

مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 44 . العدد 1

1443 هـ - 2022 م

الأستاذ الدكتور عبد الباسط الخطيب

رئيس جامعة البعث

المدير المسؤول عن المجلة

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

مديرة مكتب مجلة جامعة البعث
بشرى مصطفى

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

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

الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة البعث

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

. هاتف / فاكس : ++ 963 31 2138071

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

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

ISSN: 1022-467X

شروط النشر في مجلة جامعة البعث

الأوراق المطلوبة:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

رسوم النشر في مجلة جامعة البعث

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

المحتوى

الصفحة	اسم الباحث	اسم البحث
28-11	د. عاطف بلال	تقييم معرفة الكادر التمريضي حول أخلاقيات مهنة التمريض في مشفى بانياس الوطني
66- 29	نوار بدور د. هيفاء العلي	تقييم جودة الواقيات الشمسية الحاوية على البنزوفينون والمسوقة محلياً
86-67	باسل حمد أ.م.د حسان حسن أ.د وديع شديد	دراسة بيوكيميائية ونسجية لتأثير الكيرسيتين عند الأرانب المعرضة للإجهاد التأكسدي
112-87	صبا نزار الجمعة د. جمانة الصالح	تعيين مستويات Ki67 المصلية لدى مريضات سرطان ثدي قبل وبعد المعالجة الكيميائية في مستشفيات جامعة دمشق
136-113	أحمد البصال أ.د. منير حرفوش	التقييم الشعاعي لتأثير التطبيق الموضعي للسيفاستاتين في تحسين شفاء كسور الفك السفلي

تقييم معرفة الكادر التمريضي حول أخلاقيات مهنة التمريض في مشفى بانياس الوطني

عاطف بلال¹

الملخص

تعتبر أخلاقيات مهنة التمريض ركيزة أساسية في تقديم رعاية تمريضية متميزة تحقق أفضل فائدة ممكنة للمريض، وتشكل معرفة الكادر التمريض حولها ضماناً مهماً لممارستها، لذلك هدفت هذه الدراسة الوصفية الحالية إلى تقييم معرفة الكادر التمريضي حول أخلاقيات مهنة التمريض، وتضمنت العينة 50 ممرض/ة من مشفى بانياس الوطني تم اختيارهم بطريقة العينة المتاحة. واستخدمت أداة بحث طورها الباحث. وأظهرت نتائج الدراسة أن جميع الكادر التمريضي يتمتع بمستوى معلومات جيد حول أخلاقيات مهنة التمريض، وغالبيتهم لديهم معلومات بمستوى جيد حول التعامل بصدق وأمانة، والخصوصية والسرية والعدالة والتشاركية. وأوصت هذه الدراسة بتعزيز معرفة الكادر التمريضي حول أخلاقيات مهنة التمريض عبر نشرات تثقيفية دورية من قبل إدارة المشفى. وإجراء بحوث مماثلة تشمل عينة أكبر ودراسة العوامل المؤثرة على معارفهم نحو أخلاقيات المهنة.

الكلمات المفتاحية: معرفة، الكادر التمريضي، أخلاقيات، مهنة التمريض.

¹ قائم بالأعمال - قسم الإدارة في التمريض - كلية التمريض - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

Assessment of the nursing staff knowledge about the nursing ethics profession in Baniyas National Hospital Belal A¹

Abstract

Nursing ethics is an essential pillar in providing distinguished nursing care that achieves the best possible benefit for the patient, and the knowledge of the nursing staff about it is an important guarantee for its practice. Therefore, this current descriptive study aimed to assess the knowledge of the nursing staff about the ethics of the nursing profession. The sample included 50 nurses from a hospital National Baniyas were selected using the convenient sample method. A research tool developed by the researcher. The results of the study showed that all nursing staff have a good level of knowledge about the ethics of the nursing profession, and most of them have a good level of knowledge about honesty and integrity, privacy, confidentiality, justice and partnership. This study recommended enhancing the knowledge of the nursing staff about the ethics of the nursing profession through periodic educational publications by the hospital administration. Conducting similar research, including a larger sample, and examining the factors affecting their knowledge of professional ethics.

Key words: knowledge, nursing staff, ethics, nursing profession.

¹ Charge d'affaires, Department Of Management, Faculty Of Nursing, University Of Tishreen, Lattakia, Syria.

1- المقدمة:

أصبحت خدمات التمريض في الوقت الحاضر منظمة ومبنية على أسس علمية حديثة، فالتمريض بات يشغل مكانة أساسية في المستشفيات والمراكز الصحية، وتشغل مهنة التمريض مكانة تحتاج إلى كفاءة ومهارة فنية عالية، فالمرضى/ة هو حلقة الوصل بين جميع العاملين في المستشفى [1].

تتجسد المسؤولية الرئيسية للكادر التمريضي في تقديم العناية التمريضية المحترفة للأشخاص الذين يحتاجونها، على أن تكون ذات نوعية وجودة عالية لمواكبة تطورات المهنة وسائر تطورات التقنيات الصحية، إذ عليهم إيجاد بيئة تحترم قيم وعادات ومعتقدات المريض، ليؤمنوا العناية الأنسب للمريض محترمين خصوصيته واحتياجاته؛ وهذا ما جعل مهنة التمريض تتمتع بجملة من القواعد والأخلاقيات المهنية التي تعتبر نواة وجوهر هذه المهنة [2].

وتعرف أخلاقيات مهنة التمريض بأنها مجموعة من القواعد السلوكية الإيجابية التي تلزم الممارسين لمهنة التمريض القيام بمهامهم بكفاءة علمية وعملية تضمن حقوق المرضى، ولا تتعارض مع القيم والمبادئ والمعتقدات والأعراف السائدة في المجتمع، وتحدد العلاقة المهنية مع أعضاء الفريق الصحي. وإن مسؤوليات الرعاية التمريضية الاخلاقية هي واجب على كل معني بها لتكوين بيئة مناسبة لعمل التمريض؛ الذين يشكلون الأساس لتشجيع كافة المعنيين لتوفير الظروف المهنية الاخلاقية لعملهم وتقديمهم الرعاية التمريضية[3].

تقوم أخلاقيات مهنة التمريض على ثلاثة أسس رئيسية هي المبادئ مثل الإخلاص وعدم الإيذاء والعدالة والاستقلالية والدفاع. وعلى المفاهيم مثل المساواة والتعاون والرعاية. أما القيم فتتشأ من ثقافة المرضى/ة، ومن القيم المهنية في علوم المهنة مثل احترام احتياجات المريض وقيمه وثقافته، وتقبل حقه في الاختيار حول تلقي الرعاية، ويحفظون بسرية أي معلومات يحصلون عليها في إطار مهنتهم، ويتأكدون من حماية وأمان المريض والستر عليه [3,4].

لا تكاد تخلو أي مهنة من بعض الإشكاليات المتعلقة بالقواعد الأخلاقية التي تحكمها، وبعض تلك الإشكاليات غالباً ما ترتبط بمستوى معرفة واتجاهات الممارسين

للمهنة، لذلك فقد اهتم الباحثون في الآونة الأخيرة باستقصاء مدى معرفة ممارسي مهنة التمريض بالأخلاقيات التمريضية التي تحكم مهنتهم، حيث أظهرت دراسة (Aliyu et al, 2014) في نيجيريا أن لدى الغالبية العظمى من الكادر التمريضي المشارك في الدراسة مستوى جيد من المعرفة المتعلقة بأخلاقيات مهنة التمريض [5]. وبينت دراسة أجريت في أوغندا من قبل (Nalwadda et al, 2015) أن لدى غالبية المشاركين بالدراسة مستوى منخفض من المعرفة المتعلقة بأخلاقيات مهنة التمريض [6]. كما أظهرت دراسة (Iglesias & Vallejo, 2016) أن لدى معظم المشاركين مستوى جيد من المعرفة نحو الأخلاقيات المهنية التي تحكم ممارسي مهنة التمريض [7].

تكمّن أهمية هذه الدراسة في الوقوف على واقع مستوى معرفة الكادر التمريضي العامل في مستشفى بانياس الوطني نحو أخلاقيات مهنة التمريض، مما يسهم في مساعدة كل من تعنيه عملية التخطيط لمهنة التمريض في صياغة البرامج المتعلقة بهذه المهنة، كذلك لكونها الأولى من نوعها في سوريا.

2- هدف الدراسة:

تهدف الدراسة إلى:

- تحديد مستوى معرفة الكادر التمريضي في مشفى بانياس الوطني حول أخلاقيات مهنة التمريض في محور التعامل بصدق وأمانة.
- تحديد مستوى معرفة الكادر التمريضي في مشفى بانياس الوطني حول أخلاقيات مهنة التمريض في محور الخصوصية والسرية.
- تحديد مستوى معرفة الكادر التمريضي في مشفى بانياس الوطني حول أخلاقيات مهنة التمريض في محور العدالة والتشاركية.
- تحديد مستوى معرفة الكادر التمريضي في مشفى بانياس الوطني حول أخلاقيات مهنة التمريض في محور.

3- مواد البحث وطرائقه:

بناء البحث :

اعتمد الباحث على المنهج الوصفي.

مكان وزمان إجراء البحث: أجريت الدراسة الحالية في مشفى بانياس الوطني في محافظة طرطوس في الفترة الزمنية بين 1 - 15 أيلول من العام 2021.

العينة:

اشتملت الدراسة على 50 فرد من الكادر التمريضي العاملين في مشفى بانياس الوطني، وقد تم اختيارهم بطريقة العينة المتاحة.

أدوات البحث:

تم جمع بيانات البحث الحالي باستخدام استبيان قام الباحث بتطويره بالاعتماد على المراجع ذات الصلة [3,4] لتقييم معرفة الكادر التمريضي بأخلاقيات المهنة، وهو مكون من جزأين:

الجزء الأول:

جزء البيانات الديموغرافية مثل الجنس والعمر والتعليم والخبرة التمريضية.

الجزء الثاني:

استمارة استبيان لتقييم معرفة الكادر التمريضي بأخلاقيات المهنة ويتكون بدوره من ثلاثة محاور هي: محور التعامل بصدق وأمانه، يشتمل على 6 بنود. ومحور الخصوصية والسرية، يشتمل على 5 بنود. ومحور العدالة والتشاركية، يشتمل على 6 بنود . تم استخدام مقياس ليكرت الخماسي لتقييم بنود الاستبيان، حيث أعطي لكل عنصر من عناصر تقييم مقياس ليكرت وزناً كالآتي: (موافق بشدة =5، موافق =4، حيادي =3، غير موافق =2، غير موافق بشدة =1). و قمنا بتقسيم مجال الأوزان (من 1 إلى 5) إلى ثلاثة فئات، طول الفئة 1.33، وبناءً على درجة المتوسط الحسابي لإجابات أفراد العينة يتم تحديد مستويات معرفة الكادر التمريضي الكلية بأخلاقيات المهنة وفي كل محور من محاورها كالآتي:

يكون مستوى المعرفة ضعيف اذا كانت قيمة المتوسط الحسابي بين 1 - 2.32.

يكون مستوى المعرفة متوسط اذا كانت قيمة المتوسط الحسابي بين 2.33 - 3.66

يكون مستوى المعرفة جيد اذا كانت قيمة المتوسط الحسابي بين 3.67 - 5.

الطرائق

- تم الحصول على الموافقات الرسمية لجمع البيانات من إدارات كل من (كلية التمريض - جامعة تشرين - إدارة مشفى بانياس الوطني).
- تم تطوير أداة الدراسة بعد الاطلاع على المراجع ذات الصلة، من ثم تم عرضها على ثلاثة خبراء في كلية التمريض لإبداء الرأي حول مصداقيتها ووضوحها ومناسبتها لغرض الدراسة وتم الأخذ بملاحظاتهم
- تم إجراء دراسة دليليه استرشادية على 10% من العينة لتقييم وضوح الأداة وإمكانية تطبيقها والمدة اللازمة لملء الإستبانة، وتم إجراء بعض التعديلات.
- تم اختبار ثبات الأداة باستخدام معامل الثبات كرونباخ-الفا (Cronbach-Alpha) حيث بلغت قيمته (0.79) درجة وهي قيمة تدل على الاتساق الداخلي للبنود من ثم ثباتها.
- تم توزيع الاستبيان على الكادر التمريضي في مواقع عمله بعد أخذ موافقتهم الشفوية على المشاركة في الدراسة، وشرح هدف الدراسة لهم وضمن سرية المعلومات وعدم استخدامها الا لغرض البحث العلمي، واستغرق ملء الاستمارة 5-10 دقيقة وقد حرص الباحث على التواجد قرب أفراد العينة للإجابة عن أي استفسار حول الاستبيان.

التحليل الإحصائي:

تم ترميز البيانات التي تم جمعها من أداة الدراسة وتفرغها ثم أدخلت إلى برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS نسخة (20)، حيث حُللت النتائج باستعمال التحليلات الإحصائية التالية: التكرار (N)، والمتوسط الحسابي (M) والانحراف المعياري (SD) النسبة المئوية (%).

4- النتائج والمناقشة:

الجدول (1) التوزع التكراري لأفراد العينة تبعاً لمعلوماتهم الديموغرافية

عدد العينة = 50		المتغيرات	
النسبة المئوية %	التكرار N	ذكر	العمر
20	10	انثى	
80	40		

50	25	أقل من 30 سنة	العمر
36	18	من 30 – 40 سنة	
14	7	من 41 – 50 سنة	
0	0	أكبر من 50 سنة	
12	6	كلية التمريض	التعليم
78	39	مدرسة التمريض	
10	5	معهد صحي	
52	26	أقل من 5 سنوات	الخبرة في مجال التمريض
20	10	من 5 إلى أقل من 10 سنوات	
12	6	من 10 إلى أقل من 20 سنة	
16	8	أكثر من 20 سنة	

يبين الجدول رقم 1 توزع الممرضين حسب بياناتهم الديموغرافية، حيث أظهر أن النسبة الأعلى منهم 80% كانوا إناثاً والباقي 20% ذكور، ومن ناحية العمر كانت النسبة الأعلى من الكادر التمريضي 50% من الشريحة العمرية أقل من 30 سنة، تلاها 36% بعمر بين 30 و 40 سنة، ثم 14% بعمر بين 41 و 50 سنة. وبخصوص التعليم كانت النسبة الأعلى منهم 78% مستوى تعليمهم مدرسة التمريض، والنسبة الباقية 12% و 10% كان مستوى تعليمهم كلية تمريض ومعهد صحي على التوالي. أما بالنسبة لخبرتهم في مجال التمريض كانت النسبة الأعلى منهم 52% لديهم خبرة أقل من 5 سنوات، و 20% خبرتهم من 5 إلى أقل من 10 سنوات، ثم 16% خبرتهم أكثر من 20 سنة، و 12% فقط من 10 إلى أقل من 20 سنة.

الجدول (2) متوسطات ومستويات وترتيب بنود محور التعامل بصدق وأمانه وفقاً

لإجابات المشاركين في الدراسة

المستوى	الترتيب	SD	M	المحور الأول: التعامل بصدق وأمانة
جيد	6	0.509	4.52	1. احترام التسلسل الإداري وإدراك مسؤولياته ومسؤوليات زملائه
جيد	1	0.277	4.92	2. التعامل بصدق وأمانه مع زملاء العمل ومع المريض وأهله
جيد	5	0.507	4.56	3. الحفاظ على علاقة تعاون مع الزملاء في المهنة
جيد	3	0.476	4.68	4. الحرص على تحقيق الرضا للمريض في تقديم الرعاية

تقييم معرفة الكادر التمريضي حول أخلاقيات مهنة التمريض في مشفى باتياس الوطني

5.	الالتزام في إعطاء العلاج للمريض وفق مواعيده	4.88	0.332	2	جيد
6.	توثيق المعلومات ونقلها للمعنيين بين أعضاء الفريق	4.64	0.569	4	جيد
التعامل بصدق وأمانة		4.70	0.280	جيد	

يبين الجدول رقم 2 متوسطات وترتيب ومستويات بنود محور التعامل بصدق وأمانه وفقاً لإجابات المشاركين في الدراسة، حيث أظهر بأن مستوى جميع البنود كان جيداً، وجاء بند "التعامل بصدق وأمانه مع زملاء العمل ومع المريض وأهله" في المرتبة الأولى، تلاه بند "الالتزام في إعطاء العلاج للمريض وفق مواعيده" وكانت المرتبة الثالثة لبند "الحرص على تحقيق الرضا للمريض في تقديم الرعاية" وفي المرتبة الأخيرة جاء البند "احترام التسلسل الإداري وإدراك مسؤولياته ومسؤوليات زملائه" بمتوسط حسابي قدره 4.92، و4.88، و4.68، و4.52 على التوالي. وجاء كامل المحور بمستوى جيد ومتوسط حسابي قدره 4.70

الجدول (3) متوسطات ومستويات وترتيب بنود محور الخصوصية والسرية

المحور الثاني: الخصوصية والسرية	M	SD	الترتيب	المستوى
1. المحافظة على خصوصية المريض الشخصية والوظيفية	4.72	0.458	1	جيد
2. المحافظة على سرية المعلومات لكل مريض	4.68	0.476	2	جيد
3. احترام حقوق وخصوصية المريض ومراعاة مشاعره ومشاعر ذويه	4.52	0.586	3	جيد
4. الإفشاء عن حالة المريض إذا تطلب الأمر	3.48	0.918	5	متوسط
5. تجنب التدخل في خصوصيات زملاء العمل	4.32	0.852	4	جيد
الخصوصية والسرية الكلية	4.34	0.474	جيد	

يبين الجدول رقم 3 متوسطات وترتيب ومستويات بنود محور الخصوصية والسرية وفقاً لإجابات المشاركين في الدراسة، حيث أظهر بأن مستوى غالبية البنود كان جيداً، حيث جاء بند "المحافظة على خصوصية الممرض الشخصية والوظيفية" في المرتبة الأولى، تلاه بند "المحافظة على سرية المعلومات لكل مريض" وكانت المرتبة الثالثة لبند "احترام حقوق وخصوصية المريض ومراعاة مشاعره ومشاعر ذويه" بمتوسط

حسابي قدره 4.72، و4.68، و4.52 على التوالي. وقد جاء بند "الإفشاء عن حالة المريض إذا تطلب الأمر" بمستوى متوسط وفي المرتبة الأخيرة بمتوسط حسابي قدره 3.48. وجاء المحور الكلي بمستوى جيد أيضاً بمتوسط حسابي قدره 4.34.

الجدول (4) متوسطات ومستويات وترتيب بنود محور العدالة والتشاركية

المستوى	الترتيب	SD	M	المحور الثالث: العدالة والتشاركية
جيد	2	0.586	4.48	1. التشاركية في تقديم الرعاية وفق الأدوار المحددة حسب نظام عمل المؤسسة
جيد	1	0.458	4.72	2. التعامل مع جميع المرضى وتقديم الرعاية لهم بنفس المستوى دون تمييز بينهم
جيد	5	0.726	4.12	3. المشاركة في تطوير السياسات والأنظمة الصحية التي تستجيب للاحتياجات الصحية للمجتمع
جيد	3	0.810	4.36	4. التواصل مع جميع المرضى بنفس الأسلوب
جيد	4	0.957	4.20	5. المشاركة في الأبحاث العلمية لتطوير العلوم التمريضية
جيد	2	0.586	4.48	6. التعامل بروح الثقة والدعم المتبادل ومراعاة حقوق جماعة الفريق
جيد		0.427	4.39	العدالة والتشاركية الكلية

يبين الجدول رقم 4 متوسطات وترتيب ومستويات بنود محور العدالة والتشاركية وفقاً لإجابات المشاركين في الدراسة، حيث أظهر بأن مستوى جميع البنود كان جيداً، حيث جاء بند "التعامل مع جميع المرضى وتقديم الرعاية لهم بنفس المستوى دون تمييز بينهم" في المرتبة الأولى، تلاه في المرتبة الثانية البندين "التشاركية في تقديم الرعاية وفق الأدوار المحددة حسب نظام عمل المؤسسة" و"التعامل بروح الثقة والدعم المتبادل ومراعاة حقوق جماعة الفريق"، وجاء في المرتبة الثالثة البند "التواصل مع جميع المرضى بنفس الأسلوب" بمتوسط حسابي قدره 4.72، و4.48، و4.48، و4.36 على التوالي. وجاء المحور الكلي بمستوى جيد أيضاً بمتوسط حسابي قدره 4.39.

