مجلة جامعة حمص

سلسلة العلوم الطبية والصحية

مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 48 . العدد 5

1448 هـ - 2026 م

الأستاذ الدكتور طارق حسام الدين رئيس جامعة حمص **المدير المسؤول عن المجلة**

أ. د. وليد حمادة	**رئيس تحرير مجلة جامعة حمص للعلوم الإنسانية**
د.نعيمة عجيب	**رئيس تحرير مجلة جامعة حمص للعلوم الطبية والهندسية والأساسية والتطبيقية**

د.محمد فراس رمضان	عضو هيئة التحرير
د. مضر سعود	عضو هيئة التحرير
د. ممدوح عبارة	عضو هيئة التحرير
د. موفق تلاوي	عضو هيئة التحرير
د. طلال رزوق	عضو هيئة التحرير
د. أحمد الجاعور	عضو هيئة التحرير
د. الياس خلف	عضو هيئة التحرير
د. روعة الفقس	عضو هيئة التحرير
د. محمد الجاسم	عضو هيئة التحرير
د. خليل الحسن	عضو هيئة التحرير
د. هيثم حسن	عضو هيئة التحرير
د. أحمد حاج موسى	عضو هيئة التحرير

تهدف المجلة إلى نشر البحوث العلمية الأصيلة، ويمكن للراغبين في طلبها الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة حمص

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

. هاتف / فاكس : 2138071 31 963 ++

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

. البريد الالكتروني : journal.homs-univ.edu.sy

ISSN: 1022-467X

شروط النشر في مجلة جامعة حمص

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.
- **اذا كان الباحث طالب دراسات عليا:**

يجب إرفاق قرار تسجيل الدكتوراه / ماجستير + كتاب من الدكتور المشرف بموافقته على النشر في المجلة.

- **اذا كان الباحث عضو هيئة تدريسية:**

يجب إرفاق قرار المجلس المختص بإنجاز البحث أو قرار قسم بالموافقة على اعتماده حسب الحال.

- **اذا 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.

- **اذا 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 بالنسـبة لكليات (الآداب – الاقتصـاد– 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 17.5×25 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

ـ كتابة النص Simplified Arabic قياس 13 عادي ـ 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 للنشـر في المجلة يدل ضـمناً على عدم نشـره 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 ـ الحرف الأول من الاسم تتبعه فاصلة ـ سنة النشر ـ وتتبعها معترضة (–) عنوان الكتاب ويوضع تحته خط وتتبعه نقطة ـ دار النشر وتتبعها فاصلة ـ 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:

ـــ بعد الكنية والاسم وسنة النشر يضاف عنوان البحث وتتبعه فاصلة، اسم المجلد ويوضع تحته خط وتتبعه فاصلة ـــ المجلد والعدد (كتابة مختزلة) وبعدها فاصلة ـــ 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 حمص

1. **دفع رسم نشر (600) ل.س ستمئة ليرة سورية عن كل بحث لكل باحث يريد نشره في مجلة جامعة البعث.**
2. **دفع رسم نشر (2000) ل.س الفا 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 (150) ل.س مئة وخمسون ليرة سورية رسم موافقة على النشر من كافة الباحثين.**

المحتوى

اسم البحث	اسم الباحث	الصفحة
دراسة مقارنة للتأثيرات الوقائية بين مستحضري يوري ستون® و رواتنكس® على السمية الكلوية المحدثة بالأميكاسين في الأرانب	د. اليسع رستناوي + د. خالد كريج + عبد الوهاب الجيجان+ عبد المعز زقزوق+ عبد الرحيم سالمة+ أحمد تليتي+ أ.د. أحمد زاهي الشواف	30-11
مُقارنة فعاليّة دواء اللينزوليد والفانكومايسين في تدبير الصّدمة الإنتانيّة	ممدوح النجار د. غانيا جديد د. هيام بشارة	54-31
دراسة تأثير التسمم الحملي على بعض المؤشرات الكيمياحيوية عند الأغنام	د.عاصم الباكير + د. محمد نور هدلة	68-55
تأثير القلع المتزامن مع مرحلة الرصف والتسوية عند مرضى الازدحام المتوسط للفك العلوي على نشاط إنزيم الفوسفاتاز القلوية في السائل الميزابي اللثوي: دراسة سريرية مقارنة	يحيى أحمد دقدوق أ.د. كنده سلطان	116-69

دراسة مقارنة للتأثيرات الوقائية بين مستحضري يوري ستون® و رواتنكس® على السمية الكلوية المحدثة بالأميكاسين في الأرانب

د. اليسع رستناوي[1]، د. خالد كريج[2]، عبد الوهاب الجيجان[3]، عبد المعز زقزوق[3]، عبد الرحيم سالمة[3]، أحمد تليتي[3]، أ.د. أحمد زاهي الشواف[4]

الملخص

تهدف الدراسة إلى مقارنة فعالية كل من يوري ستون® ورواتنكس® (مستحضرين نباتيين متعددي المكونات) في الوقاية من السمية الكلوية الناتجة عن الأميكاسين في الأرانب. قُسمت 24 أرنباً إلى 4 مجموعات: 1- المجموعة الشاهدة (CTRL)؛ 2- المجموعة المرضية (AMK): جُرعت أفرادها بالأميكاسين (100 مغ/كغ، حقن داخل الصفاق يومياً لمدة 7 أيام)؛ 3- المجموعة العلاجية الأولى (URI): جُرعت أفرادها يوري ستون® (100 مغ/كغ، عن طريق الفم لمدة 14 يوماً)؛ 4- المجموعة العلاجية الثانية (ROWA): جُرعت أفرادها رواتنكس® (100 مغ/كغ، عن طريق الفم لمدة 14 يوماً). أعطي الأميكاسين يومياً خلال الأسبوع الأخير مع كلتا مجموعتي العلاج. أدى إعطاء الأميكاسين إلى سمية كلوية ملحوظة، تجلت في ارتفاع مستويات الكرياتينين واليوريا بنسبة 6.3 و4 أضعاف، على التوالي، مقارنةً بالشاهد، فضلاً عن الأذية النسيجية الواضحة (تنخر كبيبي ونبيبي). أظهر دواء يوري ستون®، الحاوي على مستخلصات العرعر الشائع وعنب الدب وذيل الحصان والخلة، تحسناً خفيفاً في موجودات التشريح المرضي، وانخفاض مستويات الكرياتينين واليوريا بنسبة 11.3% و23%، على التوالي، مقارنةً بالمجموعة المرضية. أظهر دواء رواتنكس®، الحاوي على مركبات تربينية، فعالية أفضل في الوقاية الكلوية حيث أبدى تحسناً شبه كامل للأذية النسيجية وانخفضت مستويات اليوريا والكرياتينين بنسبة 76.7% و57.4%، على التوالي، مقارنةً بالمجموعة المرضية، تشير هذه النتائج إلى امتلاك رواتنكس® فعالية أكبر الوقاية من السمية الكلوية المحدثة بالأميكاسين.

الكلمات المفتاحية: السمية الكلوية، أميكاسين، رواتنكس®، يوري ستون®.

1 مدرس، رئيس قسم الأدوية والسموم، كلية الصيدلة، الجامعة الوطنية الخاصة، حماه، سوريا.

2 عضو هيئة فنية، قسم الأدوية والسموم، كلية الطب البيطري، جامعة حماه، حماه، سوريا.

3 صيدلي، كلية الصيدلة، الجامعة الوطنية الخاصة، حماه، سوريا.

4 أستاذ دكتور، رئيس قسم التشريح المرضي، كلية طب الأسنان، الجامعة الوطنية الخاصة، حماه، سوريا.

A Comparative Study of the Protective Effects of Uristone® and Rowatinex® on Amikacin-induced Nephrotoxicity in Rabbits

Dr. Alyasaa Rastanawi[1], Dr. Khaled Krej[2], Abdulwahhab Al-Jejan[3], Abdulmuizz Zakzouk[3], Abdulrahim Salmeh[3], Ahmed Thleteh[3], Prof. Dr. Ahmed Zahy Al-Shawwaf[4]

ABSTRACT

This study aimed to compare the efficacy of UriStone® and Rowatinex® (two multi-component herbal preparations) in preventing amikacin-induced nephrotoxicity in rabbits. Twenty-four rabbits were divided into 4 groups: 1) Control group (CTRL); 2) Model group (AMK): received amikacin (100 mg/kg, i.p., daily for 7 days); 3) Treatment group I (URI): received UriStone® (100 mg/kg p.o., for 14 days); and 4) Treatment group 2 (ROWA): received Rowatinex® (100 mg/kg orally for 14 days). Amikacin was administered daily during the last week of both treatment groups. Administration of amikacin resulted in marked nephrotoxicity, manifested by a 6.3- and 4-fold increase in creatinine and urea levels, respectively, compared to CTRL, as well as marked tissue damage (glomerular and tubular necrosis). UriStone®, containing extracts of *juniper communis, uva ursi, equisetum arvense*, and *ammi visnaga*, showed a slight improvement in histopathological findings and a decrease in creatinine and urea levels of 11.3% and 23%, respectively, compared to AMK. Rowatinex®, containing terpene compounds, demonstrated greater nephroprotective efficacy, showing near-complete improvement in tissue damage and a 76.7% and 57.4% decrease in urea and creatinine levels, respectively, compared to AMK. These results indicate that Rowatinex® is more effective in protection against amikacin-induced nephrotoxicity.

KEYWORDS: Amikacin; Nephrotoxicity; Rowatinex®; UriStone®.

1 Assistant professor, Pharmacology & Toxicology Department, Faculty of Pharmacy, Al-Wataniya private university, Hama, Syria.

2 Lecturer, Pharmacology & Toxicology Department, Faculty of Veterinary, Hama University, Hama, Syria.

3 Pharmacist, Faculty of Pharmacy, Al-Wataniya private university, Hama, Syria.

4 Professor, Histopathology Department, Faculty of Dentistry, Al-Wataniya private university, Hama, Syria.

1. مقدمة

تعتبر الكلية عضو شديد الأهمية كونها تحافظ على التوازن الفيزيولوجي من خلال ترشيح الدم، تنظيم توازن الشوارد والتوازن الحمضي الأساسي، وإخراج الفضلات الاستقلابية. يقوم النفرون، وهو الوحدة البنائية والوظيفية للكلية، بإزالة المركبات النيتروجينية، وخاصةً اليوريا والكرياتينين، اللذان يُعتبران كمؤشرين سريريين رئيسيين لتقييم وظيفة الكلية [1]. يشير الارتفاع الملحوظ في هذه المؤشرات الكيميائية الحيوية عادةً إلى الانخفاض في تصفية الكلية clearance، مما يشير لوجود أذية كامنة في نسيج الكلية أو تراجع كفاءة الترشيح. ونتيجةً لذلك، يعد قياس مستويات اليوريا والكرياتينين في الدم أمراً بالغ الأهمية للكشف المبكر عن عدم الكفاءة (القصور) الكلوي renal insufficiency وتقييم تطور أمراض الكلية [2].

تعتبر الأذية الكلوية الناتجة عن الأدوية (Drug-induced Kidney Injury; DIKI) مشكلة سريرية منتشرة نسبياً، حيث تشكل نسبة كبيرة من حالات الإصابة بالأذية الكلوية الحادة (Acute Kidney Injury; AKI) في كل من العيادات الخارجية والمستشفيات [3]. وتتصف الكلية بحساسيتها الشديدة للتأثيرات السامة نظراً للتروية الدموية الكبيرة ودورها في تركيز مختلف المواد الغريبة داخل تجويف النبيبات الكلوية [4]. تشير البيانات السريرية الحديثة إلى أن الأدوية مسؤولة عن حوالي 15% من حالات الأذية الكلوية الحادة، وترتفع هذه النسبة إلى ما يقرب من 60% لدى المرضى ذوي الحالات

الحرجة [5]، وهذا ما يستدعي إيقاف بعض الأدوية أو تعديل الجرعات بشكل كبير، مما قد يؤثر سلباً على نتائج العلاج [6]. وتزداد هذه الاحتمالية في الحالات التي تتضمن جرعات مرتفعة أو علاجاً طويل الأمد بالمضادات الحيوية، أو حالات القصور الكلوي، أو الاستخدام المتزامن لأدوية أخرى سامة للكلية [7]. ولذلك، يعد البحث عن عوامل لوقاية الكلية، قادرة على تخفيف الآثار السامة للمركبات الدوائية دون التأثير على أهدافها العلاجية، أمراً شديد الأهمية في البحوث الدوائية والسريرية الحديثة [8].

تُعد المضادات الحيوية من فئة الأمينوغليكوزيدات، مثل الأميكاسين amikacin، عوامل فعالة قاتلة للبكتيريا لعلاج الإنتانات البكتيرية الشديدة وخاصةً سلبيات الغرام. لقد أصبح استخدامها السريري محدوداً بسبب سميتها الكلوية المعروفة، والتي تعتمد على الجرعة dose–dependent، وتحدث لدى ما يصل إلى 10–25% من المرضى المعالجين [9]. أدى هذا لاستخدام الأميكاسين في البحوث ما قبل السريرية لإنشاء نموذج حيواني موثوق للأذية الكلوية الناتجة عن الأدوية. تتضمن الآلية السمية الناتجة عن الأميكاسين تراكمه بشكل تفضيلي preferential داخل خلايا النبيبات الكلوية القريبة عبر الامتصاص الخلوي، مما يؤدي إلى خلل في وظيفة الليزوزومات، والإجهاد التأكسدي oxidative stress، وفي النهاية تموت وتنخر النبيبات الكلوية [10]. ونظراً لمحدودية العلاجات التقليدية، يتزايد الاهتمام بالتركيبات العشبية التي يعتقد أنها تتمتع بخصائص وقائية للكلية [11].

يوري ستون® هو دواء محلي الصنع، عبارة تركيبة عشبية متعددة مصممة خصيصاً لعلاج اضطرابات المسالك البولية والحصيات، تحتوي على مستخلصات من العرعر الشائع *Juniperus Communis*، وعنب الدب *Uva Ursi*، وذيل الحصان *Equisetum arvense*، والخلة *Ammi visnaga* [12]. يساهم كل مكون بخصائص علاجية معينة: عنب الدب غني بالأربوتين arbutin، مما يوفر تأثيرات مطهرة قوية للمسالك البولية [13]؛ ويعمل العرعر الشائع وذيل الحصان كمدرات طبيعية للبول تحسن تدفق البول وتساعد على طرد السموم [14]؛ وتحتوي الخلة على الخلين khellin والفيسناجين visnagin، اللذين يمارسان تأثيرات مضادة للتشنج على المسالك البولية [15]. وقد

استخدمت هذه النباتات في الطب الشعبي لعلاج حصيات المسالك البولية وحالات الإنتان في الجهاز البولي بسبب مكوناتها المضادة للأكسدة بحيث تعادل أنواع الأكسجين التفاعلية وتثبت بيئة النبيبات الكلوية، والمضادة للالتهابات بحيث تقلل من الأذية النسيجية، وذلك فضلاً عن التأثير المدر بحيث تخفف من تركيز السموم داخل النبيبات الكلوية [13–15]. وبالتالي، قد يخفف دواء يوري ستون®، من خلال هذه الآليات التآزرية، من التغيرات الكيميائية الحيوية والأذية البنيوية الناتجة عن المضادات الحيوية من فئة الأمينوغليكوزيدات.

أما دواء رواتينكس® فهو مكون من التربينات terpenes، واستخدم كعلاج فعال في علاج حصيات الكلية والتهابات المسالك البولية المختلفة. تتكون تركيبته من مزيج متآزر من سبعة من أحاديات التربين: ألفا–بينين α-pinene، وبيتا–بينين β–pinene، وكامفين camphene، وسينيول cineol، وبورنيول borneol، وأنيثول anethole، وفينشون fenchone [16]. من المعروف أن هذه المركبات تعزز إدرار البول، وتظهر خصائص مسكنة للألم، ولها تأثيرات قوية مضادة للتشنج على العضلات الملساء في الجهاز البولي [17]. وثبت أن دواء رواتينكس® يحسن من التروية الدموية للكلية أيضاً [18]. يعتقد أن أحاديات التربين الموجودة في تركيبته تمتلك تأثيرات مثبتة للأغشية وقدرة على تعديل الاستجابة الخلوية للإجهاد التأكسدي والالتهاب والتموت الخلوي [19]. نظراً لخصائصه الدوائية المتعددة، من المفترض أن يوفر رواتينكس® وقاية قوية ضد الأضرار الكيميائية الحيوية والنسيجية المرضية المرتبطة بتناول الأميكاسين.

بناءً على ما تقدم، تهدف دراستنا إلى تقييم الأثر الوقائي المحتمل لكل من مستحضري يوري ستون® ورواتينكس® على السمية الكلوية المحدثة بالأميكاسين في الأرانب. سيتم تقييم الوظيفة الكلوية من خلال تحديد مستويات الكرياتينين واليوريا في دم الأرانب. كما ستجرى دراسة تشريحية مرضية على الكلية للحصول على تقييم مجهري دقيق للبنى التشريحية الكلوية.

2. مواد البحث وطرائقه

1.2. حيوانات التجربة

تم شراء 24 أرنباً من مزرعة خاصة في مدينة حماه، يتراوح وزنها بين 1.5–2 kg. وقبل بدء التجربة مُنحت الحيوانات فترة تأقلم (acclimation) لمدة أسبوع في كلية الصيدلة بالجامعة الوطنية الخاصة.

وُضعت الأرانب في مجموعات (ستة أرانب في كل مجموعة) في ظروف شبه ثابتة: الرطوبة (60±10%)، ودرجة حرارة (25±2°C)، ودورة ضوء/ظلام (12/12 ساعة). تم توفير المياه النقية والطعام للحيوانات طوال فترة التجربة. اتبعت الدراسة "دليل رعاية واستخدام حيوانات المختبر الصادر عن المعاهد الوطنية الأمريكية للصحة" (منشورات المعاهد الوطنية للصحة رقم 85–23، المنقحة عام 2011). وقد بذلت كل الجهود الممكنة لتقليل معاناة الحيوانات وتقليل عدد الحيوانات المستخدمة.

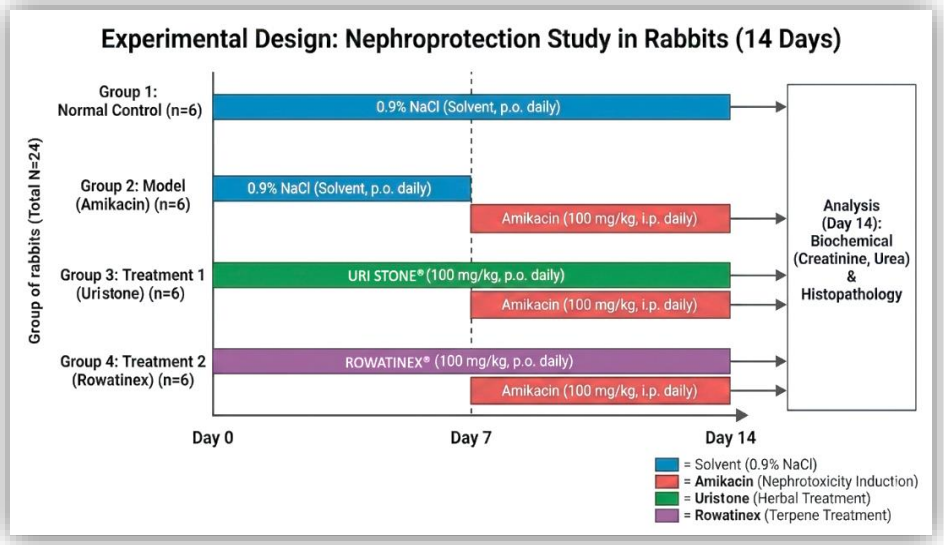
2.2. الأدوية والمواد الكيميائية

تم شراء الأدوية (يوري ستون®، محلي، مختبرات شرق المتوسط) و (رواتنكس®، مستورد، شركة ROWA) واستُخدم المحلول الملحي (NaCl 0.9%) لإذابة الأدوية المختبرة. وأعطي كل من الدوائين للأرانب عن طريق الفم. كما تم شراء حقن (أميكاسين® شركة ابن حيان)، وهي معدة للإعطاء في البريتوان.

3.2. تصميم التجربة والقياسات المجراة

قُسمت الأرانب الأربع والعشرين عشوائياً إلى أربع مجموعات (ن = 6 في كل مجموعة) بواسطة مساعد فني، غير مشارك في التحليل، وكانت المجموعات الأربع كما يلي: (1) المجموعة الشاهدة الطبيعية (CTRL): أُعطي كل أرنب 1 ml من المحلول الملحي عبر الفم يومياً لمدة 14 يوماً؛ (2) المجموعة المرضية (AMK): أُعطي كل أرنب 1 ml من المحلول الملحي عبر الفم يومياً لمدة 7 أيام ثم أميكاسين (100 mg/kg، عن طريق البريتوان) لمدة 7 أيام؛ (3) مجموعة يوري ستون® (URI): أُعطي كل أرنب يوري ستون® (100 mg/kg، عن طريق الفم) يومياً لمدة 14 يوم وأميكاسين (100 mg/kg، عن طريق البريتوان) لمدة 7 أيام (آخر 7 أيام من الـ 14 يوم)؛ (4) مجموعة رواتنكس® (ROWA): أُعطي كل أرنب رواتنكس® (100 mg/kg، عن طريق الفم) يومياً لمدة 14

يوم وأميكاسين (100 mg/kg، عن طريق البريتوان) لمدة 7 أيام (آخر 7 أيام من الـ 14 يوم). يوضح **الشكل (1)** تصميم التجربة.



الشكل (1): تصميم التجربة.

في اليوم التالي (اليوم 15)، الساعة 8:00 صباحاً، تم سحب عينات دموية (1 ml) بحالة الصيام من كل أرنب وتم إرسال هذه العينات إلى مختبر (د. محمد صادق علواني) في مدينة حماه. تم طلب قياس مستويات الكرياتينين واليوريا الصياميين (بواسطة جهاز مقياس الطيف الضوئي spectrophotometer) لدى الأرانب. في البداية تم تثقيل الدم تحت سرعة 4000 ولمدة 10 دقائق للحصول على المصل.

تم استخدام عدة (kits) معايرة لكل من الكرياتينين واليوريا (شركة Erba Manheim). باختصار، لقياس اليوريا، يسحب الكاشف (reagent) الذي يحتوي على اليورياز و NADH باستخدام ماصة (micropipette) ويوضع في أنابيب اختبار (كوفيتات) للعينة الفارغة (blank)، والعيارية (standard)، والعينة (sample)، ثم يضاف الماء المقطر، والمحلول العياري، وعينة المصل على

الترتيب. بعد المزج والحضن عند 37 درجة مئوية، تقاس قيمة الامتصاصية (absorbance) عند 340 nm، حيث يتناسب انخفاض الامتصاصية مع تركيز اليوريا. تستخدم العلاقة التالية في الحساب:

تركيز عينة **(mmol/l)** = (**الامتصاصية** عينة/ **الامتصاصية** عياري) * **تركيز** عياري

أما لقياس الكرياتينين، فيسحب كاشف البيكرات القلوي (alkaline picrate) باستخدام ماصة ويوضع في أنابيب اختبار (كوفيتات) للمحلول العياري والعينة، ثم يضاف المحلول العياري والمصل. بعد المزج، تقاس قيمة الامتصاص عند 510 نانومتر في نقطتين زمنيتين محددتين (30 و90 ثانية)، ويحسب معدل تغير الامتصاص (ΔA/min) لتحديد تركيز الكرياتينين. تستخدم العلاقة:

ΔA/min= (**الامتصاصية** الزمن الثاني **– الامتصاصية** الزمن الأول)/ **الفاصل الزمني (دقيقة)**

ثم نعوض في العلاقة:

تركيز العينة (mg/dl) = (**ΔA** عينة/**ΔA** عياري)* **تركيز العياري**

بعد ذلك، تم اختيار أرنب من كل مجموعة عشوائياً وتخديره باستخدام الفينوباربيتال. ثم استئصال الكليتين لكل منها ووضعها في محلول فورمالين 10% بهدف إرسالها لمختبر التشريح المرضي (مختبر د. أحمد زاهي الشواف) في مدينة حماه، وهناك سيتم أخذ شرائح منها مع وضع صباغ الهيماتوكسيلين والأيوزين (H&E) ثم فحصها بالمجهر الكهربائي تحت تكبير x40، كما سيتم تحديد الدرجة النسيجية scoring أيضاً.

