp، بينما أعطى الشاهد Acarbose IC<sub>50</sub>=61±0.3 µg/ml، وبالمقارنة مع كمية الفينولات الكلية للمستخلصات وجد أن المستخلص التي احتوى كمية أعلى من الفينولات هو الذي أعطى فعالية مثبطة أعلى لأنزيم الألفا أميلاز بمعامل ارتباط قوي ومستوى دلالة sig 0.04. وبالمقارنة مع دراسة على مستخلص ميتانولي للنوع *Crataegus oxyacantha* وجد أن قيمة IC<sub>50</sub> كانت حوالي 62 µg/ml وقد يعود هذا الاختلاف إلى اختلاف النوع النباتي والمنطقة الجغرافية مما يؤدي إلى اختلاف في التركيب الكيميائي للنبات. [48] وفي دراسة أخرى أجريت على مستخلص مائي للنوع *Crataegus azarolus var aronia* وجد أن قيم IC<sub>50</sub> تراوحت بين µg/ml (1810-3010) وقد يعود هذا الاختلاف عن نتائج دراستنا إلى استعمال الماء كمحل للاستخلاص وهذا يؤدي إلى استخلاص المكونات عالية القطبية بشكل أساسي. [49] وبالمقارنة بين المركبات المثبطة لأنزيم الألفا أميلاز في الدراسات المرجعية والمركبات الموجودة في نبات الزعرور، تم تحديد بعض المركبات التي قد يعزى التأثير المثبط لها

(الفعالية المضادة للأكسدة والفعالية على بعض أنزيمات الهضم) لنوعين من تقصي الفعالية الحيوية نبات الزعرور

وهي: الكويرسيتين، والكامفيرول، والروتين، واللوتيلولين، وحمض الكلوروجينيك، وحمض الأوليانوليك. [31]

جدول(5): النسب المئوية للفعالية التثبيطية على أنزيم الألفا أميلاز لسلسلة التراكيز للعينات والشاهد Acarbose وقيم التثبيط النصفى  $IC_{50}$

سلسلة التراكيز لكل عينة $\mu\text{g/ml}$	النسب المئوية للفعالية التثبيطية على أنزيم الألفا أميلاز للعينات والشاهد Acarbose				
	Cm.au	Cm.sp	Caa.au	Caa.sp	Acarbose
25	35±0.28	34±0.33	36±0.39	35±0.36	41±0.37
50	44±0.26	41±0.38	46±0.41	45±0.47	48±0.43
100	52±0.56	49±0.47	53±0.52	52±0.37	62±0.44
200	60±0.63	57±0.51	63±0.56	60±0.66	78±0.59
400	75±0.49	72±0.71	80±0.68	76±0.61	91±0.74
قيم التثبيط النصفى $IC_{50}$	125±1.4	148±2.3	103±1.7	119±1.8	61±0.3

5- تقدير الفعالية التثبيطية على أنزيم الألفا غلوكوزيداز:

تراوحت قيم  $IC_{50}$  للعينات بين  $\mu\text{g/ml}$  (161±1.6 و 275±1.9). وقد تم تعيين الفعالية المثبطة لأنزيم الألفا غلوكوزيداز لكل المستخلصات ومقارنتها مع الشاهد الأكاربوز. كانت أعلى فعالية تثبيط لمستخلص Cm.au، أما أقل فعالية تثبيط فقد كانت لمستخلص Caa.sp، بينما أعطى الشاهد Acarbose  $IC_{50}=79\pm0.3 \mu\text{g/ml}$ . تقاربت نتائج دراستنا مع دراسة أجريت على مستخلص ميتانولي للنوع *Crataegus pinnatifida* حيث وجد أن قيمة  $IC_{50}$  كانت  $122 \mu\text{g/ml}$  [12]. وبالمقارنة مع دراسة

أجريت على مستخلص ميتانولي للنوع *Crataegus oxyacantha* وجد أن قيمة  $IC_{50}$  كانت  $1.5 \pm 0.5 \mu g/ml$  وقد يعود هذا الاختلاف عن دراستنا إلى اختلاف في التركيب الكيميائي للنبات بسبب اختلاف النوع النباتي والمنطقة الجغرافية. [48] وبالمقارنة بين المركبات المثبطة لأنزيم الألفاغلوكوزيداز في الدراسات المرجعية والمركبات الموجودة في نبات الزعرور، تم تحديد بعض المركبات التي قد يعزى التأثير المثبط لها وهي: الكويرسيتين، والإيزوكويرسيتين، واللوتينولين. [50]