الجدول (5) متوسطات ومستويات وترتيب محاور معرفة الكادر التمريضي بأخلاقيات المهنة

المستوى	الترتيب	SD	M	محاور معرفة الكادر التمريضي بأخلاقيات المهنة
جيد	1	0.280	4.70	التعامل بصدق وأمانة
جيد	3	0.474	4.34	الخصوصية والسرية
جيد	2	0.427	4.39	العدالة والتشاركية
جيد		0.320	4.49	المعرفة الكلية

يبين الجدول رقم 5 متوسطات ومستويات وترتيب محاور معرفة الكادر التمريضي بأخلاقيات المهنة وفقاً لإجابات المشاركين في الدراسة، حيث أظهر بأن مستوى المعرفة الكلية كان جيداً وكذلك جميع المحاور كان مستواهم جيداً لدى المشاركين، حيث جاء محور التعامل بصدق وأمانه في المرتبة الأولى، تلاه في المرتبة الثانية محور العدالة والتشاركية، وجاء في المرتبة الثالثة محور الخصوصية والسرية بمتوسط حسابي كلي قدره 4.49، وبمتوسط حسابي للمحاور 4.70، و4.39، و4.34 على التوالي.

جدول 3 توزع عينة الدراسة حسب مستويات معرفتهم بأخلاقيات المهنة

جيد (5 - 3.67)		متوسط (3.66 - 2.33)		ضعيف (2.32 - 1)		مستويات معرفة الكادر التمريضي بأخلاقيات المهنة
%	N	%	N	%	N	
100.0	50	0	0	0	0	A. التعامل بصدق وأمانة
92.0	46	8.0	4	0	0	B. الخصوصية والسرية
96.0	48	4.0	2	0	0	C. العدالة والتشاركية
100.0	50	0	0	0	0	المعرفة الكلية

يبين الجدول رقم 3 توزع الممرضين حسب مستويات معرفتهم بأخلاقيات المهنة ومحاورها، حيث أظهر أن مستوى المعرفة حول التعامل بصدق وأمانه كان جيداً لدى جميع الممرضين المشاركين 100%، وكذلك كان المستوى جيداً للغالبية العظمى من الممرضين المشاركين في الدراسة في محور الخصوصية والسرية بنسبة 92%، ومحور العدالة والتشاركية بنسبة 96%. وكان مستوى المعرفة الكلية بأخلاقيات المهنة جيداً لدى جميع الممرضين المشاركين في الدراسة 100%.

5- المناقشة

يهتم أفراد الكادر التمريضي خلال مزاوله مهنتهم، بالعمل على وضع سلم الأولويات للعاية بالمرضى. ويتحملون مسؤولية شخصية عند ممارسة أعمالهم على أن يلتزموا بتوفير أعلى مستوى من العنايه التمريضية ضمن الإمكانيات المتوفرة. وهم أيضاً مسؤولون عن متابعة التحصيل العلمي الدائم وعن تطوير معلوماتهم ومهاراتهم. وبالتالي يترتب عليهم معرفة حدود مؤهلاتهم وقدراتهم عند قبولهم المسؤوليات المهنية. كما ويترتب عليهم أن يقدروا مؤهلات ومقدرات زملائهم عندما توكل إليهم المسؤوليات. وفي معرض ممارستهم للمهنة يترتب على الممرضين والممرضات الالتزام بسلوك يشرف آداب وتقاليدهم مهنتهم، فخصيه الممرض والممرضة ومظهرهم وسلوكهم وكيفية فهمهم لدورهم ومهمتهم تحسن صورتهم المهنية كما عليهم أن لا يخرجوا عن مقتضيات الشرف والأمانة وكرامة المهنة وعليهم أن يراعوا الاحترام الواجب لمهنتهم وأن لا يعرضوا أنفسهم للمساءلة السلوكية [7]. وبناء عليه جاءت الدراسة الحالية بهدف تقييم معرفة الكادر التمريضي بأخلاقيات مهنة التمريض في مستشفى بانياس الوطني.

أظهرت الدراسة الحالية أن مستوى معرفة الكادر التمريضي حول وجوب التعامل بصدق وأمانة كان جيداً وبالأخص مع زملاء العمل ومع المريض وأهله. يعزى ذلك إلى أن المشاركين في الدراسة ينطلقون بتعاملهم مع الزملاء والمرضى من مبادئ مهنتهم التي تشجع التعامل بصدق وأمانة، الأمر الذي يرفع من مصداقيتها كمهنة إنسانية قبل أي اعتبارات أخرى.

اتفقت هذه النتيجة مع نتائج دراسة أجريت من قبل (Aliyu et al, 2014) بهدف تقييم مستوى معرفة واتجاهات وممارسات الكادر التمريضي حول أخلاقيات مهنتهم في نيجيريا، وقد أظهرت نتائجها أن لدى الغالبية العظمى من المشاركين مستوى جيد من المعرفة المتعلقة بأخلاقيات مهنة التمريض، وقد كان مستوى معرفتهم حول بُعد التعامل بصدق وإخلاص جيداً، وخاصة البنود المتعلقة بطريقة التعامل مع المريض وأهله [5]. وعلى العكس من ذلك لم تكن النتيجة الحالية منسجمة مع نتائج دراسة أجريت في أوغندا من قبل (Nalwadda et al, 2015) لتقييم معرفة واتجاهات الكادر التمريضي حول أخلاقيات مهنة التمريض، أظهرت نتائجها أن لدى غالبية المشاركين بالدراسة مستوى

منخفض من المعرفة المتعلقة بأخلاقيات مهنة التمريض، حيث لم يكن لديهم معرفة حول عدة محاور منها محور التعامل مع الزملاء والمرضى [6].

كما أظهرت الدراسة الحالية أن مستوى معرفة الكادر التمريضي حول المحافظة على الخصوصية والسرية للمريض كان جيداً لدى غالبيتهم وخصوصاً في المحافظة على خصوصية المريض الشخصية والوظيفية. يعزى ذلك إلى الإحساس العالي بالمسؤولية التي يتمتع بها المشاركون تجاه مرضاهم، بالإضافة إلى شعورهم بمدى المعاناة التي قد يعانيتها المرضى جراء إفشاء أسرارهم الخاصة سواء الشخصية أو الخاصة.

اتفقت هذه النتيجة مع نتائج دراسة إسبانية قامت بها (Iglesias & Vallejo, 2016) هدفت لتقييم معرفة الكادر التمريضي المتعلقة بأخلاقيات مهنة التمريض، حيث بينت نتائجها أن لدى معظم المشاركين مستوى معرفة جيد حول الأخلاقيات المهنية التي تحكم ممارسي مهنة التمريض، إذ كان الجميع على دراية ومعرفة بضرورة الحفاظ على أسرار المريض الصحية والشخصية [7].

وبالمقابل فقد كانت النتيجة الحالية غير منسجمة مع نتائج دراسة هندية قامت بها (Laabs, 2012) حول معرفة الكادر التمريضي بالأخلاقيات الناظمة للممارسات المتقدمة بالتمريض، وكان مستوى معرفتهم ضعيفاً، وخاصةً في بعد الخصوصية والحفاظ على سرية المعلومات الصحية للمرضى [8].

وبينت الدراسة الحالية أيضاً أن مستوى معرفة الكادر التمريضي حول العدالة والتشاركية كان جيداً لدى غالبيتهم وخصوصاً في التعامل مع جميع المرضى وتقديم الرعاية لهم بنفس المستوى دون تمييز بينهم. كما بينت الدراسة أن مستوى المعرفة الكلية بأخلاقيات المهنة كان جيداً لدى جميع الممرضين. قد يعزى ذلك إلى أن معظم المشاركين يتعاملون مع المرضى انطلاقاً من المنظور الانساني لمهنة التمريض التي تحض عليها كل قيم المجتمع والدين، فضلاً عن التنشئة العلمية القائمة على التعامل مع المريض كإنسان يحتاج للرعاية بغض النظر عن انتمائه أو خصوصياته الاجتماعية والثقافية الدينية، مما يرفع من وتيرة إحساسهم العالي بضرورة تطبيق قيمهم ومبادئهم الأخلاقية والمهنية التي تربوا عليها في المؤسسات التعليمية.

اتفقت هذه النتيجة مع نتائج دراسة (Aliyu et al, 2014) التي أظهرت أن لدى غالبية المشاركين مستوى جيد من المعرفة المتعلقة بأخلاقيات مهنة التمريض، وقد كان مستوى معرفتهم حول بُعد محور العدالة والتشاركية والتعاون جيداً، وخاصة فيما يتعلق بالرعاية التمريضية دون تمييز ديني أو عرقي، والتعامل بثقة ودعم حقوق الفريق التمريضي والصحي [5]. واتفقت مع دراسة (Kaur, 2017) في الهند حول معرفة الكادر التمريضي بأخلاقيات المهنة، حيث أظهرت أن معظم الكادر التمريضي في الدراسة 98% لديه مستوى جيد من المعلومات حول أخلاقيات مهنة التمريض [9]. ولم تكن هذه النتيجة منسجمة مع نتائج دراسة نيجيرية قام بها (Adeleke et al, 2011) بهدف تقييم معرفة الكادر التمريضي حول أخلاقيات مهنة التمريض في المركز الطبي الفيدرالي في إقليم Bida، إذ بينت أن لدى المشاركين في الدراسة مستوى منخفض من المعرفة المتعلقة بأخلاقيات مهنة التمريض، وقد شمل ذلك الضعف في جميع محاور الدراسة وخاصة محور التعاون والعدالة بتقديم الرعاية الصحية والمساواة [10].

مما تقدم نجد أن مستوى المشاركين من الكادر التمريضي في جميع محاور الدراسة كان جيداً، وهذا يدل على مستوى الالتزام الأخلاقي والمهني الذي يتبناه أفراد الكادر التمريضي ضمن أماكن عملهم، وقد يكون ذلك نتيجة لعدة عوامل منها التأكيد الدائم من إدارة المستشفى على الالتزام بالقواعد الناظمة للعمل التمريضي فيه، بالإضافة إلى بعض العوامل الشخصية التي يتمتع بها أفراد التمريض والمنبثقة من صلب العادات الاجتماعية التي تحض على احترام قيم المهنة وأخلاقيتها، مما ساهم في نتائج الدراسة الحالية..

6- الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات

بينت الدراسة الحالية بأن الكادر التمريضي يتمتع بمستوى جيد من المعرفة المتعلقة بأخلاقيات مهنة التمريض، ومحاورها كالتعامل بصدق وأمانة، والخصوصية والسرية و العدالة والتشاركية.

التوصيات

1. تعزيز معرفة الكادر التمريضي حول أخلاقيات مهنة التمريض عبر ضمان اطلاعه على جميع التحديثات التي تخص المهنة سواء القانونية أو العلمية أو الأخلاقية في ضوء التغيرات السريعة التي تطرأ على جميع المهن، وذلك عبر نشرات تثقيفية دورية من قبل ادارة المشفى.
2. إجراء بحوث مماثلة تشمل عينة أكبر من الكادر التمريضي في أكثر من مستشفى وفي أكثر من محافظة، ودراسة العوامل المؤثرة على معارفهم نحو أخلاقيات المهنة.

7- المراجع:

1. PANG, S. 2010- Information disclosure: the moral experience of nurses in China. **Nurs Ethics**, Vol.5, No.4, 347-61.
2. FRY ST. 2012- Teaching ethics in nursing curricula. Traditional and contemporary models. **Nurs Clin North Am**, Vol.24, No.2, 485-97.
3. وزارة الصحة العراقية بالتعاون مع منظمة الصحة العالمية. 2009- **قواعد أخلاقيات مهنة التمريض والقبالة في العراق**. تمت مراجعته بتاريخ 2021/7/24. متاح على الرابط: https://applications.emro.who.int/dsaf/libcat/EMROPD_11_3.pdf
4. CANADIAN NURSES ASSOCIATION (CAN). 2017- **Code of Ethics for Registered Nurses**. Canadian Nurses Association, Ottawa, CANADA.
5. ALLYU D, TALWO A, ADAMU A. 2014- Knowledge, Attitude and Practice of Nursing Ethics and Law among Nurses at Federal Medical Centre, Bida. **American Journal of Health Research**, Vol.1, No.3, 32-7.
6. NALWADDA G, OSINGADA C, NGABIRANO T, WAKIDA J, SEWANKAMBO N. NAKANJAKO D. 2015- Nurses' knowledge in ethics and their perceptions regarding continuing ethics education: a cross-sectional survey among nurses at three referral hospitals in Uganda. **BMC Res Notes**, Vol.8, No.319, 1-5.
7. IGLESIAS M, VALLEJO R. 2016- Nurse knowledge and attitudes in relation to health care ethics and legal

- regulations for nursing. **Acta Bioethica**, Vol.20, No.2, 255-64.
8. LAABS A. 2012- Confidence and knowledge regarding ethics among advanced practice nurses. **Nurs Educ Perspect**, Vol.33, No.1, 10-4.
9. Kaur S. 2017- Descriptive Study to Assess the Knowledge and Practice Regarding Legal and Ethical Aspects among Staff Nurses. **International Journal of Health Sciences & Research**, Vol.7, No.5, 243-246.
10. ADELEKE T, ADEKANYE O, ADEFEMI A. 2011- Knowledge, attitudes and practice of confidentiality of patients' health records among health care professionals at Federal Medical Centre, Bida. **Nigerian Journal of Medicine**, Vol.20, No.2, 228-235.

الاستبيان

تعتبر أخلاقيات مهنة التمريض ركيزة أساسية في تقديم رعاية تمريضية متميزة تحقق أفضل فائدة ممكنة للمريض، وتشكل معرفة الكادر التمريض حولها ضماناً مهمه لممارستها، لذا نرجو منكم زملائنا الممرضون الاجابة على الاستبيان الاتي بكل شفافية خدمة للبحث العلمي، علما ان البيانات الواردة في الاستبيان ستكون سرية وتستخدم لغرض البحث العلمي فقط.

البيانات الديموغرافية

الجنس	ذكر	انثى
العمر	> 30 سنة	من 30 - 40 سنة
التعليم	كلية التمريض	مدرسة التمريض
الخبرة في مجال التمريض	> 5 سنوات	من 5 إلى > 10 سنوات
	من 10 إلى > 20 سنة	< 20 سنة

معرفة الممرضات بأخلاقيات المهنة:

ارجو وضع اشارة مكان الخيار الذي يناسبك في كل بند

المحور الأول: التعامل بصدق وأمانة	موافق بشدة	موافق	حيادي	غير موافق بشدة	غير موافق بشدة
7. احترام التسلسل الاداري وادراك مسؤولياته ومسؤوليات زملائه					
8. التعامل بصدق وامانه مع زملاء العمل ومع المريض وأهله					
9. الحفاظ على علاقة تعاون مع الزملاء قي المهنة					
10. الحرص على تحقيق الرضا للمريض في تقديم الرعاية					
11. الالتزام في اعطاء العلاج للمريض وفق مواعيده					
12. توثيق المعلومات ونقلها للمعنيين بين أعضاء الفريق					

تقييم معرفة الكادر التمريضي حول أخلاقيات مهنة التمريض في مشفى باتياس الوطني

غير موافق بشدة	غير موافق	حيادي	موافق	موافق بشدة	المحور الثاني: الخصوصية والسرية
					6. المحافظة على خصوصية المريض الشخصية والوظيفية
					7. المحافظة على سرية المعلومات لكل مريض
					8. احترام حقوق وخصوصية المريض ومراعاة مشاعرة ومشاعر ذويه
					9. الاقضاء عن حالة المريض اذا تطلب الامر
					10. تجنب التدخل في خصوصيات زملاء العمل
غير موافق بشدة	غير موافق	حيادي	موافق	موافق بشدة	المحور الثالث: العدالة والتشاركية
					7. التشاركية في تقديم الرعاية وفق الادوار المحددة حسب نظام عمل المؤسسة
					8. التعامل مع جميع المرضى وتقديم الرعاية لهم بنفس المستوى دون تمييز بينهم
					9. المشاركة في تطوير السياسات والأنظمة الصحية التي تستجيب للاحتياجات الصحية للمجتمع
					10. التواصل مع جميع المرضى بنفس الاسلوب
					11. المشاركة في الابحاث العلمية لتطوير العلوم التمريضية
					12. التعامل بروح الثقة والدعم المتبادل ومراعاة حقوق جماعة الفريق

تقييم جودة الواقيات الشمسية الحاوية على البنزوفينون والمسوقة محلياً

طالبة الدراسات العليا: نوار بدور

كلية الصيدلة – جامعة البعث

إشراف: د.هيفاء العلي

الملخص:

تعتبر الأشعة فوق البنفسجية (UV) السبب الرئيسي في الإصابة بسرطانات الجلد بأنواعها و التي هي أكثر أنواع السرطان شيوعاً في العالم .

الاستراتيجية الرئيسية للحماية من الآثار الضارة لهذه الأشعة هي استخدام الواقي الشمسي ، حيث تتوفر المواد المستخدمة في تركيب الكريمات الواقية من الشمس بين الواقيات الفيزيائية و الواقيات الكيميائية ، و تعتبر مركبات البنزوفينون أكثر الواقيات الكيميائية استخداماً في صناعة الواقيات الشمسية محلياً نظراً لطيف الامتصاص الواسع لها الذي يغطي المجالين UVA و UVB .

إنّ وجود عدد كبير من الدراسات في الوقت الحالي التي تؤكد السمية الكبيرة لمركبات البنزوفينون بالنسبة للبيئة والبشر أثار الكثير من الجدل حول أمان استخدامها على المدى الطويل.

تضمن هذا البحث مراقبة جودة بعض الكريمات الواقية من الشمس ذات التركيبة الأشيع في السوق السوري، والتي تحمل قيم SPF مختلفة والحوية على البنزوفينون في تركيبها بتركيزات مختلفة.

أجريت مجموعة من الاختبارات على هذه الكريمات لمراقبة جودتها: عيانية ، فيزيائية، كيميائية ، ميكروبيولوجية. بالإضافة إلى تحديد قيمة عامل الحماية من الشمس SPF باستخدام طريقة تحليلية سريعة وقليلة التكلفة بمقياس الطيف الضوئي دون الحاجة الى الاختبار في الجسم الحي.

أظهرت النتائج أن العينات كانت ذات خواص عيانية و فيزيائية و ميكروبيولوجية جيدة و من مقايسة المادة المدروسة (البنزوفينون) أن معظم العينات لم تحوي الكمية المصرح عنها و الذي بدوره قد يكون السبب الرئيسي في أن معظم هذه العينات لم

تحقق قيمة SPF المعنونة على العبوة أيضاً . بالمقارنة بين مستحضرات الشركات المدروسة التي تحمل نفس قيمة SPF و تحوي على تراكيز مختلفة من البنزوفينون و باقي المكونات، كانت الشركات الحاوية على الكمية الأقل من البنزوفينون أقرب إلى المواصفات المطلوبة بالنسبة لقيمة SPF.

الكلمات المفتاحية : بنزوفينون ، واقى شمسي ، عامل الحماية من الشمس SPF ، مقياس الطيف الضوئي ، سرطان الجلد .

Evaluation the quality of locally containing marketed sunscreens benzophenone

Abstract :

Ultraviolet (UV) rays are the main cause of skin cancers of all kinds, which are the most common types of cancer in the world.

The main strategy to protect against the harmful effects of these rays is the use of sunscreen, as the materials used in the composition of sunscreen creams vary between physical and chemical protections. Benzophenone compounds are the most widely used chemical protection in the manufacture of sunscreens locally due to its wide absorption spectrum that covers both areas. UVA and UVB.

The presence of a large number of studies at the present time confirming the significant toxicity of benzophenones to the environment and humans has raised a lot of controversy about the safety of its long-term use.

This research included quality control of some of the most popular formulations of sunscreens in the syrian market, which carry different SPF values and contain benzophenone in their formulation in different concentrations.

A series of tests were conducted on these creams to monitor their quality: macroscopic, physical, chemical and microbiological. In addition to determining the value of the sun protection factor SPF using a rapid and low-cost analytical method by spectrophotometry without the need for in vivo methods.

The results showed that the samples had good macroscopic, physical and microbiological properties, and from the assay of the studied substance (benzophenone) that most of the samples did not contain the declared quantity, which in turn may be the main reason that most of these samples did not achieve the SPF value labeled on the package as well. In comparison between the preparations of the studied companies that carry the same SPF value and contain different concentrations of benzophenone and the rest of the ingredients, the companies containing the lowest amount of benzophenone were closer to the specifications required for the value of SPF.