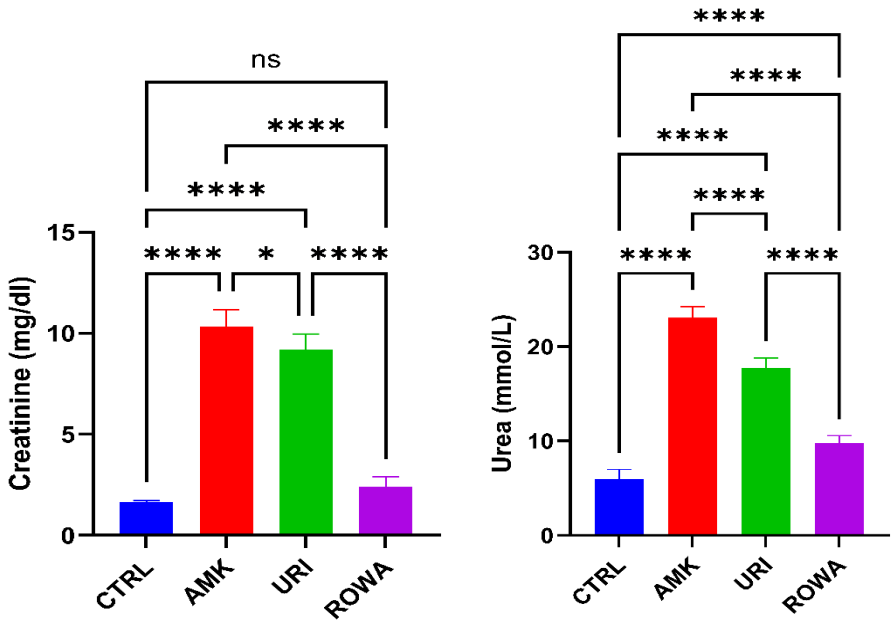
4.2. التحليل الإحصائي

تم تمثيل البيانات بـ (المتوسطات والانحراف المعياري). لتحليل البيانات، أجري تحليل التباين أحادي الاتجاه (one–way ANOVA) متبوعاً باختبار توكي للمقارنة (Tukey's post–hoc test). أجري التحليل الإحصائي الوصفي وأنشئت الأشكال بناءً على الاختبارات السابقة باستخدام برنامج (GraphPad Prism v10). وكان مستوى الدلالة المعتمد: P = 0.05.

3. النتائج

1.3. مستويات الكرياتينين واليوريا

أدى إعطاء الأميكاسين (مجموعة AMK) إلى ارتفاع ملحوظ في مستويات الكرياتينين واليوريا في الدم، حيث ارتفع الكرياتينين واليوريا بمقدار 6.3 و4 أضعاف تقريباً، على الترتيب، عند المقارنة بالمجموعة الشاهدة (CTRL). وقد خفف العلاج بمستحضر يوري ستون® (URI) من هذا الارتفاع، حيث انخفضت مستويات الكرياتينين واليوريا بنسبة 11.3% و 23% تقريباً، على الترتيب، مقارنةً بالمجموعة المرضية (AMK). بالإضافة لذلك، أظهر العلاج بدواء رواتينكس® (ROWA) تأثيراً وقائياً أكثر وضوحاً، حيث خفض مستويات الكرياتينين واليوريا في الدم بشكل ملحوظ بنسبة 76.7% و57.4% تقريباً على التوالي، مقارنةً بمجموعة (AMK).

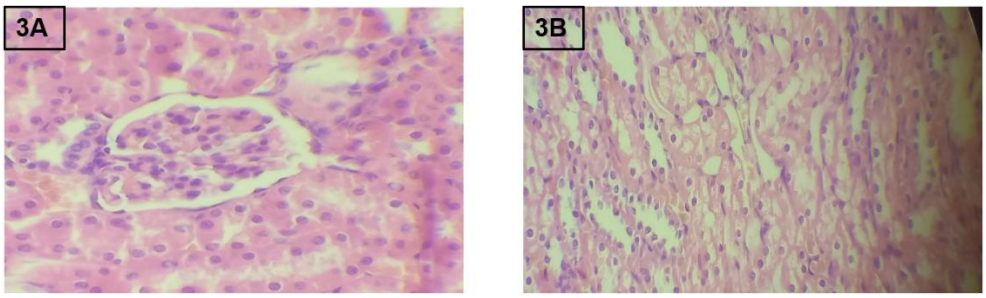


الشكل (2): مقارنة دواء رواتنكس® (100 mg/kg لمدة 14 يوماً، عن طريق الفم) بدواء يوري ستون ® (100 mg/kg لمدة 14 يوماً، عن طريق الفم) على مستويات الكرياتينين واليوريا في السمية الكلوية المحدثة بالأميكاسين (100 mg/kg لمدة 7 أيام، عن طريق البريتوان) لدى الأرانب.

تمثل كل مجموعة المتوسط ± الانحراف المعياري (ن = 6) لمستويات الكرياتينين (يسار) واليوريا (يمين). أُجري التحليل الإحصائي باستخدام تحليل التباين one–way ANOVA، متبوعاً باختبار المقارنة المتعددة لتوكي Tukey's test، مع معايير الدلالة الإحصائية التالية: ns ليس ذو دلالة إحصائية، * ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.05$، ** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.01$، *** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.001$، و**** ذو دلالة إحصائية عند $P < 0.0001$.

2.3. التشريح المرضي لنسيج الكلية

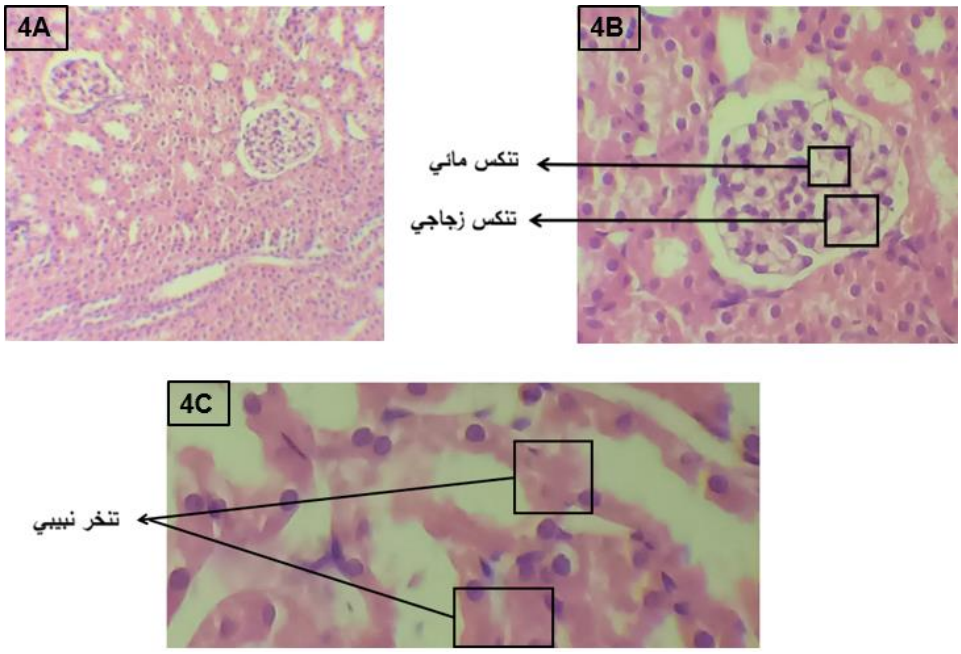
يوضح **الشكل 3**، من خلال فحص المقطع الطولي لكلية أرنب الشاهد (CTRL) تحت عدسة جسمية (40X)، بأن: الكلية خالية من أي نزف، التهاب، تنكس مائي (hydropic degeneration)، أو تنكس زجاجي (hyaline degeneration)، لا في الكبيبة (**3A**) ولا في النبيبات القاصية أو الدانية (**3B**).



الشكل (3): يظهر كبيبة (3A) ونبيبات (3B) من مقطع طولي لكلية أرنب من المجموعة الشاهدة CTRL (40X).

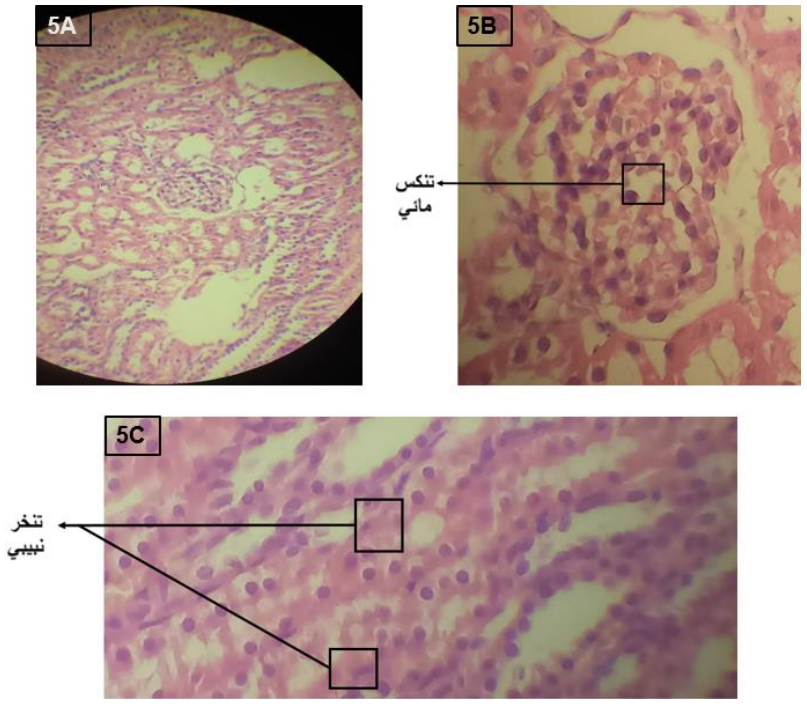
يوضح **الشكل 4** أدناه، من خلال فحص المقطع الطولي (**4A**) لكلية أرانب المجموعة المرضية (AMK) بعدسة جسمية (40X)، ما يلي: خلو العينة من أي التهاب أو نزيف، تعاني الكبيبة من تنخر وتنكس مائي وزجاجي بشكل شديد (**4B**). يوجد تنخر متوسط الشدة في النبيبات الدانية

وتنخر شديد في الأنابيب القاصية (**4C**). (مع ملاحظة أن الخلايا التي تعاني من تنخر تكون بدون نوى، وأن التنكس الزجاجي حالة متقدمة من التنكس المائي).



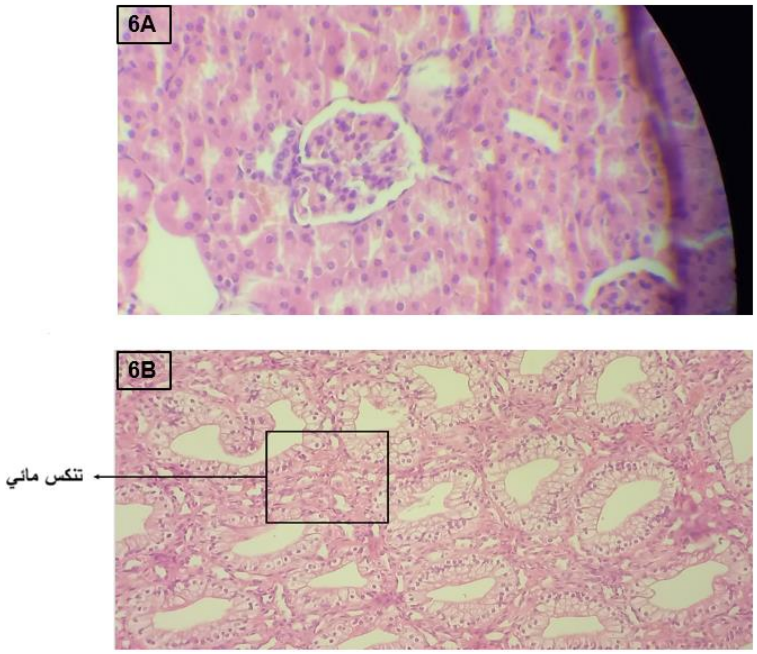
الشكل (4): يظهر مقطع طولي بتكبير (4X) (4A)، وكبيبة (4B) ونبيبات (4C) من مقطع طولي لكلية أرنب من المجموعة المرضية AMK (40X).

كما نرى في **الشكل 5** أدناه، من خلال فحص المقطع الطولي (**5A**) لكلية أرانب المجموعة العلاجية الأولى (URI) تحت عدسة جسمية (40X)، ما يلي: لا يوجد نزف أو أي التهاب، يظهر تنخر متوسط الشدة بالكبيبة بالإضافة إلى تنكس مائي متوسط الشدة (**5B**)، مع تنخر متوسط الشدة بالنبيبات القاصية والدانية (**5C**).



الشكل (5): يظهر مقطع طولي بتكبير (4X) (5A)، وكبيبة (5B) ونبيبات (5C) من مقطع طولي لكلية أرنب من المجموعة العلاجية الأولى URI (40X).

يبين **الشكل 6** أدناه، من خلال فحص المقطع الطولي لكلية أرانب المجموعة العلاجية الثانية (ROWA) تحت عدسة جسمية (40X) ما يلي: خلوها من الالتهاب والنزف، لا يوجد أي تنخر لا بالكبيبة **(6A)** ولا النبيبات **(6B)**، يوجد فقط تنكس مائي خفيف بالنبيبات الدانية وشديد بالنبيبات القاصية **(6B)**.



الشكل (6): يظهر كبيبة (6A) ونبيبات (6B) من مقطع طولي لكلية أرنب من المجموعة العلاجية الثانية ROWA (40X).

الجدول (1): يمثل متوسط الدرجة scoring النسيجية التي تلخص مجموعات التجربة.

المعيار التشريحي	المجموعة	CTRL (الشاهدة)	AMK (المرضية)	URI (العلاجية 1)	ROWA (العلاجية 2)
النزف		–	–	–	–
الالتهاب		–	–	–	–
تنخر النبيبات الدانية		–	++	++	–
تنخر النبيبات القاصية		–	+++	++	–
تنخر الكبيبات		–	+++	++	–
تنكس مائي وزجاجي للكبيبات		–	+++	++	–
تنكس مائي للنبيبات الدانية		–	++	++	+
تنكس مائي للنبيبات القاصية		–	+++	++	+++

4. المناقشة

في دراستنا، أدى إعطاء الأميكاسين لأرانب التجربة لإحداث حالة من السمية الكلوية، تميّزت بارتفاعات ملحوظة في مستويات الكرياتينين واليوريا في الدم، وتؤكد ذلك الموجودات النسيجية المرضية التي تشير أيضاً للأذية الكلوية، ومنها التنخر في الكبيبة والنبيب الكلوي الداني والقاصي وحدوث التنكس بنوعيه المائي والزجاجي. ومن الناحية الوقائية، أدى العلاج المسبق بالمستحضرين النباتيين إلى تخفيف هذه السمية، ولكن حقق رواتنكس® تحسناً في المؤشرات الكيميائية الحيوية والنسيجية بشكل أكبر بكثير مقارنةً بـ يوري ستون®.

يعود التأثير السمي الكلوي للأمينوغليكوزيدات، ومن ضمنها الأميكاسين، إلى أذية خلايا الأنابيب الكلوية الدانية الناتجة عن تراكم الدواء وما يتبعها من إجهاد تأكسدي وتموت خلوي مبرمج [20]. تتوافق نتائجنا، التي تُظهر ارتفاعاً ملحوظاً في مستويات الكرياتينين واليوريا في الدم، إلى جانب الآفات النسيجية المرضية كالتنخر النبيبي والتنكس المائي والتنكس الزجاجي، مع العديد من النماذج التجريبية السابقة [21–23] مما يؤكد صحة نموذجنا المستحدث للسمية الكلوية.

كشف التحليل النسيجي المرضي لأنسجة الكلية بعد إعطاء الأميكاسين عن أذية نبيبية ملحوظة، كما لوحظ وجود تنكس مائي شديد وتكوّن فجوات في الخلايا الظهارية الأنبوبية. وشملت الملاحظات الأخرى حدوث التنكس الزجاجي، وتنخر النبيبات، وتكوّن قوالب بروتينية داخل تجويف الأنابيب. وتُعد هذه النتائج سمة مميزة للتنخر النبيبي الحاد الناتج عن الأمينوغليكوزيدات [24].

يمكن أن تعزى الوقاية الكلوية الخفيفة التي يوفرها يوري ستون® إلى التأثيرات الدوائية المجتمعة لمكوناته النباتية. يتميز نبات العرعر الشائع (Juniperus communis) بخصائص مدرة للبول ومضادة للأكسدة، مما قد يعزز إزالة السموم ويخفف من الإجهاد التأكسدي [25]. يحتوي عنب الدب (Arctostaphylos uva–ursi) على الأربوتين، المعروف بتأثيراته المطهرة والمضادة للالتهابات في المسالك البولية [26]. يستخدم نبات ذيل الحصان (Equisetum arvense) بسبب خصائصه المدرة

للبول وقدرته على ترميم الأنسجة [27]، بينما يظهر نبات الخلة (Ammi visnaga) خصائص مرخية للعضلات الملساء، مما قد يحسن تدفق الدم الكلوي [28]. وقد دعمت دراسات سابقة أجريت على مكوناته الفردية دورها في حماية أنسجة الكلية من الأضرار الكيميائية [29–31]، ولكن ذكرت بعض الدراسات أن الخلاصة المائية للخلة أدت إلى مفاقمة السمية الكلوية [32] وهو ما قد يؤدي لتأثير متضاد antagonism، وبالتالي يفسر التحسن الخفيف فقط الذي لاحظناه في دراستنا.

قد يعود التأثير الفعال لـ رواتنكس® في الوقاية الكلوية على الأرجح إلى تركيبته المحددة من الهيدروكربونات التربينية الطيارة والتي تعرف بخصائصها القوية المضادة للالتهابات والأكسدة والتشنج [33–34]. وقد ثبت أن هذه المركبات تحسن الدورة الدموية الدقيقة في الكلية، وتقلل من إنتاج السيتوكينات الالتهابية، وتزيل الجذور الحرة [16]، وبالتالي تقاوم بشكل مباشر المسارات الرئيسية لسمية الأمينوغليكوزيدات. تشير دراسات سابقة إلى أن دواء رواتينكس® يقلل من الأذية الكلوية لأسباب أخرى مثل الاعتلال الكلوي السكري [19،35] وكانت النتائج العلاجية مشابهة لنتائجنا من حيث الانخفاض الملحوظ في مستويات الكرياتينين واليوريا في الدم والتعافي النسيجي بعد العلاج بـ رواتينكس®.

5. الخاتمة والتوصيات

تعطي هذه الدراسة دلائل تجريبية تثبت أن كلاً من يوري ستون® وروانتكس® لديهما تأثيرات وقائية ضد السمية الكلوية المحدثة بالأميكاسين، مع تفوق رواتنكس® بشكل كبير في الفعالية. تشير النتائج إلى إمكانية استخدام رواتنكس® كعامل وقائي مفضل في الأنظمة العلاجية التي تتضمن الأمينوغليكوزيدات.

بناءً على هذه النتائج، يوصى بأن تتضمن الأبحاث المستقبلية دراسات مفصلة حول الحركية الدوائية والديناميكية الدوائية لتوضيح آليات التأثير الدقيقة والجرعات المثالية. إضافةً إلى ذلك، من المهم إجراء دراسات ما قبل سريرية طويلة الأمد متبوعة بتجارب سريرية لتأكيد هذه النتائج الواعدة وترجمتها إلى تطبيقات سريرية عملية للمرضى المعرضين لخطورة السمية الكلوية عند علاجهم بمركبات الأمينوغليكوزيدات.

6. المراجع العلمية

[1] Gounden, V., Bhatt, H., & Jialal, I. (2024). Renal function tests. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

[2] Salazar, J. H. (2014). Overview of urea and creatinine. *Laboratory medicine*, *45*(1), e19-e20.

[3] Sales, G. T. M., & Foresto, R. D. (2020). Drug-induced nephrotoxicity. *Revista da Associação Médica Brasileira*, *66*, s82-s90.

[4] Perazella, M. A. (2009). Renal vulnerability to drug toxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, *4*(7), 1275-1283.

[5] Cui, Y., Yang, Y., Lei, W., Lang, X., & Chen, J. (2021). The clinicopathological features of drug-induced acute kidney injury—a single-center retrospective analysis. *Annals of Translational Medicine*, *9*(5), 400.

[6] Cox, Z. L., McCoy, A. B., Matheny, M. E., Bhave, G., Peterson, N. B., Siew, E. D., ... & Peterson, J. F. (2013). Adverse drug events during AKI and its recovery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, *8*(7), 1070-1078.

[7] Morales-Alvarez, M. C. (2020). Nephrotoxicity of antimicrobials and antibiotics. *Advances in chronic kidney disease*, *27*(1), 31-37.

[8] Shyam, M., Pal, A., Dey, D., Sharma, V., Wadhwa, J., Srirangan, P., & Prince, S. E. (2025). Natural Compounds as Nephroprotective Agents:

Therapeutic Potential Against Drug- Induced Kidney Injury. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, *39*(12), e70649.

[9] Paquette, F., Bernier-Jean, A., Brunette, V., Ammann, H., Lavergne, V., Pichette, V., ... & Bouchard, J. (2015). Acute kidney injury and renal recovery with the use of aminoglycosides: a large retrospective study. *Nephron*, *131*(3), 153-160.

[10] Kara, A., Cetin, H., Oktem, F., Metin Ciris, I., Altuntas, I., & Kaya, S. (2016). Amikacin induced renal damage and the role of the antioxidants on neonatal rats. *Renal failure*, *38*(5), 671-677.

[11] Tienda-Vázquez, M. A., Morreeuw, Z. P., Sosa-Hernández, J. E., Cardador-Martínez, A., Sabath, E., Melchor-Martínez, E. M., ... & Parra-Saldívar, R. (2022). Nephroprotective plants: a review on the use in pre-renal and post-renal diseases. *Plants*, *11*(6), 818.

[12] LEM pharma مختبرات شرق المتوسط | Hama | Facebook.

[13] Shamilov, A. A., Bubenchikova, V. N., Chernikov, M. V., Pozdnyakov, D. I., Garsiya, E. R., & Larsky, M. V. (2021). Bearberry (Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng.): chemical content and pharmacological activity. *Journal of Excipients & Food Chemicals*, *12*(3).

[14] Bag, A., Bhattacharyya, S., & Chattopadhyay, R. (2008). Medicinal plants and urinary tract infections: An update. *Pharmacognosy Reviews*, *2*(4), 277.

[15] Khalil, N., Bishr, M., Desouky, S., & Salama, O. (2020). Ammi visnaga L., a potential medicinal plant: A review. *Molecules*, *25*(2), 301.

[16] Danesh, K., Daneshamouz, S., & Karimzadeh, I. (2025). A systematic review on the efficacy of Rowatinex® and Renotinex® in the management of adults' urolithiasis. *Research Journal of Pharmacognosy*, *12*(3), 77-92.

[17] Bach, T. (2010). Preclinical and clinical overview of terpenes in the treatment of urolithiasis. *European Urology Supplements*, *9*(12), 814-818.

[18] Ebadollahi-Natanzi, A., & Arab-Rahmatipourb, G. (2022). The Concomitant Use of Camel Thorn Distillate and Rowatinex Drug for Facilitating Kidney Stones Removal. *Medbiotech Journal*, *6*(2).

[19] Motawi, T. K., Ahmed, S. A., Hamed, M. A., El-Maraghy, S. A., & Aziz, W. M. (2019). Melatonin and/or Rowatinex attenuate streptozotocin-induced diabetic renal injury in rats. *Journal of Biomedical Research*, *33*(2), 113.

[20] Hlail, A. T., Faraj, H. R., & Abdulredha, W. S. (2020). The protective effect of Omega3 against amikacin-induced nephrotoxicity in rats. *Syst Rev Pharm*, *11*(9), 110-117.

[21] Abd Ali, A. R., & Ismail, S. H. (2012). The protective effect of honey against amikacin-induced nephrotoxicity in rats. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, *21*(2), 85-93.

[22] Asci, H., Saygin, M., Cankara, F. N., Bayram, D., Yesilot, S., Candan, I. A., & Ilhan, I. (2015). The impact of alpha-lipoic acid on amikacin-induced nephrotoxicity. *Renal failure*, *37*(1), 117-121.

[23] Abdel Fattah, A., & Gaballah, I. (2020). Possible protective potential of atorvastatin and black seed (nigella sativa) oil in amikacin induced nephrotoxicity in adult male albino rats. *The Egyptian Journal of Forensic Sciences and Applied Toxicology*, *20*(3), 55-65.

[24] Fauzi, A., Titisari, N., & Mellisa, V. (2020, March). Gentamicin nephrotoxicity in animal model: study of kidney histopathology and physiological functions. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* (Vol. 465, No. 1, p. 012005). IOP Publishing.

[25] Bais, S., Gill, N. S., Rana, N., & Shandil, S. (2014). A phytopharmacological review on a medicinal plant: Juniperus communis. *International scholarly research notices*, *2014*(1), 634723.

[26] Bhalla, M., Mittal, R., Kumar, M., & Kushwah, A. S. (2022). Pharmacological Aspects of a Bioactive Compound Arbutin: A Comprehensive Review. *Biointerface Res. Appl. Chem*, *13*, 119.

[27] Al-Snafi, A. E. (2017). The pharmacology of Equisetum arvense-A review. *IOSR Journal of Pharmacy*, *7*(2), 31-42.

[28] Vanachayangkul, P. (2008). *Ammi visnaga L. for the prevention of urolithiasis* (Doctoral dissertation, university of Florida).

[29] Lin, T. C., Lu, C. W., Chang, K. F., & Lee, C. J. (2022). Juniperus communis extract ameliorates lipopolysaccharide- induced acute kidney injury through the adenosine monophosphate–activated protein kinase pathway. *Food Science & Nutrition*, *10*(10), 3405-3414.

[30] Emadi, E., Pouramir, M., Ghasemi-Kasman, M., Feizi, F., Halalkhor, S., & Moghadamnia, A. A. (2021). Arbutin attenuates nephrotoxicity induced by gentamicin. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, *11*(3), 210.

[31] Boeing, T., Tafarelo Moreno, K. G., Gasparotto Junior, A., Mota da Silva, L., & de Souza, P. (2021). Phytochemistry and pharmacology of the genus Equisetum (Equisetaceae): A narrative review of the species with therapeutic potential for kidney diseases. *Evidence‐Based Complementary and Alternative Medicine*, *2021*(1), 6658434.