جدول (6): النسب المئوية للفعالية التثبيطية على أنزيم الألفاغلوكوزيداز لسلسلة التراكيز

للعينات والشاهد Acarbose وقيم التثبيط النصفى  $IC_{50}$

سلسلة التراكيز لكل عينة $\mu g/ml$	النسب المئوية للفعالية التثبيطية على أنزيم الألفاغلوكوزيداز للعينات والشاهد Acarbose				
	Cm.au	Cm.sp	Caa.au	Caa.sp	Acarbose
25	$30 \pm 0.28$	$24 \pm 0.22$	$26 \pm 0.17$	$18 \pm 0.18$	$39 \pm 0.25$
50	$35 \pm 0.32$	$27 \pm 0.27$	$30 \pm 0.35$	$21 \pm 0.26$	$46 \pm 0.31$
100	$44 \pm 0.48$	$37 \pm 0.39$	$38 \pm 0.44$	$30 \pm 0.34$	$53 \pm 0.45$
200	$57 \pm 0.53$	$52 \pm 0.43$	$54 \pm 0.57$	$41 \pm 0.50$	$73 \pm 0.59$
400	$80 \pm 0.63$	$73 \pm 0.67$	$76 \pm 0.62$	$65 \pm 0.54$	$89 \pm 0.68$
قيم التثبيط النصفى $IC_{50}$	$161 \pm 1.6$	$211 \pm 2.3$	$193 \pm 1.7$	$275 \pm 1.9$	$79 \pm 0.3$

6- تقدير الفعالية التثبيطية على أنزيم الليباز:

تراوحت قيم  $IC_{50}$  للعينات بين  $80 \pm 1.4$  و  $132 \pm 2.1$   $\mu g/ml$ . وقد تم تعيين الفعالية المثبطة لأنزيم الليباز لكل المستخلصات ومقارنتها مع الشاهد الأورليستات. كانت أعلى

فعالية تثبيط لمستخلص Caa.au ، أما أقل فعالية تثبيط فقد كانت لمستخلص Cm.sp ، بينما أعطى الشاهد Orlistat  $IC_{50}=14\pm0.2 \mu\text{g/ml}$  ، وبالمقارنة مع كمية الفينولات الكلية للمستخلصات وجد أن المستخلصات التي احتوت كمية أعلى من الفينولات هي التي أعطت فعالية مثبطة أعلى لأنزيم الليباز بمعامل ارتباط قوي ومستوى دلالة 0.04 sig. وبالمقارنة مع دراسة أجريت على مستخلص مائي للنوع *Crataegus aronia* وجد أن قيمة  $IC_{50}$  كانت حوالي  $225 \mu\text{g/ml}$  وقد يعود هذا الاختلاف إلى استعمال الماء كمحل للاستخلاص وهذا يؤدي غالباً إلى استخلاص المكونات عالية القطبية. [51] وفي دراسة أخرى أجريت على مستخلص إيتانولي للنوع *C.azarolus var.eu azarolus* وجد أن قيمة  $IC_{50}$  كانت حوالي  $252 \mu\text{g/ml}$  وقد يعود هذا الاختلاف إلى اختلاف النوع النباتي والمنطقة الجغرافية مما يؤدي إلى اختلاف في التركيب الكيميائي للنبات. [52] وبالمقارنة بين المركبات المثبطة لأنزيم الليباز في الدراسات المرجعية والمركبات الموجودة في نبات الزعرور، تم تحديد بعض المركبات التي قد يعزى التأثير المثبط لها وهي: الكويرسيتين والروتين وحمض الكلوروجينيك. [53]

جدول (7): النسب المئوية للفعالية التثبيطية على أنزيم الليباز لسلسلة التراكيز للعينات

والشاهد Orlistat وقيم التثبيط النصفية  $IC_{50}$

سلسلة التراكيز لكل عينة $\mu\text{g/ml}$	النسب المئوية للفعالية التثبيطية على أنزيم الليباز للعينات والشاهد Orlistat				
	Cm.au	Cm.sp	Caa.au	Caa.sp	Orlistate
25	$38\pm0.30$	$35\pm0.27$	$39\pm0.32$	$37\pm0.37$	$43\pm0.38$
50	$46\pm0.35$	$42\pm0.38$	$47\pm0.43$	$44\pm0.40$	$56\pm0.45$
100	$52\pm0.48$	$49\pm0.53$	$54\pm0.58$	$50\pm0.45$	$64\pm0.53$
200	$67\pm0.59$	$61\pm0.63$	$69\pm0.59$	$62\pm0.68$	$79\pm0.71$
400	$79\pm0.74$	$74\pm0.69$	$80\pm0.77$	$75\pm0.65$	$92\pm0.78$
قيم التثبيط	$93\pm1.5$	$132\pm2.1$	$80\pm1.4$	$116\pm1.8$	$14\pm0.2$

النصفي IC <sub>50</sub>					
----------------------------	--	--	--	--	--

## 7- التحليل الإحصائي:

تبيّن بعد إجراء الدراسة الإحصائية وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين زيادة كمية الفينولات الكلية وزيادة الفعالية التثبيطية على أنزيمي الألفأميلاز والليباز.