Key words: Benzophenone, sunscreen, SPF, spectrophotometer, skin cancer.

المقدمة:

ضوء الشمس عامل بيئي يؤثر بشكل كبير على النشاط الفيزيولوجي لأجسامنا، ويقوم الجلد بالحماية من هذا الضوء ومن العوامل الخارجية المختلفة مثل المنبهات الكيميائية والفيزيائية والكائنات الحية الدقيقة [1].

للإشعاع الشمسي آثار ضارة على جلد الإنسان المكشوف، والأشعة فوق البنفسجية هي المسبب الرئيسي لهذا الضرر. كشفت الدراسات على مدى السنوات الماضية أن الأشعة فوق البنفسجية التي تصل إلى سطح الأرض قد ارتفعت بنسبة 6-14% [2].

تقسم الأشعة فوق البنفسجية ((Ultraviolet (UV)) إلى الأشعة فوق البنفسجية القصيرة ((200 – 290 nm)) UVC يتم امتصاصه من قبل طبقة الأوزون بالكامل، والأشعة فوق البنفسجية المتوسطة UVB(290-320nm) ذات الطول الموجي المتوسط نشطة للغاية من الناحية البيولوجية وهي المسبب الرئيسي للحروق الشمسية و سرطانات الجلد بأنواعها، و الأشعة فوق البنفسجية

الطويلة UVA((320- 400nm) المسبب الرئيسي للشيخوخة الجلدية و لها دور كبير في تطور سرطانات الجلد [3-5].

لذلك كان من الضروري الحماية من هذه الأشعة الضارة، ويعد استخدام الواقي الشمسي أهم استراتيجيات الحماية أثناء التعرض لهذه الأشعة [6].

الواقي الشمسي: مستحضر موضعي يطبق على الجلد بهدف حمايته من التأثيرات الضارة للأشعة فوق البنفسجية والحفاظ على بشرة صحية [7]. تحتوي الواقيات الشمسية على مركبات تعمل على امتصاص أو عكس أو تشتيت فوتونات الأشعة فوق البنفسجية وتعتبر الواقيات الشمسية فعالة بشكل رئيسي في الحماية من الحروق الشمسية التي تسببها فوتونات الأشعة فوق البنفسجية UVB عالية الطاقة لكن فاعليتها في منع التشيخ الضوئي تعتمد على قدرتها على حجب الأشعة فوق البنفسجية منخفضة الطاقة UVA[8].

اعتماداً على طريقة العمل يمكن تصنيف واقيات الشمس إلى : واقيات الشمس الفيزيائية (Physical sunscreen) تتكون من جزيئات كبيرة تعمل على عكس وبعثرة الإشعاع الشمسي ، و واقيات الشمس الكيميائية (Chemical sunscreen) و التي تعمل على امتصاص الأشعة فوق البنفسجية قبل وصولها لطبقات الجلد الداخلية وإلحاق الضرر بها ، حيث تمتص مقدار معين من الأشعة فوق البنفسجية لتمنعها من اختراق الجلد و هي مركبات تحوي الكترولونات حرة الحركة ، تعمل هذه المركبات عن طريق امتصاص الطاقة من الأشعة حسب السويات الالكترونية الموجودة بكل مركب و تصدرها على شكل أشعة ذات طاقة أقل و بالتالي لا تسبب ضرراً للجلد و بما إن كل الكترولون يستطيع امتصاص طاقة معينة حسب سويته الطاقية بالتالي يفضل استخدام اكثر من مركب كيميائي في المستحضر حتى نحصل على عامل حماية اشمل [9].

تعتبر مركبات البنزوفينون (Benzophenones, BPs) إحدى أكثر مرشحات الأشعة فوق البنفسجية الكيميائية استخداماً يعزى ذلك بشكل أساسي إلى خصائص امتصاص أشعة UV الجيدة التي تغطي كلا المجالين UVA و UVB [10,11].
مركبات البنزوفينون هي مجموعة من الكيتونات العطرية وتملك بنيتها الرئيسية مجموعة كربونيل مرتبطة بحلقتي بنزن و اعتماداً على البدائل الموجودة على حلقتي البنزين تم تحديد مجموعة واسعة من BPs [12] ، المشتقات الأكثر

استخداماً في الواقيات الشمسية هي: Oxybenzone ، Dioxybenzone ، Sulisobenzone .

يعتبر مركب بنزوفينون 3 (BP3 , OXYBENZONE) من أكثر مركبات البنزوفينون استخداماً عالمياً و هو المركب المستخدم في صناعة الواقيات الشمسية محلياً. وهو أحد مشتقات البنزوفينون بحيث يتم الاستبدال في المواقع 2 و 4 بجموعة هيدروكسي وميتوكسي على التوالي كما هو موضح في الشكل 1 [13] .

الشكل 1 : صيغة مركب بنزوفينون 3 [14]

صيغته الجزيئية $C_{14}H_{12}O_3$ والوزن الجزيئي: 228.2 غ/مول ، على شكل مواد صلبة بلورية ذات لون أبيض إلى أبيض مصفر و رائحة تشبه رائحة الورد غير قابل للذوبان عملياً في الماء ولكنه قابل للذوبان في المذيبات العضوية مثل الكحول والأسيتون والأثير وحمض الخليك والكلوروفورم والبنزين [13].

هو عبارة عن حمض ضعيف جداً $PKa=7.2$. يؤثر الأس الهيدروجيني بشكل كبير على فعالية البنزوفينون 3 بسبب التغيرات في خصائص الامتصاص، حيث أن البنزوفينون 3 في الوسط الحمضي و المعتدل ذو خواص امتصاص أفضل بكثير من الوسط القلوي [15].

يحد البنزوفينون 3 من إجمالي كمية الطاقة التي تصل إلى الجلد، و ذلك عن طريق امتصاص الطاقة الضوئية كيميائياً (الفوتونات) و عند حدوث ذلك، يتم تنشيط جزيء البنزوفينون 3 لمستويات طاقة أعلى، عندما يعود الجزيء المثار إلى حالته الأساسية، يتم إطلاق الطاقة في شكل طاقة حرارية [13].

في الآونة الأخيرة ظهرت مشكلة السمية الكبيرة لهذه المركبات حتى بالتراكيز المسموح استخدامها حيث تصنف هيئة سلامة الغذاء الأوروبية (EFSA) البنزوفينون على أنه مادة سامة [16]. وقدرت الكمية التي تخترق الجلد من البنزوفينون 3 و تصل الى الدوران الدموي بحوالي 10% من الجرعة المطبقة [17]، كما تم اثبات تأثيره الضار على الغدد الصماء في العديد من الدراسات

[18,19]. كما تمت الإشارة في دراسة أخرى الى تأثيرات البنزوفينون الشبيهة بالأسستروجين [20]، و الأمراض التي تعتمد على هرمون الأسستروجين بما في ذلك انتباز بطانة الرحم لدى النساء [21,22] ، يمكن أن يتغلغل البنزوفينون 3 عبر الجلد ويتراكم في الدم والكلى والكبد ، وقد يكون سامًا لخلايا الكبد [16]. البنزوفينون 3 صغير بما يكفي للسماح له بالمرور عبر المشيمة [23,24].

يستخدم البنزوفينون 3 دائماً مع مزيج من الواقيات الفيزيائية و الكيميائية الأخرى للوصول إلى الحماية المطلوبة.

يعتمد تقييم كفاءة واقى الشمس في الحماية على عامل الحماية من الشمس (SPF SUN PROTECT FACTOR; الذي يستخدمه جميع مصنعي الواقيات الشمسية لتقييم قدرة الواقى من الشمس على الحماية من الأشعة فوق البنفسجية [25]. يُعرّف عامل الحماية من أشعة الشمس على أنه النسبة بين كمية الأشعة فوق البنفسجية التي تحفز أول احمرار محسوس على الجلد المحمي بواقى من الشمس إلى كمية الأشعة فوق البنفسجية التي تسبب نفس الاحمرار الجلدي على الجلد غير المحمي [26].

تعتمد جودة أي واقى شمسي على قدرته في الحماية من الأشعة فوق البنفسجية و الذي يعبر عنه من خلال SPF ، و الذي يتم قياسه بشكل مثالي من خلال الاختبار على متطوعين بشريين. تم استخدام هذا النوع من القياس لسنوات عديدة، وعلى الرغم من كونه مفيداً ودقيقاً، إلا أنه عملية تستغرق وقتاً طويلاً ومعقدة ومكلفة [27]، و بسبب استخدام واقيات الشمس ذات عامل الحماية العالي ، يجب استخدام مستوى عالٍ من جرعات الأشعة فوق البنفسجية لتقييم عامل الحماية مما قد يعرض المتطوعين لأضرار كبيرة ؛ وبالتالي ، سيكون من الحكمة استبدال الاختبارات البشرية بالطرائق المخبرية [28]. لذلك، تم تكريس الكثير من الجهود لتطوير تقنيات في المختبر لتقييم الحماية الضوئية لمركبات واقية من الشمس. الطرائق في المختبر بشكل عام من نوعين: الطرائق التي تتضمن قياس الامتصاص أو انتقال الأشعة فوق البنفسجية من خلال طبقة منتج واقية من الشمس في ألواح الكوارتز أو الأغشية الحيوية وهي طرائق تحتاج الى أجهزة خاصة، والطرائق التي يتم فيها تحديد خصائص امتصاص عوامل الحماية من الشمس بناءً على التحليل الطيفي للمحاليل الممددة للواقيات والتي تسمى طريقة معادلة MANSUR [29].

وهي طريقة سهلة و بسيطة و قليلة التكلفة بحيث يتم تحضير محاليل ممددة من الكريمات الواقية من الشمس، ثم يتم القياس ضمن المجال (290-320 nm) و بعدها التعويض في المعادلة (1): [30]

$EE(\lambda)$: قدرة كل طول موجي على إحداث تأثير حرق بالجلد ، $I(\lambda)$: الكثافة الاشعاعية،

$Abs(\lambda)$: امتصاص العينة للأشعة، CF: معامل تصحيح (= 10).

قيم $EE \times I$ هي ثوابت. تم تحديد القيمة بواسطة Sayre et al. والموضح في الجدول رقم (1) [30].

الجدول (1): قيم $EE \times I$ عند كل طول موجة

عالمياً تتوافر الواقيات الشمسية بأشكال موضعية مختلفة مثل المستحلبات و الجل و الرذاذ الخ [31]. الشكل الأكثر شيوعاً للواقيات الشمسية هي الكريمات، ويعرف الكريم على أنه مستحلب يجمع بين مكونين غير ممتزجين يتبعثر أحدهما (الطور الداخلي) ضمن الآخر (الطور الخارجي أو المستمر)، فعندما تتبعثر قطيرات الماء ضمن الزيت يكون المستحلب (م/ز)، وبالحالة المعاكسة يكون المستحلب من نمط (م/ز) [32].

تملك هذه التركيبات القدرة على الانتشار بسهولة على الجلد و على تشكيل طبقة واقية موحدة عند تطبيقها [33].

تؤثر جودة الكريم على فعالية الواقي الشمسي فالكريمات من أكثر الأشكال الصيدلانية عرضة للتخرب [34]. حيث تؤثر العوامل البيئية على استقرارها كدرجة الحرارة و الضوء و الرطوبة ، و من ناحية أخرى تؤثر الخواص الفيزيائية و الكيميائية للمكونات الفعالة و السواغات أيضا على ثبات المنتج و تلعب إجراءات التصنيع و مواد التعبئة دورا مهما في الحفاظ على ثبات المستحضرات [35] ، و بسبب احتواءها على طور مائي بنسبة أكثر من 20% تعتبر هذه الاشكال الصيدلانية هدفاً للمتعضيات الدقيقة [36].

يظهر هذا التخرب بعدة أشكال منها تغير واضح في الاتساق أو مظهر المستحضر، تغير اللون و الرائحة، انفصال المستحلب و تشكيل بلورات و تقلص المستحضر نظرا لتبخر الماء، والتغير بسبب النمو الميكروبي [37].

انطلاقا مما سبق تناول هذا البحث جودة الكريمات الواقية من الشمس المتوفرة ضمن السوق المحلية من حيث تحديد قيمة SPF التي لا تقاس أبداً ضمن الشركات المحلية وتسلط الضوء على مراقبة و تقييم جودة هذه المستحضرات التي تسوق كمستحضرات تجميل.

مبررات البحث :

- الاختبارات المعتمدة عالميا لتحديد عامل الحماية من الشمس SPF هي الاختبارات في الجسم الحي مما أدى الى عدم مراقبة الواقيات الشمسية المصنعة محليا من ناحية SPF ، هذا اضطرنا الى البحث عن طريقة مخبرية اكثر سهولة و أقل تكلفة.
- كثرة الشركات المنتجة للواقيات الشمسية والتي معظمها هي شركات تجميلية .
- استخدام البنزوفينون بشكل كبير في الواقيات الشمسية.

- ضرورة استخدام الواقيات الشمسية في بلادنا على مدار العام كون المناخ في سوريا يتدرج بين المعتدل و الحار.
- عدم وجود دراسات أكاديمية على مستوى الجمهورية العربية السورية عن استخدام الواقيات الشمسية.

هدف البحث :

- تقييم عامل الحماية من الشمس SPF للواقيات المدروسة بطريقة مخبرية سهلة و بسيطة و قليلة التكلفة عوضاً عن الطريقة في الجسم الحي.
 - تقييم أهمية وجود البنزوفينون في الواقيات الشمسية.
 - تقييم معالم الجودة للكريمات الواقية من الشمس و المسوقة محلياً.
- و لتحقيق هذا الهدف أجريت مجموعة من الاختبارات الفيزيائية، و الكيميائية، و الميكروبيولوجية، و تم تحديد SPF عامل الحماية من الشمس باستخدام التحليل الطيفي بجهاز سبيكتروفوتومتر.

1. المواد والأجهزة والطرائق المستخدمة

1. 1 المواد المستخدمة:

بنزوفينون 3 كمادة مرجعية نقية Standard ذات نقاوة تعادل % 99.7 ، ايتانول (Segma/Germany) ، أوساط زرع: Tryptone Soya Agar, Sabouraud ، أزرق Mannitol Salt Agar, Cetirimide Agar ، Dextrose Agar، الميثيلين Methylene Blue ، ماء مقطر حديثاً من أجل عمليات التمديد.

2. 1 الأدوات والأجهزة المستخدمة:

أدوات زجاجية [بيشر، أرلنماير، دوارق حجمية، ممصات عيارية بأحجام مختلفة] ، أطباق بيترى (90 mm)، عروة زرع، مراحح ميكرونية (0.45 um)، مقياس درجة الحموضة (Jenway 3505/England) ، مقياس درجة اللزوجة (Sheen VM2-R/England) ، حاضنة (WTB binder B28-) (300280700000/Germany) ، عداة ميكروبيولوجية (WTB binder T36-201300/Germany) ، جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء HPLC (Jasco 860-CO/Japan) ، مقياس طيف الأشعة فوق البنفسجية (Jasco 7800/Japan) ، جهاز تقطير الماء (WERTLAB 010106/Germany) ، حمام مائي دوّار (Grant XB2/England) ، مازج دوّار (Boeco OS-20/Germany) ، عدسة مكبرة ، ميزان إلكتروني حسّاس (Sartorius Basic ±0.1 mg GE2102 /Germany) ، حوض أمواج فوق الصوتية (Elma s 80H/Germany) ، صاد موصد (MEDNIF VX-) (280B/China).

2. العينات المدروسة

تم جمع العينات التجارية المدروسة للكريمات الواقية من الشمس و الحاوية على البنزوفينون 3 لثلاث شركات محلية A, B, C بقيم SPF مختلفة لكل شركة تتراوح بين 20 و 100 و تم اختيار طبختين لكل شركة و يوضح الجدول رقم (1) العينات المدروسة :

الرمز	SPF	المكونات	الشركة
A1F1	20	بنزوفينون 3 %1.6 اوكتوكريلين %3	A
A1F2		اوكتينوكسات %2 اوكتيسالات %1.4 ثنائي أكسيد التيتانيوم %0.8	
A2F1	30	بنزوفينون 3 %2.3 اوكتوكريلين %5	
A2F2		اوكتينوكسات %3 اوكتيسالات %2 ثنائي أكسيد التيتانيوم %1.4	
A3F1	50	بنزوفينون 3 %5 اوكتوكريلين %6	
A3F2		اوكتينوكسات %3 اوكتيسالات %1.42 ثنائي أكسيد التيتانيوم %1	
B1F1	30	بنزوفينون 3 %1.8	B

		اوكتوكريلين 6%	
B1F2		اوكتينوكسات 3%	
		اوكتيسالات 1.2%	
		ثنائي أكسيد التيتانيوم 1%	
B2F1	50	بنزوفينون 3 2.7%	
		اوكتوكريلين 7.5%	
		اوكتينوكسات 4%	
B2F2		اوكتيسالات 1.42%	
		ثنائي أكسيد التيتانيوم 1.4%	
CF1	100	بنزوفينون 3 6%	C
		اوكتوكريلين 10%	
		اوكتينوكسات 7.5%	
CF2		اوكتيسالات 2%	
		ثنائي أكسيد التيتانيوم 1.4%	

3. الطرائق المستخدمة:

أجريت الاختبارات على الكريمات الواقية من الشمس عند بداية فتح العبوات كررت كل تجربة ثلاث مرات و أخذ متوسط القراءات .

2.3 طريقة مراقبة الصفات الظاهرية

تم هذا الاختبار من خلال مراقبة قوام الشكل الصيدلاني بالعين المجردة عند خروجه من العبوة والذي يجب ألا يُبدي أي سيلان او انفصال للأطوار ، كما لوحظ مدى تجانس اللون أو حصول لمعان أو تقشُّد ما نتيجة لتخرب حصل على المستحلب أو تجمُّع للطور الزيتي.... إلخ، بالإضافة للانتباه للضغط الأولى عند فتح العبوة في بداية استخدامها ..

تم تطبيق كمية صغيرة على سطح الجلد و ملاحظة نسيج الكريم أو الشعور بالتدبق أو ظهور تقشُد أو تشحم أو حصول تدبق أو ظهور بقع بيضاء.....الخ [38].

وأجري اختبار الرائحة من خلال أخذ 2 غ من الكريم وجرّنت للحصول على سطح كبير نسبياً، ثم بعد دقيقتين أُجري الشم من بعد 4 سم [39].

3.3 طريقة تحديد نمط المُستحلب

تم الاعتماد على طريقة التلوين لمعرفة نمط المُستحلب بحيث تُخأط بضع قطرات من أزرق الميثيلين Methylene Blue مع العينة، فإذا امتزج الكريم مع الصبغة مع ظهور لون أزرق واضح، كان المُستحلب من النمط (زيت/ماء) ز/م، لأن الماء يُشكل الطور الخارجي. و بالحالة المعاكسة يكون المُستحلب من النمط (ماء/زيت) م/ز [38].

4.3 طريقة قياس درجة اللزوجة

قيست درجة اللزوجة بالاعتماد على ممانعة جسم الشكل الصيدلاني نصف الصلب لدوران كتلة معلّقة بمحور (Spindle) عند درجة حرارة 25 °م [40,41].

حيث تم قياس درجة اللزوجة وتسجيل القيمة بالسنتيبواز (Cp) بعد اختيار المحور (Spindle) المطلوب وعدد الدورات المناسبة لحدود اللزوجة المطلوبة بحسب تعليمات عمل جهاز قياس درجة اللزوجة حيث استُخدم المحور R5 بعدد دورات 60 RPM لقياس لزوجة الكريم وتم الاختبار بدرجة حرارة 25 °م حيث لا توجد حدود دستورية لاختبار اللزوجة.

5.3 طريقة قياس درجة الحموضة

وجب تحضير عيّات الكريم قبل قياس درجة الحموضة بحل 5 غ من المُستحضر في 100 مل ماء مقطّر حتى تمام التجانس. قيست درجة حموضة المُستحضرات المدروسة بعد معايرة جهاز قياس درجة الحموضة، وتم تسجيل القيم المقاسة وحساب المتوسط ومقارنته مع الحدود المقبولة دستورياً [41].