[32] Eid, W. S., & Sultan, R. O. (2022). Effect of Ammi visnaga seed aqueous extract on experimental pyelonephritis caused by Escherichia coli in albino rats. *Biochemical & Cellular Archives*, *22*(2).

[33] Will, E. J., Bell, G. D., Taylor, M., Richmond, C., Middleton, A., Johnson, N., & Dhillon, B. (1981). Natural Volatile Oils in the Management of Renal Calcium Stone Disease. In *Urolithiasis: Clinical and Basic Research* (pp. 293-296). Boston, MA: Springer US.

[34] Kulkarni, P., Yeram, P. B., & Vora, A. (2024). Terpenes in the management of chronic kidney disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *397*(9), 6351-6368.

[35] Motawi, T. K., Ahmed, S. A., Hamed, M. A., El-Maraghy, S. A., & Aziz, W. M. (2016). Combination of melatonin and certain drugs for treatment of diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Diabetology international*, *7*(4), 413-424.

مُقارنة فعاليّة دواء اللينزوليد والفانكومايسين في تدبير الصّدمة الإنتانيّة

Comparison of the Effectiveness of Linezolid and Vancomycin in the Management of Septic Shock

اعداد الطالب : ممدوح النجار اشراف : د.غانيا جديد ، د. هيام بشارة

الملخّص

الخلفيّة: الصّدمة الإنتانيّة من أكثر الحالات الحرجة في العناية المركّزة، وترتبط بمعدّلات وفيات مرتفعة، ويُستخدم كلّ من اللينزوليد والفانكومايسين في علاج الإنتانات بالعضويات إيجابية الغرام المقاومة MRSA، لكن الأدبيّات تُشير إلى اختلاف مُحتمل في الفعاليّة السّريريّة ومعدّل الوفيّات بينهما، ممّا يستدعي مقارنة مباشرة لتحسين بروتوكولات العلاج.

الهدف مقارنة معدّل الوفيّات بين مرضى الصّدمة الإنتانيّة الّذين عولجوا باللينزوليد والمرضى الّذين عولجوا بالفانكومايسين.

المواد والطرائق: دراسة حشديّة تقدميّة لِمَا مجموعه 68 مريضًا، أُجريت في مستشفى حمص الجامعيّ، حمص، سوريا، في الفترة الممتدّة من عام 2024 إلى عام 2025، حيث تمّ متابعة المرضى المقبولين بصدمة إنتانية والمعالجين بالفانكوماسيسن أو اللينزوليد، وتسجيل الحصيلة السريرية لهم، ثم إجراء الاختبارات الإحصائية المناسبة.

النّتائج: شملت الدّراسة 68 مريضًا مصابًا بالصّدمة الإنتانيّة، وتمّ توزيع المرضى بالتّساوي بين مجموعتي العلاج باللينزوليد (50%) والفانكومايسين (50%). ولم تُلاحظ فروق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين من حيث الوفيات أو الاستجابة السّريريّة (اللينزوليد: 47.1% وفاة مقابل 52.9% استجابة؛ الفانكومايسين: 50% وفاة مقابل 50% استجابة؛ $\chi^2 = 0.059$ ، $p = 0.808$، وأظهر تحليل الانحدار اللوجستيّ الثّنائيّ عدم وجود متغيّرات مستقلة تُؤثّر على النّتائج.

الاستنتاج: تُظهر نتائج الدّراسة أنَّ كلاً من اللينزوليد والفانكومايسين فعّالان بشكلٍ متقاربٍ في علاج مرضى الصّدمة الإنتانيّة، ممّا يشير إلى أنّ اختيار الصّادّ يجب أن يعتمد على الحالة السّريريّة للمريض وعوامل الخطر المُرافقة.

الكلمات المفتاحيّة: الصّدمة الإنتانيّة، الوفيات، الفانكومايسين، اللينزوليد.

Abstract

Background: Septic shock is one of the most critical conditions in intensive care units and is associated with high mortality rates, particularly in cases of infection with gram-positive resistant organisms such as MRSA. Both linezolid and vancomycin are used in the treatment of these infections; however, the literature suggests a potential difference in clinical efficacy and mortality rates between them, highlighting the need for a direct comparison to support clinical decision-making and improve treatment protocols.

Aim: To compare the mortality rates between patients with septic shock treated with linezolid and those treated with vancomycin.

Materials and methods: This is a prospective cohort study including a total of 68 patients, conducted at Homs University Hospital, Homs, Syria, from … 2024 to … 2025. Patients admitted with septic shock and treated with either vancomycin or linezolid were followed, their clinical outcomes were recorded, and appropriate statistical analyses were performed.

Results: A total of 68 patients with septic shock were included, with a balanced gender distribution (44.1% male, 55.9% female) and a mean age of 58.87 years. The majority were over 65 years old (52.9%). The most common suspected source of infection was pulmonary (32.4%), followed by urinary (25%) and gastrointestinal (16.2%). Comorbidities included hypertension (47.1%), diabetes (30.9%), and heart failure (17.6%). Patients were evenly distributed between linezolid (50%) and vancomycin (50%) treatment groups. Overall, 48.5% of patients died, while 51.5% showed clinical response. No significant

differences were observed between the two treatment groups in mortality or clinical response (linezolid: 47.1% mortality vs 52.9% response; vancomycin: 50% mortality vs 50% response; $\chi^2 = 0.059$, $p = 0.808$), and logistic regression showed no independent predictors affecting outcomes.

Conclusion: The study results show that both linezolid and vancomycin are similarly effective in treating patients with septic shock, with no statistically significant differences in mortality rates or clinical response, suggesting that the choice of antibiotic should be guided by the patient's overall clinical condition and associated risk factors.

Keywords: Septic shock, Mortality, Vancomycin, Linezolid.

1. مقدمة Introduction:

تُعدّ الصّدمة الإنتانيّة أحد أكثر التّحدّيات السّريريّة خطورةً في وحدات العناية المُركّزة، إذ ترتبط بمعدّلات مرتفعة من الاعتلال والوفيات على مستوى العالم، رغم التّقدّم الكبير في أساليب التّشخيص والعلاج خلال العقدين الأخيرين. (1) ويمثّل الإنتان النّاجم عن المكوّرات العنقوديّة المذهّبة المقاومة للميثيسيلين (MRSA) سبباً رئيساً للصّدمة الإنتانيّة، ممّا يجعل اختيار الصّادّ الحيويّ الأمثل عاملاً محورياً في تحسين المآل السّريريّ. (2) يُعدّ كلٌّ من الفانكومايسين واللينزوليد من أهمّ الخيارات العلاجيّة المستخدمة، إلا أنَّ الأدبيات لا تزال تشير إلى تباين في النّتائج المتعلقة بالفعاليّة السّريريّة ومعدّلات الوفيّات والسّمّيّة المرتبطة بكلٍّ منهما، خاصّةً في الحالات الشّديدة مثل الصّدمة الإنتانيّة. (3،4) وبسبب ذلك تنبع أهمّيّة هذه الدّراسة الّتي تهدف إلى مقارنة تأثير كلّ من اللينزوليد والفانكومايسين على معدّل الوفيّات لدى مرضى الصّدمة الإنتانيّة في سياق سريريّ محليّ يتمّيز بارتفاع معدّل العوامل الممرضة المقاومة للصّادّات الحيويّة، ممّا يُسهِم في توجيه القرار العلاجيّ وتطوير بروتوكولات علاجيّة أكثر فعاليّة وأماناً.

تعاريف ومصطلحات:

الصّدمة Shock: حالة مهدّدة للحياة ناتجة عن نقص الأكسجة في الخلايا والأنسجة نتيجة خلل في إيصال الأوكسجين أو زيادة استهلاكه أو خلل في استخدامه أو مزيج من هذه الأسباب، ممّا ينتج عنه موت الخلايا واضطراب وظائف الأعضاء. [8]

تعريف الصدمة الإنتانية Septic Shock:

في عام 2016، أُعيد تعريف الصّدمة الإنتانيّة بأنّها:

"حالة فرعيّة من الإنتان تترافق مع اضطرابات دورانيّة وخلويّة/استقلابيّة وتؤدّي إلى زيادة مهمّة في معدّل الوفيّات". [10]

وتُحدّد الصدمة الإنتانية سريريًا بوجود:

- حاجة إلى أدوية رافعة للضّغط للحفاظ على ضغط شريانيّ متوسّط ≤ 65 ملم ز.
- مستوى لاكتات الدّمّ > 2 ممول/ل أو تقريباً 18 مغ/دل رغم الإنعاش الكافي بالسّوائل.

أسباب الصدمة الإنتانية:

تعتبر الجراثيم سلبيّة الغرام Gram-Negative Bacteria المُسبّب الأشيع للصّدمة الإنتانيّة مُقارنة بالمُسبّبات الأخرى، بنسبة 62%، يليها الخمج بالجراثيم إيجابيّات الغرام Gram-Positive Bacteria بنسبة 47%، وقد لوحظ ازدياد معدّلات الإصابة بإيجابيّات الغرام في الأعوام الأخيرة، وقد يُعزَى ذلك لتزايد الإجراءات الغازية وزيادة الإنتانات المُكتسبة في المشفى Nosocomial Infections. [16]

تشمل الجراثيم الأكثر شيوعاً المُسبّبة للصّدمة الإنتانيّة المكوّرات العنقوديّة المذهّبة Staphylococcus Aureus (20%)، والزّائفة الزنجاريّة Pseudomonas (20%)، والإشريكية القولونيّة Escherichia coli (16%). [16]

تشهد حالات الإنتان والصّدمة الإنتانيّة النّاتجة عن سلالات جرثوميّة مقاومة للأدوية المُتعدّدة (مثل المكوّرات العنقوديّة المذهّبة المُقاومة للميثيسيلينMethicillin-resistant Staphylococcus (MRSA) والمكوّرات المعويّة المُقاومة للفانكوميسين Vancomycin-resistant enterococci (VRE) تزايداً ملحوظاً، حيث تصل نسبة الإصابة الحالية بها إلى 25%. [16]

أمَّا بالنّسبة للفيروسات، فبعضها قد يؤدّي إلى الصّدمة الإنتانيّة، مثل الإنفلونزا الشّديدة، فيروس كورونا (SARS-CoV-2)، خاصة بوجود ضعف مناعيّ شديد أو تداخل مع عدوى جرثوميّة ثانويّة. [16]

وقد تُسبّب أيضاً بعض الفطريات مثل المبيضّات Candida صدمة إنتانيّة، خاصّةً لدى المرضى مُضعفي المناعة أو من يتلقون علاجًا مثبطًا للمناعة. [16]

تُعتبر الإنتانات التّنفّسيّة أكثر مصادّر الخمج المُرتبط بالصّدمة الإنتانيّة شيوعاً (43% من الحالات) تليها إنتانات الجهاز البوليّ (16% من الحالات) وإنتانات البطن (14% من الحالات) ثمَّ إنتانات الرّأس والّتي قد تترافق بترفّع حروريّ مجهول المصدر (14% من الحالات) والمصادّر الأخرى للإنتان (13% من الحالات). [17] يُبيّن الشّكل (3) نسب شيوع الإنتانات حسب الموقع والمُسبّب وارتباطها بالعمر.

تشخيص الصدمة الإنتانية:

من المُهمّ استخدام معايير SOFA-2، الجدول (3)، للتشخيص المبكّر لقصور الأعضاء المُرافق للإنتان قبل تطوّره إلى الصّدمة الإنتانيّة. وتُشخَّص الصّدمة الإنتانيّة حسب أحدث تعريف لها بالمعايير التّالية:

- وجود مصدر إنتانيّ.
- انخفاض مُستمّر بضغط الدّمّ بحاجة إلى أدوية رافعة للضّغط للحفاظ على ضغط شريانيّ متوسّط ≤ 65 ملمز رغم الإنعاش الكافي بالسّوائل (500 مل خلال 20 إلى 30 دقيقة).
- مستوى لاكتات الدّمّ أكثر من 2 ممول/ل أو تقريباً 18 مغ/دل رغم الإنعاش الكافي بالسّوائل.

تدبير الصدمة الإنتانية:

اقترحت آخر التوصيات حزمة مدّتها ساعة واحدة Hour -1 bundle لتدبير الصدمة الإنتانية، حيث تكمن الأهمّية ببدء جميع توصيات العلاج فور التّشخيص أو الشّكّ. [10] يُعرّف وقت الصّفر في حزمة السّاعة الواحدة بأنّه وقت الفرز في قسم الطّوارئ أو من وقت تسجيل معايير الإنتان في السّجلات الطّبّيّة، وتتضمّن حزمة السّاعة الواحدة 5 خطوات: [10]

- قياس مستوى اللاكتات في الدّمّ، وإعادة القياس بعد 2-4 ساعات إذا كان > 2 مليمول/لتر.
- أخذ عينات الزّرع الدّمّ قبل إعطاء الصادّات الحيويّة.
- إعطاء صادّات حيويّة واسعة الطّيف broad-spectrum antibiotics.
- الإنعاش بالسّوائل البلورانيّة crystalloid fluids بمقدار 30 مل/كغ في حال انخفاض ضغط الدّمّ أو إذا كان مستوى اللاكتات > 4 ممول/ل.

- إعطاء الأدوية الرّافعة لضغط الدّمّ في حال انخفاضه أثناء أو بعد تعويض السّوائل للحفاظ على ضغط وسطيّ Mean Arterial Pressure (MAP) > 65 ملم زئبقيّ.

بشكلٍ عامٍّ، يشمل تدبير الصّدمة الإنتانيّة 3 نقاط رئيسة: [21]

- الحفاظ على ضغط وسطيّ فوق 65 ملم زئبقيّ (سواء بالسّوائل أو المُقبضّات الوعائيّة).
- الصادّات الحيويّة.
- السّيطرة على مصدر الخمج Source Control.

دور الفانكومايسين واللينزوليد في تدبير الصدمة الإنتانية:

يعتبر الفانكومايسين Vancomycin صاداً حيويّا ببتيديّا سكريّا ثلاثي الحلقات tricyclic glycopeptide يُستخدم لعلاج الإنتان الجرثوميّ الشّديد بإيجابيات الغرام، بما في ذلك الّتي تُسبّبها العنقوديات المُذهّبة المُقاومة للميثيسيلين (MRSA) والعنقوديات المُذهّبة الحسّاسة للميثيسيلين (MSSA). [27]

الجدول1. استطبابات ومضادات استطباب العلاج بالفانكومايسين وآثاره الجانبية:

استطبابات إعطاء الفانكومايسين مرخصة من قبل FDA	استطبابات إعطاء الفانكومايسين غير مرخصة من قبل FDA	مضادات الاستطباب والآثار الجانبية
• الإسهال المُرتبط بالمطثية العسيرة. • التهاب الكولون المعويّ العنقوديّ.	• الإنتانات المرتبطة بالقثاطر. • ذات الرّئة الجرثومية المكتسبة في المجتمع.	• مضادّ استطباب لأيّ مريضٍ لديه حساسيّة من الدّواء أو من الذرة إن كان

• التهاب الكولون الغشائيّ الكاذب. • التهاب الشّغاف الثّانويّ للإنتان بالخنّاق diphtheroid والمكورة المعويّة والعنقودية والعقديّة. • الإنتان بالعنقوديات، بما في ذلك تجرثم الدّمّ والتهابات الجلد والأنسجة الرّخوة وإنتانات العظام وإنتانات الجهاز التّنفّسي السّفليّ	• الوقاية من إنتان العقديات من المجموعة b لحديثي الولادة. • الإنتانات داخل البطن النّاتجة عن العنقوديات المُذهّبة المُقاومة للميثيسيلين أو المكوّرات المعويّة المقاومة للأمبيسيلين. • التهاب السّحايا الجرثوميّ. • التهاب باطن العين الجرثوميّ (بإعطاء جهازيّ أو داخل الجسم الزّجاجيّ). • التهاب الصّفاق. • إنتان المفاصل الصّناعيّة. • إنتانات الجلد والأنسجة الرّخوة النّخريّة. • الوقاية الجراحيّة. • إنتانات بعد العمل الجراحيّ.	الفانكومايسين منحلّاً بالدكستروز. • السّمّيّة الكلّوية Nephrotoxicity • السّمّيّة الأذنية Ototoxicity • تفاعلات جلديّة شديدة: انحلال البشرة السّمّيّ toxic epidermal necrolysis، ومتلازمة ستيفن جونسون Stevens–Johnson syndrome وطفح بثريّ مُعمّم حادّ والتهاب الجلد الفقاعيّ الخَطّيّ بسبب IgA. • قلّة العدلات Neutropenia

أما اللينزوليد Linezolid فهو صاد حيوي من عائلة أوكسازوليدينون oxazolidinone الاصطناعيّة، يُستخدم لعلاج الإنتانات بالجراثيم إيجابية الغرام، وهو مُعتمد لعلاج ذات الرّئة الجرثوميّة والتهابات الجلد وإنتانات المكوّرات المعويّة المقاومة للفانكومايسين (VRE)، بما في ذلك إنتان الدّمّ، ولا يُستخدم اللينزوليد لعلاج الإنتانات بالجراثيم سلبيّة الغرام أو إنتان مجرى الدّمّ المرتبطة بالقثاطر، والآليّة الرّئيسة لاستخدام اللينزوليد هي استخدامه كبديل للفانكومايسين في المستشفيات.

الجدول2. استطبابات ومضادات استطباب العلاج باللينزوليد وآثاره الجانبية:

استطبابات إعطاء اللينزوليد مرخصة من قبل FDA	استطبابات إعطاء اللينزوليد غير مرخصة من قبل FDA	مضادات الاستطباب والآثار الجانبية
• أخماج المكوّرات المعويّة المقاومة للفانكومايسين • أخماج المكوّرات المعويّة البرازيّة المقاومة للفانكومايسين. • ذات الرّئة المكتسبة في المستشفيات (HAP) بجراثيم MRSA وذات الرّئة بأجهزة التّهوية الآليّة (VAP). • إنتانات الجلد والأنسجة الرّخوة	• الجمرة الخبيثة Anthrax. • التهابات العظام والمفاصل. • خراجات الدّمّاغ. • حمى نقص العدلات. • التهاب المفاصل الخمجيّ. • التهاب السّحايا. • الإنتانات المُرتبطة بالأجهزة التّقويمية • ذات العظم والنّقي. • إنتان الدّمّ. • التهاب البطينات.	• مضادّ استطباب لدى الأشخاص الّذين يعانون من فرط حساسيّة مُوثّق للدّواء أو سواغات، كما لا يُستخدم خلال أسبوعين من استخدام مثبّطات MAO مثل فينيلزين phenelzine. • تثبيط نقي العظم • اعتلال الأعصاب المحيطيّة واعتلال العصب البصريّ • نقص صوديوم الدّمّ • متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضادّ للإدرار (SIADH). • بيلة الفينيل كيتون • متلازمة السيروتونين serotonin syndrome والمتلازمة الخبيثة للذّهان neuroleptic malignant syndrome.

2. أهمية البحث:

تتمثّل أهمّيّة هذا البحث في كونه يُسهِم علمياً في إثراء الأدبيات الطّبّيّة من خلال توفير بيانات مقارنة مباشرة حول معالجة الصّدمة الإنتانيّة في بيئة يغلب عليها انتشار العضويات المقاومة، كما يُقدّم أساساً معرفياً يساعد في اتخاذ القرار السّريريّ لاختيار العلاج الأمثل. وعلى الصّعيد العمليّ، يمكن أن تُسهم نتائجه في تطوير بروتوكولات علاجية أكثر فعالية وأماناً لمرضى الصّدمة الإنتانيّة، بما ينعكس على تحسين المآل السّريريّ وخفض الوفيات وتقليل مخاطر السّمّيّة، ممّا يخفّض بالتّالي عبء الرّعاية الصّحّيّة.

3. هدف البحث:

مُقارنة معدّل الوفيّات بين مرضى الصّدمة الإنتانيّة الّذين عولجوا باللينزوليد والمرضى الّذين عولجوا بالفانكومايسين.

4. أدوات وطرائق البحث:

تمَّ تقدير حجم العينة بحيث تضمّ الدّراسة 34 مريضاً في كلّ مجموعة، أيّ ما مجموعه 68 مريضاً. جرى تحديد هذا العدد اعتماداً على مستوى دلالة 0.05 وقوة إحصائيّة 80%، مع افتراض فرق سريريّ متوقع في معدّل الوفيات بين المجموعتين استناداً إلى الأدبيات السّابقة. تمّ حساب الحجم النّهائيّ للعيّنة باستخدام معادلة حساب حجم العينة لمقارنة نسبتين، والّتي تعتمد على تقدير معدّل الوفيات في مجموعة التّحكّم والفرق المتوقّع في النّتيجة الأساسيّة.
تم جمع العينات وتوزيعها بتطبيق التعمية والعشوائية ومتابعتها خلال الفترة المُمتدّة من بداية 2024 حتّى نهاية عام 2025.

4.1. معايير الاشتمال والاستبعاد:

معايير الاشتمال:

- المرضى أكبر من 12 عاماً.

- تشخيص مؤكّد بالصّدمة الإنتانيّة وفقاً للتّعريف الدّوليّ (Sepsis-3 Criteria).
- وجود دليل سريريّ أو مخبريّ على احتمال الإصابة بعدوى جرثوميّة إيجابيّة الغرام.
- بدء العلاج بالصّادّ الحيويّ في غضون 24 ساعة من التّشخيص.
- الحصول على الموافقة المُستنيرة من المريض أو الوصي القانونيّ.

معايير الاستبعاد:

- الحمل أو الإرضاع.
- تلقّي أيّ من اللينزوليد أو الفانكومايسين خلال 48 ساعة قبل الإدراج في الدّراسة.
- المرضى الّذين يعانون من حساسيّة معروفة لأيٍّ من الدّوائين.
- وجود مرض مُزمن يُحدّد المآل (مثل الوفيّات المتوقعة خلال 24 ساعة أو السّرطان المُنتشر في المرحلة النّهائيّة).
- مرضى يعانون من اعتلال كلويّ شديد.
- مرضى يتلقّون مثبّطات أكسيداز أحادي الأمين Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOIs).

4.2. منهج البحث وتصميم الدراسة:

أجريت هذه الدراسة الحشدية المستقبلية في مستشفى جامعة حمص بين عامي 2024 و2025 ميلادي بهدف مُقارنة فعاليّة دواء اللينزوليد والفانكومايسين عند مرضى المشخصين بالصدمة الإنتانية وفقاً للتّعريف الدّوليّ (Sepsis-3 Criteria) بأعمار فوق 12 سنة.

اعتمدت الدراسة على استبيان مصمم خصيصاً باللغة العربية ويتضمن عدة محاور منها البيانات الاجتماعية والديموغرافية وتفاصيل حالة المريض الصحية والعلاجية، ومصدر الإنتان البدئي المشتبه به، ونوع الصادَّ المستخدم والحصيلة النهائية بعد المتابعة.

4.3. التحليل الاحصائي:

أُجري التّحليل باستخدام النّسخة 27 من برنامج الحزمة الإحصائيّة للعلوم الاجتماعيّة (Statistical Package for the Social Sciences) (SPSS)، واعتُبرت القيمة التنبؤيّة الأقلّ من 0.05 (P-value أقل من 0.05) مهمّة إحصائيًّا.

- **الإحصاء الوصفيّ (Descriptive Statistics):** للمتغيّرات الفئويّة، قُمنا بالاعتماد على التّكرار والنّسب المئويّة، والأشكال البيانيّة. للمتغيّرات المستمّرة أُستخدمت مقاييس النّزعة المركزيّة (المتوسط الحسابيّ والانحراف المعياريّ والمدى).
- **الإحصاء الاستدلاليّ (Inferential Statistics):** تمّ استخدام اختبار كاي مربّع من أجل معرفة إن كان هناك فرق في الحصيلة السّريريّة بين مجموعتي العلاج (الفانكومايسين واللينزوليد)، كما تمَّ إجراء اختبار الانحدار اللوجستيّ الثّنائيّ Binary logistic regression من أجل اختبار العلاقة بين مُتغيّرات الدّراسة والحصيلة.

4.4. اعتبارات أخلاقية:

مُنحت الموافقة الأخلاقية للبحث من قبل لجنة الجامعة، وفي بحثنا هذا تم الالتزام بالمحدّدات الأخلاقيّة من المصداقيّة والثّقة، كما أخذت موافقة مستنيرة للمشاركين جميعهم، وأعلموا بسبب إجراء الدراسة وأهدافها واتخذت الإجراءات التي تضمن خصوصية المشاركين وسرّية المعلومات التامة.

5. نتائج البحث ومناقشتها:

تضمّنت الدّراسة 68 مريضًا مِمَن راجعوا المشفى خلال الفترة المحددة لإجراء البحث، حيث تمَّت متابعتهم خلال فترة استشفائهم وتسجيل بياناتهم المطلوبة في الدّراسة.