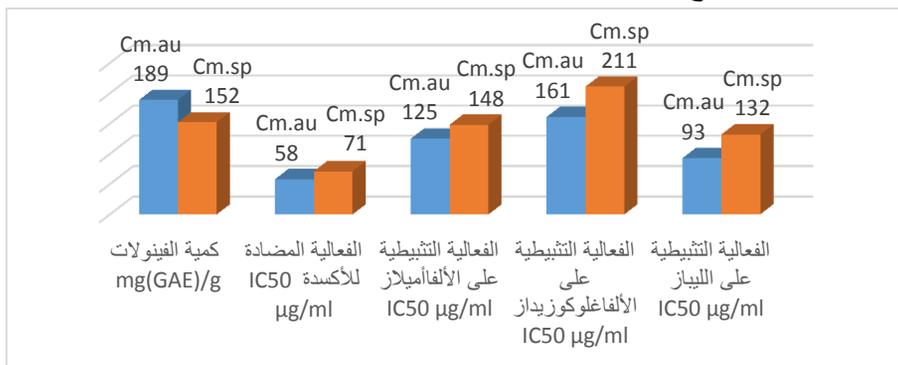
جدول(8): دراسة إحصائية للعلاقة بين كمية الفينولات الكلية في المستخلصات مع الفعالية المضادة للأكسدة والفعالية التثبيطية على أنزيمات الألفأميلاز والألفاغلوكوزيداز والليباز

الفعالية التثبيطية على الليباز	الفعالية التثبيطية على الألفاغلوكوزيداز	الفعالية التثبيطية على الألفأميلاز	الفعالية المضادة للأكسدة	البعد	كمية الفينولات
0.04	0.7	0.04	0.24	مستوى الدلالة sig	
دال (يوجد ارتباط) عند مستوى 0.05	غير دال (لا يوجد ارتباط)	دال (يوجد ارتباط) عند مستوى 0.05	غير دال (لا يوجد ارتباط)	القرار	
0.95		0.95		معامل الارتباط pearson	
قوي		قوي		نوعه	

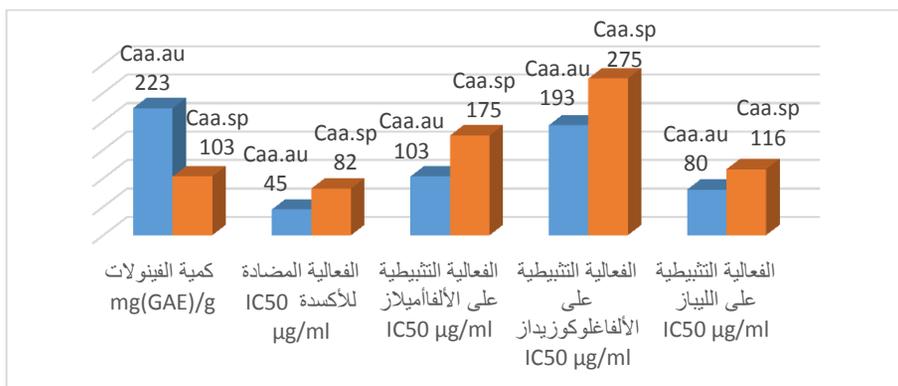
وقد تمت المقارنة بين مستخلصات كل نوع باختلاف وقت الجني بين فصلي الربيع والخريف، حيث لوحظ أن المستخلصات التي جنت في فصل الخريف احتوت كمية أعلى من الفينولات وكان لها فعالية مضادة للأكسدة وفعالية تثبيطية أعلى من

(الفعالية المضادة للأكسدة والفعالية على بعض أنزيمات الهضم) لتوعين من تقصي الفعالية الحيوية نبات الزعرور

المستخلصات التي جنت في فصل الربيع، وذلك قد يعود إلى اختلاف المحتوى الكيميائي ونوع وتركيز المركبات المسؤولة عن الفعالية باختلاف فصل جني النبات، وقد جاء ذلك موافقاً للدراسات التي بينت أن المحتوى الفينولي في النبات يزداد في الصيف والخريف مقارنة بالربيع. [54] [55] [56]