6.3 طريقة معايرة المادّة الفعّالة

أجريت معايرة البنزوفينون 3 باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء و المطبقة باستخدام الشروط الكروماتوغرافية الموضحة في الجدول التالي [42] :

LC-18	العمود المستخدم
كحول ميثيلي و ماء (16:84) و v/v حمض الخل 10%	الطور المتحرك
1 ml/min	معدل التدفق
25 um	حجم الحقنة
305 nm	طول الموجة

تحضير المحاليل الخاصة بالمعايرة [42] :

المحلول العياري (4 مكغ/مل) من المحلول العياري المحضر بالطور المتحرك :
 اخذ 2.5 mg في دورق لدورق 25ml ثم ناخذ 4 ml من هذا المحلول الى دورق 100 ml و نمدد بالطور المتحرك حتى خط العلام

محلول العينة 4 مكغ/مل من البنزوفينون المحضر بالطور المتحرك :

يتم وزن ما يعادل 2.5 mg في دورق لدورق 25ml ثم ناخذ 4 ml من هذا المحلول الى دورق 100 ml و نمدد بالطور المتحرك حتى خط العلام

وتم حساب النسبة المئوية للمادّة الفعّالة للبنزوفينون باستعمال العلاقة التالية:

نسبة المادّة الفعّالة (%) = (المساحة تحت قمة المادة المدروسة في محلول المعايرة/مساحة تحت قمة المادة نفسها في المحلول العياري) * 100

7.3 طريقة الاختبارات الميكروبية (الجرثومية والفطرية)

1.7.3 التعداد العام للجراثيم

تم تحضير معلق من عينات كريم بأخذ 10 غ من المُستحضر إلى بيشر نظيف وأضيف لها 1 مل من Polysorbates (عامل فعّال على السطح) من أجل استحلاب الكريم، واستُخدم المازج الدوّار من أجل الحصول على المعلق.

بعد تحضير العينات، أُخذ 10 غ الكريم وأضيف كل منها إلى زجاجة تحوي 90 مل وقاء فوسفاتي (pH = 7.2) معقّم وأغلقت الزجاجة ومُزجت جيداً باستخدام حمام مائي دوّار ثم أُخذ 1 مل من هذا المحلول المحضّر إلى ثلاثة أطباق بتري تحوي Tryptone Soya Agar (TSA) مع وضع طبق شاهد يحوي TSA، وحُفظت الأطباق ضمن الحاضنة بدرجة حرارة 35 °م لمدة ثلاثة أيام [40].

تم حساب متوسط عدد المستعمرات باستخدام العدّادة الميكروبيولوجية وفق المعادلة التالية [38]:

حيث أن:

(y): مجموع عدد المستعمرات في كل علبه من علب بيتري.

(n): عدد علب بيتري.

(x): نسبة التمديد.

2.7.3 الكشف عن وجود جراثيم الزائفة الزنجارية *Pseudomonas*

Aeruginosa

بعد تحضير العينات، أُخذ 10 غ الكريم ونُقل كل منها إلى زجاجة تحوي 90 مل من (Tryptone Soy Broth Medium) المعقّم وأغلقت الزجاجة ومُزجت جيداً

باستخدام حمام مائي دوّار وحُفظت لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 °م ثم أخذ 1 مل من المستنبت السائل وفُرشت على سطح (Cetrimide Agar medium) وحُفظت لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 °م.

اعتبرت العينة خالية من جراثيم الزائفة الزنجارية (Pseudomonas Aeruginosa) إذا لم تعط المستعمرات النامية على وسط (Cetrimide Agar) أي تآلق أخضر [40].

3.7.3 الكشف عن وجود جراثيم العنقوديات المذهّبة Staphylococcus Aureus

بعد تحضير العينات، أخذ 10 غ من الكريم ونُقل كل منها إلى زجاجة تحوي 90 مل من (Trypton Soy Broth Medium) المعقم وأُغلقت الزجاجة ومُزجت جيداً باستخدام حمام مائي دوّار وحُفظت لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 °م ثم أخذ 1 مل من المستنبت السائل وفُرشت على سطح (Mannitol Salt Agar) وحُفظت لمدة 48 ساعة بدرجة حرارة 35 °م.

اعتبرت العينة خالية من جراثيم العنقوديات المذهّبة (Staphylococcus Aureus) عندما لا تكون المستعمرات النامية صفراء اللون [40].

4.7.3 التعداد العام للفطور

بعد تحضير العينة ، أخذ 10 غ من الكريم ونُقل كل منها إلى زجاجة تحوي 90 مل وقاء فوسفاتي (pH = 7.2) معقم وأُغلقت الزجاجة ومُزجت جيداً باستخدام حمام مائي دوّار ثم أخذ 1 مل من هذا المحول المحضر إلى ثلاثة أطباق بتري تحوي (SDA) Sabouraud Dextrose Agar مع وضع طبق شاهد يحوي SDA، وحُفظت الأطباق ضمن الحاضنة بدرجة حرارة 25 °م لمدة خمسة أيام [40].

تم حساب متوسط عدد المستعمرات باستخدام العدّادة الميكروبيولوجية على حسب المعادلة السابقة المذكورة .

8.3 تقييم عامل الحماية من أشعة الشمس SPF

تم تقييم عامل الحماية من الشمس SPF للمستحضرات باستخدام مقياس الطيف الضوئي - وتم حسابها عن طريق تحضير محاليل ممددة من العينات باستخدام الايتانول ثم قياس امتصاصية العينات و التعويض في معادلة MANSOUR التالية [30]:

تحضير العينة [30] :

يوزن 1g من الكريم و ينقل إلى دورق حجمي سعة 100ml و يضاف الايتانول حتى خط العلام و تمزج بالامواج فوق الصوتية لمدة 15 دقيقة ثم ترشح بواسطة ورق ترشيح

يؤخذ 10 ml من المحلول و تمدد حتى 200 ml ثم توضع في الجهاز و تسجل الامتصاصيات بمدى من 290 nm و حتى 320 nm باستخدام جهاز سبيكتروفوتومتر و التعويض في المعادلة 1

4. النتائج و المناقشة

1.4 اختبار المواصفات الظاهرية

كان لون مستحضرات جميع الشركات أبيض و يعود ذلك الى لون المواد الأولية المستخدمة في الصيغة ولا يوجد اختلاف بين ألوان طبخات الشركة ذاتها أو بين الشركات المختلفة.

أما بالنسبة للرائحة فكانت جميع المستحضرات ذات رائحة عطرية. قد تعود الرائحة العطرية إلى البنزوفينون 3 أيضا كونه المركب الوحيد من بين المكونات ذو الرائحة العطرية أو إلى إضافة مواد معطرة الى المستحضرات كونها تعد من مستحضرات التجميل و من المستحب ان تكون ذات رائحة عطرة.

بالنسبة قابلية المد على الجلد جميع المستحضرات ذات خواص جيدة باستثناء الشركة C للطبختين كانت توجد صعوبة في المد على الجلد وقد يعود ذلك الى ارتفاع تراكيز المواد الفعالة بالمقارنة مع بقية المستحضرات أو طبيعة السواغات المستخدمة.

لم يُسمع صوت فقاعة هوائية واضح عند فتح الانبوب للمرة الأولى وكان قوام المُستحضرات المدروسة متجانس ولم يظهر عليها أي مظاهر انفصال أو تخرب.

تعتبر الاختبارات الحسية من الاختبارات الأولية على المستحضرات الصيدلانية وتكمن أهميته في أنه: يعطي فكرة مبدئية عن جودة تصنيع المستحضر الصيدلاني ومقاومته للظروف التي تعرض لها و يعطي فكرة عن إمكانية تقبل المريض للمستحضر. رفضه يؤدي عدم إتمام بقية فحوص المراقبة الدوائية و يكون فشل الاختبار الحسي للمستحضر كافيا لرفض المستحضر.

2.4 تحديد نمط المُستحلب

لم تمتزج مستحضرات الشركة B مع ملون أزرق الميثيلين Methylene Blue مما يدل على أن نمط المستحلب هو م/ز لهذه المستحضرات.

يفضل استخدام النمط م/ز في الواقيات الشمسية للحفاظ على طبقة مستمرة من الكريم على الجلد و بالإضافة إلى أن الزيوت الداخلة بتركيب هذا النمط يمكن أن يكون لها خواص ماصة للأشعة فتساعد في الحماية، و الأهم أن لا يزول بسهولة في حال التعرق و أن يقاوم الغسل أثناء ممارسة الأنشطة كالسباحة.

تلونت كل من طبخات الشركات A و C مع لملون أزرق الميثيلين Methylene Blue مع ظهور لون أزرق واضح مما يدل أن نمط مُستحلب هذه المُستحضرات هو ز/م و قد يعود سبب اختيار نمط المُستحلب ز/م في مثل هذه المستحضرات لأن هذا النمط مناسب لذوي البشرة الدهنية [43] و هو منتشر كثيراً في بلادنا.

4.4 قياس درجة اللزوجة

قيست درجة اللزوجة كما دُكر سابقاً، وتبيّن ما يلي:

امتلكت المُستحضرات المدروسة عند بداية فتحها قيمةً للزوجة تراوحت بين (5000-6500) Cp

نلاحظ تفاوتاً في لزوجة الطبخات التابعة لشركات مختلفة، قد يعود لاختلاف السواغات المستخدمة ونسبتها.

كانت كريمات الشركة C هي الأعلى لزوجة بين كريمات الشركات المدروسة وهذا ما قد يفسر صعوبة المد على الجلد لهذه الكريمات و الذي يعزى الى ارتفاع تراكيز المواد الفعالة المستخدمة ضمن الصيغة.

وتبيّن وجود اختلاف بين لزوجة طبخات الشركة A بمختلف قيم SPF لها (موضّح في الشكل 1)، قد يُعزى سبب تفاوت اللزوجة إلى اختلاف الحمل البيولوجي بين الطبخات الدوائية و الذي أدى الى اختلاف عدد المستعمرات الجرثومية بين الطبختين كما هو موضح في نتائج الفحص الميكروبي ، حيث تتغذى الميكروبات على السواغات كالسليولوز والنشاء والتي تعمل على رفع اللزوجة فيتحول الكريم إلى شكل صيدلاني أقل لزوجة [44].

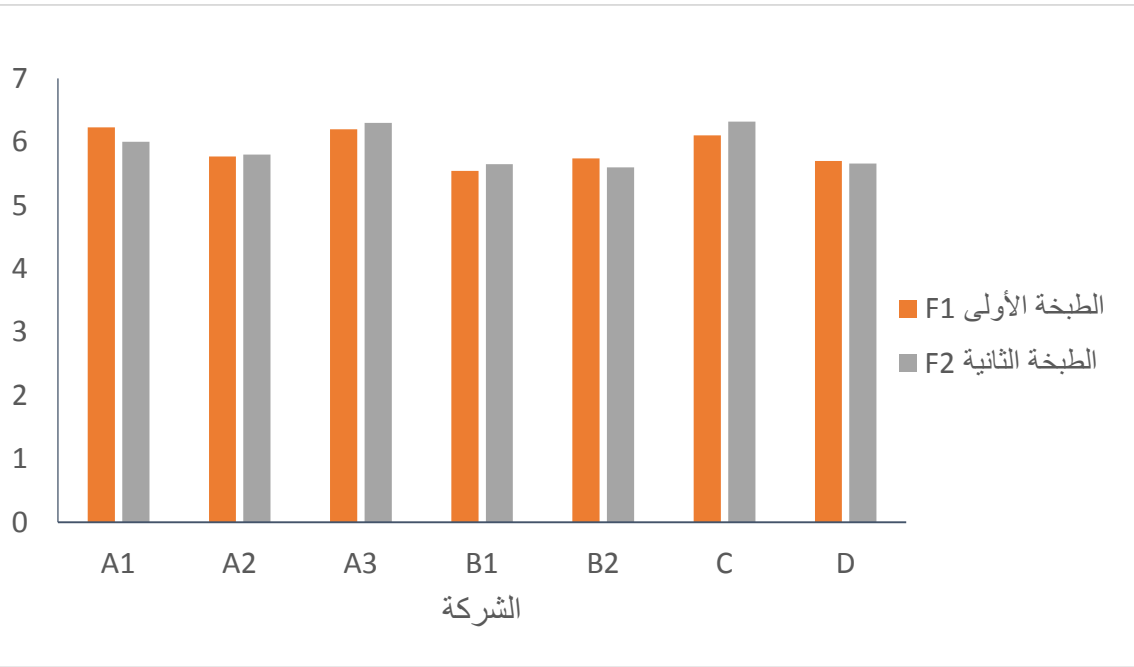
لم يلاحظ وجود أي ارتباط بين قيم SPF المختلفة ضمن الشركة الواحدة و لزوجة هذه المستحضرات .

الشكل (1) : درجة لزوجة طبخات الشركات المدروسة

5.4 قياس درجة الحموضة

امتلكت المُستحضرات المدروسة عند بداية فتحها قيماً لدرجة الحموضة (pH) تراوحت بين (5.5-6.8) درجة وهي ضمن المجال (5-7) وهو المجال المناسب لتحمل الجلد والأنسجة و لم يلاحظ أي اختلاف بدرجة الحموضة عند اختلاف قيمة ال SPF . ولا يوجد اختلاف ملحوظ بين طبخات الشركة الواحدة أو بين الشركات المدروسة (كما هو مبين في الشكل 2).

و تكمن الأهمية الأساسية في قياس درجة حموضة المستحضرات الموضعية في التأكد من ثباتية المستحضر و ضمان تحمل الجلد و الأنسجة للمستحضر المطبق و أيضا يمكن أن يؤثر الأس الهيدروجيني بشكل كبير على فعالية البنزوفينون 3 بسبب التغيرات في خصائص الامتصاص [15] . و هذا بدوره سيؤثر على خواص امتصاص الواقي الشمسي و بالتالي على عامل الحماية من اشعة الشمس .



الشكل (2) : درجة حموضة طبخات الشركات المدروسة

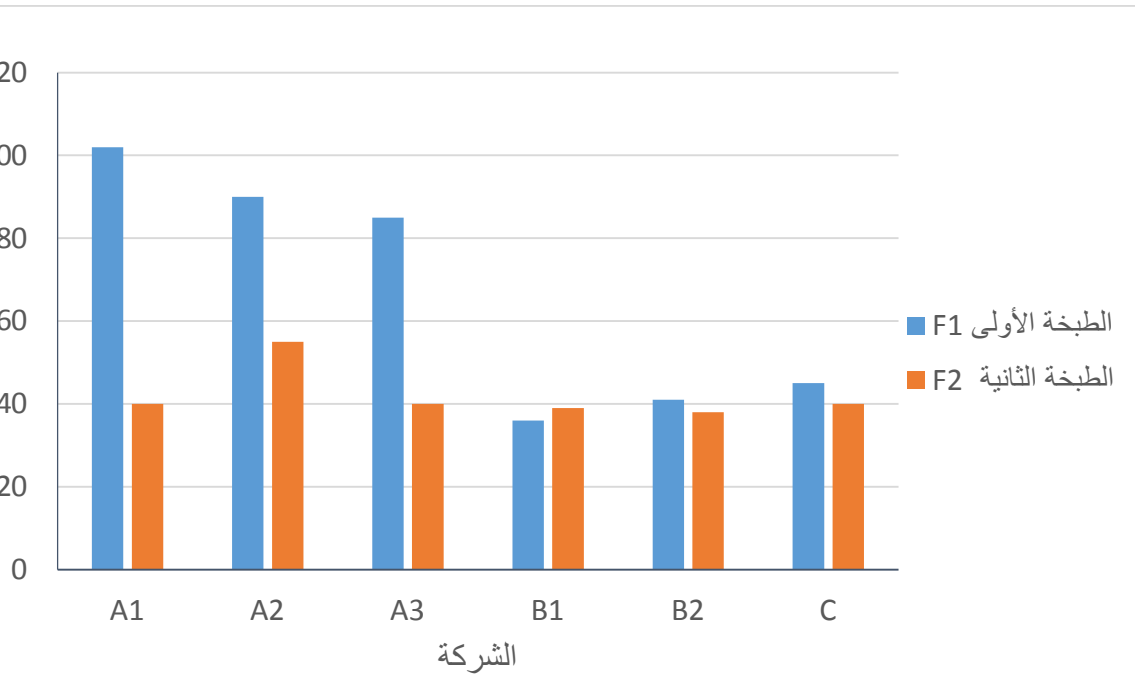
6.4 الاختبارات الميكروبية (الجرثومية والفطرية)

كان تعداد المستعمرات الجرثومية و الفطرية ضمن المجال الدستوري المسموح (كما هو موضح في الشكل 3)، لكن نلاحظ وجود اختلاف في عدد هذه

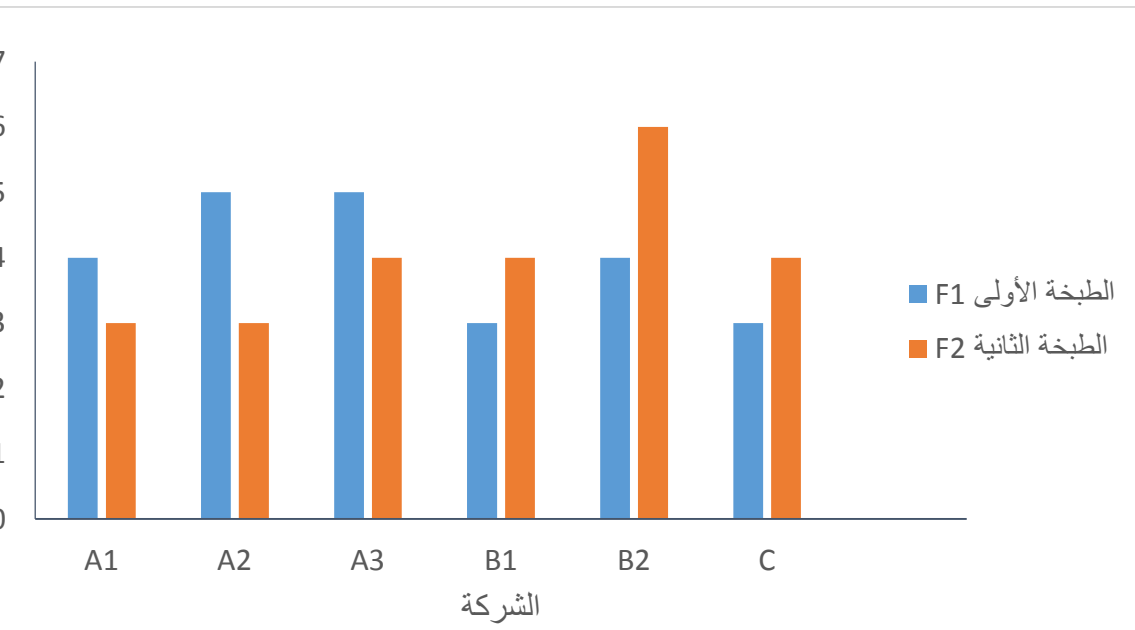
المستعمرات بين طبخات الشركات المختلفة و الذي يعزى الى اختلاف المادة الحافظة المستخدمة أو اختلاف السواغات ضمن الصيغة.

ايضا نلاحظ تفاوت كبير في عدد المستعمرات الجرثومية و الفطرية بين طبخات الشركة A بمختلف قيم SPF لها، فيمكن أن يعزى إلى اختلاف تاريخ إنتاج كل طبخة وبالتالي تعرضها لشروط حفظ وتخزين مختلفة و عدم فعالية نظام الحفظ المستخدم.

في مستحضرات الشركتين B و C نلاحظ ارتفاع في عدد المستعمرات الفطرية بصورة اكبر بالمقارنة مع عدد المستعمرات الجرثومية و الذي يمكن أن يفسر باستخدام مواد حافظة ضعيفة الفعالية في تثبيط نمو المستعمرات الفطرية . ما قد يشكل خطوة لان هذه المستحضرات غير مجزاة و قد تتعرض لعمليات فتح و إغلاق متكررة مما قد يسبب تزايد كبير أثناء الاستخدام و بالتالي تؤثر على جودة الواقي الشمسي و على صحة المستخدم أيضا .