5.1. التحليل الوصفي للمتغيرات:

الجدول3. التحليل الوصفي للمتغيرات:

الصفة	العدد (%)	الصفة	العدد (%)
الجنس		**الحصيلة السريرية**	
ذكر	**30 (44.12%)**	**وفاة**	**33 (48.5%)**
أنثى	**38 (55.89%)**	**استجابة للعلاج**	**35 (51.5%)**
الفئة العمرية		**الحصيلة السريرية للمعالجين بالفانكومايسين**	
12 – 17 سنة	**6 (8.8%)**	**وفاة**	**17 (50.00%)**
18 – 39 سنة	**8 (11.8%)**	**استجابة للعلاج**	**17 (50.00%)**
40 – 64 سنة	**18 (26.5%)**	**الحصيلة السريرية للمعالجين باللينزوليد**	
أكبر من 65 سنة	**36 (52.9%)**	**وفاة**	**16 (47.1%)**
مصدر الإنتان		**استجابة للعلاج**	**18 (52.9%)**
إنتانات صدرية	**22 (32.4%)**	**مصدر الإنتان عند المعالجين بالفانكومايسين**	
إنتان بولية	**17 (25%)**	**إنتانات صدرية**	**11 (32.4%)**
إنتانات الجهاز الهضمي	**11 (16.2%)**	**إنتان بولية**	**7 (20.6%)**
إنتانات النسج الرخوة	**10 (14.7%)**	**إنتانات الجهاز الهضمي**	**5 (20.6%)**

تجرثم الدم	7 (10.3%)	إنتانات النسج الرخوة	7 (14.7%)
إنتانات الجهاز العصبي	1 (1.5%)	تجرثم الدم	3 (8.8%)
		إنتانات الجهاز العصبي	1 (2.9%)
إمراضيات مرافقة		مصدر الإنتان عند المعالجين باللينزوليد	
ارتفاع ضغط الدم	32 (47.1%)	إنتانات صدرية	11 (32.4%)
الداء السكري	21 (30.9%)	إنتان بولية	10 (29.4%)
قصور القلب	12 (17.6%)	إنتانات الجهاز الهضمي	6 (17.6%)
حادث وعائي دماغي	3 (4.4%)	تجرثم الدم	4 (11.8%)
الصاد المستخدم في التدبير:		إنتانات النسج الرخوة	3 (8.8%)
فانكومايسين	34 (50.00%)		
لينزوليد	34 (50.00%)		

المناقشة:

- لوحظ وجود تمثيل نسبي متوازن نسبيًا بين الجنسين.
- عند النّظر إلى توزيع العينة حسب الفئة العمريّة، كانت الفئة الأكبر من العمر (أكبر من 65 سنة) هي الأكثر تمثيلًا بنسبة 52.9%، تلتها فئة 40–64 سنة بنسبة 26.5%، ممَّا يشير إلى أن معظم مرضى الدراسة كانوا ضمن الفئات العمريّة الأكبر.
- أمّا بالنّسبة لمصدر الإنتان البدئيّ المشتبه به، فقد كانت الإصابات الصّدريّة هي الأكثر شيوعًا بنسبة 32.4% تلتها الإنتانات البوليّة 25% ثمَّ الإنتانات الهضميّة 16.2% والجلد والنّسج الرّخوة 14.7% وإنتان الدّمّ 10.3%، في حين كانت إصابات الجهاز العصبيّ الأقلّ حدوثًا بنسبة 1.5%.
- كما أظهرت البيانات بالنّسبة للإمراضيّات المرافقة أنَّ ارتفاع ضغط الدّمّ كان الأكثر شيوعًا بنسبة 47.1% تلاه الدّاء السّكريّ 30.9% وقصور القلب 17.6%، بينما كان الحادث الوعائيّ الدّماغيّ الأقلّ تكرارًا بنسبة 4.4%.
- بالنّسبة للصّادّ المُستخدم في التّدبير العلاجيّ، تساوى توزيع المرضى بين مجموعتي العلاج، وعند تحليل الحصيلة السّريريّة حسب مجموعتي العلاج، بلغت نسبة الوفيّات في مجموعة الفانكومايسين

50%، كما كانت الاستجابة للعلاج 50% أيضًا، في حين بلغت نسبة الوفيات في مجموعة اللينزوليد 47.1% مقابل استجابة 52.9%، ممّا يعكس تماثلًا نسبيًا في النّتائج بين المجموعتين.

5.2. الإحصاء الاستدلالي:

تمّ استخدام اختبار كاي مربّع من أجل معرفة إن كان هناك فرق في الحصيلة السّريريّة بين مجموعتي العلاج (الفانكومايسين واللينزوليد)، كما تمَّ إجراء اختبار الانحدار اللوجستيّ الثّنائيّ Binary logistic regression من أجل اختبار العلاقة بين مُتغيّرات الدّراسة والحصيلة.

5.3. مقارنة الحصيلة السريرية بين مجموعتي العلاج (الفانكومايسين واللينزوليد):

تمّ إجراء اختبار كاي مربع لتقييم العلاقة بين مجموعتي العلاج (الفانكومايسين مقابل اللينزوليد) والحصيلة السّريريّة للمرضى (الوفاة مقابل الاستجابة للعلاج). وأظهرت نتائج التحليل عدم وجود علاقة ذات دلالة إحصائيّة بين المتغيرين، حيث لم يُظهر نوع الصّادّ المُستخدم تأثيراً مهمًّا إحصائيًّا على معدّل الوفاة أو الاستجابة للعلاج ($\chi^2(1)= 0.059$، $p = 0.808$).

5.4. دراسة العلاقة بين الحصيلة السّريريّة ومتغيرات الدّراسة باستخدام اختبار الانحدار اللوجستيّ الثّنائيّ Binary logistic regression:

الجدول 2. دراسة العلاقة بين الحصيلة السّريريّة ومُتغيّرات الدّراسة باستخدام اختبار الانحدار اللوجستيّ الثّنائيّ Binary logistic regression

	B	S.E.	Wald	df	P-value	Exp(B)
Age			.000	3	1.000	
Used antibiotic	.999	15209.871	.000	1	1.000	2.715

	Source of infection			.000	5	1.000	
	Gender	39.414	14429.743	.000	1	.998	130
	Comorbidities			.000	2	1.000	
	Constant	-21.636	18460.276	.000	1	.999	.000

6. الاستنتاجات:

- أظهر تحليل العلاقة بين مجموعتي العلاج والحصيلة السّريريّة باستخدام اختبار كاي–مربع عدم وجود دلالة إحصائيّة، ممَّا يشير إلى أنَّ نوع الصّادّ المُستخدم لم يُؤثّر على معدّل الوفاة أو الاستجابة للعلاج ($\chi^2(1) = 0.059$، $p = 0.808$).
- كذلك أظهر تحليل الانحدار اللوجستيّ الثّنائيّ أنَّ المُتغيّرات المُستقلّة مثل العمر والجنس ومصدر الإنتان والصّادّ المُستخدم والسّوابق المرضيّة لم تكن مُؤثّرة إحصائيًا على الحصيلة السّريريّة، حيث تراوحت قيم الاحتماليّة بين 0.808 و1.000، مؤكدًا عدم وجود تأثير واضح لهذه العوامل على نتائج المرضى.

7. الدراسات المرجعية:

تُظهر المقارنة بين نتائج الدّراسة الحاليّة ودراسة John Weigelt وزملاؤه تباينًا واضحًا ناجمًا من اختلاف طبيعة المرض وشدّة الحالة السّريريّة في كلّ منهما؛ إذ خلصت الدّراسة الحاليّة إلى عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائيّة بين اللينزوليد والفانكومايسين في تحسين الحصيلة السّريريّة لدى مرضى الصّدمة الإنتانيّة، مع تقارب معدّلات الوفاة والاستجابة للعلاج في المجموعتين، إضافة إلى غياب تأثير العوامل الدّيموغرافيّة والسّريريّة في تحديد الإنذار. بالمقابل، سجّلت الدّراسة المرجعيّة معدّلات شفاء مرتفعة لكلا الدّواءين في إنتانات الجلد والأنسجة الرّخوة، مع تفوّق ملحوظ للينزوليد في حالات الإصابة بالـ MRSA ويبدو أنَّ هذا الاختلاف يعكس تأثير شدّة المرض، إذ إنّ الصّدمة الإنتانيّة حالة جهازيّة خطيرة تتداخل فيها اضطرابات متعدّدة كالوضع الدّورانيّ والالتهاب الجهازيّ والقصور متعدّد الأعضاء،

ممّا يُقلّل من تأثير نوع الصّادّ على النّتيجة النّهائيّة. أمّا في الإنتانات الموضعيّة مثل إنتانات الجلد والأنسجة الرخوة المختلطة Complicated Skin and Soft Tissue Infections(CSSTIs)، حيث تكون السّيطرة على العامل المُمرِض أكثر حسمًا، فيبرز تفوّق اللينزوليد في حالاتMRSA بوضوح. وبذلك تُوضّح المُقارنة أنّ فعاليّة الصّادّ ترتبط بطبيعة الإنتان وشدّته، وأنَّ الاختيار بين اللينزوليد والفانكومايسين يُصبح أكثر أهمّيّة في الإنتانات الموضعيّة منه في حالات الإنتان الجهازيّ الشّديد.

تُظهر المقارنة بين نتائج الدّراسة الحاليّة ودراسة *Kohno* وزملائه وجود اختلافات جوهريّة ترتبط بطبيعة العيّنات السّريريّة وشدّة الإنتان. ففي حين ركّزت دراسة Kohno على طيفٍ من إصابات MRSA يتراوح بين ذات الرّئة المكتسبة في المشفى وإنتانات الجلد والأنسجة الرّخوة والإنتان، أظهرت فيها مجموعة اللينزوليد تفوقًا في النّجاح السّريريّ والاستئصال الجرثوميّ عند نهاية العلاج، فإن الدّراسة الحاليّة الّتي تناولت مرضى الصدمة الإنتانية – وهي فئة أشدّ خطورة وأكثر تعقيدًا – لم تُظهر أيّ فارقٍ ذي دلالة إحصائيّة بين اللينزوليد والفانكومايسين في النّتائج السّريريّة أو معدّلات الوفاة. ويبدو أنَّ هذا التّباين يعكس الدّور المحدود لتغيير الصّادّ الحيويّ في الحالات الحرجة الّتي تحكمها عوامل جهازيّة كاضطرابات الدّوران والالتهاب الشّديد والقصور متعدّد الأعضاء.

تُظهر المقارنة بين نتائج الدّراسة الحاليّة ودراسة Liang Beibei وزملائِه عدّة نقاط تقاطع واختلاف ترتبط بطبيعة السّكان المدروسين وشدّة الإنتان. فقد خلصت المراجعة المنهجية التي شملت تسع دراسات عشوائية مُحكمة إلى عدم وجود فرق إجمالي بين اللينزوليد والفانكومايسين في النّجاح العلاجيّ للإنتانات إيجابية الغرام، مع تفوّق واضح للينزوليد في إنتانات الجلد والأنسجة الرّخوة، إضافةً إلى استئصال ميكروبي أعلى في مختلف المجموعات السريرية، مقابل سمّية كلوية أعلى نسبيًا في الفانكومايسين. أما في الدّراسة الحاليّة الّتي ركّزت على مرضى الصّدمة الإنتانيّة – وهي فئة ذات

خطورة مرتفعة تستلزم تدبيرًا متعدّد المحاور – فلم يظهر تفوّق لأيّ من الدّوائين في النّتائج السّريريّة أو معدّلات الوفاة. ويُشير هذا التّباين إلى أنَّ الفروق الدّوائية التي تُلاحظ في سياقات إنتانات أقلّ شدّة كما في الدّراسات المشمولة في مراجعة Liang ، قد لا تُترجم إلى مردود سريريّ في سياق الصّدمة الإنتانيّة حيث تلعب العوامل الجهازيّة مثل الاضطراب الدّورانيّ والالتهاب المُعمّم والقصور متعدّد الأعضاء دورًا أكبر من فعالية الصّادّ الحيويّ بحدّ ذاته.

8. التوصيات:

- يُنصح بمواصلة استخدام كلّ من اللينزوليد والفانكومايسين في تدبير الصّدمة الإنتانيّة وفقًا للحالة السّريريّة، نظرًا لتقارب فعاليتهما في النّتائج السّريريّة.
- يُفضّل التّركيز على التّدابير الدّاعمة لعلاج الصّدمة الإنتانيّة (مثل تصحيح السّوائل والدّعم الدّورانيّ) كونها عوامل أساسيّة تُحدّد نتائج المرضى أكثر من اختيار الصّادّ الحيويّ وحده.
- يُوصَى بإجراء دراسات مستقبليّة متعدّدة المراكز تشمل فئات أكبر من المرضى ومتابعة أطول لتقييم تأثير الصّادّين على معدّلات البقاء والاستجابة الميكروبيّة والاختلاطات على المدى الطّويل.

9. المحددات:

- الاعتماد على عيّنة واحدة من مركز طبّيّ واحد قد يحدّ من تعميم النّتائج على باقي المشافي أو شرائح المرضى المختلفة.
- شدّة حالة المرضى (الصّدمة الإنتانيّة) قد تقلّل من إمكانيّة كشف الفروق بين الصّادّين، لأنّ عوامل الخطورة الجهازيّة تطغى على تأثير العلاج الدّوائيّ.

- غياب المتابعة طويلة الأمد واقتصار التقييم على فترة الاستشفاء فقط قد يمنع تقييم الفروق المُحتملة في الاختلاطات المُتأخّرة أو معدّل النّكس.

المراجع

1. Singer, M., et al. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA.

2. Liu, C., et al. (2011). *Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of MRSA infections.* Clin Infect Dis.

3. Kalil, A.C., et al. (2016). *Management of adults with HAP and VAP: 2016 IDSA/ATS guidelines.* Clin Infect Dis.

4. Wunderink, R.G., et al. (2012). Linezolid vs. vancomycin in MRSA pneumonia: A meta-analysis. Chest

.5. Weigelt, J., Itani, K., Stevens, D., Lau, W., Dryden, M., Knirsch, C., & Linezolid CSSTI Study Group (2005). Linezolid versus vancomycin in treatment of complicated skin and soft tissue infections. Antimicrobial agents and chemotherapy, 49(6), 2260–2266. https://doi.org/10.1128/AAC.49.6.2260-2266.2005

6. Kohno, S., Yamaguchi, K., Aikawa, N., Sumiyama, Y., Odagiri, S., Aoki, N., Niki, Y., Watanabe, S., Furue, M., Ito, T., Croos-Dabrera, R., & Tack, K. J. (2007). Linezolid versus vancomycin for the treatment of infections caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus in Japan. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 60(6), 1361–1369. https://doi.org/10.1093/jac/dkm369

7. Beibei, L., Yun, C., Mengli, C., Nan, B., Xuhong, Y., & Rui, W. (2010). Linezolid versus vancomycin for the treatment of gram-positive bacterial infections: meta-analysis of randomised controlled trials. International journal of antimicrobial agents, 35(1), 3–12. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2009.09.013

8. National Center for Biotechnology Information. (n.d.). *Sepsis syndromes*. In StatPearls. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531492/

9. Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., et al. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA, 315*(8), 801–810. https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287

10. Srzić, I., Nesek Adam, V., & Tunjić Pejak, D. (2022). Sepsis definition: What's new in the treatment guidelines. *Acta Clinica Croatica, 61*(Suppl 1), 67–72. https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.11

11. Ranzani, O. T., Singer, M., Salluh, J. I. F., et al. (2025). Development and validation of the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-2 score. *JAMA*. Advance online publication. https://doi.org/10.1001/jama.2025.20516

12. Taghavi, S., Nassar, A. K., & Askari, R. (2025). Hypovolemia and hypovolemic shock. In StatPearls. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513297/

13. World Health Organization. (2020, September 8). WHO calls for global action on sepsis—cause of 1 in 5 deaths worldwide. https://www.who.int/news/item/08-09-2020-who-calls-for-global-action-on-sepsis---cause-of-1-in-5-deaths-worldwide

14. La Via, L., Sangiorgio, G., Stefani, S., et al. (2024). The global burden of sepsis and septic shock. *Epidemiologia, 5*(3), 456–478. https://doi.org/10.3390/epidemiologia5030032

15. Lopez, A., Lakbar, I., & Leone, M. (2021). Effect of sex and gender in sepsis and septic shock: A narrative review. In A. Vincent & J.-L. Vincent (Eds.), Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine 2021 (pp. 3–13). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-73231-8_1

16. Mahapatra, S., & Heffner, A. C. (2025). Septic shock. In StatPearls. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430939/

17. Guarino, M., Perna, B., Cesaro, A. E., et al. (2023). 2023 update on sepsis and septic shock in adult patients: Management in the emergency department. *Journal of Clinical Medicine, 12*(9), 3188. https://doi.org/10.3390/jcm12093188

18. Merck Manual. (n.d.). Sepsis and septic shock. *MSD Manual Professional Edition*. https://www.msdmanuals.com/professional/critical-care-medicine/sepsis-and-septic-shock/sepsis-and-septic-shock

19. Mayer, N. (2024). Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra2403213

20. Merck Manual. (n.d.). Sepsis and septic shock. *MSD Manual Professional Edition*. https://www.msdmanuals.com/professional/critical-care-medicine/sepsis-and-septic-shock/sepsis-and-septic-shock

21. Society of Critical Care Medicine. (n.d.). Surviving sepsis campaign adult guidelines. https://sccm.org/survivingsepsiscampaign/guidelines-and-resources/surviving-sepsis-campaign-adult-guidelines

22. Asogwa, N., Assaad, M., Ling, J., Wahbah Makhoul, G., & El Hage, H. (2024). The utility of echocardiography in estimating fluid responsiveness. *Journal of Clinical Medicine Research, 16*(4), 129–132. https://doi.org/10.14740/jocmr5114

23. Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., et al. (2021). Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine, 47*(11), 1181–1247. https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y

24. Strich, J. R., Heil, E. L., & Masur, H. (2020). Considerations for empiric antimicrobial therapy in sepsis and septic shock in an era of antimicrobial resistance. *The Journal of Infectious Diseases, 222*(Suppl 2), S119–S131. https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa221

25. Bahloul, M., Bradii, S., Turki, M., Bouchaala, K., Ben Hamida, C., Chelly, H., Ayedi, F. & Bouaziz, M. (2021). The value of sepsis biomarkers and their kinetics in the prognosis of septic shock due to bacterial infections. Anaesthesiology Intensive Therapy, 53(4), 312-318. https://doi.org/10.5114/ait.2021.108624

26. Djillali, A. (2018). Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *New England Journal of Medicine*. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1705716

27. Patel, S., Preuss, C. V., & Bernice, F. (2025). Vancomycin. In StatPearls. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/

28. Azzouz, A., & Preuss, C. V. (2025). Linezolid. StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539793/

Syrian Arab Republic

Ministry of Higher Education and scientific

Research

Homs University

Faculty of Medicine

Internal Medicine Department

Comparison of the Effectiveness of Linezolid and Vancomycin in the Management of Septic Shock

Scientific research prepared to obtain master degree

in Internal Medicine

2024-2025

دراسة تأثير التسمم الحملي على بعض المؤشرات الكيمياحيوية عند الأغنام

عاصم الباكير[1] محمد نور هدلة[2]

الملخص

أجريت هذه الدراسة لتحديد مدى انتشار التسمم الحملي تحت الأكلينيكي والأكلينيكي عند الأغنام في محافظة حمص من سوريا اعتماداً على تركيز البيتاهيدروكسي زبداوات BHB كما تم دراسة تأثير التسمم الحملي على بعض المؤشرات الكيميا حيوية في الدم عند الحيوانات المصابة وهي(الغلوكوز ،ALT،GGT،AST).

حيث تم إجراء هذه الدراسة على 150 رأس من الأغنام في الفترة الواقعة مابين 2023/11/1 إلى 2023/3/15 إذ تم جمع عينات الدم من الأغنام في الشهر الأخير من الحمل في مناطق مختلفة من ريف حمص.

أظهر نتائج التحليل الاحصائي للدراسة نسبة انتشار عالية للتسمم الحملي تحت الأكلينيكي والأكلينيكي عند الأغنام في محافظة إذ بلغ 54% ،8% على التوالي ، كما أظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P\leq0.05$) في تركيز الغلوكوز عند الأغنام المصابة بالتسمم الحملي تحت الأكلينيكي (55mg/dl) والأكلينيكي (44.8 mg/dl) مقارنة مع الأغنام الغير مصابة (74.4 mg/dl).

كذلك أظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي عند مستوى ($P\leq0.05$) في تركيز انزيم AST عند الأغنام المصابة بالتسمم الحملي تحت الأكلينيكي (143U/L) والأكلينيكي (167 U/L) مقارنة مع الأغنام الغير المصابة (83.4 U/L).

كما وجد ارتفاع معنوي عند مستوى ($P\leq0.05$) في تركيز انزيم ALT عند الأغنام المصابة بالتسمم الحملي تحت الأكلينيكي (45.6 U/L) والأكلينيكي (64.2 U/L) مقارنة مع الأغنام الغير المصابة (25.9 U/L). كما وجد ارتفاع معنوي عند مستوى ($P\leq0.05$) في تركيز انزيم GGT عند الأغنام المصابة بالتسمم الحملي تحت الأكلينيكي (68.1 U/L) والأكلينيكي (81.6 U/L) مقارنة مع الأغنام الغير المصابة (37.6 U/L).

الكلمات المفتاحية: التسمم الحملي، الأجسام الكيتونية، الأغنام، الأمراض الأستقلابية

1) محاضر في قسم الصحة العامة والطب الوقائي – كلية الطب البيطري – جامعة حماه.
2) دكتوراه في الأمراض الباطنة البيطرية – مديرية الزراعة في حماة – وزارة الزراعة.

A study on the effect of pregnancy toxemia on some biochemical parameters in sheep

ASEEM ALBAKER[1] **M.NOUR HADLA[2]**

ABSTRACT

This study was conducted to determine the prevalence of subclinical and clinical pregnancy toxemia in sheep in the Homs Governorate of Syria, based on the concentration of beta-hydroxybutyrate (BHB). The effect of pregnancy toxemia on some blood biochemical parameters in affected animals—namely glucose, AST, GGT, and ALT—was also investigated.

The study was performed on 150 sheep between November 1, 2023, and March 15, 2023. Blood samples were collected from sheep during the last month of pregnancy from various areas in the rural parts of Homs.

Statistical analysis of the results revealed a high prevalence of subclinical and clinical pregnancy toxemia in the sheep of the governorate, reaching 54% and 8%, respectively. The results also showed a significant decrease ($P \leq 0.05$) in glucose concentration in sheep with subclinical (55 mg/dL) and clinical (44.8 mg/dL) pregnancy toxemia compared to non-affected sheep (74.4 mg/dL).

Furthermore, the results indicated a significant increase ($P \leq 0.05$) in AST enzyme concentration in sheep with subclinical (143 U/L) and clinical (167 U/L) pregnancy toxemia compared to non-affected sheep (83.4 U/L).
A significant increase ($P \leq 0.05$) was also observed in ALT enzyme concentration in sheep with subclinical (45.6 U/L) and clinical (64.2 U/L) pregnancy toxemia compared to non-affected sheep (25.9 U/L). Similarly, a significant increase ($P \leq 0.05$) was found in GGT enzyme concentration in sheep with subclinical (68.1 U/L) and clinical (81.6 U/L) pregnancy toxemia compared to non-affected sheep (37.6 U/L).

Keywords: Pregnancy Toxemia, Ketone Bodies, Sheep, Metabolic Disorders

1. Lecturer, Department of Public Health and Preventive Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Hama University
2. **Ph.D. in Veterinary Internal Medicine** – Directorate of Agriculture in Hama – Ministry of Agriculture.

المقدمة:

تكتسب الأمراض الاستقلابية أعلى مستويات الأهمية في أبقار الحليب والنعاج والماعز الحوامل بين الحيوانات المزرعية المنزلية، بينما تظهر هذه الأمراض بشكل متقطع فقط في الأنواع الأخرى. إذا تفاقمت المتطلبات الغذائية المستمرة للحمل بسبب نظام غذائي غير كاف خلال فترة الجفاف، فإن معدل حدوث الأمراض الاستقلابية يزداد. يكون تأثير الحمل مهمًا بشكل خاص في النعاج، خاصة تلك التي تحمل أكثر من حمل واحد (Radostits *et al.*,2006).

يعَدُّ تسمم الحمل اضطرابًا استقلابيًا يتسم باختلالات في التوازن الهرموني والاستقلابي، غالبًا ما يحدث خلال المراحل المتأخرة من الحمل في النعاج، لا سيما التي تحمل أجنة متعددة. وهو مرض قد يكون مميتًا ناجمًا عن نقص حاد في الطاقة (Barbagianni *et al.,* 2015; Brozos *et al.,* 2011). يتجلى هذا الاضطراب عادة خلال الأسابيع الثلاثة الأخيرة من الحمل، عندما تعجز الاحتياطيات الطاقية للأم عن تلبية المتطلبات الطاقة المتسارعة للجنين (Mongini and Van Saun, 2023). حيث يؤدي عدم كفاية الطاقة المكتسبة إلى حدوث اختلال في توازن الطاقة، مُحفِّزًا عملية تحلل الدهون (Karaağaç and Falakacılar, 2023) ومؤديًا إلى الإفراط في إنتاج الأجسام الكيتونية، بما في ذلك بيتا–هيدروكسي بيوتيرات، وأسيتوأسيتات، والأسيتون (Harmeyer and Schlumbohm, 2006; Ruoff et al., 2017). ونتيجةً لذلك، تضعف الوظيفة الكبدية، ويتطور نقص سكر الدم، وقد تنشأ تأثيرات سامة ضمن الجهاز الدوري.

أشار Barbagianni وآخرون (2015) إلى زيادة معدلات الولادة المبكرة، وشذوذ وضعيات الجنين، والمواليد الميتة، والتهاب الرحم في النعاج المصابة بتسمم الحمل.