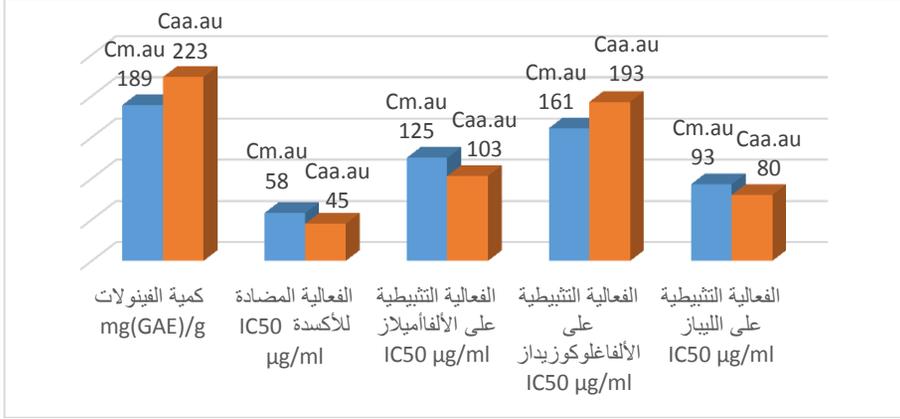
شكل (5): مقارنة متوسط كمية الفينولات الكلية مع متوسط قيم IC<sub>50</sub> الفعالية المضادة للأكسدة ومتوسط قيم IC<sub>50</sub> لتثبيط أنزيمات الألفا أميلاز والألفا غلوكوزيداز والليباز للمستخلصين Cm.au و Cm.sp



شكل (6): مقارنة متوسط كمية الفينولات الكلية مع متوسط قيم IC<sub>50</sub> الفعالية المضادة للأكسدة ومتوسط قيم IC<sub>50</sub> لتثبيط أنزيمات الألفا أميلاز والألفا غلوكوزيداز والليباز للمستخلصين Caa.au و Caa.sp

وتمت المقارنة بين مستخلصي النوعين المجننين في فصل الخريف حيث لوحظ أن مستخلص النوع Caa.au احتوى كمية من الفينولات أعلى، وأعطى فعالية مضادة

للأكسدة وفعالية تثبيطية على أنزيمي الألفاأميلاز والليباز أعلى، أما بالنسبة لأنزيم الألفاغلوكوزيداز فقد كان مستخلص النوع Cm.au ذو فعالية تثبيطية أعلى، وذلك قد يعود إلى اختلاف نوع المركبات المسؤولة عن الفعالية بين النوعين واختلاف تراكيدها. [46]



شكل (7): مقارنة متوسط كمية الفينولات الكلية مع متوسط قيم IC<sub>50</sub> الفعالية المضادة للأوكسدة ومتوسط قيم IC<sub>50</sub> لتثبيط أنزيمات الألفاأميلاز والألفاغلوكوزيداز والليباز للمستخلصين Cm.au و Caa.au

## 15- الاستنتاجات والتوصيات **Conclusions and recommendations:**

- 1- أظهرت نتائج الدراسة أن النسب المئوية لوزن المستخلصات الميثانولية للعينات بعد التجفيف تراوحت من 3.8 إلى 6.6 %.
- 2- احتوى مستخلص النوع Caa.au أعلى كمية من الفينولات الكلية مقارنة ببقية المستخلصات.
- 3- أعطى مستخلص النوع Caa.au أعلى فعالية مضادة للأوكسدة.
- 4- أظهر مستخلص النوع Caa.au والذي احتوى أعلى كمية من الفينولات الكلية أعلى فعالية تثبيطية على أنزيم الألفاأميلاز.
- 5- أعطى مستخلص النوع Cm.au أعلى فعالية تثبيطية على أنزيم الألفاغلوكوزيداز.
- 6- كان مستخلص النوع Caa.au والذي احتوى أعلى كمية من الفينولات الكلية الأكثر فعالية تثبيطية على أنزيم الليباز.