الشكل 3 : التعداد العام للجراثيم في العينات المدروسة



الشكل 4 : التعداد العام للفطور في العينات المدروسة

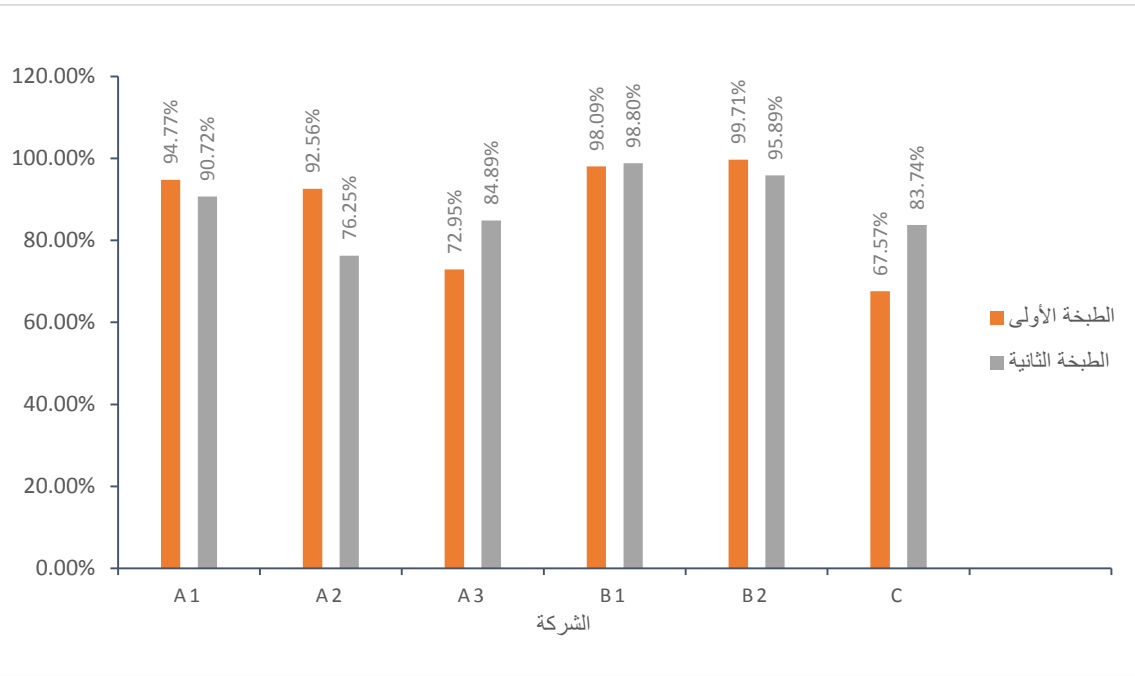
7.4 معايرة المادة الفعالة

تعد من أهم اختبارات المراقبة لجميع الاشكال الصيدلانية وتمثل المعايرة تحديد المحتوى الكمي من المادة أو المواد الفعالة في المستحضر.

استخدمت طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء الموصوفة سابقا للتحديد الكمي للبنزوفينون 3 في الكريمات المدروسة.

امتلكت مستحضرات الشركتين A و C نسبة من مادة البنزوفينون 3 أقل المجال الدستوري المسموح و هو من 97% حتى 103% حسب دستور الادوية الأميركي 38 (كما هو موضح في الشكل 5). بسبب الثبات العالي للبنزوفينون و صعوبة تجربته يمكن تفسير ذلك أنه بسبب غلاء ثمن المادة الأولية دفع الشركات الى الغش بعدم وضع الكمية الصحيحة من المادة .

الشركة B جميع الطبخات كانت ضمن المجال الدستوري المسموح باستثناء الطبخة B2F2 كانت خارج المجال لكن بقيمة قريبة جدا من الحد الأدنى المسموح.



الشكل 5: معايرة البنزوفينون 3 في العينات المدروسة

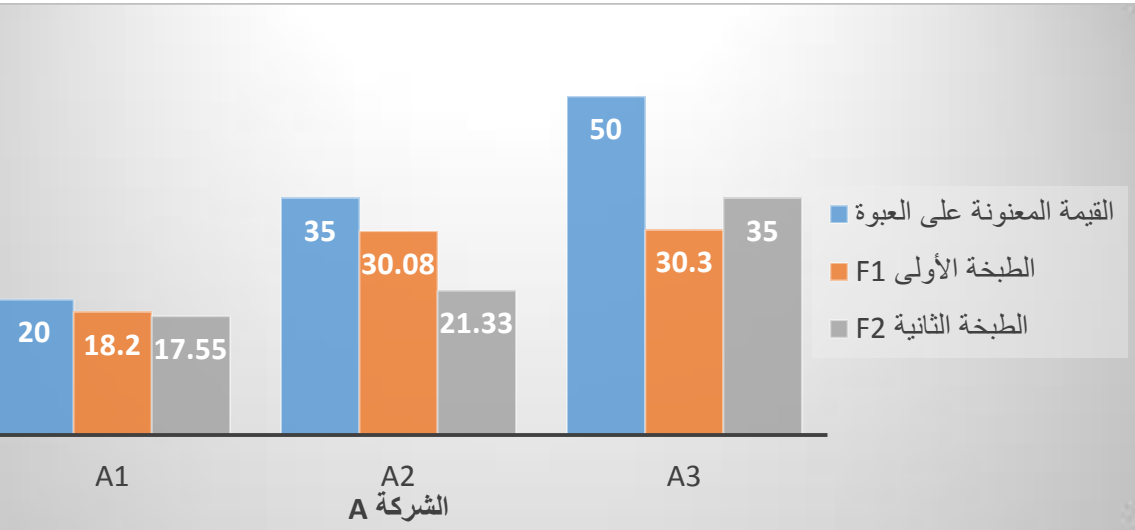
8.4 تقدير عامل الحماية من اشعة الشمس SPF

باستخدام مقياس الطيف الضوئي UV-vis القادر على قياس شدة الضوء المار عبر عينة أو قياس الامتصاص. وبعد قياس الامتصاصيات ضمن المجال (290-320) UVB ثم التعويض في المعادلة لحساب SPF أظهرت النتائج أن معظم العينات كانت قيمة SPF لها أقل من القيمة المعنونة على العبوة (كما هو مبين في الأشكال 5،6،7)

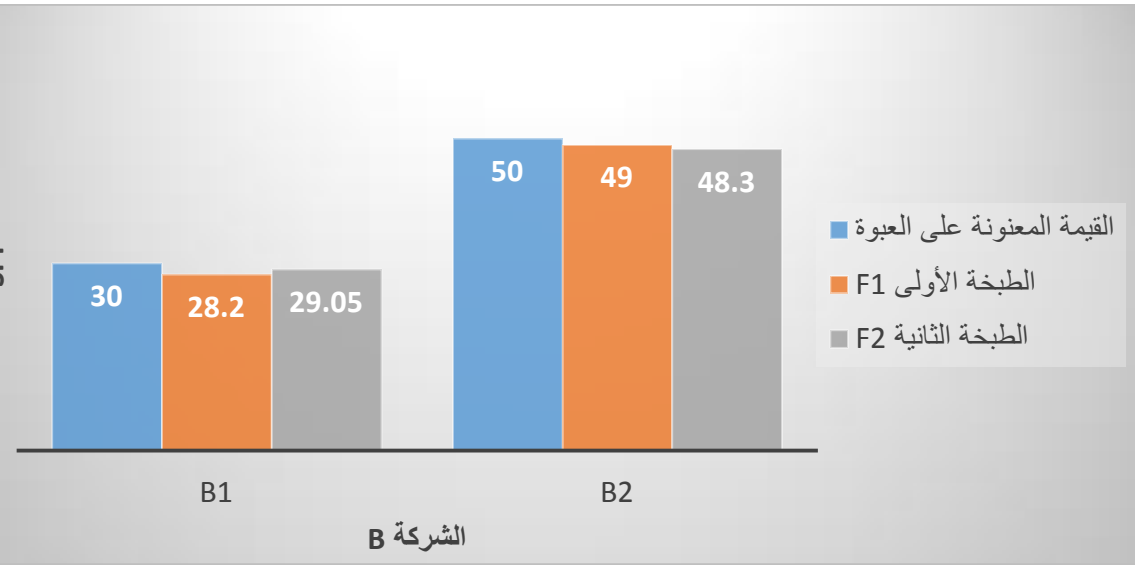
حيث بالنسبة للشركة A و C كانت قيمة SPF المقاسة للعينات بعيدة عن قيمة SPF المعنونة على العبوة لهذه المستحضرات باستثناء عينات الشركة A عند قيمة SPF20 كانت القيم بالنسبة للطبختان متقاربة و قريبة من القيمة المعنونة و التي يسهل الوصول إليها باستخدام التراكيز المنخفضة من المواد.

أما الاختلاف بين قيم SPF المعنونة و المقاسة بالنسبة لباقي العينات قد يعزى ذلك بشكل رئيسي إمكانية التلاعب يتراكيز المواد ضمن صيغة الواقي الشمسي بسبب عدم وجود مرجع موحد لصناعة الواقيات الشمسية إضافة الى أن الشركات المحلية لا تقوم بفحص تحديد SPF لمنتجاتها إضافة الى الغش بعد وضع الكميات الصحيحة من المواد الأولية بسبب غلاء ثمنها و الذي لوحظ من معايرة مادة البنزوفينون 3 .

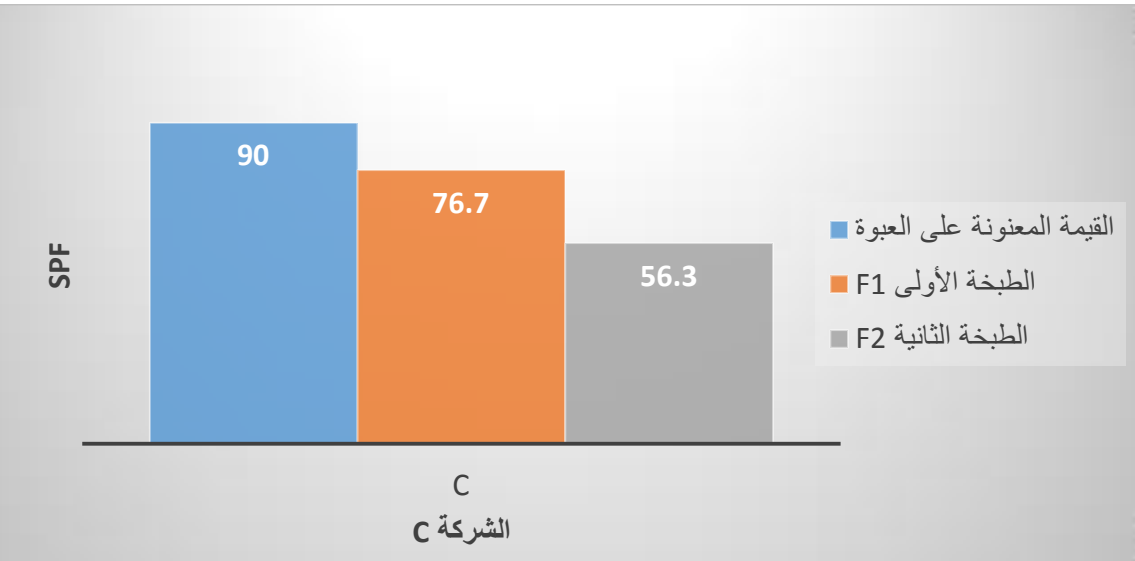
يمثل عامل الحماية من الشمس (SPF) فعالية تركيبة الواقي الشمسي في الحماية من الأشعة فوق البنفسجية UVB بشكل رئيسي . و لكن لتكون فعالة بشكل مثالي في الوقاية من سرطان الجلد وتشكيل التجاعيد والشيخوخة الشمسية وحروق الشمس وأضرار الجلد الأخرى يجب أن تمتص هذه المنتجات الأشعة فوق البنفسجية ضمن المجال (290 إلى 400 نانومتر).



الشكل 5 : عامل الحماية من الشمس للشركة A



الشكل 6 : عامل الحماية من الشمس للشركة B



الشكل 7 : عامل الحماية من الشمس للشركة C

الاستنتاجات و التوصيات :

تسوق الواقيات الشمسية على أنها مستحضرات تجميل لذلك يتم الاهتمام بالصفات العيانية مثل القوام و الرائحة و اللون و قد كانت جميع المستحضرات ذات خواص عيانية جيدة.

تعتبر الطريقة المتبعة في تحديد عامل الحماية من الشمس مفيدة لأنها توفر أداة سريعة و تمكننا من المقارنة بين الشركات المختلفة و تقلل من عدد التجارب في الجسم الحي و المخاطر المتعلقة بالتعرض للأشعة فوق البنفسجية للأشخاص . و أوضحت ان معظم الشركات كانت قيمة عامل الحماية أقل من القيمة المعنونة باستثناء الشركة B .

و عند المقارنة بين تركيز البنزوفينون 3 و المواد الأخرى المكونة للمستحضرات و قيم عامل الحماية من الشمس المقاسة نجد أن الشركة B بقيمة عامل حماية 50 و الحاوية على 2.5% من البنزوفينون 3 قد حققت نفس عامل الحماية للمستحضر الحاوي على تركيز 5% مع تراكيز أقل من باقي المواد المكونة للمستحضر مع فشل المستحضرين في الحماية الكافية ضمن مجال UVA و الذي هو السبب الرئيسي لاستخدام البنزوفينون 3 في الواقيات كونها تصنف من الواقيات الكيميائية واسعة الطيف أي يمكن التقليل أو حتى الاستغناء عن هذه المادة ضمن المستحضرات بسبب سميتها .

يوجد توجه عالمي بالتخلي عن استخدام هذه المادة في الصناعات المختلفة لذلك نوصي بما يلي :

- مراقبة جودة المزيد من الواقيات الشمسية الحاوية على البنزوفينون 3 ضمن مزائج مختلفة من الواقيات الفيزيائية و الكيميائية.

- التأكيد على أهمية مراقبة جودة مستحضرات التجميل عامة و الواقيات الشمسية بشكل خاص و بشكل أكبر من الناحية الميكروبيولوجية التي تُغفل في مثل هذه المستحضرات.
- العمل على ادخال المستخلصات النباتية في صيغة الواقي الشمسي و التي أثبت أن للعديد منها قدرة عالية على الحماية من أشعة الشمس
- تجنب استخدام الواقيات الحاوية على البنزوفينون 3 للأطفال و النساء الحوامل و استخدام الواقيات الفيزيائية التي اثبت أنها أكثر أماناً.

المراجع :

1. Shin D.W. 2020-Various biological effects of solar radiation on skin and their mechanisms: implications for phototherapy. Animal Cells and Systems, Korean, 181-188.
2. Farkas R, 2012.ELABORATION OF NEW SUNSCREEN AGENTS. in Department of Organic Chemistry and Technology.BUDAPEST UNIVERSITY OF TECHNOLOGY AND

ECONOMIC Faculty of Chemical and Bioengineering, Hungary.

3. Lowe NJ, Meyers DP, Wieder JM, et al,1995- Low doses of repetitive ultraviolet A include morphologic changes in human skin. J Invest Dermatol. 105:739–743.
4. Battie C, Verschoore M, 2012- Cutaneous solar ultraviolet exposure and clinical aspects of photodamage. Indian Journal of Dermatology Venereology & Leprology 78:9- 14.
5. Rowland FS, 1996- Stratospheric ozone depletion by chlorofluorocarbons (Nobel lecture). Angewandte Chemie- International Edition in English ,35(16):1786- 1798.
6. Sun Protection Factor (SPF) . The United States Food and Drug Administration (FDA). (2017). <https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/sun-protection-factor-spf>
7. Seite S, Colige A, Piquemal-Vivenot P, et al, 2000- A full-UV spectrum absorbing daily use cream protects human skin against biological changes occurring in photoaging. Photodermatol Photoimmunol Photomed .16:147-55
8. Bernerd F, Vioux C, Asselineau D, 2000- Evaluation of the protective effect of sunscreens on in vitro reconstructed human skin exposed to UVB or UVA irradiation. Photochem Photobiol .71:314-20.

9. André O. Barel Marc Paye Howard I. Maibach,2009-Handbook of Cosmetic Science and Technology. Informa Healthcare USA, Inc.
- 10.F. Vela-Soria, I. Jiménez-Díaz, R.et all,2011-Determination of benzophenones in human placental tissue samples by liquid chromatography– tandem mass spectrometry. Talanta, 85, 1848.
- 11.I. Tarazona, A. Chisvert, Z. León and A. Salvador,2010-Determination of hydroxylated benzophenone UV filters in sea water samples by dispersive liquid–liquid microextraction followed by gas chromatography–mass spectrometry. J. Chromatogr. A, 1217, 4771–477.
- 12.S. Ramos, V. Homem, A. Alves and L. Santos, 2015-Advances in analytical methods and occurrence of organic UV-filters in the environment-a review. Sci. Total Environ., 526, 278–311.
- 13.OXYBENZONE;PubChem.National Library of Medicine,2021.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Oxybenzone>
- 14.USP 38/NF 33,2015,THE UNITED STATES.
- 15.Natalie G. K. Wong, Jacob A, et al, 2019-Mapping the Intrinsic Absorption Properties and Photodegradation Pathways of the Protonated and Deprotonated Forms of the Sunscreen

Oxybenzone. Physical Chemistry Chemical Physics .

16. European Food Safety Authority. EFSA Panel on food contact materials, enzymes, flavoring and processing aids (CEF). The EFSA Journal. Available online: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1104>, July 2, 2014.
17. Jiang R, Roberts MS, Collins DM, et al, 1999- Absorption of sunscreens across human skin: an evaluation of commercial products for children and adults. Br J Clin Pharmacol;48(4):635 – 7.
18. Schlumpf M, Kypke K, Wittassek M, Angerer J, et al, 2010- Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk correlation of UV filters with use of cosmetics. Chemosphere;81(10):1171–83.
19. Molins-Delgado D, Olmo-Campos MD, Valeta-Juan G, et al, 2018 Determination of UV filters in human breast milk using turbulent flow chromatography and babies' daily intake estimation. Environ Res.;161:532–9.
20. Suzuki T, Kitamura S, Khota R, et al, 2005- Estrogenic and antiandrogenic activities of 17 benzophenone derivatives used as UV stabilizers and sunscreens. Toxicol Appl Pharmacol;203(1):9 – 17.
21. Kunisue T, Chen Z, Louis GMB, Sundaram R, Hediger ML, , et al, 2012- Urinary concentrations

- of Benzophenone-type UV filters in U.S. women and their association with endometriosis. Environ Sci Technol.;46(8):4624–32.
22. Yang B, Ying GG, 2013- Oxidation of benzophenone-3 during water treatment with ferrate(VI). Water Res;47(7):2458–66.
23. WILSON RD,2007-PRINCIPLES OF HUMAN TERATOLOGY: DRUG, CHEMICAL, AND INFECTIOUS EXPOSURE. J OBSTET GYNAECOL CAN. 29: 911-917
24. IARC (2012). Benzophenone. Available online: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol101/mono101-007.pdf> July 1, 2014.
25. Burnett ME, Wang SQ,2011-Ultraviolet Radiation and the Skin: An In-Depth Review. Photodermatol Photoimmunol Photomed 27: 58.
26. Wang SQ, Dusza SW,2009-Assessment of sunscreen knowledge: a pilot survey. British Journal of Dermatology 161:28- 32.
27. Autier P, Boniol M, Severi G, Dore JF,2001-Quantity of sunscreens used in European students. Brit J Dermatol 144: 288.
28. MARIA P, EDOARDO Z, PIERGIORGIO N, ANDREA P, DENIS G, ANDMAURO A,2012- In vitro evaluation of sunscreens : an update forthe clinicians. ISRN Dermatology

29. Gasparro FP, Mitchnick M, Nash JF,1998- A Review of Sunscreen Safety and Efficacy. Photochem Photobiol 68: 243.
30. Walters C, Keeney A, Wigal C, Johnston C, Cornelius R,1997-The Spectrophotometric Analysis and Modeling of Sunscreens. J Chem Edu 74: 99.
31. Le Thi Nhu Ngoc 1, Vinh Van Tran 1,et al, 2019-Recent Trends of Sunscreen Cosmetic: An Update Review.j Cosmetics .
32. B. A. Khan, N. Akhtar, H. Muhammad, S. Khan, and K. Waseem, “Basics of pharmaceutical emulsions : A review Basics of pharmaceutical emulsions : A review,” no. December, 9999
33. Schröder, B.; Ohrmann, R.; Issleib, M.; Endlein, E, 2015-O/W-Emulsifiers, O/W-Emulsions and Methods of Manufacture Thereof. US8961943B2, 24 February.
34. SAFILA N, SIDRA S, 2019-DEGRADATION IN PHARMACEUTICAL CREAMS: ASCORBIC ACID DEMONSTRING PHENOMENON. JOURNAL OF BIOEQUIVALENCE AND BIOAVAILABILITY.
35. Kaur M, Kaur G, Kaur H, Sharma S, 2013-Overview on stability studies. International Journal of Pharmaceutical Chemical and Biological Sciences 3: 1231-1241.