مع تقدم حمل النعجة، تزداد الاحتياجات الطاقية لجسمها. في نفس الوقت، تتقلص سعة كرشها حيث أن الحملان المتنامية في الرحم تشغل مساحة متزايدة داخل الجسم، تاركة مساحة أقل للكرش (Bickhardt *et al.,*1989). يمكن أن يؤدي هذا المزيج إلى عدم حصول النعجة على طاقة كافية من خلال نظامها الغذائي. نتيجة لذلك، ستلجأ إلى تكسير أنسجة جسمها الخاصة، عادةً الدهون، لتوفير الطاقة لحملانها المتنامية، مما يطلق الكيتونات (نتيجة ثانوية سامة لتحلل الدهون) في مجرى دمها. عندما يحدث هذا بسرعة كبيرة، لا يستطيع جسم النعجة إزالة سمية الكيتونات بالسرعة الكافية، مما يؤدي إلى الحالة الكيتونية أو تسمم الحمل. يمكن أن تحدث الحالة الكيتونية أيضًا عندما تكون النعجة بدينة جدًا، حيث إن الدهون تشغل أيضًا حيزًا داخل جسم الخروف، مما يقلل من المساحة المتاحة للكرش لاحتواء العلف. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للظروف التي تعطل تناول العلف، مثل النقل أو الأمراض الأخرى، أن تحفز هذا المرض الاستقلابي (Freetly and Ferrell, 1998).

تميل النعاج المصابة إلى ضعف التحكم العضلي والتوازن. ومن الأعراض الكلاسيكية النفس ذو الرائحة الحلوة (الكيتوني). قد تطحن الأغنام أسنانها أيضًا. مع تقدم المرض، تتعرض الأجهزة العصبية للخطر إلى نقص الجلوكوز. ومن ثم، ينتج اعتلال الدماغ عن كبت استقلاب الجلوكوز في الدماغ (Andrews, 1997). يتم ملاحظة العمى، ورفع الرأس نحو النجوم (التحديق)، والرعش، والمشي بدون هدف، وعدم التناسق الحركي، وفي النهاية تدخل النعاج في حالة غيبوبة وتعجز عن النهوض. وعادة ما يتبع الموت خلال بضعة أيام (Sargison, 2007) .

يعد تحديد تركيزات الجلوكوز في الدم وحمض بيتا هيدروكسي بيوتيريك (BHBA) مهمًا جدًا للتشخيص المبكر (Lacetera *et al.,*2001). إذا تم تشخيص تسمم الحمل في المراحل المبكرة، يمكن أن يكون العلاج الطبي (Sargison, 2007). لكن علاج تسمم الحمل المتقدم عادة ما يكون غير ناجح (Marteniuk and Herdt , 1988).

الهدف من هذه الدراسة:

1) دراسة نسبة انتشار حالات التسمم الحملي في الأغنام في محافظة حمص
2) تأثير التسمم الحملي على بعض المؤشرات الكيمياحيوية في مصل الدم (AST, ALT, GGT, Glucose).

المواد وطرق العمل:

شملت هذه الدراسة 150 نعجة، تراوحت أعمارها ما بين 2–4 سنوات. وقد أُجريت هذه الدراسة خلال فصل الخريف والشتاء في الفترة الممتدة ما بين 2023/11/1 إلى 2024/3/18 وقد تم إجراء الدراسة على قطعان أغنام مختلفة تقع في محافظة حمص. تم تأكيد الحمل باستخدام جهاز الموجات فوق الصوتية. ثم تم تحديد فترات الحمل بناءً على تواريخ إدخال الكباش واختبرت الأغنام في الشهر الأخير من الحمل.

بعد تشخيص الحمل، تم أخذ عينة دم بمقدار 5 مل من الوريد الوداجي باستخدام محاقن طبية عقيمة في فترة الصباح وقبل تناول الحيوان للعليقة، ووضعت عينات الدم في أنابيب معقمة غير حاوية على مانع تخثر، و ثم وضعت ضمن حافظة تحتوي على ثلج لنقلها الى المخبر، حيث ثفلت العينات بسرعة /3000/ دورة في الدقيقة في المثفلة لمدة 5–10 دقائق بغية الحصول على مصل دم نقي، ثم تم وضعه في أنابيب اختبار / Eppendrof / وحفظت في الثلاجة عند درجة 20 درجة مئوية تحت الصفر لحين اجراء الاختبارات البيوكيميائية المطلوبة (Coles, 1989).

تم إجراء قياس تركيز حمض البيتا هيدروكسي زبداوات (βHBA) في مصل الدم باستخدام جهاز المطياف الضوئي (spectrophotometer) و حسب تعليمات الشركة المصنعة باستخدام كيت جاهز من شركة (Randox LRD). وقد تم تصنيف النعاج التي كانت مستويات البيتا–هيدروكسي بيوتيرات في مصولها أقل من 0.8 مليمول/لتر على أنها سليمة وتم معاملتها على أنها مجموعة شاهد، بينما صنفت تلك التي كانت مستويات البيتا–هيدروكسي بيوتيرات في مصولها بين 0.8 و 1.6 مليمول/لتر على أنها مصابة بتسمم الحمل تحت السريري (Turgut, 2025; Xue et al., 2019).

كما تم قياس كل من AST, ALT, GGT باستخدام جهاز المطياف الضوئي وذلك باستخدام عتيدة تحليل جاهزة (Kit) المُصنعة من قبل شركة (BioSystem) واتباع تعليمات الشركة المصنعة.

التحليل الإحصائي:

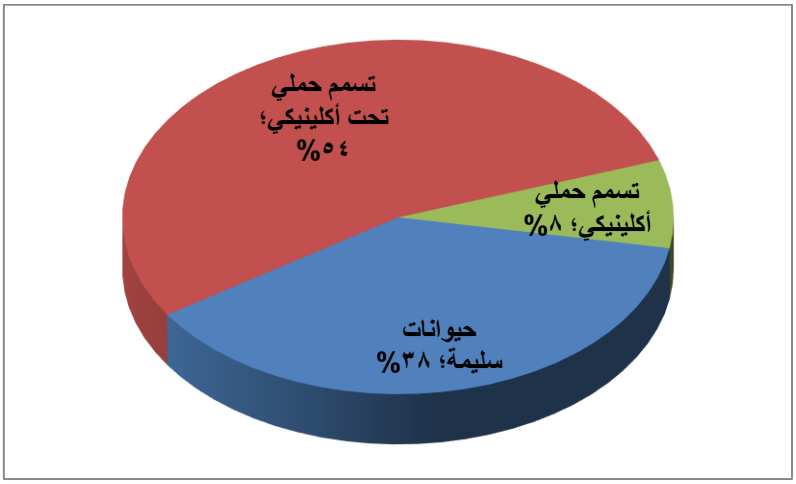
تم استخدام برنامج Minitab للتحليل الإحصائي للبيانات وحساب الفروق المعنوية ما بين المجموعات عند مستوى $p\leq0.05$.

النتائج:

تظهر النتائج الموضحة في الجدول رقم (1) والمخطط رقم (1) نسبة انتشار التسمم الحملي عند الأغنام بالأعتماد على تركيز βHB في مصل الدم، حيث بلغت نسبة انتشار التسمم الحملي تحت الإكلينيكي 54%، كما بلغت نسبة انتشار التسمم الحملي الإكلينيكي 8%، في حين بلغت نسبة الحيوانات التي كان فيها تركيز الـHB β أقل من 0.8 ميليمول/ ليتر 38% والتي اعتبرت مجموعة شاهد للمقارنة، كما يوضح الجدول رقم (1) نتائج اختبار قياس تركيز βHB إذ بلغ 0.71، 1.32، 2.44 ميليمول/ ليتر في كل من الحيوانات السليمة والمصابة بالتسمم الحملي دون الإكلينيكي والمصابة بالتسمم الحملي الإكلينيكي على التوالي.

الجدول رقم (1): يبين نسبة انتشار التسمم الحملي الإكلينيكي وتحت الإكلينيكي عند الأغنام في محافظة حمص

	نقاط القطع	βHB±SD mmol/l	عدد الحالات	النسبة المئوية
سليم	BHB <0.8	0.71±0.32	57/150	%38
تسمم حملي تحت إكلينيكي	0.8< BHB >1.6	1.32±0.21	81/150	%54
تسمم حملي إكلينيكي	BHB > 1.6	2.44±0.48	12/150	%8



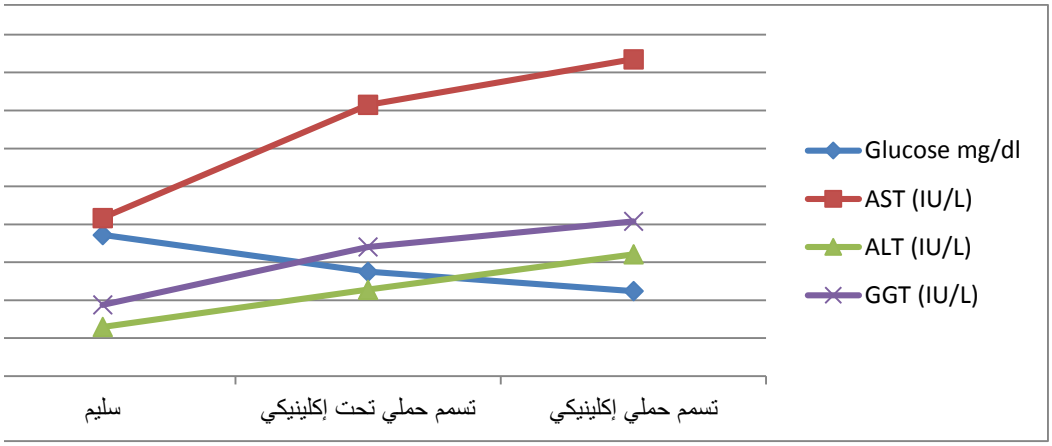
المخطط رقم (1): يبين نسبة انتشار التسمم الحملي الإكلينيكي وتحت الإكلينيكي عند الأغنام في محافظة حمص

كما أظهرت نتائج الاختبارات الكيمياحيوية في الحيوانات المصـــابة وجود فروق معنوية عند مســـتوى $p\leq0.05$ ما بين الحيوانات المصابة بالتسمم الحملي ومجموعة الحيوانات غير المصابة (الشاهد)، إذ تبين انخفاض في تركيز غلوكوز الدم في حين بينت النتائج ارتفاع في مستوى تركيز كل من AST و ALT و GGT في كل من الأغنام المصـابة بالتسـمم الحملي الإكلينيكي وتحت الإكلينيكي مقارنة مع مجموعة الشاهد، جدول رقم(2)، مخطط رقم (2)

الجدول رقم (2): يبين معدل بعض المؤشرات الدموية الكيمياحيوية عند حيوانات الدراسة

	Glucose mg/dl	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	GGT (IU/L)
سليم	$74.4^{a} \pm 3.16$	$83.4^{a} \pm 5.23$	$25.9^{a} \pm 1.74$	$37.6^{a} \pm 3.54$
تسمم حملي تحت إكلينيكي	$55^{b} \pm 5.26$	$143^{b} \pm 6.32$	$45.6^{b} \pm 3.13$	$68.1^{b} \pm 5.11$
تسمم حملي إكلينيكي	$44.8^{c} \pm 3.64$	$167^{c} \pm 8.38$	$64.2^{c} \pm 9.16$	$81.6^{c} \pm 7.27$

تشير الأحرف a,b,c, المختلفة إلى وجود فروق معنوية عند مستوى ($p\leq0.05$) في العمود الواحد



المخطط رقم (2): يبين معدل بعض المؤشرات الدموية الكيمياحيوية عند حيوانات الدراسة

المناقشة:

يعتبر التسمم الحملي، المعروف أيضًا باسم كيتوزس الأغنام الحوامل أو مرض التوائم، اضطرابًا استقلابيًا حادًا يصيب الأغنام في المراحل المتأخرة من الحمل. ينتج هذا المرض بشكل أساسي عن عدم قدرة الجسم على تلبية متطلبات الطاقة العالية للحمل المتعدد في ظل نقص المدخلات من الطاقة الغذائية. تؤدي هذه الحالة إلى سلسلة من الاضطرابات الأيضية والكبدية التي تنعكس بوضوح على معايير مصل الدم. وقد أظهرت هذه الدراسة انخفاضا في تركيز سكر الدم في كل من الحيوانات المصابة بالتسمم الحملي الإكلينيكي والتسمم الحملي تحت الإكلينيكي وبمقارنة نتائج هذه الدراسة نجدها متوافقة مع ما وجده (Mustafa et al.,2023) حيث أخبر عن انخفاض مستوى الغلوكوز في مصل دم النعاج المصابة بالتسمم الحملي التحت إكلينيكي إلى 34.2 mg/dl مقارنة بمجموعة الشاهد التي بلغت 68.94 mg/dl كما أنه أبلغ عن ارتفاع في مستوى نشاط أنزيمات الكبد إذ بلغ 152 U/L و 48.4 U/L و 45.7 U/L في الأغنام المصابة بالتسمم الحملي مقارنة بـ 87.6 U/L و 22.7 U/L و 32.6 U/L في مجموعة الشاهد لكل من AST و ALT و GGT كما أنها متوافقة مع ما وجده (EL-din and AL-sangery, 2005) إذ بلغ تركيز الغلوكوز ومستوى نشاط ALT

في التســـمم الحملي الإكلينيكي 24 mg/dl و 40U/L وفي التســـمم الحملي تحت الإكلينيكي بلغ 33mg/dl و 33 U/L مقارنة بمجموعة الشـــاهد التي بلغ فيها تركيز الغلوكوز 48 mg/dl و 25 U/L لكل من الغلوكوز و ALT على التوالي ، كما أنها متوافقة مع (Ramin et al., 2012) في دراسـتهم إذ بلغ مسـتوى الغلوكوز و مسـتوى نشـاط AST و مسـتوى نشـاط ALT على التوالي في الأغنام المصـابة بالتسـمم الحملي 35.3 mg/dl و 212.8 U/L و 26.2 U/L مقارنة بالأغنام الغير مصـابة التي بلغ 61.4 mg/dl و 133.6 U/L و 20.4 U/L لكل من الغلوكوز و مسـتوى نشاط AST و مستوى نشاط ALT على التوالي.

يبرز التسـمم الحملي بشـكل أسـاسـي في ارتفاع الأجسـام الكيتونية (الأسـيتون، أسـيتوأسـيتات، وبيتا-هيدروكسـي بيوتيرات) حيث تكمن في تحول مسار التمثيل الغذائي نحو تكسير الدهون بشكل مكثف. نظرًا لانخفاض مسـتويات الجلوكوز في الدم (نقص سـكر الدم) وعدم كفاية المدخول من الكربوهيدرات القابلة للتخمر في الكرش، يضـطر الجسـم إلى تعويض النقص في الطاقة، حيث يبدأ الكبد في عملية تكوين الجلوكوز (Gluconeogenesis) (Benedet *et al.,*2020) ولكن نظرًا لشـح المواد الأولية (مثل البروبيونات)، يلجأ الجسـم إلى تعبئة الأحماض الدهنية غير المشـبعة من الأنسـجة الدهنية، إذ يتم نقل هذه الأحماض الدهنية إلى الكبد، حيث تخضـع لعملية أكسـدة بيتا (Beta-oxidation) في الحالة الطبيعية، تدخل نواتج الأكسدة (أسيتيل Co-A) في دورة كريبس لإنتاج الطاقة. لكن و بسبب الحمل الزائد للكبد بالأسـيتيل Co-A وتثبيط إنزيمات دورة كريبس بفعل نقص الأوكسـالات يتم تحويل المســـار نحو تكوين الأجســـام الكيتونية في عملية تســـمى Ketogenesis (Rook, 2000). Sargison, 2007; يؤدي الإنتـاج المفرط للكيتونـات، الـذي يفوق قـدرة الأنســـجـة الطرفيـة على اسـتخدامها، إلى تراكمها في الدم، مسـببًا حالة الحماض الاسـتقلابي الكيتوني، والتي تعد سـمة مميزة للتسمم الحملي (Mavrogianni and Brozos, 2021).

الأستنتاجات:

1) ارتفاع نسبة الإصابة بالتسمم الحملي عند الأغنام في المراحل الأخيرة من الحمل.

2) انخفاض في مستوى تركيز الغلوكوز في مصل دم الأغنام المصابة بالتسمم الحملي.
3) ارتفاع في مستوى نشاط أنزيمات الكبد دليل على الأذية الكبدية.

التوصيات:

1) دراسة عوامل الخطورة المرافقة للتسمم الحملي عند الأغنام
2) الاهتمام بالتغذية المتوازنة خلال فترة الحمل .

المراجع:

1) Andrews, A.(1997). Pregnancy toxemia in the ewe and doe. *Farm Animal Practice,* 19:306-312. .
2) Barbagianni, M., et al. (2015). Increased incidence of peri-parturient problems in ewes with pregnancy toxaemia. Small Ruminant Research, 132, 111-114.
3) Benedet, A., Comin, A., Peric, T., Prandi, A., Dickson, A., & Leblou, A. (2020). Association between plasma metabolites and metabolic disorders in dairy ewes during the peri-parturient period. *Journal of Animal Science, 98*(11): 2644-2657.
4) Bickhardt, K, Grocholl, G and Konig G. 1989. Glucose metabolism in different reproductive stages of sheep and with ketosis using the intravenous glucose tolerance test. *Zentralbl Veterinary Medicine* A, 36:514-529.
5) Coles, E.H.(1989).Veterinary Clinical pathology 4th. edition. Saunders company, Philadelphia.

6) El-Din, I. M. G., & El-Sangery, F. H. (2005). Clinico-biochemical studies on pregnancy toxaemia in sheep in Sharkia Governorate. *Assiut Veterinary Medical Journal, 51*(105), 142-151.

7) Freetly, H and Ferrell, C. 1998. Net flux of glucose, lactate, volatile fatty acids, and nitrogen metabolites across the portal drained viscera and liver of pregnant ewes. *Journal of Animal Science,* 76:3133-3145.

8) Harmeyer, J., & Schlumbohm, C. (2006). Pregnancy impairs ketone body disposal in late gestating ewes: implications for onset of pregnancy toxaemia. Research in veterinary Science, 81(2), 254-264.

9) Karaağaç, R. M., & Falakacılar, Ç. P. (2023). Kısıtlı Enerji Alımının Metabolik Etkileri. Sağlık ve Spor Bilimleri Dergisi, 6(3), 73-78.

10) Lacetera, N, Bernabucci, U, Ronchi, B and Nardone, A.(2001). Effects of subclinical pregnancy toxemia on immune responses in sheep. *Am. J. Vet. Res.;* 62:1020-1024.

11) Marteniuk, J and Herdt, T. (1988). Pregnancy toxemia and ketosis of ewes and does. *The Veterinary Clinics of North America (Food Animal Practice)*, 4:307-315.

12) Mavrogianni, V. S., & Brozos, C. (2021). Metabolic diseases of sheep and goats: A systematic review. *Veterinary Sciences, 8*(7), 126.

13) Mongini, A., & Van Saun, R. J. (2023). Pregnancy Toxemia in Sheep and Goats. Vet Clin North Am Food Anim Pract, 39(2), 275-291.

14) Mustafa, K. M., Saed, O. S., & Ismaeel, M. A. (2023). Clinical and biochemical study of pregnancy toxemia in Iraqi ewes. *Archives of Razi Institute, 78*(3), 1131-1139.

15) Radostits, M, Gay C, Blood, C and Kenneth, W.(2006). Veterinary Medicine A Text Book of The Disease of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats. 10th ed, Baillire Tindall publisher, London, Pp: 1668-1671.

16) Ramin, A. G., Asri, S., & Majdani, R. (2012). Correlations among serum levels of glucose, beta-hydroxybutyrate and urea in ewes with pregnancy toxemia. *Veterinary Research Forum*, 3(2), 133-137.

17) Rook, J. S. (2000). Pregnancy toxemia of ewes, does, and beef cows. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, *16*(2), 293-317.

18) Ruoff, J., et al. (2017). Associations between blood glucose concentration, onset of hyperketonemia, and milk production in early lactation dairy cows. journal of Dairy Science, 100(7), 5462-5467.

19) Sargison, N. D. (2007). Pregnancy toxaemia. In *Sheep Flock Health: A Planned Approach* pp. 211-219.

20) Turgut, A. O. (2025). The Negative Effects of Subclinical Pregnancy Toxaemia on Fetal Skeletal Muscle Development and Evaluation of the Protective Effects of Dietary l-Carnitine Supplementation in Sheep. Reproduction in Domestic Animals, 60(6), e70088.

21) Xue, Y. F., et al. (2019). Molecular mechanisms of lipid metabolism disorder in livers of ewes with pregnancy toxemia. Animal, 13(5), 992-999.

تأثير القلع المتزامن مع مرحلة الرصف والتسوية عند مرضى الازدحام المتوسط للفك العلوي على نشاط إنزيم الفوسفاتاز القلوية في السائل الميزابي اللثوي: دراسة سريرية مقارنة

إعداد: د. يحيى أحمد دقدوق / كلية طب الأسنان / جامعة دمشق
أ.د كنده سلطان / مدرسة في قسم تقويم الأسنان والفكين/ جامعة دمشق

الملخص:

المقدمة: تمثل الحركة السنية التقويمية عملية بيولوجية معقدة تترافق مع تبدلات خلوية وإنزيمية ضمن النسج الداعمة. يُعد إنزيم الفوسفاتاز القلوية (ALP) في السائل الميزابي اللثوي مؤشراً حيوياً على نشاط البناء العظمي، في حين يُعتقد أن القلع السني قد يحرض ظاهرة التسريع الناحي (RAP)ويعدل الاستجابة البيولوجية المبكرة.

الهدف: تقييم تأثير القلع المتزامن مع مرحلة الرصف والتسوية في حالات الازدحام المتوسط للفك العلوي على نشاط إنزيم ALP في السائل الميزابي اللثوي.

المواد والطرائق: أُجريت دراسة سريرية مقارنة معشّاة ثنائية الأذرع شملت 40 مريضاً (18–25سنة) قُسموا إلى مجموعتين: المجموعة الأولى خضعت للرصف والتسوية مع تأخير القلع، والمجموعة الثانية خضعت للرصف والتسوية المتزامنة مع قلع الضواحك الأولى العلوية. جُمعت عينات السائل الميزابي اللثوي من السطحين الأنسي والوحشي للأنياب العلوية خلال سبعة أزمنة (T0–T6)على مدى ستة أسابيع. حُلّل نشاط ALP بطريقة طيفية لونية، وأُجري التحليل الإحصائي باستخدام اختبارات معلمية ولا معلمية وفق طبيعة توزع البيانات.

النتائج: لم تظهر فروق دالة إحصائياً بين المجموعتين في معظم الأزمنة. إلا أنه سُجلت فروق جوهرية عند الجهة الوحشية في T3، وعند الجهتين الأنسيّة والوحشية في T5 و T6، حيث أظهرت مجموعة القلع المتزامن قيماً أعلى لنشاط ALP.

الاستنتاج: يؤدي القلع المتزامن مع بدء الرصف والتسوية إلى تعزيز النشاط الحيوي العظمي خلال المرحلة المبكرة من المعالجة التقويمية مقارنة بالرصف وحده.

الكلمات المفتاحية: القلع السني التقويمي– مرحلة الرصف والتسوية – إنزيم الفوسفاتاز القلوية – السائل الميزابي اللثوي – ظاهرة التسريع الناحي

The Effect of Simultaneous Tooth Extraction during Leveling and Alignment on Alkaline Phosphatase Activity in Gingival Crevicular Fluid in Patients with Moderate Maxillary Crowding: A Comparative Clinical Study

Abstract

Introduction: Orthodontic tooth movement is a biologically mediated process involving cellular and enzymatic changes within the supporting tissues. Alkaline phosphatase (ALP) activity in gingival crevicular fluid (GCF) reflects bone formation, while tooth extraction may trigger the regional acceleratory phenomenon (RAP) and modify early biological responses.

Objective: To evaluate the effect of extraction performed simultaneously with leveling and alignment on ALP activity in GCF in patients with moderate maxillary crowding.

Materials and Methods: A randomized, two-arm clinical trial was conducted on 40 patients (18–25 years). Participants were allocated into two groups: Group I underwent leveling and alignment with delayed extraction, whereas Group II underwent simultaneous extraction of maxillary first premolars at the initiation of orthodontic treatment. GCF samples were collected from mesial and distal surfaces of maxillary canines at seven time points (T0–T6) over six weeks. ALP activity was analyzed using a colorimetric spectrophotometric method. Statistical analysis included parametric and non-parametric tests according to data distribution.

Results: No statistically significant intergroup differences were observed at most time points. However, significant differences were detected at the distal site at T3 and at both mesial and distal sites at T5 and T6, where the simultaneous extraction group showed higher ALP activity.

Conclusion: Simultaneous extraction at the initiation of leveling and alignment enhances early bone metabolic activity compared with leveling alone.