7- تبين وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين كمية الفينولات الكلية والفعالية التثبيطية على أنزيمي الألفأميلاز والليباز، حيث تؤدي زيادة كمية الفينولات الكلية إلى زيادة الفعالية التثبيطية على كل من الأنزيمين. وقد كانت كمية الفينولات الكلية أكبر، والفعالية المضادة للأكسدة أعلى، والفعالية التثبيطية على الأنزيمات الهاضمة الألفأميلاز والألفاغلوكوزيداز والليباز أعلى، للعينات المجنية في فصل الخريف مقارنة مع تلك المجنية في فصل الربيع لنفس النوع النباتي. واحتوى النوع Caa كمية أكبر من الفينولات مقارنة بالنوع Cm وكذلك أعطى فعالية مضادة للأكسدة أعلى، وفعالية تثبيطية على الأنزيمات الهاضمة الألفأميلاز والليباز أعلى، بينما أعطى النوع Cm فعالية تثبيطية أعلى على أنزيم الألفاغلوكوزيداز.

#### ➤ التوصيات:

- 1- إجراء دراسة كيميائية ومجهرية على نبات الزعرور الموجود في سورية بمختلف أجزائه النباتية ودراسة تأثيراته العلاجية المختلفة وتوثيقها.
- 2- استخدام مُحَلَّات وطرق أخرى في استخلاص الفينولات ومقارنة الوزن بعد التجفيف والفعالية المضادة للأكسدة والفعالية التثبيطية على الأنزيمات الهاضمة الألفأميلاز والألفاغلوكوزيداز والليباز مع النتائج في الدراسة الحالية للوصول للطريقة المثلى.
- 3- دراسة الفعالية الحيوية سريرياً (*in vivo*) لخلاصات الزعرور وتقدير الجرعة المثالية والتأثيرات السمية في الجرعات العالية.
- 4- إجراء تحليل بواسطة تقنيات الاستشراب السائل لمستخلصات نبات الزعرور والتعرف على تركيبها ثم تحديد فعالية كل مركب على حدى للوصول إلى مركبات قد تستخدم في عملية تطوير أدوية حديثة.

## 16- المراجع References:

- [1] Bachhawat A, Shihabudeen J M sham, Thirumurugan K. Screening of fifteen indian ayurvedic plants for alpha-glucosidase inhibitory activity and enzyme kinetics. Int J Pharm Pharm Sci 2011;3:8.
- [2] Rege AAA, Chowdhary AS. Research Article Evaluation of Alpha-Amylase and Alpha-Glucosidase Inhibitory Activities of Ocimum sanctum Linn. Int J Pharm Sci Rev Res 2014;25:130-3.
- [3] Yin Z, Zhang W, Feng F, Zhang Y, Kang W.  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors isolated from medicinal plants. Food Sci Hum Wellness 2014;3:136-74.  
<https://doi.org/10.1016/j.fshw.2014.11.003>.
- [4] Hanh TTH, Dang NH, Dat NT.  $\alpha$  -Amylase and  $\alpha$  - Glucosidase Inhibitory Saponins from Polyscias fruticosa Leaves. J Chem 2016;2016:3-8.  
<https://doi.org/10.1155/2016/2082946>.
- [5] Roh C, Jung U. Screening of crude plant extracts with anti-obesity activity. Int J Mol Sci 2012;13:1710-9.  
<https://doi.org/10.3390/ijms13021710>.
- [6] Seyedan A, Alshawsh MA, Alshagga MA, Koosha S, Mohamed Z. Medicinal Plants and Their Inhibitory Activities against Pancreatic Lipase: A Review. Evidence-Based

Complement Altern Med 2015;2015:13.

<https://doi.org/10.1155/2015/973143>.

- [7] Spiegelman BM, Flier JS. Obesity and the Regulation Review of Energy Balance total fast of approximately 150 days! This impressive energy reserve is due both to the high energy content of triglycerides versus polysaccharides, and the fact. Cell 2001;104:531–43.
- [8] Keskes H, Mnafigui K, Hamden K, Damak M, El Feki A, Allouche N. In vitro anti-diabetic, anti-obesity and antioxidant proprieties of *Juniperus phoenicea* L. leaves from Tunisia. Asian Pac J Trop Biomed 2014;4:S649–55. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.201414B114>.
- [9] Spínola V, Pinto J, Llorent–Martínez EJ, Tomás H, Castilho PC. Evaluation of *Rubus grandifolius* L. (wild blackberries) activities targeting management of type–2 diabetes and obesity using in vitro models. Food Chem Toxicol 2018;123:443–52. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.11.006>.
- [10] Elbashir SMI, Devkota HP, Wada M, Kishimoto N, Moriuchi M, Shuto T, et al. Free radical scavenging,  $\alpha$ -glucosidase inhibitory and lipase inhibitory activities of eighteen Sudanese medicinal plants. BMC Complement Altern Med 2018;18:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2346->

y.