- 36.P. Bakker and H. Woerdenbag, , 2012-
Dermatological Preparations for the tropics. 2012
Beta Seince Shop, University of Groningen, The
Netherlands.
- 37.THE INTERNATIONAL PHARMACOPOEIA,
2019.
- 38.ALMARDENE MA., 2014-Quality Control,
Damascus University.Syria, In Arabic.
- 39.DASOKI E., 1986- QUALITY CONTROL OF
DRUGS AND THEIR TECHNICAL
PROBLEMS, QATAR NATIONAL
LIBRARY.QATAR, IN ARABIC.
- 40.BRITISH PHARMACOPOEIA, 2015,
LONDON.
- 41.MARIA J, SOUSA V, MANUEL M, HABIB M.,
2017-DETERMINATION OF THE STABILITY
OF COSMETIC FORMULATIONS WITH
INCORPORATION OF NATURAL
PRODUCTS INSTITUTO POLITECNICO, 1-89.
- 42.FERNANDA M, YRIS M, FABIANA T. M. C.
(2011). DETERMINATION OF THREE
ULTRAVIOLET FILTERS IN SUNSCREEN
FORMULATIONS AND FROM SKIN
PENETRATION STUDIES BY HIGH-
PERFORMANCE LIQUID
CHROMATOGRAPHY.INTERNATIONAL
YEAR OF CHEMISTRY.

43.MOOK J H, NAIR D E., 1933-VISCOSITY STUDIES OF FLUID CREAM-JOURNAL OF DAIRY SCIENCE, 1-8.

44.EMAN A, MONA B, SEDIK Z., 2018-THE RELATIONSHIP BETWEEN QUALITY OF COSMETIC (HAIR CONDITIONING CREAM) AND MICROBIAL ACTIVITY DURING STORAGE PERIOD.RESEARCHGATE, 1-22..

دراسة بيوكيميائية ونسجية لتأثير الكيرسيتين عند الأرناب المعرضة للإجهاد التأكسدي

ط.ب باسل حمد (1) أ.م.د حسان حسن (2) أ.د وديع يعقوب شديد (3)

الملخص

يهدف البحث إلى تقييم تأثير إعطاء الكيرسيتين على مستوى الدهون في دم الأرناب وذلك من خلال دراسة الكوليسترول الكلي (TC) بالإضافة إلى التغيرات التشريحية المرضية في الأرناب التي أعطيت بيروكسيد الهيدروجين. استخدم في التجربة (21) أرناباً من الأرناب المحلية البالغة والتي تم تقسيمها إلى ثلاث مجموعات حيث جرعت المجموعة الأولى G1 (الشاهدة) ماء مقطر فقط، فيما جرعت المجموعة الثانية G2 (10) مل بيروكسيد الهيدروجين وبتركيز 1.5% بشكل يومي، فيما تم تجريع الحيوانات في المجموعة الثالثة G3 (4) مل من مادة الكيرسيتين وبتركيز 30 ملغ/كغ مع (10) مل بيروكسيد الهيدروجين وبتركيز 1.5% بشكل يومي. تم قياس مستوى الكوليسترول الكلي (TC) واجراء التشريح المرضي عند كل المجموعات بعد 30 يوماً من بدء التجربة. أظهرت النتائج وجود فروقات معنوية عند مستوى الاحتمالية $P < 0.05$ عند المقارنة بين المجموعة G3 من جهة ومجموعة G1 من جهة أخرى، بالإضافة إلى وجود فروقات معنوية عند المقارنة بين المجموعات G3 من جهة ومجموعة G2 من جهة أخرى وذلك لصالح المجموعة التي أعطيت الكيرسيتين. فيما أظهرت نتائج التشريح المرضي حدوث العديد من التغيرات المجهرية في عينات الشرايين في المجموعة الثانية G2 والتي أعطيت بيروكسيد الهيدروجين لوحده، وقد كان من أبرز هذه التغيرات المشاهدة زيادة سماكة وترسب الدهون في الغلالة الباطنة والمتوسطة وتشكل الخلايا الرغوية، كما لوحظ أيضاً تقطع واصابة العديد من الألياف العضلية بالنخر، أما في المجموعة التي تم إعطاؤها الكيرسيتين الثالثة G3 فقد تم ملاحظة حدوث انخفاض في سماكة وعدم ترسب الدهون

في الغلالة الباطنة والمتوسطة وعدم ظهور الخلايا الرغوية. وعدم ملاحظة وجود نخر في الألياف العضلية. نستنتج من هذه الدراسة أن لإعطاء الكيرسيتين تأثير في خفض الـ (TC) وبالتالي لعب دوراً إيجابياً في استقلاب الدهون عند الأرناب

الكلمات المفتاحية: بيروكسيد الهيدروجين - الكيرسيتين - الكوليسترول الكلي - الخلايا الرغوية.

(1) طالب دراسات عليا (ماجستير)-اختصاص علم الحيوان- قسم وظائف الأعضاء-كلية الطب البيطري-جامعة حماة.

(2) أستاذ مساعد دكتور - قسم وظائف الأعضاء-كلية الطب البيطري-جامعة حماة.

(3) أستاذ مساعد دكتور - قسم التشريح المرضي - كلية الطب البيطري-جامعة حماة.

Study of Biochemical And Histological Effect of Quercetin in Rabbits Exposed to Oxidative Stress

Vet.Basel Hamad ⁽¹⁾ Dr.HASSAN HASAN ⁽²⁾ Prof.Dr.wadea shadid ⁽³⁾

Abstract

This research aimed to evaluate the effect of giving quercetin on the level of lipids in the blood of rabbits by studying Total Cholesterol (TC) in addition to the pathological changes in Rabbits given hydrogen peroxide. In the experiment, (21) domestic adult rabbits were used, which were divided into three groups, where the first group G1 (control) was dosed with distilled water only, while the second group G2 was dosed with (10) ml of hydrogen peroxide at a concentration of 1.5% on a daily basis. While the animals in the 3rd group G3 were dosed with (4) ml of quercetin at a concentration of 30 mg / kg with (10) ml hydrogen peroxide at a concentration of 1.5% on a daily basis. The levels of total cholesterol (TC) were measured in all groups and the pathology was performed in day (30) of the experiment. The results showed significant differences at the Probability level $P < 0.05$ compared between the G3 group and the G1 group in regard of the level of (TC), and between the G3 group and the G2 group for the benefit of the group that was given the quercetin. The results of the study showed that many microscopic changes occurred in the arterial samples in the second group (G2), which were given hydrogen peroxide alone. Among the most prominent of these changes was the increase in the thickness and deposition of fat in the tunica intima and the middle and the formation of foam cells, and it was also observed that cutting and necrosis of many muscle fibers. In the group that was given quercetin (G3), a decrease in thickness and non-deposition of lipids was observed in the tunica intima and medium and the absence of foamy cells, and not noticing the presence of necrosis in the muscle fibers. We conclude from this study that giving quercetin had an effect in lowering TC, and thus played a positive role in rabbit lipid metabolism.

Keywords: Quercetin, TC, Hydrogen Peroxide.

(1) Postgraduate student (Master in Zoology) – Department of physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Hama University, Syria.

(2) Assistant Professor, Faculty of Veterinary Medicine, Hama University, Syria.

(3) Assistant Professor In. Vet., Med. Hama University, Hama –Syria

المقدمة: Introduction

يتجه العالم إلى استعمال المواد الدوائية الطبيعية المستخلصة من النباتات ذات القدرة العلاجية والوقائية بعدما أظهر استخدام المواد الكيميائية أن له آثاراً جانبية سلبية تظهر على المدى الطويل. تعتبر الفلافونيدات واحدة من أهم المواد الفعالة المستخلصة من النباتات الطبية والمستعملة في علاج الكثير من الأمراض لما تملكه من قدرة عالية على العمل كمواد مضادة للأكسدة لمقاومة فعل الجذور الحرة التي تنتجها العوامل الممرضة، ومادة الكيرسيتين واحدة من فئة الفلافونيدات التي تدعى بالفلافونول (Flavanols) والتي تشكل العمود الفقري للعديد من الفلافونيدات (Madhavan *et al.*, 2009). كما تعد أهم أنواع الفلافونيدات ذات العلاقة الوثيقة بالأمراض القلبية بشكل خاص والعديد من الأمراض الأخرى التي قد تصيب الجسم إذ أن أهم الخواص الطبيعية لمادة الكيرسيتين قدرتها على العمل كمضاد للأكسدة من خلال معادلة الجذور الحرة وتخليص الجسم من أثارها الضارة (Hubbard *et al.*, 2006). وقد اجتذب النشاط المضاد للأكسدة للفلافونيدات الكثير من الاهتمام فيما يتعلق بدورها المحتمل في الوقاية من الأمراض المزمنة المرتبطة بالأكسدة مثل مرض القلب الإقفاري ومرض السكري (Hollman *et al.*, 1997). فقد ثبت أن للكيرسيتين تأثيرات مضادة للأكسدة قوية جداً في منع موت الخلايا البطانية التي تسببها المؤكسدات (Choi *et al.*, 2003). بالإضافة إلى ذلك يعد الكيرسيتين أحد مضادات الأكسدة القوية بالمقارنة مع المواد الغذائية الأخرى المضادة للأكسدة مثل فيتامين C وفيتامين E والبيتا كاروتين (Rice-Evans *et al.*, 1995). إن تناول الطعام المحتوي على الفلافونيد قد يترافق مع انخفاض مخاطر الإصابة بأمراض القلب التاجية وفرط كوليسترول الدم وتصلب الشرايين وفشل القلب (Hertog *et al.*, 1993).

لقد أظهر الكيرسيتين تأثيرات تثبيطية قوية على التعديل التأكسدي للبروتين الدهني منخفض الكثافة LDL في المختبر (Naderi *et al.*,2003). حيث أن التعديل التأكسدي لـ LDL يلعب دوراً محورياً في تطور تصلب الشرايين (Steinberg *et al.*,1989). وقد وجد أن للكيرسيتين بعض الآثار الخافضة لسكر الدم أي أنه يعمل كمضاد لداء السكر (Vessal *et al.*,2003)، وذلك عن طريق الحد من الإجهاد التأكسدي وتلف خلايا البنكرياس في مرض السكر التجريبي (Coskun *et al.*,2005). إذ أن مادة الكيرسيتين تمتلك العديد من الفوائد العلاجية لصحة الإنسان فهي ذات فائدة في حماية القلب والأوعية الدموية ومضادة للسرطان ومضادة للأكسدة ومضادة لداء السكر ومضادة لتصلب الشرايين ومضادة للالتهابات كما أنها يمكن أن تستعمل كمكمل غذائي (Verhoeven *et al.*,2002).

تهدف الدراسة الحالية إلى معرفة تأثير الكيرسيتين على استقلاب (TC) في الدم عند الأرانب ومراقبة التغييرات التشريحية المرضية في جدار الأبهري المرافقة له.

مواد البحث وطرائقه: Material and Methods

- **حيوانات الدراسة:** أجريت الدراسة في مخابر كلية الطب البيطري في جامعة حماة حيث تم تربية 21 أرنب من الأرانب المحلية ذات أعمار تتراوح بين 7- 8 أشهر لمدة 30 يوم. تم توفير الظروف الملائمة من حيث الإضاءة والتهوية الجيدة، وأعطيت الحيوانات عليقة قياسية مع توفر الماء بشكل حر.
- **تصميم التجربة:**

تم تجريع الحيوانات فموياً بمادة الكيرسيتين وإعطاء بيروكسيد الهيدروجين كمادة مؤكسدة عن طريق الفم أيضاً لمدة (4) أسابيع وذلك بعد تقسيم الحيوانات عشوائياً إلى ثلاث مجموعات متساوية بالعدد (7 حيوانات لكل مجموعة) تم معاملتها على النحو التالي:

ا. مجموعة الشاهد (G1): تم تجريع الحيوانات 4 مل من الماء المقطر وبشكل يومي

ا. مجموعة المعاملة الأولى (G2): تم تجريع الحيوانات 10 مل بيروكسيد الهيدروجين وبتركيز 1.5% بشكل يومي.

ا. مجموعة المعاملة الثانية (G3): تم تجريع الحيوانات 4 مل من مادة الكيرسيتين وبتركيز 30 ملغ/كغ مع 10 مل بيروكسيد الهيدروجين وبتركيز 1.5% بشكل يومي.

■ معاملة عينات الدم: في اليوم 30 أجري سحب عينات الدم من القلب مباشرة، ثم وضعت عينات الدم في انابيب غير حاوية على مانع تخثر وتم تثقيلها للحصول على المصل. تم وضع الامصال في أنابيب إيندروف ثم فحصت على جهاز السيكتروفوتومتر لمعرفة تراكيز الكوليسترول الكلي.

■ الاختبارات البيوكيميائية المجراة على العينات المصلية:
تم قياس مستوى TC في مصل الدم باستخدام عتيدة تحليل (Kit) وفقاً لطريقة (Richmond, 1973) وهي طريقة إنزيمية تعتمد على قياس شدة اللون وذلك وفق

Cholesterol esterase



Cholesterol oxidase



Peroxidase



المعادلة التالية:

وبعدھا قراءة العينات بواسطة جهاز الطيف الضوئي عند طول موجة قدرھا (500nm) وحساب تركيز TC وفق المعادلة التالية:

$$\text{Cholesterol} = \frac{\text{A sample}}{\text{A standard}} \times \text{C standard}$$

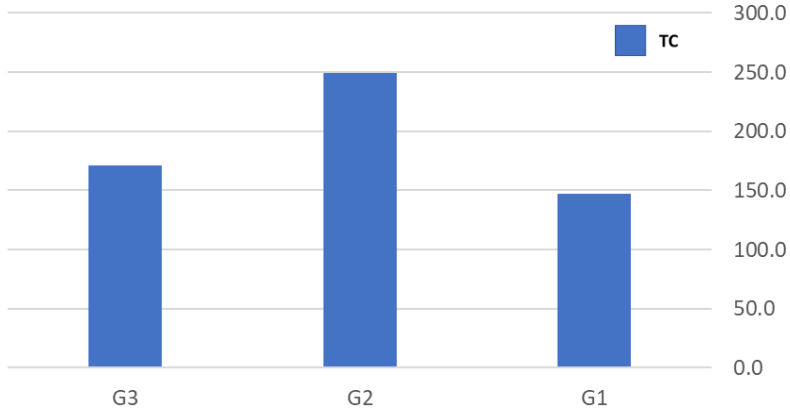
▪ تحضير المقاطع النسيجية من العينات:

تم اجراء التشريح المرضي في اليوم (30) من التجربة، حيث تم تحضير المقاطع النسيجية من الشريان الأبهري لأرانب التجربة وصباغتها حسب (Luna, 1968).

النتائج والمناقشة:

أولاً: تأثير الكيرسيتين في الكولستيرول الكلي TC في مصل الدم عند مجموعات أرانب التجربة:

بينت نتائج الدراسة أن للكيرسيتين تأثير خافض لمستوى TC في مصل الدم، حيث لوحظ وجود فروق كانت معنوية عند ($P < 0.05$) في متوسطات قيم تركيز TC في المجموعة G3 (30 مغ/كغ) مقارنة مع المجموعة G2 التي لم تعطى الكيرسيتين كما هو موضح في المخطط رقم (1)



المخطط رقم (1) يظهر قيم تركيز TC في المصل عند مجموعات أرناب التجربة مقدره بالـ mg/dl

أشارت نتائج الدراسة أن استخدام الكيرسيتين بتركيز (30) ملغ/كغ في المجموعة G3 قد أحدث انخفاضاً معنوياً في مستوى TC مقارنة مع المجموعة التي أعطيت بيروكسيد الهيدروجين لوحده (G2-1).

واتفقت النتائج مع: (Kamada *et al.*, 2005) عند الأرناب المحدث عندها فرط كوليسترول تجريبي وتم اعطائها كيرسيتين بتركيز 1ملغ/كغ لمدة 30 يوماً، وكذلك (Bhaskar *et al.*, 2013) الذين أعطوا الكيرسيتين بتركيز 25ملغ/كغ لمدة 90 يوم عند الأرناب المصابة بفرط كوليسترول الدم تجريبياً. وتتفق أيضاً مع (Pashevin *et al.*, 2011) الذين أعطوا الكيرسيتين علاجياً بتركيز 15 ملغ/كغ عند الأرناب التي كانت تعاني من فرط كوليسترول خلال فترتين 4-8 أسابيع.

يعد مختزلة 3-هيدروكسي-3-ميثيل جلوتاريل تميم الإنزيم أ-Hydroxy-3- methylglutaryl-CoA-3 reductas (HMG-COA) الإنزيم المحدد لمعدل تخليق الكوليستيرول والركيزة التحفيزية لهذا الإنزيم تولد الميفالونات وهي المادة الأساسية في

تخليق الكوليستيرول. ويحدث انخفاض نشاط إنزيم (HMG-COA) بشكل طبيعي تحت شروط ارتفاع الكوليستيرول. يمكن أن يرجع دور الكيرسيتين في خفض مستوى الكوليستيرول إلى تثبيط نشاط إنزيم (HMG-COA) الكبدي من خلال نشاطه الخافض لكوليستيرول الدم.

تعد مضادات الأكسدة ماسحة للجذور الحرة مثل الكيرسيتين والتي أدت إلى خفض الاجهاد التأكسدي وتحسن عملية الاستقلاب في حالة ارتفاع كوليستيرول الدم المستحث بواسطة الاجهاد التأكسدي، وإن جميع الفلافونيدات أظهرت نتائج مذهلة في استقلاب الكوليستيرول في أثناء ارتفاع كوليستيرول الدم عند حيوانات التجربة وتثبط نشاط إنزيم (HMG-COA) وإنزيم ACAT كمخلفات للكوليستيرول (Kenawy *et al.*, 2015)

ثانياً: التغييرات المرضية:

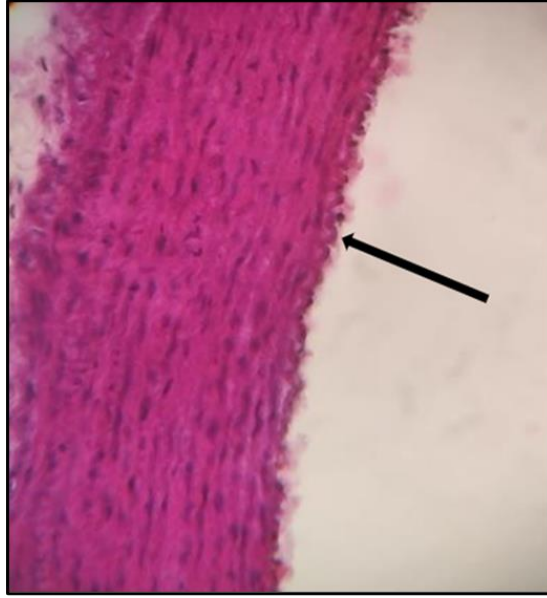
1. المجموعة الأولى G1 (الشاهد السلبي): عند دراسة الشرائح النسيجية للشريان الابهر لدى أفراد هذه المجموعة لوحظ انتظام البطانة والخلايا (صورة 3) في معظم المقاطع المدروسة.

صورة (1) المجموعة (G1): الشريان الأبهر في مجموعة الشاهد، يلاحظ انتظام خلايا البطانة.
2. المجموعة G2: لوحظ عند الدراسة المجهرية للمقاطع النسيجية للشريان الأبهر والتي أعطيت بيروكسيد الهيدروجين لوحده لمدة 30 يوماً ترسب الدهون في الغلالة الباطنة والمتوسطة ووجود بعض الخلايا الرغوية في الطبقة البطانية كما لوحظ زيادة سماكة



الغلالة الباطنة والمتوسطة وعدم انتظامها.

صورة (2) المجموعة (G2): ترسب الدهون في الغلالة الباطنة والمتوسطة (سهم رفيع)، وجود العديد من الخلايا الرغوية في الطبقة البطانية (سهم عريض).