Keywords: Orthodontic tooth extraction –Leveling and alignment– Alkaline phosphatase (ALP)– Gingival crevicular fluid (GCF)–Regional acceleratory phenomenon (RAP)

1- المقدمة:

تُعد الحركة السنية التقويمية عملية بيولوجية ديناميكية تنتج عن تطبيق قوى ميكانيكية على السن، مما يؤدي إلى سلسلة من الاستجابات الخلوية والجزيئية ضمن الرباط حول السني والعظم السنخي [1]. وتتمثل هذه الاستجابات في عمليات إعادة القولبة العظمية التي تشمل ارتشافاً عظمياً في جهة الضغط وتشكلاً عظمياً في جهة الشد، وهي عملية منسَقة تعتمد على التوازن بين نشاط الخلايا الهادمة والبانية للعظم [2]. لذلك لم تعد الحركة السنية تُفهم باعتبارها انتقالاً ميكانيكياً بسيطاً، بل كظاهرة حيوية معقدة تخضع لتنظيم جزيئي دقيق، ومع تطور الفهم البيولوجي للحركة السنية، برزت أهمية استخدام الواسمات الحيوية لتقييم النشاط الخلوي المرافق لها بشكل غير باضع [3]. ويُعد السائل الميزابي اللثوي الوسط البيولوجي الأكثر ملاءمةً لدراسة هذه التبدلات، نظراً لاحتوائه على وسائط التهابية وإنزيمات تعكس النشاط الاستقلابي الموضعي للنسج الداعمة [4]. ومن بين هذه الواسمات، يُعتبر إنزيم الفوسفاتاز القلوية مؤشراً مرتبطاً بشكل وثيق بالنشاط الباني للعظم، وقد أظهرت دراسات متعددة ارتفاع نشاطه خلال مراحل معينة من الحركة السنية التقويمية [5,6].

وفي السياق السريري، يُستخدم القلع السني لأغراض تقويمية بشكل واسع في معالجة حالات الازدحام المتوسط والشديد، ولا سيما في الفك العلوي، بهدف تأمين المسافة اللازمة لإعادة ترتيب الأسنان وتحقيق التوازن الإطباقي المطلوب [7]. غير أن توقيت إدخال القلع ضمن الخطة العلاجية يختلف بين الممارسين، إذ قد يُجرى القلع بشكل متزامن مع بدء مرحلة الرصف والتسوية، أو يُؤجل إلى مرحلة لاحقة من المعالجة.

ورغم وفرة الدراسات التي تناولت التبدلات البيولوجية المرافقة لتطبيق القوى التقويمية، إلا أن تأثير تزامن القلع مع مرحلة الرصف والتسوية على الاستجابة الحيوية العظمية المقاسة بنشاط إنزيم الفوسفاتاز القلوية لم يُبحث بشكل كافٍ، خصوصاً في حالات الازدحام المتوسط في الفك العلوي. ومما لا شك فيه فإن فهم هذا التأثير سيسهم في توضيح ما إذا كان إدخال القلع في مرحلة مبكرة من المعالجة يُعد عاملاً معدِّلاً في الاستجابة البيولوجية الموضعية.

وانطلاقاً من ذلك، هدفت هذه الدراسة إلى تقييم تأثير القلع المتزامن مع مرحلة الرصف والتسوية على نشاط إنزيم الفوسفاتاز القلوية في السائل الميزابي اللثوي لدى مرضى الازدحام المتوسط في الفك العلوي.

1- أهمية البحث وهدفه:

2-1 أهمية البحث:

2-1-1 الأهمية النظرية:

تنبع أهمية هذه الدراسة من تناولها جانباً بيولوجياً مهماً في المعالجة التقويمية، يتمثل في تقييم الاستجابة العظمية الموضعية المرافقة للحركة السنية سواء عند إدخال القلع السني بشكل متزامن مع مرحلة الرصف والتسوية أو عند تأخيره. فبالرغم من تعدد الدراسات التي تناولت التبدلات الخلوية والإنزيمية المرافقة لتطبيق القوى التقويمية، ما يزال تأثير إدخال القلع في المرحلة المبكرة من المعالجة على نشاط الواسمات الحيوية موضع نقاش. وعليه، فإن هذه الدراسة تسهم في توضيح الدور المحتمل لتزامن القلع كعامل مؤثر في الاستجابة الحيوية العظمية المقاسة بنشاط إنزيم الفوسفاتاز القلوية في السائل الميزابي اللثوي.

2-1-2 الأهمية التطبيقية (السريرية):

تكمن الأهمية التطبيقية للدراسة في إمكانية الاستفادة من نتائجها في دعم القرار العلاجي المتعلق بتوقيت إدخال القلع ضمن خطة المعالجة التقويمية لحالات الازدحام المتوسط في الفك العلوي. إذ إن فهم ما إذا كان القلع المتزامن مع الرصف يُحدث تغيراً في النشاط العظمي الموضعي قد يساعد في تحسين تخطيط المعالجة وتقدير الاستجابة الحيوية خلال المراحل المبكرة من العلاج، بما ينعكس على كفاءة المعالجة وسلامتها البيولوجية.

2-2 هدف البحث:

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم تأثير القلع المتزامن مع مرحلة الرصف والتسوية في حالات الازدحام المتوسط للفك العلوي على نشاط إنزيم الفوسفاتاز القلوية في السائل الميزابي اللثوي، وذلك من خلال مقارنة النشاط الإنزيمي بين مجموعة خضعت للرصف والتسوية المتزامنة مع القلع السني للضواحك الأولى العلوية ثنائية الجانب ومجموعة خضعت للرصف والتسوية فقط مع تأخير القلع لحين انتهاء مدة البحث (٦ أسابيع).

3- المواد والطرائق:

3-1 تصميم الدراسة:

أُجريت هذه الدراسة كدراسة سريرية مقارنة معشّاة ثنائية الأذرع في قسم تقويم الأسنان والفكين في كلية طب الأسنان في الجامعة الأم، خلال الفترة بين عامي 2022 و2024. كانت هذه الدراسة أحادية التعمية حيث كان الفاحص المخبري معمّى بشكل كامل عن هوية المجموعة المعالجة ولم يكن بالإمكان تعمية كل من الطبيب المعالج او المريض بسبب طبيعة الاجراءات السريرية المختلفة.

تم الحصول على موافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمي في كلية طب الأسنان – جامعة دمشق قبل البدء بالدراسة ضمن القرار رقم 4021 و د، رقم الموافقة (DN-160925-H35) وأُجريت الدراسة وفق مبادئ إعلان هلسنكي للأبحاث الطبية على البشر.

3-2 توزيع العينة:

شملت الدراسة مرضى يعانون من ازدحام متوسط في الفك العلوي، تتضمن خطة معالجتهم الحاجة لقلع الضواحك الاولى العلوية ثنائية الجانب وتم توليد تسلسل عشوائي بسيط بنسبة 1:1، ووُضعت أرقام المجموعتين داخل أظرف مغلقة غير شفافة ومختومة، فُتحت تباعاً بعد قبول المريض في الدراسة. وتم التوزيع إلى مجموعتين متساويتين:

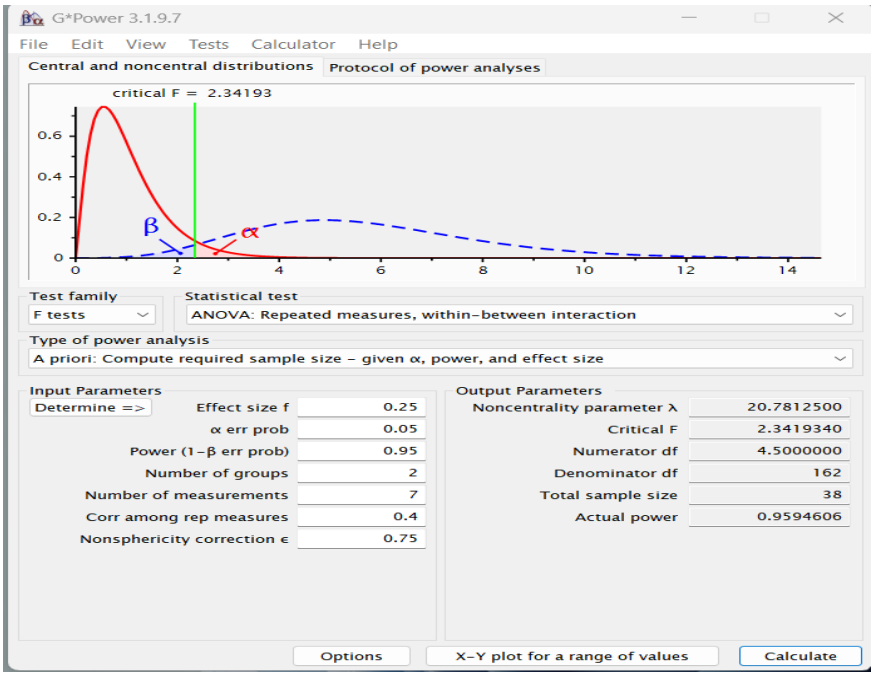
المجموعة الأولى: خضعت لمرحلة الرصف والتسوية مع تأخير القلع لمدة ٦ أسابيع.

المجموعة الثانية: خضعت للرصف والتسوية مع قلع الضواحك العلوية الأولى بشكل متزامن مع بداية المعالجة.

3-3 حساب حجم العينة:

تم حساب حجم العينة باستخدام برنامج G*Power (الإصدار 3.1.9.7) واستُند في تقدير حجم التأثير إلى القيم الواردة في دراسة Abdullah et al. (2011) التي تناولت تغير نشاط إنزيم الفوسفاتاز القلوية خلال مرحلة الرصف والتسوية [6]، وتم اعتماد حجم تأثير محافظ ($f = 0.25$) لتجنب المبالغة في تقدير التأثير المتوقع. واعتماد مستوى دلالة إحصائية ($\alpha = 0.05$) ، وقوة إحصائية ($1-\beta = 0.95$)، وعدد مجموعات (2) وعدد قياسات (7). (الشكل 1) أظهر الحساب أن الحدّ الأدنى المطلوب

للعينة هو 38 مريضاً. ولتحقيق القوة الاحصائية المحددة وتفادي أي نقص محتمل في عدد المشاركين بسبب الانسحاب أو فقدان المتابعة تم رفع العدد إلى 40 مريضاً بواقع 20 مريضاً في كل مجموعة.



الشكل 1: حساب حجم العينة باستخدام برنامج G*Power

3-4 معايير الإدخال والاستبعاد:

3-4-1 معايير الادخال:

1- مرضى بالغون تتراوح أعمارهم بين 18 و25 عاماً.

2- مرضى يعانون من ازدحام متوسط في الفك العلوي وفق مؤشر Little ويحتاجون إلى معالجة تقويمية في الفك العلوي تتضمن قلع الضواحك الأولى العلوية ثنائية الجانب ضمن خطة العلاج.

2- المرضى لديهم نمط نمو طبيعي وفق مجموع 390-402 Björk درجة.

3- صيغة سنية كاملة على الفك العلوي باستثناء الأرحاء الثالثة.

4- صحة فموية جيدة ونسج داعمة سليمة، المقيّمة بوساطة المشعرات التالية: مشعر اللويحة (Plaque index) ≤ 1، المشعر اللثوي (Gingival index) ≤ 1 حسب (Silness & Loe, 1964) [8,9].

5- صحة جسدية جيدة مع غياب أي أمراض جهازية فعّالة أو مزمنة.

6- التزام جيد بتعليمات العناية الفموية واستعداد واضح للتعاون والالتزام بمواعيد المتابعة السريرية.

3-4-2 معايير الاستبعاد:

1- وجود أمراض جهازية أو اضطرابات استقلابية التي يمكن أن تؤثر في نشاط إنزيم الفوسفاتاز القلوية أو في الحركة السنية التقويمية أو المريضات بفترات الحمل والرضاعة .

2- تناول أدوية تؤثر في استقلاب العظم مثل الأدوية المؤثرة على ارتشاف العظم مثل (Bisphosphonates)أو مضادات الالتهاب الاستيروئيدية واللاستيروئيدية .

3- المرضى الذين لديهم مضاد استطباب يمنع إجراء القلع السني تحت التخدير الموضعي .

4- وجود معالجة تقويمية سابقة.

5- عدم الالتزام بتعليمات العناية الفموية أو وجود التهابات لثوية حادّة أو أمراض نسج داعمة فعّالة.

6- وجود تشوهات فكية أو وجهية خلقية (مثل شقوق الشفة وقبة الحنك).

3-5 مراحل العمل:

تمتّ مراجعة سجلات الأرشيف في قسم تقويم الأسنان والفكين في كلية طب الأسنان بالجامعة الأم، ثمَّ التواصل وفحص المرضى الذين تراوحت أعمارهم بين 18- 25 سنة، والذين كان التشخيص الأولي لهم وفق السجلات كحالات ازدحام متوسط على الفك العلوي، كما تمت متابعة ورود المرضى المراجعين للقسم في الفترة الممتدة ما بين شهر كانون الثاني ٢٠٢٢ وكانون الأول ٢٠٢٤ بهدف استكمال بناء العينة.

فُحص المرضى في قسم تقويم الأسنان والفكين فحصاً سريرياً دقيقاً للتأكد من توافق الحالات مع معايير الادخال وعدم وجود أي سبب للاستبعاد وبعد التأكد من كون الحالة مناسبة أُخذت السجلات التقويمية الأولية، وتضمنت هذه السجلات ما يلي:

تسجيل القصة المرضية الكاملة والتاريخ الطبي والسني لكل مريض ضمن بطاقة فحص خاصة معتمدة من قبل قسم تقويم الأسنان والفكين في كلية طب الأسنان بالجامعة الأم، الصور الضوئية داخل وخارج فموية، الصور الشعاعية (الصورة البانورامية للفكين، الصورة القياسية الرأسية الجانبية)، أمثلة الدراسة الجبسية.

أُخذت طبعات أولية باستخدام الألجينات وطوابع تقويمية بلاستيكية، وسُجلت العضة باستخدام شمع الصف الأحمر، ثم صُبت الطبعات باستخدام الجبس الأبيض التقويمي ودُرست الأمثلة الجبسية من خلال تطبيق التحاليل التقويمية التشخيصية لوضع تشخيص صحيح ودقيق عن وجود استطباب لقلع الضواحك الأولى العلوية وتصحيح ازدحام الأسنان الأمامية لتحقيق الأهداف الجمالية والوظيفية المطلوبة.

أُعلم المرضى المناسبون لعينة الدراسة بتفاصيل الدراسة وقُدم شرح مفصل لطرق المعالجة المستخدمة، وقُدمت ورقة المعلومات لهم(Information Sheet) ، وتمت الإجابة عن جميع التساؤلات المطروحة، وأُخذت موافقتهم المُعلمة (Informed consent) في حال الرضا بالمشاركة في هذه الدراسة.

بلغ عدد المرضى الخاضعين للفحص ٥٥ مريضاً حقق منهم معايير الإدخال ٤٩ مريضاً فقط، رفض ٩ منهم الانضمام للدراسة لعدم القدرة على الالتزام بالمراجعة الاسبوعية الدورية، وبالتالي بلغ العدد النهائي للمرضى المقبولين الموافقين على المشاركة بالدراسة ٤٠ مريضاً، تم تحويل المرضى إلى قسم النسج حول السنية لإجراء معالجة لثوية وللتأكيد على إجراءات العناية الفموية، وإلى قسم المداواة الترميمية في حال وجود نخور سنية بحاجة إلى ترميمات قبل البدء بالمعالجة التقويمية.

في الجلسة الأولى أُعطي المرضى تعليمات العناية بالصحة الفموية بشكل شفهي ومكتوب ومرئي، وذلك بتفريش الأسنان وفق طريقة Bass المعدّلة، وأُوصي المرضى باستخدام فرشاة أسنان يدوية ذات أشعار متوسطة القساوة ومعجون أسنان حاوٍ على الفلور، وذلك ثلاثة مرات يومياً ولمدة 3 دقائق وسطياً في كل مرة، مع استخدام الخيوط بين السنية للتنظيف في المناطق بين السنية ثم قِيست المشعرات حول السنية وتم التأكد أن جميع المشعرات ضمن القيم الطبيعية ثم تم وضع مطاط الفصل على الأرحاء الأولى العلوية باستخدام حامل مطاط الفصل، ثم تُرك لمدة أسبوع.

وفي الجلسة الثانية تم التأكد من التزام المرضى بتعليمات الصحة الفموية وبقاء المشعرات ضمن القيم الطبيعية ثم أُلصقت الأطواق التقويمية وذلك بعد التأكد من اختيار القياس المناسب بالإسمنت الزجاجي الشاردي، مع الاستعانة بعصاة عض لتأمين النزول الصحيح والدقيق للأطواق. وبعد التأكد من تصلب اللاصق بشكل كامل تم أخذ طبعات جديدة للفك العلوي لصنع وسيلة الدعم المناسبة لكل حالة حيث تم اختيار وسيلة الدعم تبعاً للحالة السريرية حيث تراوحت ما بين قوس عابر لقبة الحنك Transpalatal (Arch, TPA) أو قوس عابر لقبة الحنك مع جهاز نانس(TPA with Nance appliance)، ثم **في الجلسة الثالثة** تم إعادة التأكد من التزام المرضى بإجراءات العناية الفموية والتأكد من كون قيم المشعرات ضمن الطبيعي ثم تم تركيب أجهزة الدعم لجميع المرضى ثم نُظّفت السطوح الدهليزية للأسنان العلوية بوساطة فرشاة باستخدام قبضة ميكروتور معوجة، ثم أُلصقت الحاصرات المعدنية باستخدام كومبوزيت ضوئي، مع تأمين العزل التام لساحة العمل باستخدام فاتح الفم ثنائي الجانب، وباستخدام ماصة لعاب وقطن طبي معقم ثم تم تحويل مرضى المجموعة الثانية فقط لإجراء قلع الضواحك الأولى ثنائية الجانب، وعند التأكد من حدوث الإرقاء بشكل كامل عند مرضى المجموعة الثانية (3 ساعات تقريباً) تم البدء بمرحلة الرصف والتسوية للقوس السنية العلوية عند كلا المجموعتين وذلك بإدخال السلك الأولي، وهو سلك مستدير المقطع من النيكل تيتانيوم (NiTi) بقياس 0.014 إنش مع استخدام مطاط الربط لربط الأسلاك ضمن الحاصرات. ثم بعد ذلك تم إجراء جلسات المتابعة بفاصل زمني قدره 7 أيام تتضمن تبديل مطاط الربط في كل جلسة وكان الانتقال إلى السلك التالي يتم فقط بعد تحقق الإدخال الكامل للسلك الجديد ضمن الحاصرات مع حدٍّ أدنى من التشوه الميكانيكي.

وتم تبديل الأسلاك وفق التسلسل التالي: أسسلاك مستديرة المقطع من النيكل تيتانيوم (NiTi) بقياس 0.014 إنش، ثم 0.016 إنش، ثم أسلاك ذات مقطع مضلع NiTi بقياس 0.0160.022 إنش، ثم 0.0170.025 إنش، ثم 0.0190.025 إنش، وأخيراً سلك ذو مقطع مضلع من الفولاذ اللاصدئ (S.S)بأبعاد 0.0190.025 إنش (Khlef et al., 2020) [10].

3-6 أزمنة جمع العينات:

خلال المرحلة السابقة تم أخذ عينات من السائل الميزابي اللثوي بنفس التوقيت الصباحي لجميع المرضى وذلك لتقييم التغيرات في النشاط الأنزيمي عند مرضى المجموعتين خلال الأزمنة التالية:

- T0 قبل البدء بالرصف والتسوية (وقبل القلع).
- T1 بعد 7 أيام (الأسبوع الأول).
- T2 بعد 14 يوم (الأسبوع الثاني).
- T3 بعد 21 يوم (الأسبوع الثالث).
- T4 بعد 28 يوم (الأسبوع الرابع).
- T5 بعد 35 يوم (الأسبوع الخامس).
- T6 بعد 42 يوم (الأسبوع السادس).

3-7 طريقة جمع العينات:

أُخذت العينات من منطقة أنسي ووحشي الأنياب العلوية اليمنى واليسرى حيث تم تنظيف الأسنان باستخدام الكرات القطنية وذلك للتخلص من أي لويحة فوق لثوية ثم عُزلت الأسنان باستخدام اللفافات القطنية وجُففت بتيار هوائي لطيف ثم تم ادخال قمع ورقي مسبق التعقيم قياس 30 حتى الوصول لمقاومة متوسطة داخل الميزاب اللثوي بالطرفين وذلك لمدة 60 ثانية وتكرار ذلك مرة اخرى بفاصل زمني يقدر ب 60 ثانية وبذلك نحصل عند جمع العينة على أربع أقماع ورقية للجانب الأنسي مشربة بالسائل الميزابي اللثوي ومقسمة إلى اثنتان للجانب الأيمن واثنتان للجانب الأيسر وعلى أربع أقماع ورقية للجانب الوحشي مشرّبة بالسائل الميزابي اللثوي ومقسمة إلى اثنتان للجانب الأيمن واثنتان للجانب الأيسر مع مراعاة التخلص من أي عينة ملوثة بالدم أو اللعاب (الشكل 2).

الشكل 2: يظهر طريقة جمع عينة السائل الميزابي اللثوي

3-8 التحليل المخبري (Laboratory Analysis):

تم تحليل نشاط إنزيم الفوسفاتاز القلوية (ALP) في عينات السائل الميزابي اللثوي (GCF) باستخدام الطريقة الطيفية اللونية الحركية (Colorimetric Spectrophotometric Method) بالاعتماد على الركيزة(p–nitrophenyl phosphate (pNPP ، وذلك وفقًا لتعليمات الشركة الصانعة (Bio Systems)وباستخدام جهاز المطياف الضوئي الآلي Spectrophotometer, Jenway 6330, (UK) عند الطول الموجي 405 نانومتر.

يعتمد المبدأ التحليلي لهذه الطريقة على القدرة التحفيزية لإنزيم الفوسفاتاز القلوية (ALP) على شطر المجموعة الفوسفاتية(PO_4^{3-}) من الركيزة (p–nitrophenyl phosphate (pNPP في وسط قلوي $pH \approx 10$، مما يؤدي إلى تحرير المركّب–p nitrophenol (pNP) ذي اللون الأصفر.

يُقاس التغير في الامتصاص الضوئي (ΔAbs) بشكل متتابع كل عدة ثوانٍ/دقائق أثناء التفاعل ومعدل التغير (ΔAbs/min) يُحوّل إلى قيمة النشاط الإنزيمي (IU) وتتناسب كمية pNP المتكوّنة طردياً مع نشاط الإنزيم في العينة، حيث يُعبَّر عن الفعالية الأنزيمية بالوحدات الدولية في الليتر(IU/L)، حيث تمثل الوحدة الواحدة كمية الإنزيم القادرة على إحداث تحلل ل 1 ميكرومول من الركيزة في الدقيقة الواحدة عند درجة حرارة 37°C.

وُضعت الأقماع الورقية المشبعة بالسائل الميزابي اللثوي مباشرة بعد جمعها في أنابيب Eppendorf سعة 1.5 مل تحتوي على 225 ميكروليتر من محلول كربونات الموقي(carbonate buffer)، ثم حُفظت الأنابيب على الثلج أثناء النقل إلى المختبر للحفاظ على ثبات النشاط الأنزيمي، ثم تم تثفيل العينات باستخدام المثفّلة Micro Centaur (UK) عند 2000 g لمدة خمس دقائق لاستخلاص السائل من الأقماع الورقية بعد ذلك أُزيلت الأقماع بعناية، وسُحب 200 ميكروليتر من الطبقة الفائقة وأُدخلت مباشرة إلى المطياف الضوئي لقياس الامتصاصية.

تم إجراء المعايرة قبل كل جلسة تحليل باستخدام محاليل قياسية للفوسفاتاز القلوية لضبط دقة الجهاز.

3–9 مواد الدراسة:

1. ألجينات من شركة (Cavex imperssional, Cavex®, Haarlem, Netherlands) (الشكل 4).
2. طوابع تقويمية بلاستيكية خاصة من شركة (DuraLock Plus Impression Trays, Ortho Technology®, Florida, USA) (الشكل 5).
3. الجبس الأبيض التقويمي لصب الأمثلة الجبسية (الشكل 6).
4. شمع الصف الأحمر (Tenatex® Red Modelling Wax, Kemdent, Swindon, England) (الشكل 7).
5. مطاط الفصل من شركة (Ortho Technology®, Florida, USA) (الشكل 8).
6. حامل مطاط الفصل من شركة Chifa (Chifa©, Nowy Tomysl, Poland) (الشكل 9).
7. الأطواق التقويميّة ذات وصفة MBT™ بتيوبات دهليزية ولسانية قياس (0.022) إنش من شركة (JISCOP, Gunpo-si, Korea) (الشكل 10).
8. الإسمنت الزجاجي الشاردي من شركة (Vivaglass® CEM PL, Ivoclar Vivadent Germany) (الشكل 11).
9. عصاة عض من شركة (Ortho Technology®, Florida, USA) (الشكل 12).
10. قوس عابر لقبة الحنك (Transpalatal Arch, TPA) أو قوس عابر لقبة الحنك مع جهاز نانس (TPA with Nance appliance).

11. قبضة ميكروتور معوجة (الشكل 13).
12. حاصرات معدنية ذات شق (0.022) إنش وصفة MBT™ من شركة (Votion™, Ortho Technology®, Florida, USA) (الشكل 14).
13. كومبوزيت ضوئي من شركة (Resilience™, Ortho Technology®, Florida, USA) (الشكل 15).
14. فاتح الفم ثنائيّ الجانب من شركة (Ortho Technology®, Florida, USA) (الشكل 16).
15. الأسلاك التقويميّة مستديرة ومضلعة المقطع من شركة (Ortho Technology®, Florida, USA).
16. مطاط الربط من شركة (Ortho Technology®, Florida, USA) (الشكل 17).
17. أدوات المعالجة التقويمية التقليدية وهي موسكيتو، ملقط حاصرات، محددة معدنية، قطاعة أسلاك مستقيمة ووحشية، جميعها من شركة (Tiger supply Inc., New York, USA) (الشكل 18).
18. أدوات إضافية وهي: جهاز تصليب ضوئي، لوح زجاجي، اسباتيول، مرايا للتصوير داخل فموي، مرآة ومسبر وملقط.
19. أقماع ورقية مسبقة التعقيم بأشعة غاما قياس 30 من شركة META BIOMED (الشكل 19).