- [11] Samah S, Abdullah K, Ream N. Phytochemical Screening of *Alchemilla Vulgaris* , *Sophora Japonica* , *Crataegus* Phytochemical Screening of *Alchemilla Vulgaris* , *Sophora Japonica* , *Crataegus Azarolus* , and Their Inhibitory Activity on Lipase and  $\alpha$  -Amylase. *Int J Acad Sci Res* 2018;6:01–21.
- [12] Chowdhury SS, Islam MN, Jung HA, Choi JS. In vitro antidiabetic potential of the fruits of *Crataegus pinnatifida*. *Res Pharm Sci* 2014;9:11–22.
- [13] Liu P. Composition of hawthorn (*Crataegus* spp.) fruits and leaves and emblic leafflower (*Phyllanthus emblica*) fruits. 2012.
- [14] Kumar D, Arya V, Bhat Z qar A, Khan NA, Prasad DN. The genus *Crataegus*: chemical and pharmacological perspectives. *Rev Bras Farmacogn Brazilian J Pharmacogn* 2012;22(5):1187–200.
- [15] Diane A, Borthwick F, Wu S, Lee J, Brown PN, Dickinson TA, et al. Hypolipidemic and cardioprotective benefits of a novel fireberry hawthorn fruit extract in the JCR:LA–cp rodent model of dyslipidemia and cardiac dysfunction. *Food Funct* 2016;7:3943–52.  
<https://doi.org/10.1039/c6fo01023g>.

- [16] Rigelsky JM, Sweet B V. Hawthorn: Pharmacology and therapeutic uses. *Am J Heal Pharm* 2002;59:417–22.  
<https://doi.org/10.1093/ajhp/59.5.417>.
- [17] Al-Hakim W, Al-Kadi I AE. Atlas of medicinal and aromatic plants 2012:195–6.
- [18] Edwards JE, Brown PN, Talent N, Dickinson TA, Shipley PR. A review of the chemistry of the genus *Crataegus*. *Phytochemistry* 2012;79:5–26.  
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2012.04.006>.
- [19] Wu J, Peng W, Qin R, Zhou H. *Crataegus pinnatifida*: Chemical Constituents, Pharmacology, and Potential Applications. *Molecules* 2014;19:1685–712.  
<https://doi.org/10.3390/molecules19021685>.
- [20] Adam OAO, Abadi RSM, Ayoub SMH. Effect of Extraction method and Solvents on yield and Antioxidant Activity of Certain Sudanese Medicinal Plant Extracts. *J Phytopharm* 2019;8:248–52. <https://doi.org/10.31254/phyto.2019.8507>.
- [21] Misuri L, Cappiello M, Balestri F, Moschini R, Barracco V, Mura U, et al. The use of dimethylsulfoxide as a solvent in enzyme inhibition studies: the case of aldose reductase. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2017;32:1152–8.  
<https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1363744>.
- [22] Dai J, Mumper RJ. Plant phenolics: Extraction, analysis and

- their antioxidant and anticancer properties. *Molecules* 2010;15:7313–52.  
<https://doi.org/10.3390/molecules15107313>.
- [23] Song FL, Gan RY, Zhang Y, Xiao Q, Kuang L, Li H Bin. Total phenolic contents and antioxidant capacities of selected chinese medicinal plants. *Int J Mol Sci* 2010;11:2362–72. <https://doi.org/10.3390/ijms11062362>.
- [24] Martono Y, Yanuarsih FF, Aminu NR, Muningggar J. Fractionation and determination of phenolic and flavonoid compound from *Moringa oleifera* leaves. *J Phys Conf Ser* 2019;1307. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1307/1/012014>.
- [25] A Agbor G, Vinson JA, Donnelly PE. Folin–Ciocalteu Reagent for Polyphenolic Assay. *Int J Food Sci Nutr Diet* 2014;147–56. <https://doi.org/10.19070/2326-3350-1400028>.
- [26] Pérez JAM, Aguilar TAF. Chemistry of Natural Antioxidants and Studies Performed with Different Plants Collected in Mexico. *Oxidative Stress Chronic Degener. Dis. – A Role Antioxidants*, 2013. <https://doi.org/10.5772/52247>.
- [27] Acimovic M, Tesevic V, Todosijevec M, Djisalov J, Oljaca S. Compositional characteristics of the essential oil of *Pimpinella anisum* and *Foeniculum vulgare* grown in Serbia. *Bot Serbica* 2015;39:9–14.