3. المجموعة 3G: من خلال الدراسة المجهرية للشرائح النسيجية للشريان الأبهري في المجموعة التي تلقت الكيرسيتين بتركيز 30 مغ/كغ، لوحظ انخفاض في سماكة الغلالة الباطنة والمتوسطة وعدم ظهور الخلايا الرغوية وغياب الترسبات الدهنية في الغلالة الباطنة والمتوسطة وانتظام الالياف العضلية.

الصورة (3) المجموعة (G3): عدم وجود خلايا رغوية، وانتظام الألياف العضلية.

أظهرت نتائج الدراسة حدوث العديد من التغيرات المجهرية في عينات الخزعات النسيجية للشرايين من المجموعة الثانية والتي اعطيت بيروكسيد الهيدروجين لوحده. وقد كان من أبرز التغيرات المشاهدة زيادة سماكة الغلالة الباطنة والمتوسطة وعدم انتظام البطانة

وتشكل الخلايا الرغوية، بالإضافة إلى ترسب الدهون في الغلالة الباطنة والمتوسطة، كما لوحظ أيضاً تقطع واصابة العديد من الألياف العضلية بالنخر.

وتوافقت هذه النتائج مع العديد من الأبحاث التي تم إجراؤها على حيوانات تجارب أحدث عندها تصلب شرايين تجريبي (Li et al., 2020; Biplav et al.,2018; Widowati et al., 2013;; Wu et al., 2019). ويمكن أن يُعزى حدوث هذه التغيرات الى الإجهاد التأكسدي والذي يعد من الاسباب الرئيسية لتصلب الشرايين وتلف الأوعية الدموية، حيث تقوم الانواع الأوكسجينية التفاعلية ROS بزيادة انتاج الميلوبيروكسداز MPO (Nicholls and Hazen, 2005). وهو الإنزيم الذي يقوم بأكسدة البروتين الدهني منخفض الكثافة LDL الى البروتين الدهني منخفض الكثافة المؤكسد oxLDL (Wang et al.,2007). كما تقوم الانواع الأوكسجينية التفاعلية ROS بزيادة مستوى إنزيم أكسجيناز الشحمي Lipoxigenase LOX (Xu et al., 2013). والذي يلعب دوراً رئيسياً في امتصاص oxLDL، حيث أن البلاعم تمتص oxLDL وتتحول الى خلايا رغوية مما يؤدي الى سماكة الطبقة الباطنة والعضلية في الشرايين (Hinagata et al., 2006). ويمكن ان يزداد امتصاص البلاعم لـ oxLDL بزيادة مستوى إنزيم LOX (Schaeffer et al., 2009).

أما في المجموعات التي تم إعطاؤها الكيرسيتين فقد تم ملاحظة حدوث انخفاض في سماكة الغلالة الباطنة والمتوسطة وعدم ظهور الخلايا الرغوية، عدم ترسب الدهون في الغلالة الباطنة والمتوسطة، مع انتظام للألياف العضلية وعدم وجود نخر فيها. ويمكن أن تعود قدرة الكيرسيتين على منع تطور تصلب الشرايين الى عدة أسباب وأهمها هو منع أكسدة البروتينات الدهنية حيث تعتبر هذه المرحلة هي الأولى في التصلب الشرياني، ويتجلى هذا التأثير من خلال نشاط الكيرسيتين المضاد للأكسدة وذلك من خلال رفع مستوى الأنزيمات المضادة للأكسدة SOD و CAT و GSH وبالتالي منع بيروكسدة

الدهون والتقليل من مستويات المالونالدهيد (Chen et al., 2017; Akkoyun MDA et al., 2016; Nabavi et al., 2012; Hu et al., 2015). وكذلك التقليل من نشاط الأنزيمات المؤكسدة MPO و COX و NOX حيث تشارك هذه الانزيمات في تكاثر خلايا العضلات الملساء وإنتاج ROS وأكسدة LDL (Bhaskar et al., 2011). وهذا ما أكدته العديد من الدراسات، مما يشير الى الفعالية المضادة للإكسدة وبالتالي انخفاض تولد أنواع الأوكسجين التفاعلية ROS وانخفاض ترسب الدهون (Bhaskar et al., 2011; Xue et al., 2017).

يعزز الكيرسيتين تدفق الكولستيرول من خلال زيادة تنظيم نشاط ABCA1 المرتبط بشكل وثيق بعملية النقل العكسي للكوليسترول (Cui et al., 2017). وذلك من خلال خفض مستوى نشاط PCSK9. وذلك عن طريق تنشيط LXRa و PPARy مما يعزز من عملية تدفق الكولستيرول من البلاعم وتثبيط تشكيل الخلايا الرغوية ومنع تطور تصلب الشرايين (Lu et al., 2016; Sun et al., 2015; Mbikay et al., 2014). وبالتالي فإن الكيرسيتين يقلل من تشكيل لويحات التصلب الشرياني ويقلل من ترسب الدهون وتشكل الخلايا الرغوية ورفع كمية الياف الكولاجين من خلال زيادة مستوى نشاط ABCA1 و PPARy و LXRa وخفض مستوى نشاط PCSK9 ، بالإضافة الى ورفع مستوى IL-10 وخفض مستوى IL-6 و TNF-a (Li et al., 2020).

الاستنتاجات:

يستنتج من هذه الدراسة أنه إعطاء الكيرسيتين كان له تأثير في خفض الـ (TC) ولعب دوراً إيجابياً في استقلاب الدهون في الدم عند الأرانب. كذلك أظهر التجريع الفموي بالكيرسيتين نتائج جيدة على مستوى التغييرات التشريحية المرضية في الشريان الأبهري وذلك من خلال التخفيف من آثار التصلب الشرياني.

التوصيات:

1. اجراء دراسة لتأثير الكيرستين على معايير أخرى مثل الأنزيمات الكبدية.
2. دراسة الجرعات المطلوبة من الكيرستين لوقاية الإنسان من تصلب الشرياني.
3. اجراء دراسات نسيجية على أعضاء أخرى مثل الكبد.

• المراجع:

1. Akkoyun, D. C., Akyuz, A., Dogan, M., Erboğa, M., Aktas, C., Caglar, V., ... & Gurel, A. (2016). Quercetin Inhibits Heart Injury in Lipopolysaccharide-induced Endotoxemic Model by Suppressing the Effects of Reactive Oxygen Species. *Anal. Quant. Cytopathol. Histopathol*, 38, 183-188.
2. Bhaskar, S., Kumar, K. S., Krishnan, K., & Antony, H. (2013). Quercetin alleviates hypercholesterolemic diet induced inflammation during progression and regression of atherosclerosis in rabbits. *Nutrition*, 29(1), 219-229.
3. Bhaskar, S., Kumar, K. S., Krishnan, K., & Antony, H. (2013). Quercetin alleviates hypercholesterolemic diet induced inflammation during progression and regression of atherosclerosis in rabbits. *Nutrition*, 29(1), 219-229.
4. Biplav, S., Sindhura, G., & SHIVALINGE, G. K. (2018). To evaluate the anti-atherosclerotic potential of quercetin in alloxan-induced diabetic rats fed with high-fat diet. *Asian J Pharm Clin Res*, 11(3), 379-383.

5. Chen, B. H., Park, J. H., Ahn, J. H., Cho, J. H., Kim, I. H., Lee, J. C., ... & Park, S. M. (2017). Pretreated quercetin protects gerbil hippocampal CA1 pyramidal neurons from transient cerebral ischemic injury by increasing the expression of antioxidant enzymes. *Neural regeneration research*, 12(2), 220.
6. Choi, E. J., Chee, K. M., & Lee, B. H. (2003). Anti-and prooxidant effects of chronic quercetin administration in rats. *European Journal of Pharmacology*, 482(1-3), 281-285.
7. Coskun, O., Kanter, M., Korkmaz, A., & Oter, S. (2005). Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and β -cell damage in rat pancreas. *Pharmacological research*, 51(2), 117-123.
8. Cui, Y., Hou, P., Li, F., Liu, Q., Qin, S., Zhou, G., ... & Guo, S. (2017). Quercetin improves macrophage reverse cholesterol transport in apolipoprotein E-deficient mice fed a high-fat diet. *Lipids in health and disease*, 16(1), 1-7.
9. Hertog, M. G., Feskens, E. J., Kromhout, D., Hollman, P. C. H., & Katan, M. B. (1993). Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *The lancet*, 342(8878), 1007-1011.
10. Hinagata, J. I., Kakutani, M., Fujii, T., Naruko, T., Inoue, N., Fujita, Y., ... & Sawamura, T. (2006). Oxidized LDL receptor LOX-1 is involved in neointimal hyperplasia after balloon arterial injury in a rat model. *Cardiovascular research*, 69(1), 263-271.
11. Hollman, P. C.; Vd Gaag, M.; Mengelers, M. J.; Van Trijp, J. M.; De Vries, J. H. and Katan, M. B. (1996). Absorption and disposition kinetics of the dietary antioxidant quercetin in man. *Free Radic. Biol. Med.*, 21: 703-707 .8.
12. Hu, J., Yu, Q., Zhao, F., Ji, J., Jiang, Z., Chen, X., ... & Yan, M. (2015). Protection of Quercetin against Triptolide-induced

- apoptosis by suppressing oxidative stress in rat Leydig cells. *Chemico-Biological Interactions*, 240, 38-46.
13. Hubbard, G.P.; Wolfram, S. and de Vos, R. (2006). Ingestion of onion soup high in quercetin inhibits platelets aggregation and essential components of collagenstimulated platelet activation pathway in man: A pilot study. *Br. J. Nutr.*,96(3):428-8 .
 14. Kamada, C., da Silva, E. L., Ohnishi-Kameyama, M., Moon, J. H., & Terao, J. (2005). Attenuation of lipid peroxidation and hyperlipidemia by quercetin glucoside in the aorta of high cholesterol-fed rabbit. *Free radical research*, 39(2), 185-194.
 15. Kenawy, M. E., Khamis, A. A., Salama, A. F., & Mohamed, T. M. (2015).The role of Quercetin and Apigenin for attenuating hypercholesterolemia.
 16. Li, S. S., Cao, H., Shen, D. Z., Chen, C., Xing, S. L., Dou, F. F., & Jia, Q. L. (2020). Effect of Quercetin on Atherosclerosis Based on Expressions of ABCA1, LXR- α and PCSK9 in ApoE-/-Mice. *Chinese journal of integrative medicine*, 26(2), 114-121.
 17. Lu, Y., & Jia, Y. P. (2016). Quercetin upregulates ABCA1 expression through liver X receptor alpha signaling pathway in THP-1 macrophages. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20(18), 3945-3952.
 18. Luna, L. G. (Ed.). (1968). *Manual of histologic methods of the armed forces institute of pathology*. McGraw-Hill.
 19. Madhavan P.N.; Nair, L.; Zainulabedin, M.; Saiyed; Nimisha H. ;Gandhi and Ramchand, C.N. (2009). The flavonoid, quercetin, inhibits HIV-1 infection in normal peripheral blood mononuclear cells. *Am. J. Infec. Dis.*, 5 (2): 142-148 .
 20. Mbikay, M., Sirois, F., Simoes, S., Mayne, J., & Chrétien, M. (2014). Quercetin-3-glucoside increases low-density lipoprotein receptor (LDLR) expression, attenuates proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) secretion, and stimulates LDL uptake

- by Huh7 human hepatocytes in culture. FEBS open bio, 4, 755-762.
21. Nabavi, S. M., Nabavi, S. F., Eslami, S., & Moghaddam, A. H. (2012). In vivo protective effects of quercetin against sodium fluoride-induced oxidative stress in the hepatic tissue. Food Chemistry, 132(2), 931-935.
 22. Naderi, G. A., Asgary, S., Sarraf-Zadegan, G. N., & Shirvany, H. (2003). Anti-oxidant effect of flavonoids on the susceptibility of LDL oxidation. In Vascular Biochemistry (pp. 193-196). Springer, Boston, MA.
 23. Nicholls, S. J., & Hazen, S. L. (2005). Myeloperoxidase and cardiovascular disease. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 25(6), 1102-1111.
 24. Pashevin, D. A., Tumanovska, L. V., Dosenko, V. E., Nagibin, V. S., Gurianova, V. L., & Moibenko, A. A. (2011). Antiatherogenic effect of quercetin is mediated by proteasome inhibition in the aorta and circulating leukocytes. Pharmacological Reports, 63(4), 1009-1018.
 25. Rice-evans, C. A., Miller, N. J., Bolwell, P. G., Bramley, P. M., & Pridham, J. B. (1995). The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. Free radical research, 22(4), 375-383.
 26. Richmond, W. (1973). Enzymatic determination of total serum cholesterol. Clin. Chem., 20, 470-475..
 27. Schaeffer, D. F., Riazzy, M., Parhar, K. S., Chen, J. H., Duronio, V., Sawamura, T., & Steinbrecher, U. P. (2009). LOX-1 augments oxLDL uptake by lysoPC-stimulated murine macrophages but is not required for oxLDL clearance from plasma. Journal of lipid research, 50(8), 1676-1684.
 28. Steinberg, D., Carew, T. E., Fielding, C., Fogelman, A. M., Mahley, R. W., Sniderman, A. D., & Zilversmit, D. B. (1989).

- Lipoproteins and the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation*, 80(3), 719-723.
29. Sun, L., Li, E., Wang, F., Wang, T., Qin, Z., Niu, S., & Qiu, C. (2015). Quercetin increases macrophage cholesterol efflux to inhibit foam cell formation through activating PPAR γ -ABCA1 pathway. *International journal of clinical and experimental pathology*, 8(9), 10854.
30. Verhoeven, N.E.; Bovy, A.; Collins, G.; Muir, S.; Robinson, S.; De Vos, C.H. and colliver, S.(2002).Increasing antioxidant levels in tomatoes through modification of the flavonoid biosynthetic pathway. *J. Exp. Bot.* 53(377): 2099-2106.
31. Vessal, M., Hemmati, M., & Vasei, M. (2003). Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 135(3), 357-364.
32. Wang, J., Xing, Y., Ma, C., Li, S., Li, Z., Gao, Y., & Nong, Y. (2007). Clinical correlation between myeloperoxidase and acute coronary syndrome. *Journal of Geriatric Cardiology*, 4(4), 209-12.
33. Widowati, W., Ratnawati, H., Mozefis, T., Pujimulyani, D., & Yellianty, Y. (2013). Hypolipidemic and antioxidant effects of black tea extract and quercetin in atherosclerotic rats. *International Journal of Medical Science and Engineering*, 7(10), 153-160.
34. Wu, D. N., Guan, L., Jiang, Y. X., Ma, S. H., Sun, Y. N., Lei, H. T., ... & Wang, Q. F. (2019). Microbiome and metabonomics study of quercetin for the treatment of atherosclerosis. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 9(6), 545
35. Xu, S., Ogura, S., Chen, J., Little, P. J., Moss, J., & Liu, P. (2013). LOX-1 in atherosclerosis: biological functions and pharmacological modifiers. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(16), 2859-2872.

36. Xue, F., Nie, X., Shi, J., Liu, Q., Wang, Z., Li, X., ... & Wang, Y. D. (2017). Quercetin inhibits LPS-induced inflammation and ox-LDL-induced lipid deposition. *Frontiers in pharmacology*, 8, 40.

تعيين مستويات Ki67 المصلية لدى مريضات سرطان

ثدي قبل وبعد المعالجة الكيميائية في مستشفيات

جامعة دمشق

ط. صبا نزار الجمعة

اشراف د. جمانة الصالح

صيدلة دمشق

المرجعية العلمية:

تُشخَّص إصابة أكثر من 1.5 مليون امرأة بسرطان الثدي عالمياً كل عام، وتشير تقديرات منظمة الصحة العالمية لعام 2020 إلى تشخيص إصابة 2.3 مليون امرأة بسرطان الثدي، كما سُجِّلت 685000 حالة وفاة على مستوى العالم.

يرتبط التعبير عن البروتين Ki67 مع الفعالية الانقسامية للخلايا الورمية ضمن الأورام الخبيثة، كما يعد من المؤشرات الإنذارية لتقييم الخزعات المأخوذة من المرضى المصابين بالسرطان وخاصة سرطان الثدي، ما جعله محط اهتمام العديد من الدراسات.

هدف البحث:

دراسة تباين مستويات Ki67 المصلية لدى مريضات سرطان ثدي في مستشفيات جامعة دمشق قبل وبعد المعالجة الكيميائية، وتحري أهمية مقايسة هذه المستويات.

المواد والطرائق:

تصميم الدراسة حشدية استباقية، تضمنت 46 سيدة موزعة كما يلي: 30 مريضة مصابة بسرطان الثدي، و6 مريضات مصابات بكتل ثدي حميدة، و10 عينات شاهدة من سيدات أصحاء حققن معايير الإدخال بالدراسة، وقد تمت معايرة مستويات Ki67

المصلية لديهم باستخدام تقنية الإليزا (مقايصة المُمتز المناعي المرتبط بالإنزيم) ELISA،
وعولجت البيانات باستخدام برنامج SPSS.

النتائج:

بينت الدراسة أن قيم Ki67 المصلية كانت مرتفعة في مصل جميع مريضات سرطان
الثدي المشخصات حديثاً وقبل تلقي المعالجة الكيميائية (7.69 ± 5.09 نانوغرام/مل)
سواء اللواتي احتجن إلى علاج شعاعي أو اللواتي لم يحتجن إلى تلقيه.
أما بالنسبة إلى قيم Ki67 في مصل المصابات بسرطان الثدي بعد تلقي المعالجة
الكيميائية، فقد تبين بأن هذه القيم ارتفعت لدى مجموعة من المريضات (23 مريضة من
عينة الدراسة) بعد تلقي المعالجة الكيميائية (11.3 ± 5.95 نانوغرام/مل) مقارنة بقيمه
قبل تلقي هذه المعالجة وبفارق يعتد به إحصائياً ($P < 0.05$)، وتوافق هذا سريرياً مع
حاجتهن إلى استكمال العلاج عبر تلقي العلاج الشعاعي، بينما تنخفض قيم Ki67 لدى
المريضات اللواتي لم يحتجن إلى علاج شعاعي وتمائلن للشفاء (4.63 ± 1.12
نانوغرام/مل) مقارنة بقيمه قبل تلقي هذه المعالجة وبفارق يعتد به إحصائياً ($P < 0.05$).

الخلاصة:

يمكن استخدام مستويات Ki67 المصلية معلماً يساعد على التنبؤ باستجابة مريضات
سرطان الثدي للمعالجة (جراحة ثم علاج كيميائي).

كلمات مفتاحية:

سرطان الثدي -Ki67- المعالجة الكيميائية.

Determination of Serum Levels of Ki67 in Breast Cancer Patients before and after Chemotherapy in Damascus University Hospitals

Abstract

Background: More than 1.5 million women are diagnosed with breast cancer globally every year, WHO estimates in 2020 indicate that 2.3 million women have been diagnosed with breast cancer, and 685,000 deaths have been recorded worldwide.

The expression of Ki67 protein is associated with the mitotic activity of tumor cells within malignant tumors, and it is considered one of the prognostic indicators for evaluating biopsies taken from cancer patients, especially breast cancer, so many studies focused on it.

Objective: Studying the variation in serum Ki67 levels among breast cancer patients in Damascus University hospitals before and after chemotherapy and determining the significance of these levels.

Methodology: The study design was a prospective cohort study, which included 46 women distributed as follows: 30 patients with breast cancer, 6 patients with benign breast masses and 10 controls from healthy women who met the study entry criteria. Their serum Ki67 levels were assayed using ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) technique, and data were processed using SPSS software.

Results: The study that focused on the serum Ki67 levels showed that these values were elevated in the serum of all newly diagnosed breast cancer patients before chemotherapy (7.69 ± 5.09 ng/ml) regardless of the need for radiotherapy. As for the values of Ki67 in the serum of breast cancer patients after chemotherapy, it was found

that these values increased in a group of patients (23 patients of the study sample) after chemotherapy (11.3 ± 5.95 ng/ml) compared to its values before this treatment with a statistically significant ($P < 0.05$), which corresponds clinically with their need for radiotherapy. The values of Ki67 in patients who did not require radiotherapy and did recover (4.63 ± 1.12 ng/ml) decreased compared to its values before this treatment with a statistically significant difference ($P < 0.05$).