20. أنابيب Eppendorf سعة 1.5 مل (الشكل 20).

21. محلول كربونات الموقي (Carbonate buffer) المحلول A من كيت التحليل التابع لشركة (Bio Systems) (الشكل 21).

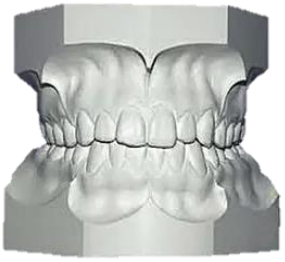
22. الماصة الدقيقة (Micropipette): تتراوح سعتها من 100 ل 1000 مايكرولتر (الشكل 22).

23. مثفلة أنابيب Micro Centaur (UK) Eppendorf (الشكل 23).

24. جهاز المطياف الضوئي (Spectrophotometer, Jenway 6330, UK) (الشكل 24).

الشكل (4): ألجينات

الشكل (5): طوابع



الشكل (6): أمثلة

الشكل (7): شمع صف

الشكل (8): مطاط فصل

الشكل (9): حامل مطاط

الشكل (10): أطواق

الشكل (11): أسمنت الزجاجي الشاردي

الشكل (12): عصا العض

الشكل (13): قبضة

الشكل (14): حاصرات تقويمية

كل (15): كومبوزيت الإلصاق

الشكل (16): فاتح فم

الشكل (17): مطاط ربط

الشكل (18): أدوات المعالجة التقويمية

الشكل (19): أقماع ورقية
قياس 30

الشكل (20): أنابيب Eppendorf

الشكل (21): محلول الكربونات الموقي من كيت تحليل الفوسفاتاز القلوية

الشكل (22): الماصة الدقيقة

الشكل (23): مثفلة أنابيب Eppendorf

الشكل (24): جهاز المطياف الضوئي

3- تم إجراء التحليل الإحصائي باستخدام برنامج SPSS Statistics version 28.0 IBM Corp., (Armonk, NY, USA) حيث أُعتبر نشاط إنزيم الفوسفاتاز القلوية (Alkaline Phosphatase; ALP) المقاس بوحدة (IU/L) عند الجهتين الأنسيّة والوحشيّة عبر الأزمنة السبعة (T0–T6) المتغير (Dependent Va)، في حين عُدّت مجموعتا الدراسة المتغير المستقل (Independent variable).

الشكل (3): أقماع ورقية قياس 30

تم تقييم طبيعة توزع البيانات باستخدام Kolmogorov–Smirnov test وبسبب عدم تحقق شرط التوزيع الطبيعي للبيانات في غالبية القياسات، جرى اعتماد اختبارات لا معلمية Non-parametric واستخدمت التحاليل داخل المجموعات (Intragroup analyses) لتقييم التغيرات عبر الزمن باستخدام اختبار Friedman ، مع إجراء المقارنات بواسطة اختبار Wilcoxon Signed-Rankعند الاقتضاء. أما الفروق بين المجموعات (Intergroup analyses) في كل نقطة زمنية، فقد تم تحليلها باستخدام اختبار Mann–Whitney U للمقارنات الثنائية(Pairwise Comparisons) وفي الحالات التي تحقق فيها التوزع الطبيعي للبيانات، تم استخدام Independent T-test وتم اعتماد مستوى الدلالة الإحصائية عند $p < 0.05$ لجميع الاختبارات الإحصائية.

4- النتائج:

4-1 الخصائص الأساسية للعينة:

تألفت عينة البحث النهائية من 40 مريضاً (20 مريض في كل مجموعة) كانت أعداد الإناث مساوية لأعداد الذكور في المجموعة الأولى وتفوقها في المجموعة الثانية حيث شكلت الإناث 60%، كما بلغ متوسط الأعمار في المجموعة الأولى والثانية 20-21.8 سنة على التوالي. (الجدول 1)

الجدول 1: توزع أفراد العينة ضمن المجموعات من حيث العمر والجنس

	المجموعة الأولى	المجموعة الثانية
العدد الكلي	20	20
عدد الذكور	10	8
عدد الإناث	10	12
متوسط الأعمار	20 ±1.45	21.8 ±1.89

4-2 تجانس العينة:

تم تحرّي تجانس العينة من حيث متغير الجنس والعمر وقيم مشعر Little. ولاختبار تجانس العينة من حيث متغير الجنس فقد أُجري اختبار(Chi-square Test) لدراسة الفروق في أعداد الذكور والإناث بين مجموعات الدراسة والذي أظهر عدم وجود فروق جوهرية ($P > 0.05$) وبذلك يكون متغير الجنس ذو توزع متجانس بين المجموعتين (الجدول 2).

الجدول 2: توزع متغير جنس أفراد العينة ضمن مجموعات الدراسة ونتائج اختبار Chi-square.

مجموعات الدراسة		العدد	نسبة مئوية	*P-value*
المجموعة الأولى	الذكور	10	%50	.522
	الاناث	10	%50	
المجموعة الثانية	الذكور	8	%40	
	الاناث	12	%60	

ولاختبار تجانس العينة من حيث متغير العمر فقد تم اختبار التوزع الطبيعي باستخدام اختبار Kolmogorov–Smirnov، وكانت قيمة ($P < 0.05$) مما يشير إلى أن التوزيع غير طبيعي لذلك تم تطبيق اختبار Kruskal–Wallis للمقارنة بين متوسطات الأعمار في المجموعتين، ولم تُظهر النتائج فروقاً جوهرية ($P > 0.05$) وبناءً على ذلك يعتبر توزع العينة ضمن المجموعتين متجانساً من حيث العمر أيضاً (الجدول 3).

الجدول 3: توزع متغير عمر أفراد العينة ضمن مجموعات الدراسة ونتائج اختبار Kruskal–Wallis.					
	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	*P–value*
المجموعة الأولى	18.00	22.00	20.00	1.45	.075
المجموعة الثانية	18.00	24.00	21.80	1.98	
العينة ككل	18.00	25.00	20.90	2.30	

أما بالنسبة لتجانس العينة من حيث قيم المشعر فمع إجراء اختبار Kolmogrov–Smirnov لاختبار التوزع الطبيعي كانت قيمة (P–value = 0.001) وبالتالي لم تكن قيم المقياس خاضعة للتوزع الطبيعي وعليه أُجري اختبار Kruskal – Wallis ولم يكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية في متوسطات قيم المقياس بين مجموعتي الدراسة وعليه فقد كانت متجانسة بالنسبة لمشعر Little للازدحام السني (الجدول 4).

الجدول 4: المؤشرات الإحصائية لمشعر Little عند أفراد عينة البحث ونتائج اختبار Kruskal–Wallis.						
	الحد الأدنى	الحد الأعلى	الوسيط	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	*P–value*
المجموعة الأولى	4.00	6.00	4.00	4.30	0.57	.056
المجموعة الثانية	4.00	6.00	5.00	4.95	0.75	
العينة ككل	4.00	6.00	4.00	4.60	0.56	

4-3 فحص طبيعة توزع البيانات:

تم اختبار التوزع الطبيعي لقيم الفوسفاتاز القلوية (ALP) عن طريق تطبيق اختبار Kolmogorov–Smirnov لدراسة طبيعة توزع البيانات الخاصة بقيم إنزيم الفوسفاتاز القلوية (ALP) في السائل الميزابي اللثوي عند الجهتين الأنسية والوحشية عبر نقاط القياس الزمنية المختلفة (T0–T6) وأظهرت النتائج أن معظم أزمنة القياس لم تكن خاضعة للتوزع الطبيعي، حيث كانت قيمة (P–value < 0.05) في جميع الحالات، باستثناء ثلاث أزمنة قياس أظهرت توزعاً طبيعياً، وهي: القيم الأنسية عند الزمن T3، والقيم الوحشية عند الزمنين T5 وT6. وبناءً على ذلك، تم اعتماد الاختبارات اللامعلمية في تحليل جميع المقارنات الإحصائية لقيم الفوسفاتاز القلوية ذات التوزع غير الطبيعي، واستخدام الاختبارات المعلمية فقط في النقاط التي تحقق فيها التوزع الطبيعي (الجدول 5).

الجدول 5. نتائج اختبار Kolmogrov-smirnov لاختبار التوزع الطبيعي لقيم الفوسفاتاز القلوية خلال نقاط قياس البحث السبعة.

النقطة الزمنية	الجهة	المجموعات	قيمة الاختبار	P-value	P-value
قيم الفوسفاتاز القلوية عند الزمن T0	M	المجموعة الأولى	.228	.008*	.001*
		المجموعة الثانية	.156	.200	
	D	المجموعة الأولى	.164	.166	.001*
		المجموعة الثانية	.178	.098	
قيم الفوسفاتاز القلوية عند الزمن T1	M	المجموعة الأولى	.242	.003*	.001*
		المجموعة الثانية	.367	*001.	
	D	المجموعة الأولى	.229	.007*	.001*
		المجموعة الثانية	.263	*001.	
قيم الفوسفاتاز القلوية عند الزمن T2	M	المجموعة الأولى	.192	.051	.001*
		المجموعة الثانية	.251	.002*	

	D	المجموعة الأولى	.175	.111	.001*
		المجموعة الثانية	.351	*001.	
قيم الفوسفاتاز القلوية عند الزمن T3	M	المجموعة الأولى	.180	.090	.068
		المجموعة الثانية	.324	*001.	
	D	المجموعة الأولى	.186	.067	.001*
		المجموعة الثانية	.270	*001.	
قيم الفوسفاتاز القلوية عند الزمن T4	M	المجموعة الأولى	.173	.117	.001*
		المجموعة الثانية	.131	.200	
	D	المجموعة الأولى	.221	.012*	.001*
		المجموعة الثانية	.149	.200	
قيم الفوسفاتاز القلوية عند الزمن T5	M	المجموعة الأولى	.167	.143	.005*
		المجموعة الثانية	.154	.200	

	D	المجموعة الأولى	.112	.200	.082
		المجموعة الثانية	.150	.200	
قيم الفوسفاتاز القلوية عند الزمن T6	M	المجموعة الأولى	.186	.069	.017*
		المجموعة الثانية	.154	.200	
	D	المجموعة الأولى	.112	.200	.053
		المجموعة الثانية	.150	.200	
*: يوجد دلالة إحصائية فهي غير خاضعة للتوزع الطبيعي Mesial :M Distal:D					

4-4 نتائج تغيرات قيم الفوسفاتاز القلوية ضمن مجموعات الدراسة:

4-4-1 تغيرات قيم الفوسفاتاز القلوية ضمن المجموعة الأولى (الرصف والتسوية مع القلع المتأخر):

- **في الجهة الأنسية:**

أظهرت نتائج اختبار Friedman اللامعلمي وجود فروق جوهرية بين الأزمنة السبعة المدروسة (P = 0.001)، حيث بلغ متوسط قيمة الفوسفاتاز القلوية قبل بدء المعالجة 1.45 وحدة دولية/لتر، ثم ارتفعت بشكل جوهري بعد أسبوع إلى 1.92 وحدة دولية/لتر لتشكل الذروة الأولى، تلاها انخفاض

جوهري بعد أسبوعين إلى 1.28 وحدة دولية/لتر، ثم استقر الانخفاض عند الأسبوع الثالث (1.25 وحدة دولية/لتر، دون فرق جوهري)، لوحظ بعد ذلك ارتفاع غير جوهري عند الأسبوع الرابع (1.82 وحدة دولية/لتر) لتتشكل الذروة الثانية، تلاها هبوط جوهري متتابع إلى 0.80 عند الأسبوع الخامس، و0.71 وحدة دولية/لتر عند الأسبوع السادس (الجدول 6). ويظهر الجدول 7 نتائج اختبار Wilcoxon للمقارنات الثنائية وجود فروق جوهرية متعددة بين نقاط القياس، ولا سيما بين الأزمنة المبكرة (T0–T1) والمتأخرة (T4–T6) وبين النقطة T0 وجميع النقاط التالية عدا T2–T3.

- **أما في الجهة الوحشية:**

يظهر أيضاً الجدول 6 نتائج اختبار Friedman اللامعلمي للجهة الوحشية حيث لوحظ وجود فروقاً جوهرية بين الأزمنة السبعة (P = 0.001)، فقد بلغ متوسط قيمة الفوسفاتاز القلوية قبل بدء المعالجة 2.26 وحدة دولية/لتر، ثم انخفض بشكل غير جوهري بعد أسبوع إلى 2.20 وحدة دولية/لتر، واستمر الانخفاض دون دلالة جوهرية حتى الأسبوع الثاني (1.99 وحدة دولية/لتر)، وعند الأسبوع الثالث سُجّل انخفاض جوهري واضح إلى 1.06 وحدة دولية/لتر، تبعه ارتفاع طفيف غير جوهري عند الأسبوع الرابع (1.34 وحدة دولية/لتر) لتتشكل ذروة بسيطة ثم انخفاض تدريجي إلى 1.10 في الأسبوع الخامس و1.00 وحدة دولية/لتر في الأسبوع السادس (الجدول 6) ويظهر الجدول 7 نتائج اختبار Wilcoxon أن جميع الأزمنة كانت تسجل انخفاضاً جوهرياً مقارنةً مع T0 عدا T1 (الجدول 7).

الجدول 6: نتائج اختبار Friedman اللامعلمي لمقارنة تغيرات قيم (ALP) خلال النقاط الزمنية السبعة عند المواقع الأنسية والوحشية في المجموعة الأولى

	أنسي	وحشي	P–value

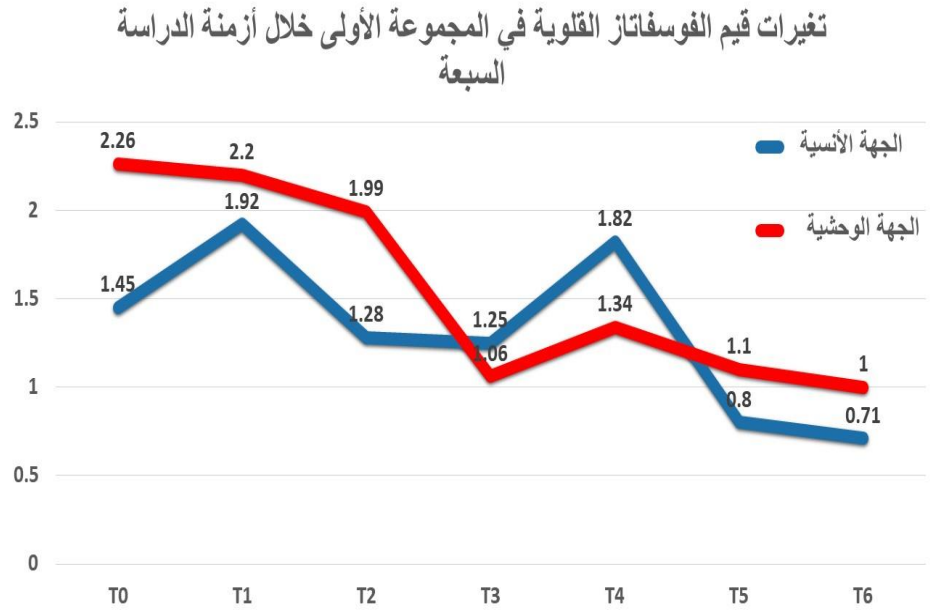
وحشي	أنسي	الانحراف المعياري	المتوسط	الانحراف المعياري	المتوسط	النقاط الزمنية
.001*	.001*	1.19	2.26	0.60	1.45	T0
		1.12	2.20	1.24	1.92	T1
		1.72	1.99	1.01	1.28	T2
		0.74	1.06	0.98	1.25	T3
		0.76	1.34	1.19	1.82	T4
		0.56	1.10	0.69	0.80	T5
		0.56	1.00	0.68	0.71	T6
*: يوجد فروق ذات دلالة إحصائية						

الجدول 7: نتائج اختبار Wilcoxon اللامعلمي للمقارنات الثنائية لقيم (ALP) خلال النقاط الزمنية السبعة عند المواقع الأنسية والوحشية في المجموعة الأولى

	الأزمنة المُقارنة	P-value	
		وحشي	أنسي
T0	T1	.678	.036*
	T2	.027*	.574
	T3	.011*	,471
	T4	.016*	.027*
	T5	.002*	.038*
	T6	.001*	.016*
T1	T2	.247	.043*
	T3	.001*	.585

	T4	.001*	.003*
	T5	.001*	.001*
	T6	.001*	.001*
T2	T3	.009*	.975
	T4	.246	.052
	T5	.024*	.034*
	T6	.018*	.006*
T3	T4	.231	.121
	T5	.917	.008*
	T6	.646	.011*
T4	T5	.388	.017*
	T6	.190	.005*
T5	T6	.001*	.001*
* : يوجد فروق ذات دلالة إحصائية			

ويبين الشكل (25) تغير قيم الفوسفاتاز في المجموعة الأولى في الجهتين الأنسية والوحشية.



الشكل (25): تغير قيم الفوسفاتاز القلوية في المجموعة الأولى عند الأزمنة السبعة في الجهتين الأنسية والوحشية

4-4-2 تغيرات قيم الفوسفاتاز القلوية ضمن المجموعة الثانية (الرصف والتسوية المتزامنة مع القلع):

- **في الجهة الأنسية:**

يوضح الجدول 8 نتائج اختبار Friedman اللامعلمي التي أثبتت وجود فروق جوهرية بين الأزمنة السبعة (P = 0.018)، حيث بلغ متوسط قيمة الفوسفاتاز القلوية قبل المعالجة 2.04 وحدة دولية/لتر، ثم ارتفعت بشكل غير جوهري بعد أسبوع إلى 2.51 وحدة دولية/لتر لتتشكل الذروة الأولى، تلاها انخفاض غير جوهري إلى 1.92 وحدة دولية/لتر عند الأسبوع الثاني، ثم انخفضت إلى 1.34 وحدة

دولية/لتر عند الأسبوع الثالث. لوحظ ارتفاع غير جوهري مؤقت عند الأسبوع الرابع (1.79 وحدة دولية/لتر) شكل الذروة الثانية تلاه انخفاض عند الأسبوع الخامس (1.30 وحدة دولية/لتر) ثم هبوط جوهري عند الأسبوع السادس إلى 1.20 وحدة دولية/لتر (الجدول 8).

وأكّد اختبار Wilcoxon في الجدول 9 وجود فروق جوهرية بين بعض الأزمنة، ولا سيما بين (T0 و/T6/T5/T3) (الجدول 14).

وفي الجهة الوحشية:

أظهر اختبار Friedman عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية بين الأزمنة السبعة (P = 0.201) مع ارتفاع غير جوهري في الزمن T1 مثّل ذروة الارتفاع الأولى ثم ارتفاع اخر في الزمن T5 مثّل الذروة الثانية مع ملاحظة بقاء معظم القيم في الجهة الوحشية أعلى من مقابلاتها في الجهة الأنسية (الجدول 8).

الجدول 8: يمثل نتائج اختبار Friedman اللامعلمي لمقارنة تغيرات قيم (ALP) خلال النقاط الزمنية السبعة عند المواقع الأنسية والوحشية في المجموعة الثانية

النقاط الزمنية	أنسي		وحشي		P–value	
	متوسط	انحراف معياري	متوسط	انحراف معياري	أنسي	وحشي
T0	2.04	0.99	1.75	1.11	.018*	**.201**
T1	2.51	4.21	2.93	2.97		
T2	1.92	1.71	2.20	1.50		
T3	1.34	0.75	1.88	1.87		
T4	1.79	1.20	1.40	0.78		

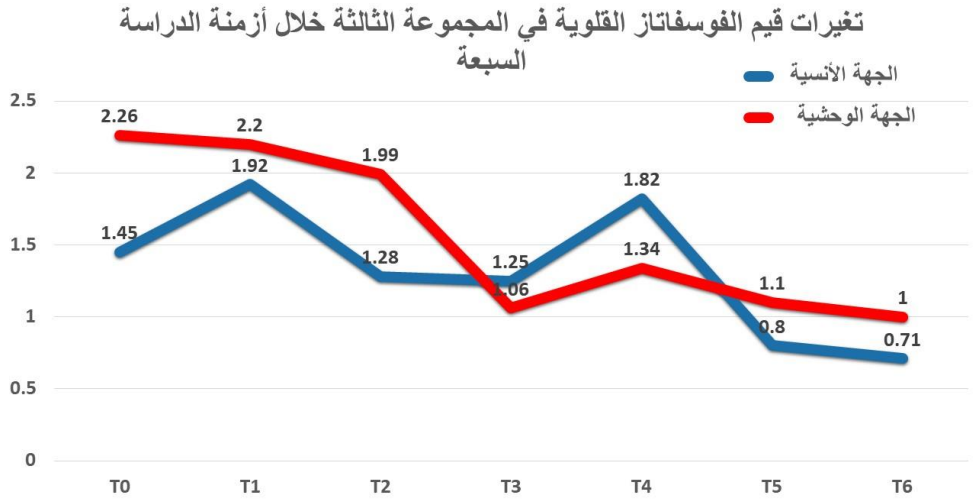
		1.01	1.95	0.72	1.30	T5
		1.01	1.85	0.72	1.20	T6
*: يوجد فروق ذات دلالة إحصائية						

الجدول 9: نتائج اختبار Wilcoxon اللامعلمي للمقارنات الثنائية لقيم (ALP) خلال النقاط الزمنية السبعة عند المواقع الأنسية في المجموعة الثانية

النقطة الزمنية	الأزمنة المُقارنة	P–value	
		وحشي	أنسي
T0	T1	–	.092
	T2		.708
	T3		.012*
	T4		.525
	T5		.002*
	T6		.001*
T1	T2		.879
	T3		.881
	T4		.419
	T5		.795
	T6		.331
T2	T3		.125
	T4		.970
	T5		.349
	T6		.246
T3	T4		.108

	T5		**.527**
	T6		**.736**
T4	T5		**.647**
	T6		**.348**
T5	T6		**.001***
*: يوجد فروق ذات دلالة إحصائية			

ويبين الشكل (26) تغير قيم الفوسفاتاز في المجموعة الثالثة في الجهتين الأنسية والوحشية.



الشكل (26): تغير قيم الفوسفاتاز القلوية في المجموعة الثالثة عند الأزمنة السبعة في الجهتين الأنسية والوحشية

4-5 نتائج تغيرات قيم الفوسفاتاز القلوية بالمقارنة بين المجموعتين خلال الأزمنة السبعة:

أظهرت المقارنات بين المجموعتين عند مختلف الأزمنة عدم وجود فروق ذات دلالة إحصائية في غالبية نقاط القياس. غير أنّه سُجلت فروق دالة إحصائياً عند الجهة الأنسية في الزمن T3، وكذلك عند الجهتين الأنسيّة والوحشية في الزمنين T5 وT6، حيث أظهرت مجموعة القلع المتزامن مع بدء مرحلة الرصف والتسوية قيماً أعلى لنشاط إنزيم الفوسفاتاز القلوية مقارنةً بمجموعة الرصف والتسوية لوحدها. تمت المقارنات بين المجموعتين باستخدام اختبار Mann–Whitney U في جميع الأزمنة نظراً لعدم تحقق شرط التوزع الطبيعي، باستثناء القياسات الأنسيّة عند T3 والوحشيّة عند T5 وT6، حيث تحقق شرط التوزع الطبيعي واستخدم اختبار Independent Samples t-test. (الجدول 10-11)

الجدول 10: نتائج اختبار Mann-Whitny اللامعلمي للمقارنات الثنائية لقيم الفوسفاتاز القلوية في الجهة الأنسية والوحشية بين مجموعتي الدراسة عند النقاط الزمنية ذات التوزع غير الطبيعي للبيانات.