- [28] Angelov G. Extraction of Fennel (*Foeniculum vulgare*) Seeds: Process Optimization and Antioxidant Capacity of the Extracts. *Chem Biochem Eng Q* 2016;30:245–53. <https://doi.org/10.15255/CABEQ.2015.2281>.
- [29] Oboh G, Ogunsuyi OB, Ogunbadejo MD, Adefegha SA. Influence of gallic acid on  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory properties of acarbose. *J Food Drug Anal* 2016;24:627–34. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2016.03.003>.
- [30] Büyükbalci A, El SN. Determination of in vitro antidiabetic effects, antioxidant activities and phenol contents of some herbal teas. *Plant Foods Hum Nutr* 2008;63:27–33. <https://doi.org/10.1007/s11130-007-0065-5>.
- [31] de Sales PM, de Souza PM, Simeoni LA, Magalhães P de O, Silveira D.  $\alpha$ -amylase inhibitors: A review of raw material and isolated compounds from plant source. *J Pharm Pharm Sci* 2012;15:141–83. <https://doi.org/10.18433/J35S3K>.
- [32] Boivin M, Zinsmeister AR, Go VLW, Dimagno EP. Effect of a Purified Amylase Inhibitor on Carbohydrate Metabolism After a Mixed Meal in Healthy Humans. *Mayo Clin Proc* 1987;62:249–55. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)61900-4](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)61900-4).
- [33] Madeswaran A, Asokkumar K, Umamaheswari M,

- Sivashanmugam T, Subhadradevi V, Jagannath P. In silico docking evaluation of  $\alpha$ -Amylase inhibitory activity of Butein and Tricetin. *J Comput Methods Mol Des* 2014;4:51–6.
- [34] Subramanian R, Asmawi MZ, Sadikun A. In vitro  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase enzyme inhibitory effects of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide. *Acta Biochim Pol* 2008;55:391–8. [https://doi.org/10.18388/abp.2008\\_3087](https://doi.org/10.18388/abp.2008_3087).
- [35] Thilagam E, Parimaladevi B, Kumarappan C, Chandra Mandal S.  $\alpha$ -Glucosidase and  $\alpha$ -Amylase Inhibitory Activity of *Senna surattensis*. *JAMS J Acupunct Meridian Stud* 2013;6:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.jams.2012.10.005>.
- [36] Kazeem MI, Mayaki AM, Ogungbe BF, Ojekale AB. In-vitro studies on *Calotropis procera* leaf extracts as inhibitors of key enzymes linked to diabetes mellitus. *Iran J Pharm Res* 2016;15:37–44. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2016.1804>.
- [37] Zhang J, Liu Y, Lv J, Li G. A colorimetric method for  $\alpha$ -glucosidase activity assay and its inhibitor screening based on aggregation of gold nanoparticles induced by specific recognition between phenylenediboronic acid and 4-aminophenyl- $\alpha$ -d-glucopyranoside. *Nano Res* 2015;8:920–30. <https://doi.org/10.1007/s12274-014-0573-1>.
- [38] Abbas G, Al-Harrasi AS, Hussain H.  $\alpha$ -Glucosidase Enzyme Inhibitors from Natural Products. *Discov. Dev.*

- Antidiabetic Agents from Nat. Prod. Nat. Prod. Drug Discov., Elsevier Inc.; 2017, p. 251–69.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809450-1.00009-0>.
- [39] Oliveira RF, Gonçalves GA, Inácio FD, Koehnlein EA, de Souza CGM, Bracht A, et al. Inhibition of pancreatic lipase and triacylglycerol intestinal absorption by a Pinhão coat (*Araucaria angustifolia*) extract rich in condensed tannin. *Nutrients* 2015;7:5601–14.  
<https://doi.org/10.3390/nu7075242>.
- [40] Kazlou AY. Units of measurement , calculation and expression of enzymatic activity 2020.  
<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.31363.04646>.
- [41] Hayakawa T, Noda A, Kondo T, Okumura N. Effects of acarbose, an alpha–glucosidase inhibitor (Bay G 5421), on orally loaded glucose, maltose and sucrose and on blood glucose control in non–insulin–dependent diabetics. *Nagoya J Med Sci* 1985;47:35–41.  
<https://doi.org/10.18999/nagjms.47.1-2.35>.
- [42] Kazeem MI, Adamson JO, Ogunwande IA. Modes of inhibition of  $\alpha$ –amylase and  $\alpha$ –glucosidase by aqueous extract of morinda lucida benth leaf. *Biomed Res Int* 2013;2013. <https://doi.org/10.1155/2013/527570>.
- [43] Gil–Rodríguez AM, Beresford TP. Lipase inhibitory activity

- assay for fermented milk. *MethodsX* 2020;7:100999.  
<https://doi.org/10.1016/j.mex.2020.100999>.
- [44] Marmouzi I, Ezzat SM, Mostafa ES, El Jemli M, Radwan RA, Faouzi MEA, et al. Isolation of secondary metabolites from the mediterranean sponge species; *Hemimycale columella* and its biological properties. *SN Appl Sci* 2021;3.  
<https://doi.org/10.1007/s42452-020-04052-8>.
- [45] Dekić V, Ristić N, Dekić B, Ristić M. Phenolic and flavonoid content and antioxidant evaluation of hawthorn (*Crataegus monogyna* Jacq.) fruits and leaves extracts. *Univ Thought – Publ Nat Sci* 2020;10:20–5.  
<https://doi.org/10.5937/univtho10-25574>.
- [46] Alirezalu A, Salehi P, Ahmadi N, Sonboli A, Aceto S, Maleki HH, et al. Flavonoids profile and antioxidant activity in flowers and leaves of hawthorn species (*Crataegus* spp.) from different regions of iran. *Int J Food Prop* 2018;21:452–70. <https://doi.org/10.1080/10942912.2018.1446146>.
- [47] Kallassy H, Fayyad–Kazan M, Makki R, EL–Makhour Y, Hamade E, Rammal H, et al. Chemical Composition, Antioxidant, Anti– Inflammatory, and Antiproliferative Activities of the Plant Lebanese *Crataegus Azarolus* L. *Med Biochem* 2017;23:14.  
<https://doi.org/10.12659/msmbr.905066>.
- [48] Salehi P, Asghari B, Esmaeili MA, Dehghan H, Ghazi I. a–

- Glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitory effect and antioxidant activity of ten plant extracts traditionally used in Iran for diabetes. *J Med Plants Res* 2013;7:257–66.  
<https://doi.org/10.5897/JMPR11.1320>.
- [49] Rjeibi I, Zaabi R, Jouida W. Characterization of Polysaccharides Extracted from Pulps and Seeds of *Crataegus azarolus* L. var. *aronia*: Preliminary Structure, Antioxidant, Antibacterial,  $\alpha$ -Amylase, and Acetylcholinesterase Inhibition Properties. *Oxid Med Cell Longev* 2020;2020:11.  
<https://doi.org/10.1155/2020/1903056>.
- [50] Assefa ST, Yang EY, Chae SY, Song M, Lee J, Cho MC, et al. Alpha glucosidase inhibitory activities of plants with focus on common vegetables. *Plants* 2020;9:1–16.  
<https://doi.org/10.3390/plants9010002>.
- [51] Al-Hallaq EK, Kasabri V, Abdalla SS, Bustanji YK, Afifi FU. Anti-Obesity and Antihyperglycemic Effects of *Crataegus aronia* Extracts: *In Vitro* and *in Vivo* Evaluations. *Food Nutr Sci* 2013;04:972–83.  
<https://doi.org/10.4236/fns.2013.49126>.
- [52] Abu-Gharbieh E, Shehab NG. Therapeutic potentials of *Crataegus azarolus* var. *eu-azarolus* Maire leaves and its isolated compounds. *BMC Complement Altern Med*

- 2017;17:1–13. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1729-9>.
- [53] De La Garza AL, Milagro FI, Boque N, Campión J, Martínez JA. Natural inhibitors of pancreatic lipase as new players in obesity treatment. *Planta Med* 2011;77:773–85. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270924>.
- [54] Pavlovic J, Mitic S, Mitic M, Kocic G, Pavlovic A, Tosic S. Variation in the phenolic compounds profile and antioxidant activity in different parts of hawthorn (*Crataegus pentagyna* Willd.) during harvest periods. *Polish J Food Nutr Sci* 2019;69:367–78. <https://doi.org/10.31883/pjfn/112019>.
- [55] Liu P, Kallio H, Yang B. Phenolic compounds in hawthorn (*Crataegus grayana*) fruits and leaves and changes during fruit ripening. *J Agric Food Chem* 2011;59:11141–9. <https://doi.org/10.1021/jf202465u>.
- [56] Gori A, Nascimento LB, Ferrini F, Centritto M, Brunetti C. Seasonal and diurnal variation in leaf phenolics of three medicinal mediterranean wild species: What is the best harvesting moment to obtain the richest and the most antioxidant extracts? *Molecules* 2020;25. <https://doi.org/10.3390/molecules25040956>.

(الفعالية المضادة للأكسدة والفعالية على بعض أنزيمات الهضم) لنوعين من تقصي الفعالية الحيوية  
نبات الزعرور

---