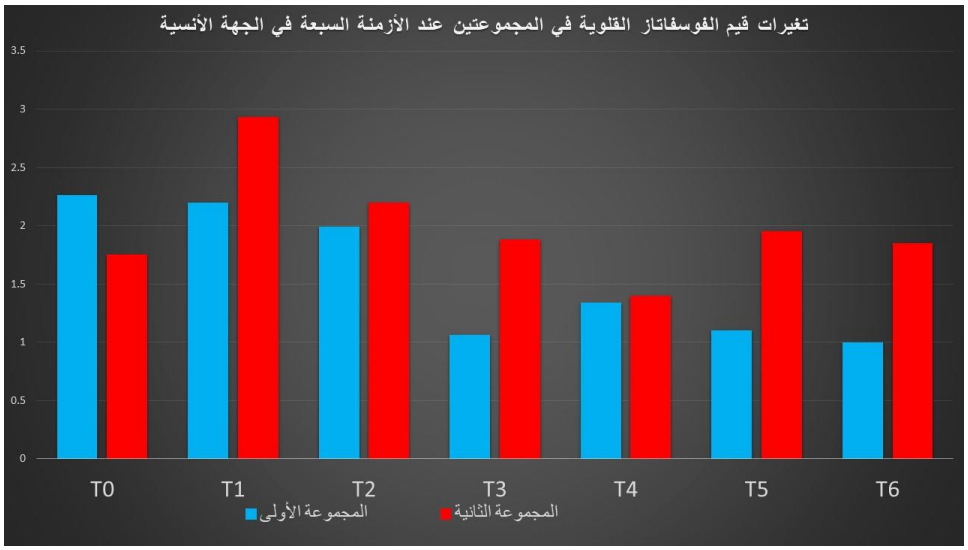
النقطة الزمنية	Test value	P-value
أنسي T1	146.00	.143
وحشي T1	198.00	.957
أنسي T2	154.00	.211
وحشي T2	184.00	.664
وحشي T3	18.00	.001*
أنسي T4	180.00	56.4

.448	172.00	وحشي T4
.020*	114.00	أنسي T5
.020*	114.00	أنسي T6
*: يوجد فروق ذات دلالة إحصائية		

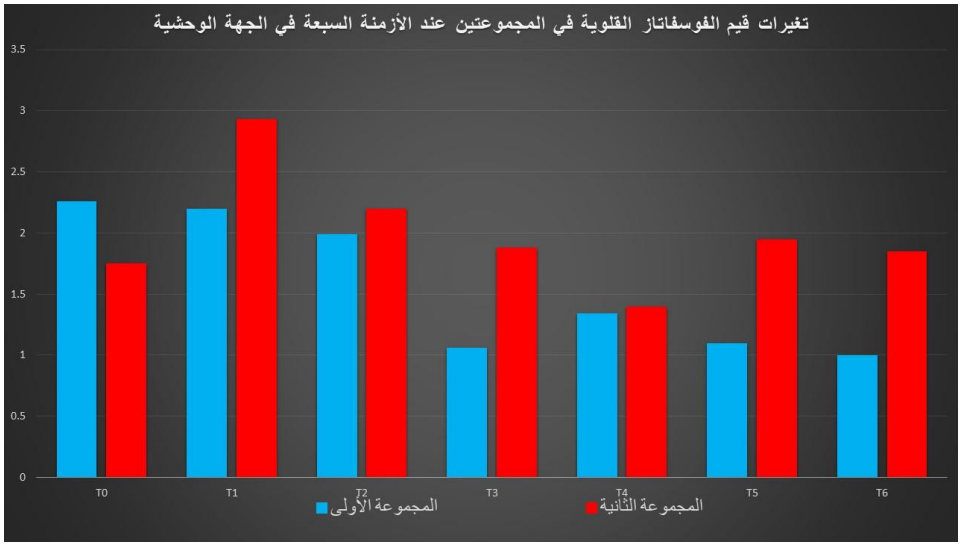
الجدول 11: نتائج اختبار T-test المعلمي للمقارنات الثنائية للبيانات ذات التوزع الطبيعي للبيانات.

P-value	النقاط الزمنية
.664	أنسي T3
.001*	وحشي T5
.001*	وحشي T6
*: يوجد فروق ذات دلالة إحصائية	

ويبين الشكل (27) و (28) مقارنة تغير قيم الانزيم في المجموعتين عند الأزمنة المختلفة بالجهة الأنسية والوحشية.



الشكل (27): تغير قيم الفوسفاتاز القلوية في المجموعتين عند الأزمنة المختلفة بالجهة الأنسية



الشكل (28): تغير قيم الفوسفاتاز القلوية في المجموعتين عند الأزمنة المختلفة بالجهة الوحشية

5- المناقشة:

أُجري هذا البحث بهدف تحري الأثر البيولوجي تحت السريري الذي يحدثه القلع السني، وقدرته على تفعيل ظاهرة التسريع الناحي RAP كما وصفها Frost (1983)، وذلك سواء عند حدوثه متزامناً مع القوى التقويمية، وما إذا كان بالإمكان توظيفه في تسريع الحركة السنية التقويمية، وذلك من خلال تحليل تغير قيم إنزيم الفوسفاتاز القلوية (ALP) في السائل الميزابي اللثوي [11].

تم اختيار انزيم الفوسفاتاز القلوية بسبب ارتباطه الوثيق والمثبَت بعملية بناء العظم فهو أكثر انزيم مدروس في الدراسات التقويمية كما أن طريقة تحليله تعتبر سهلة وغير مكلفة وقابلة للتكرار ولديه حساسية عالية في العينات صغيرة الحجم مثل السائل الميزابي اللثوي[12-4-3].

جرى تحديد العينة ضمن فئة البالغين الشباب (18–25 سنة) لأن النمو الهيكلي يكون قد اكتمل تقريباً، مما يحدّ من تأثير النمو بوصفه عاملاً مربكاً لاستقلاب العظم ونشاطALP كما أن الأعمار الأكبر ترتبط بزيادة احتمال الأمراض الجهازية أو التغيرات حول السنية التي قد تؤثر على النشاط الإنزيمي وبالتالي يضمن هذا الاختيار أن التبدلات المقاسة تعكس الاستجابة العلاجية حصراً [2–1].

اعتمدت الدراسة على مؤشر Little (1975) لتعريف الازدحام المتوسط ضمن 4–6 مم، وهي الفئة الحديّة التي يمكن معالجتها ببروتوكولات قلعية أو غير قلعية حسب خصوصية الحالة، مما يجعلها مناسبة لتحري أثر القلع وتسمح لنا بتأخيره قليلاً. أما الازدحام الشديد فيرتبط عادة ببروتوكولات قلعية مبكرة وحركات أعقد وصعوبة أكبر في ضبط الصحة الفموية، لذلك تم استبعادها لصالح عينة أكثر تجانساً وأما حالات الازدحام الخفيف فتعالج غالباً بدون اللجوء للقلع [13–1].

اعتمدت هذه الدراسة على جمع عينات السائل الميزابي اللثوي من الجهتين اليمنى واليسرى بهدف تقليل التباين الجانبي الفردي وضبط أي انحياز محتمل ناتج عن اختلافات وظيفية أو تشريحية غير متناظرة بين جانبي القوس السنية. ويسهم هذا الإجراء في تحقيق تمثيل أدق للاستجابة البيولوجية العامة للنسج الداعمة أثناء المعالجة التقويمية، ويُعزز من موثوقية النتائج وقابليتها للتعميم.

كما تم اعتماد السطحين الأنسي والوحشي كمواقع لجمع العينات لكون حركة الأسنان التقويمية تُرافقها أنماط مختلفة من الشد والضغط على جانبي السن، مما قد ينعكس على التباين الموضعي في النشاط الإنزيمي والالتهابي، ويتيح هذا التمييز رصد الفروق الموضعية الدقيقة في الاستجابة البيولوجية، ويسهم في تفسير التبدلات الحيوية المرتبطة بآلية الحركة التقويمية بشكل أدق، مع الإشارة إلى أن أغلب الدراسات السابقة لم توضح جهة القياس مثل دراسة (Abdullah & Rohaya, 2011) [6].

اختيرت الأنياب لأنها ذات مساحة جذرية كبيرة ونشاط خلوي واضح أثناء تطبيق القوى التقويمية، وقريبة من مناطق القلع، كما أنها السن الأكثر دراسةً في الأدب الطبي[12].

اعتمدت الدراسة الأقماع الورقية قياس 30 كونها وسيلة بسيطة وغير مكلفة ولا تتطلب مهارة عالية وتسمح بجمع متكرر دون تهيّج لثوي، وقد استخدمها (Abdullah & Rohaya, 2011) في دراسة تأثير حركة الرصف والتسوية، كما أكد (Kapoor, 2019) أنها من الأدوات المقبولة والفعّالة لجمع GCF. [6–12]

اعتمدت الدراسة 6 أسابيع من المتابعة بناءً على وصف (Kumar et al., 2019) لمنحنى ALP بعد القطع القشري، الذي أظهر ارتفاعاً مستمراً لمدة ستة أسابيع، مما يجعلها النافذة الزمنية المثالية لتحرّي تحريض RAP سواء عبر القلع المتزامن مع الرصف أو الرصف لوحده [14].

<u>في المجموعة الأولى</u> أظهر السطح الأنسي للناب في المجموعة الخاضعة للرصف والتسوية فقط مع تأجيل القلع نمطًا إنزيمياً يتوافق مع طبيعة القوى الميكانيكية خلال مرحلة الرصف والتسوية غير المترافقة مع قلع للضواحك. فقد بدأت القيم عند الزمن T1 بارتفاع مقداره (+32%)، تلاه انخفاض تدريجي حتى الزمن T3، قبل أن تعاود الارتفاع في الزمن T4 بنسبة (+25%)، ثم تستمر بالانخفاض وصولاً إلى تراجع كبير يتجاوز (–51%) في الزمن T6 وقد يُعزى هذا السلوك إلى أن الأسنان خلال مرحلة حل الازدحام بمرحلة الرصف غير المترافق مع القلع المبكر تلجأ إلى البروز الدهليزي للقواطع وانسلال الناب داخل القوس، نتيجة غياب أي فراغ خلفي يسمح بالحركة الوحشية، وهذا يؤدي إلى خلق منطقة تغلب عليها صفة الضغط على السطح الأنسي، الأمر الذي ينعكس بانخفاض تدريجي في نشاط ALP، كونه مؤشرًا للبناء العظمي في مناطق الشد لا الضغط (Krishnan & Davidovitch 2006؛ Meikle 2006؛ Proffit et al. 2019)[15–2–1].

وقد يعزى الارتفاع الأولي في الزمن T1 كاستجابة حيوية مبكرة ذات شدة متوسطة تعكس بدء تفاعل النسج حول السنية مع القوى التقويمية الخفيفة المميزة لبداية الرصف (Insoft et al., 1996؛ Perinetti et al., 2002)[4-16].

أما الذروة الثانية عند الزمن T4، فقد تعزى لكونها نتيجة تبدّل نمط القوى خلال مرحلة الرصف، والتي تتضمن حركات متعددة الاتجاهات مثل تصحيح الميلان، الغرز، التبزيغ، والتعميد وإعادة توجيه محور الناب(Burstone 1962؛ Proffit et al. 2019)[1-17]، وهي عوامل تمنع بقاء السطح الأنسي منطقة ضغط مستمر طوال فترة الرصف، وتسمح بحدوث مناطق شدّ عابرة تعيد تنشيط ALP قبل عودته للانخفاض لاحقاً.

ويمثل هذا النمط المتبدّل من الارتفاعات والانخفاضات سلوكاً بيولوجياً متوقعاً خلال المرحلة العشوائية وغير المنتظمة للحركات السنية المبكّرة، حيث لا تتشكل مناطق شدّ وضغط مستقرة وواضحة كما هو الحال في الحركات التقويمية الفعّالة (Ren et al., 2004؛ Krishnan 2006) [2-18].

وقد اتفقنا في ذلك مع دراسة (Perinetti et al., 2002) [4] وذلك في أن قوى المرحلة الأولى (alignment forces) تولّد استجابة إنزيمية متوسطة الشدة وغير ثابتة وذات ذروتين، واتفقنا مع دراسة (Insoft et al., 1996) [16] في أن الارتفاع المبكر في T1 يمثل بداية نشاط خلوي سريع استجابة للقوى الخفيفة، كما واتفقنا مع (Meikle 2006; Krishnan 2006) [2-15] في أن مناطق الضغط تؤدي إلى انخفاض في ALP لكونه مؤشرًا للبناء لا الامتصاص.

وأيضاً اتفقنا (Proffit 2019; Burstone 1962) [17–1] في تفسير الذروة الثانية بسبب تنوع أنواع الحركة خلال الرصف مما يجعل المنطقة جهة ضغط تارةً وشد تارةً اخرى.

واختلفنا مع دراسة (Abdullah & Rohaya 2011) [6] الذي لم يظهر لديه أي أثر بيولوجي جوهري لقوى الرصف والتسوية وقد يعزى ذلك لكون العينة لديه صغيرة الحجم ١٤ مريض فقط وشملت أعمار اقل من ١٨ عام ويغلب عليها الاناث بنسبة 70%.

كما واختلفنا مع (Perinetti et al., 2002) [4] بموقع الذرى فقط حيث كانت لديه في الاسبوع الثاني والرابع وقد يعزى ذلك لكون السن الخاضع للقياس لديه هي الرحى الأولى العلوية ذات المساحة الجذرية المختلفة عن الناب مما يعني اختلاف توزع القوى ورد فعل النسج حول السنية.

أما السطح الوحشي للناب في المجموعة الخاضعة للرصف والتسوية فقط مع تأخير القلع فقد أظهر نمطاً فريداً من الانخفاض المتدرج في نشاط إنزيم الفوسفاتاز القلوية عبر الأزمنة السبعة، بدءاً بانخفاض بسيط عند الزمنين T1&T2 مقداره (11.95%–)، قبل أن يسجل انخفاضاً شديداً عند الزمن T3 بلغ (53.10%–)، ورغم حدوث تحسن نسبي عند T4 لتصل نسبته (40.71%–)، فإن نشاط ALP عاد للانخفاض الشديد في T5 وT6 ليصل لنسبة (55.75%–) مقارنةً مع النقطة T0.

وقد يعزى هذا السلوك بأن السطح الوحشي في معظم الأحيان يخضع إلى ضغط ناتج عن تصحيح الدوران والميلان المصاحب لمرحلة الرصف، مما يفسّر الانخفاض المستمر في ALP كونه مؤشراً للبناء

العظمي في مناطق الشد وليس الضغط. (Krishnan & Davidovitch 2006؛ Meikle 2006؛ Proffit et al. 2019) [15-2-1].

وتشير ميكانيكيات الحركة التقويمية إلى أن الأنياب في حالات الازدحام غالباً ما تظهر ميلاناً إنسياً مع انفتال، مما يستدعي قوى تصحيح تُطبّق على السطحين الأنسي والوحشي معاً، مما يؤدي إلى توليد عزوم تُحدث مناطق ضغط ثنائية الجانب، خصوصاً على السطح الوحشي الذي ليس له مسار حركة يسمح بتخفيف الضغط مثل الجهة الأنسية (Burstone 1962؛ Proffit 2019) [17-1].

ويُفسّر هذا النمط من الانخفاض الإنزيمي الشديد والواضح بوصفه انعكاساً لحالة ضغط مستمرة، تترافق مع زيادة فعالية الامتصاص العظمي وانخفاض البناء العظمي، وهي استجابة نموذجية في مناطق الضغط خلال الرصف المبكر (Ren et al. 2004; Krishnan 2006) [18-2].

واتفقنا في ذلك مع (Ren et al. 2004; Krishnan 2006) [18-2] في كون مناطق الضغط تظهر انخفاضاً في ALP نتيجة زيادة الامتصاص.

ونختلف مع (Perinetti et al., 2002) [4] الذي أظهر ذروات على السطح الوحشي، ويعود ذلك إلى اختلاف السن الخاضع للقياس (الرحى عنده مقابل الناب هنا) واختلاف نمط القوى.

كما نختلف مع (Abdullah & Rohaya 2011) [6] الذي لم يسجّل تغيرات جوهرية، غالباً بسبب صغر حجم عينته (14 مريض)، وهيمنة الإناث (≈70%)، وعدم وضوح توقيت القلع.

في المجموعة الثانية أظهر السطح الأنسي للناب في المجموعة الثانية الخاضعة للرصف والتسوية المتزامن مع القلع ارتفاعاً بسيطاً في نشاط إنزيم ALP خلال الأسبوع الأول، تبعه انخفاضٌ متدرّج متوسّط الشدة حتى الأسبوع السادس. ويُشير هذا النمط إلى أن التداخل المتزامن بين القلع السني وقوى الرصف المبكرة يؤدي إلى استجابة إنزيمية غير مستقرة وغير منتظمة، تختلف في طبيعتها ودرجتها عن الاستجابة المعهودة في الحركات التقويمية الموجّهة.

ويفسر ذلك من الناحية البيوميكانيكية، بأنه وعلى الرغم من أن القلع يُحرّض زيادة في ALP عبر تنشيط ظاهرة التسريع الناحي RAP، إلا أنّ هذا التأثير يبلغ ذروته في المناطق الأقرب إلى مكان القلع، أي في السطح الوحشي، بينما يكون أضعف بطبيعته على السطح الأنسي الأكثر بُعداً. وتقوم قوى الرصف بالمراحل المبكرة بتصحيح توضعات الأنياب بمحاولات حل الازدحام عبر تصحيح الانفتال والميلان وهي حركات متعددة الاتجاهات تولّد عزوماً متعاكسة تجعل السطح الأنسي يتعرض لفترات متكرّرة من الضغط أكثر من الشدّ خلال الأسابيع الأولى وهو ما يفسّر الانخفاض المتزايد في ALP، كونه مؤشرًا للبناء العظمي في مناطق الشد لا الامتصاص.

وأما السطح الوحشي للناب فقد أظهر نمطاً إنزيمياً مميزاً يتوافق مع كونه السطح الأقرب مباشرة لمكان القلع، فقد سجّل نشاط إنزيم ALP خلال الأسبوع الأول ارتفاعاً شديداً بلغت نسبته حوالي (+67%) وهي أعلى قيمة خلال نقاط البحث جميعها، ثم انخفض في الأسبوع الثاني إلى ارتفاع متوسط بحدود (+25%)، ليتراجع بعد ذلك إلى القيم الطبيعية خلال الاسابيع الأربعة الاخيرة.

ومن الممكن تفسير الارتفاع الكبير في الزمن الأول والثاني بتضافر تأثير القلع والحركة السنية التقويمية لتشكيل الذروة الأعلى ضمن عينة البحث ثم ما لبثت أن هبطت قيم الانزيم لسيطرة حركة الرصف والتسوية على النشاط البيولوجي وميل الأنياب لإغلاق الفراغات بشكل عفوي مما يعني تحويل الجهة الوحشية للناب لموقع تغلب عليه صفة الضغط مع بقاء مديد لأثر القلع.

واختلفنا بذلك مع نتائج (Farhanii et al., 2015) الذي وصف تغير قيم الانزيم عند الناب خلال مرحلة الرصف والتسوية التالية للقلع السني للضواحك العلوية بكونه لم يظهر أي تغيرات جوهرية في قيم الانزيم رغم ارتفاعها مقارنة بالعينة الشاهدة وعلل ذلك بكون الارتفاع ناجم عن الالتهاب اللثوي المرافق للمعالجة التقويمية والناجم عن تراكم اللويحة بشكل أكبر، وقد يعزى اختلافنا معه لكون القلع لديه حصل قبل البدء بالمعالجة التقويمية بمدة 7 ل 10 أيام وحجم العينة الصغير (12 مريض) وأزمنة الدراسة المختلفة حيث اكتفى بثلاث أزمنة وهي: قبل البدء بالمعالجة وبعد 14 و28 يوم [19].

أما بالنسبة للمقارنة بين المجموعتين في الأزمنة المختلفة فقد بقيت المجموعة الثانية الأقوى حيوياً في جميع الأزمنة والمواقع ولو بشكل غير جوهري في الأزمنة الأولى وبشكل جوهري في الأزمنة المتأخرة وقد يعزى ذلك بأن القلع ساهم في تحريض النشاط الحيوي في الجهتين الأنسية والوحشية في الأسابيع الستة الأولى.

وبقيت المجموعة الأولى هي الأضعف حيوياً كون الحركة التقويمية بمرحلة الرصف والتسوية حركة عشوائية غير مضبوطة لا تميز بين جهتي ضغط وشد بشكل واضح ومستقر.

وبذلك نكون قد اتفقنا مع:

- (Perinetti et al., 2002) الذين أكدوا أن قوى الرصف المبكرة تولّد استجابة إنزيمية ضعيفة ومتقطعة وغير مستقرة، وهي أقل بكثير من قدرة الحركة السنية الفعالة [4].
- ومع (Insoft et al., 1996) الذين أظهروا أنّ الارتفاع المبكر في الرصف يكون محدوداً ومؤقتاً، ولا يقترب من الاستجابة المرتبطة بإصابة عظميّة واضحة[16].
- ومع (Farhanii et al., 2015) الذين أوضحوا أن الرصف وحده لا ينتج منحنى إنزيمياً مرتفعاً أو مستمراً، بل تقلبات خفيفة ناتجة عن قوى خفيفة غير موجهة، وبذلك تتفق نتائجنا مع الإجماع العلمي بأن الرصف وحده لا يولّد تحريضًا عظميًا قوياً، وهو ما يفسر بقاء المجموعة الأولى الأقل نشاطاً بين المجموعتين [19].

6- الاستنتاجات:

ضمن حدود هذه الدراسة يمكننا أن نستنتج ما يلي:

1- القلع السني المتزامن مع بدء الرصف والتسوية يؤدي إلى زيادة واضحة في نشاط انزيم ALP في السائل الميزابي اللثوي مقارنة مع عملية الرصف والتسوية فقط.

2- كانت الاستجابة الحيوية الناتجة عن القلع المتزامن مع الرصف والتسوية أقوى وأطول زمناً مما يعكس تأثيرا بيولوجياً هاماً خلال المرحلة المبكرة من المعالجة التقويمية.

3- المجموعة الأولى تعتبر الأضعف حيوياً كون الحركة التقويمية بمرحلة الرصف والتسوية حركة عشوائية غير مضبوطة لا تميز بين جهتي ضغط وشد بشكل واضح ومستقر.

7- التوصيات:

1- يُوصى باستعمال القلع السني في الحالات التي تتطلب القلع كأداة بيولوجية مساعدة يمكن استثمارها لتحفيز إعادة القولبة العظمية من خلال الارتفاع الملحوظ والمستمر في نشاط إنزيم ALP، ولا سيما خلال الأسابيع الأولى بعد القلع، بما يدعم تسريع الحركة السنية في المراحل العلاجية المختلفة.

2- اجراء القلع بشكل متزامن مع الرصف والتسوية بالحالات التي تحتاج إلى تسريع عملية الرصف والتسوية مع متطلبات دعم متوسطة أو أصغرية.

3- حث أطباء التقويم على الاستفادة من المعلومات البيولوجية المقدمة عبر هذا النوع من الاستقصاءات وتوظيفه لتطوير المعالجة التقويمية.

8- المراجع:

1- PROFFIT WR; FIELDS HW; SARVER DM. 2019- Contemporary Orthodontics. 6th ed. Elsevier, St Louis, 768p.

2- KRISHNAN V; DAVIDOVITCH Z. 2006- Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Vol.129, No.4, 469.e1–469.e32.

3- GRIEVE WG; JOHNSON GK; MOORE RN; REINHARDT RA; DUBOIS LM. 1994- Prostaglandin E and interleukin-1β levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Vol.105, No.4, 369–374.

4- PERINETTI G; PAOLINI S; D'ATTILIO M; DOLCI M; FEMMINELLA B. 2002- Alkaline phosphatase activity in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. Journal of Clinical Periodontology, Vol.29, No.2, 158–163.

5- ROHAYA MA; NORAINI A; YAHYA N. 2008- Crevicular alkaline phosphatase activity during orthodontic tooth movement. Sains Malaysiana, Vol.37, No.3, 291–297.

6- ABDULLAH AAA; ABDUL RM. 2011- Pattern of crevicular alkaline phosphatase during orthodontic tooth movement: leveling and alignment stage. Sains Malaysiana, Vol.40, No.10, 1147–1151.

7- PROFFIT WR. 2013- Contemporary Orthodontic Treatment Planning. 2nd ed. Elsevier, St Louis, 304p.

8- SILNESS J; LOE H. 1964- Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. Acta Odontologica Scandinavica, Vol.22, No.1, 121–135.

9- LOE H; SILNESS J. 1964- Periodontal disease in pregnancy I. Prevalence and severity. Acta Odontologica Scandinavica, Vol.21, No.6, 533–551.

10- KHLEF HN; HAJEER MY; ALAJ MA; HESHMEH O; YOUSSEF N; MAHAINI L. 2020- The effectiveness of traditional corticotomy versus flapless corticotomy in miniscrew-supported en-masse retraction of maxillary anterior teeth in patients with Class II Division 1 malocclusion: A single-centered randomized controlled clinical trial. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Vol.158, No.1, 1–10.

11- FROST HM. 1983- The regional acceleratory phenomenon: A review. Henry Ford Hospital Medical Journal, Vol.31, No.1, 3–9.

12- KAPOOR P; KAPOOR V; SHARMA A; JAIN P. 2019- Biomarkers in orthodontic tooth movement: A systematic review. Journal of Clinical and Diagnostic Research, Vol.13, No.2, ZE01–ZE06.

13- LITTLE RM. 1975- The irregularity index: A quantitative score of mandibular anterior alignment. American Journal of Orthodontics, Vol.68, No.5, 554–563.

14- KUMAR PS; KUMAR M; SHARMA A. 2019- Gingival crevicular fluid biomarkers in orthodontic tooth movement: An overview. Journal of Orthodontic Science, Vol.8, No.1, 1–6.

15- MEIKLE MC. 2006- The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. European Journal of Orthodontics, Vol.28, No.3, 221–240.

16- INSOFT MD; KING GJ; KEELING SD. 1996- The measurement of gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, Vol.109, No.5, 504–511.

17- BURSTONE CJ. 1962- The biomechanics of tooth movement. American Journal of Orthodontics, Vol.48, No.8, 601–619.

18- REN Y; MALTHA JC; KUIPERS-JAGTMAN AM. 2004- Optimum force magnitude for orthodontic tooth movement: A systematic literature review. Angle Orthodontist, Vol.73, No.1, 86–92.

19- FARHANI S; MOGHIMI S; GHAFFARI H. 2015- Changes in alkaline phosphatase activity in gingival crevicular fluid during orthodontic

tooth movement. Journal of Dentistry (Tehran), Vol.12, No.3, 174–180.