Conclusion: Serum Ki67 levels can be used as a predictor of breast cancer patients' responsiveness to conventional therapy (surgery then chemotherapy).

Keywords: Breast cancer, Ki67, chemotherapy.

مقدمة

يعدّ سرطان الثدي السرطان الأكثر شيوعاً بين النساء [1] سواء في العالم المتقدم أو الأقل تقدماً [2]، ويشكل 30% من أنواع السرطان لدى الإناث [1]. عالمياً، تُشخص إصابة أكثر من 1.5 مليون امرأة بسرطان الثدي كل عام [3]، وتشير تقديرات منظمة الصحة العالمية لعام 2020 إلى تشخيص إصابة 2.3 مليون امرأة بسرطان الثدي، كما سُجّلت 685000 حالة وفاة على مستوى العالم [4]. وفق إحصائيات منظمة الصحة العالمية WHO لعام 2018 فإن سرطان الثدي يمثل 21.3% من مجمل السرطانات في سورية مما يجعله الأكثر شيوعاً [5]، وبحسب إحصائيات مشفى البيروني الجامعي؛ بلغ عدد المقبولات الجدد عام 2020 من المريضات اللواتي شُخصت إصابتهنّ بسرطان الثدي 2108 مريضة.

يرتبط التعبير عن البروتين Ki67 مع الفعالية الانقسامية للخلايا الورمية ضمن الأورام الخبيثة ما يسمح باستخدامه كمسعر لمدى عدوانية الورم، كما يعتبر من المؤشرات الإنذارية لتقييم الخزعات المأخوذة من المرضى المصابين بالسرطان وخاصة سرطان الثدي. كما وجد ارتباط بين Ki67 والنقائل الورمية والمرحلة السريرية للورم، إضافةً إلى ذلك وجد أنّ التعبير عن هذا البروتين يكون أكثر ضمن النسيج الورمية التي تضم خلايا سيئة التمايز بالمقارنة مع النسيج الطبيعية [6].

المستضد Ki67 هو عبارة عن بروتين غير هستوني اكتشفه شولزير Scholzer وغيررز Gerdes عام 1983 [8] عند وضع أصداد فأرية في نواة خلية هودجكن. أُجري هذا العمل بجامعة كيل في ألمانيا، ومن هنا جاءت تسميته Ki، ويشير الرقم 67 إلى رقم المستعمرة ضمن الطبق [7]. بعد عشر سنوات أُجري التلوين المناعي بالأصداد للمستضد Ki67 Immunostainig with antibodies، وأصبح طريقة سريعة وفعالة

لتقييم نسب نمو الأورام المختلفة؛ نظراً لقدرته التفاعلية المميزة والنوعية للخلايا قيد التمايز [8].

Ki67 هو بروتين نووي يُرمّزه جين MKI67 على الصبغي العاشر (10q26)، حيث يرمّز بروتينين هما المتغايران α و β [6] بأوزان جزيئية 320 و 359 كيلو دالتون على التوالي [9].

يتراوح العمر النصفى لـ Ki67 بين 1-1.5 ساعة، ويوجد خلال كل أطوار الدورة الخلوية (G1, S, G2, M)، بينما يغيب ضمن الخلايا التي لا تنقسم (يغيب في الطور G0). أما خلال الأطوار اللاحقة من الانقسام الخلوي (الطور الانتهائي telophase و طور الصعود anaphase) فيحدث انخفاض حاد في مستويات Ki67 [6]. يمكن تحري Ki67 في النواة حصراً في طور الراحة interphase، وينتقل معظم البروتين خلال الانقسام الفتيلي mitosis إلى سطح الصبغيات [10]. يمتلك بروتين Ki67 بنية مشتركة مع العديد من البروتينات الأخرى التي تلعب دوراً في تنظيم الدورة الخلوية مثل DUN و RAD، تتمثل بالمجال المترافق بشوكة الرأس fork-head associated domain.

ماتزال الأهمية الوظيفية لـ Ki67 غير واضحة، لكن توجد أدلة على أن التعبير عنه ضرورة أساسية للتقدم progression خلال دورة انقسام الخلية [10]. جعلت الدراسات الحديثة وظائف Ki67 المتعددة مفهومة أكثر، إذ يتغير موقعه في الخلية أثناء الدورة الخلوية بشكل يرتبط مع وظائف متميزة، ففي طور الراحة وفي الخلايا الطبيعية يلعب دوراً في توزيع مستضدات الكروماتين المُغاير والارتباط النووي له. يلعب Ki67 دوراً جوهرياً خلال الانقسام الفتيلي يتمثل في تشكيل الطبقة المحيطة بالصبغيات perichromosomal layer (PCL) التي تغطي الصبغيات المنكثفة لحمايتها من التكدس أثناء هذا الانقسام [11].

تُنظّم كمية بروتين Ki67 الموجودة في أي وقت من الدورة الخلوية بشكل دقيق من خلال توازن بين التصنيع والتخريب، ويتزامن التعبير عنه مع انتقال الخلايا بين أطوار الانقسام الفتيلي، ويخضع إلى فسفرة ونزع فسفرة خلال الانقسام الفتيلي ضمن الزجاج، مما يشير

إلى قابلية تخربه عبر فعالية البروتياز، كما تشير بنيته إلى أنّ السبل الحالة للبروتين تنظم التعبير عنه كذلك التي يتحكم بها معقد التنظيم cyclin B/cyclin-dependent kinase 2 [12].

اقترحت الدراسات وجود دور تنبؤي للبروتين Ki67 بحيث تتم معالجة مرضى السرطان اعتماداً على درجة التعبير عنه، في حين يمكن للمشعر الحيوي الإنذاري أن يشير إلى سير المرض المتوقع لدى مريض غير معالج، أيضاً يمكن له أن يميز فئات المرضى المؤهبن للاستجابة لمعالجة ما. تزداد أهمية التقييم العلاجي للتعبير عن Ki67 مع الوقت في تقييم مدى عدوانية الأورام واختيار العلاجات المناسبة [13].

أوضحت نتائج إحدى الدراسات أنّ مشعر انقسام الـ Ki67 يعد عاملاً إنذارياً مستقلاً لمعدل البقاء، كما بينت وجود ارتباط بين نسبة الخلايا الورمية الخبيثة إيجابية الـ Ki67 ومعدل بقيا المريض [14].

أثبتت العديد من الدراسات الأخرى بشكل مشابه إمكانية استخدام منسب Ki67 (Ki67 index) كمشعر تنبؤي في السرطان وخاصة سرطان الثدي، إذ يبدي ارتباطاً مع حجم الورم البدئي ومدى الغزو للمفاوي، ووجود النقائل، وفعالية الورم الانقسامية المقاسة برحلان الـ DNA، ومدى قصر بقيا المرضى.

إضافةً إلى دور Ki67 في تحديد الإنذار، فهو أيضاً يستخدم بشكل يومي في اختيار المعالجة، فالخلايا ذات الفعالية الانقسامية الكبيرة تكون أكثر أهبةً للتأثر بالأدوية السامة للخلايا السرطانية، والمستويات العالية لـ Ki67 ترتبط بوجود استجابة جيدة للمعالجة الداعمة [15].

في حالة سرطان الثدي فإنّ تدبير السرطانات شديدة الإيجابية لمستقبلات الإستروجين مع مستويات منخفضة من Ki67 يتم بشكل أفضل عبر المعالجة الهرمونية لمدة 4-8 أشهر، والمستويات القاعدية لـ Ki67 يمكن أن تساعد في اختيار المعالجة البدئية، فإنّ تقييم الاستجابة العلاجية هام جداً في تدبير المريضات، كما توجد حاجة ماسةً إلى مشعر موثوق لتقييم الاستجابة للمعالجة الكيميائية [16]، وأظهرت إحدى الدراسات في مشفى

جامعة كارولينا في ستوكهولم بالسويد أنّ انخفاض Ki67 عن مستوياته القاعدية بنسبة 20-25% بعد شوط وحيد من السيكلوفوسفاميد واليوروبيسين و5-فلورويوراسيل ارتبط بانخفاض خطورة نكس المرض بشكلٍ هامٍ، كما أنّ فشل معالجة ما في تخفيض معدل الانقسام والتمايز السرطاني يشير إلى ضرورة إجراء تغيير في الخطة العلاجية، حيث يرتبط التعبير عن البروتين Ki67 مع الفعالية الانقسامية للخلايا الورمية ضمن الأورام الخبيثة ما يسمح باستخدامه كمسعر لمدى عدوانية الورم [17].

يستعمل قياس Ki67 بشكل يومي لاختيار المعالجة المناسبة، كما يقدم إمكانية قياس الاستجابة للمعالجة المُقدّمة، فلدى معظم مريضات سرطان الثدي اللاتي لا تبدين استجابة باثولوجية جيدة بعد المعالجة الكيميائية المُستحدثة neoadjuvant chemotherapy (NAC) قد تفيد دراسة المستقبلات و Ki67 في عينة الشق الجراحي surgical excision specimens في اختيار خط المعالجة التالي، ويعد قياس Ki67 وقياس التعبير عن المستقبلات في سرطان الثدي بالأهمية ذاتها في تسهيل اختيار المعالجة الجهازية المناسبة [7].

هدف البحث:

تهدف هذه الدراسة لدراسة تباين مستويات Ki67 المصلية لدى مريضات سرطان الثدي شخصيات حديثاً في مستشفيات جامعة دمشق قبل وبعد المعالجة الكيميائية، وتحري أهمية مقايسة هذه المستويات.

مواد وطرائق البحث:

تصميم الدراسة حشدية استباقية (إحصائية تنبؤية)، وقد شملت 46 سيدة مشاركة في البحث كنّ جميعاً من مراجعات مستشفيات جامعة دمشق وتراوحت أعمارهن بين 25 و65 عاماً، وتم تقسيمهن إلى ثلاث مجموعات فرعية: 1- السيدات المصابة بسرطان الثدي (30 سيدة) 2- السيدات المصابات بأورام الثدي حميدة (6 سيدات) 3- السيدات السليمات (العينات الشاهدة) (10 سيدات).

معايير الاشتمال Inclusion Criteria

• المجموعة الشاهدة:

كل أنثى سليمة غير مصابة بأي مرض تخنري أو التهابي أو مرض مناعي ذاتي أو أي سرطان.

• المجموعة المصابة:

كل أنثى مصابة بسرطان الثدي قبل البدء بعلاجها الكيميائي.

معايير الاستبعاد Exclusion Criteria

• المجموعة الشاهدة:

كل أنثى مصابة بأي مرض تخنري أو التهابي أو مناعي ذاتي أو سرطان.

• المجموعة المصابة:

✓ كل أنثى غير مصابة بسرطان الثدي أو كانت مصابة بسرطان الثدي وعولجت مسبقاً.

✓ كل أنثى مصابة بأي مرض تخنري أو التهابي أو مناعي ذاتي أو أي سرطان.

أُخذت من كل سيدة اشتبه بإصابتها بسرطان الثدي عينتا دم وريدي (5 مل): الأولى قبل البدء بالمعالجة (قبل العمل الجراحي مباشرة وقبل البدء بالمعالجة الكيميائية)، والثانية (فقط من السيدات اللواتي تم تشخيصهن بالإصابة بسرطان الثدي أي لا تشمل السيدات المصابات بأورام ثدي حميدة) بعد الانتهاء من المعالجة الكيميائية (مدتها ستة أشهر حسب البروتوكول العلاجي المتبع في مستشفى البيروني الجامعي)، وذلك لمعايرة مستويات Ki67 المصلية لديهن قبل وبعد المعالجة.

جُمعت العينات من مستشفى البيروني الجامعي خلال الفترة بين 2018-2019، حيث أخذت من كل سيدة مشاركة عينة دم وريدي (5مل) على أنبوب جاف، وذلك بعد توقيعها على الاستمارة المستتيرة، وتُركت العينات حوالي 30 إلى 60 دقيقة ومن ثم نُقلت بسرعة (1000 دورة/ الدقيقة) لمدة 15 دقيقة، ووضع المصل الناتج في أنابيب إيبندروف eppendorf محكمة الإغلاق وبعد ذلك خزنت في بنك الدم في المجمدة بدرجة حرارة -80 درجة مئوية إلى حين إجراء المعايرة المصلية، أما بالنسبة للسيدات اللواتي شخصت إصابتهن بسرطان الثدي فتم أخذ عينة ثانية بعد انتهاء المعالجة الكيميائية، وعولجت العينة كما سبق. أجريت المعايرة المصلية باستخدام تقنية مقايسة المُمتز المناعي المرتبط بالإنزيم- الساندويش (ELISA Sandwich) Enzyme- Linked Immunosobent . باستخدام عتيدة جاهزة من شركة Sunred Biotechnology Company (Assay) (China) اعتمدت تعليمات الشركة المصنعة للكشف عن تراكيز Ki67 المصلية، وتمت قراءة الكثافة الضوئية عند طول موجة 450 nm ومن ثم حُسبت قيمة تراكيز Ki67 المصلية مقدرة بالنانوغرام/مل (ng/ml)، ثم عُولجت البيانات باستخدام برنامج SPSS- (SPSS, Inc., Chicago,IL) 13، وعُرِضت كإحصاءات وصفية بشكل نسبة مئوية ومتوسط حسابي \pm الانحراف المعياري. أُجري التحليل وفق اختبار t-student واعبُرَ المتغير ذو أهمية إحصائية عندما تكون قيمة مستوى الدلالة $P < 0.05$.

النتائج:

أجريت المعايرة المصلية لقيم Ki67 وسنورد في هذه المقالة النتائج المتعلقة بمجموعة السيدات المصابة بسرطان الثدي (30 سيدة). في سياق المعالجة احتاجت 23 مريضة مصابة بسرطان الثدي إلى معالجة شعاعية بعد المعالجة الكيميائية وفق البروتوكول العلاجي المتبع في مشفى البيروني الجامعي بينما شفيت 6 مريضات بعد إنهاء العلاج الكيميائي ودون الحاجة إلى علاج شعاعي وتعرضت مريضة واحدة للنكس (حدوث النقائل). يبين الجدول (1) قيم Ki67 المصلية قبل وبعد المعالجة الكيميائية في مجموعة مريضات سرطان الثدي والمجموعة الشاهدة والمتوسط الحسابي لهذه القيم:

الجدول (1) قيم Ki67 المصلية قبل وبعد المعالجة الكيميائية في مجموعة مريضات سرطان الثدي والمجموعة الشاهدة			
رقم العينة	قيم Ki67 المصلية (ng/ml)		
	مجموعة مريضات سرطان الثدي		المجموعة الشاهدة
	قبل المعالجة	بعد المعالجة	
1	1.5	7.55	3.28
2	1.5	7.1	5.18
3	23.71	23.75	4.57
4	23.84	23.94	5.12
5	7.96	5.84	6.75
6	7.24	4.85	5.93
7	5.66	8.77	7.11
8	5.03	7.56	4.45
9	1.97	7.55	4.26
10	2.15	7.78	7.29
11	9.22	10.23	
12	7.28	9.22	
13	4.81	5.44	
14	3.01	7.64	
15	5.93	5.98	
16	7.55	9.55	
17	7.51	9.44	
18	7.37	8.77	
19	8.32	10.53	
20	8.05	12.71	

تعيين مستويات Ki67 المصلية لدى مريضات سرطان الثدي قبل وبعد المعالجة الكيميائية في
مستشفيات جامعة دمشق

21	7.01	9.55	
22	11.96	12.03	
23	6.02	22.49	
24	5.44	23.39	
25	7.64	4.47	
26	6.43	3.32	
27	10.21	3.41	
28	10.03	5.88	
29	9.89	10.33	
30	6.43	7.33	
المتوسط الحسابي	7.689	9.88	5.394

يبين الجدول (2) متوسط قيم Ki67 المصلية قبل وبعد المعالجة الكيميائية في مجموعات
الدراسة:

الجدول (2) متوسط قيم Ki67 المصلية قبل وبعد المعالجة الكيميائية في مجموعات الدراسة			
التقييم	متوسط قيم بعد المعالجة (ng/ml)	متوسط قيم قبل Ki67 المعالجة (ng/ml)	المجموعة
ارتفاع	9.88	7.69	مجموعة مريضات سرطان الثدي الكلية (30 مريضة)
ارتفاع	11.13	7.53	مجموعة مريضات سرطان الثدي اللاتي احتجن إلى

			معالجة شعاعية (23 مريضة)
انخفاض	4.63	8.25	مجموعة مريضات سرطان الثدي اللاتي شفين دون الحاجة إلى معالجة شعاعية (6 مريضات)

1. دراسة تأثير المعالجة في قيم Ki67 في مجموعة المصابات بسرطان الثدي ومقارنتها بالمجموعة الشاهدة:

في هذا القسم سيتم دراسة الفروق في قيم Ki67 في مصلى المريضات المصابات بسرطان الثدي قبل العلاج وبعده وذلك عن طريق اختبار Wilcoxon Signed Ranked Test للتحقق من وجود اختلافات ذات دلالة إحصائية في المجموعة الواحدة وبيبين الجدول (3) نتائج الاختبار:

الجدول (3) الفروق بين قيم Ki67 في مصلى المريضات المصابات بسرطان الثدي قبل وبعد العلاج الكيميائي							
جوهرية الفرق	P-value	إحصائية Z	مجموع الرتب	متوسط الرتب	عدد الرتب	المتغير المدروس: قيم Ki67 في مجموعة المصابات بسرطان الثدي	عدد المريضات = 30
*	0.016	-	115.5	19.25	6 ^a	الرتب السالبة	قبل العلاج -
			349.5	14.56	24 ^b	الرتب الموجبة	بعد العلاج

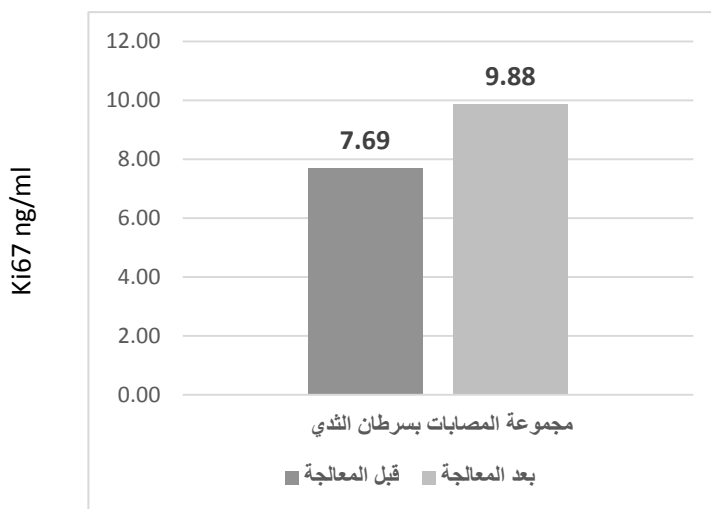
تعيين مستويات Ki67 المصلية لدى مريضات سرطان الثدي قبل وبعد المعالجة الكيميائية في
مستشفيات جامعة دمشق

الاختبار المستخدم: Wilcoxon Signed Ranked Test ، (*): توجد فروق جوهرية

عند $P < 0.05$

a. قبل العلاج < بعد العلاج، b. قبل العلاج > بعد العلاج.

تبين نتائج الجدول (3) أن معنوية الاختبار 0.016 للفروق في قيم Ki67 عند المصابات بسرطان الثدي بين مرحلتي قبل العلاج الكيميائي وبعده أصغر من مستوى الدلالة 0.05، أي إنه بمستوى ثقة 95% ويتبين وجود فروق جوهرية ذات دلالة إحصائية لدى مريضات سرطان الثدي في مرحلتي الدراسة قبل العلاج وبعده، وعند المقارنة بين عدد الرتب الموجبة والسالبة يتبين أن عدد الرتب الموجبة أكبر من السالبة ما يدل على أن قيم Ki67 عند المصابات بسرطان الثدي (في مرحلة بعد المعالجة من الدراسة) أعلى من قيم Ki67 عندهن في مرحلة قبل العلاج. يبين المخطط البياني (1) الفروق بين متوسطات قيم Ki67 لدى المريضات المصابات بسرطان الثدي قبل المعالجة الكيميائية المطبقة وبعدها، حيث كانت قبل المعالجة 7.69 ng/ml أعلى مما هي عليه بعد المعالجة 9.88 ng/ml:



المخطط (1) المتوسط الحسابي لقيم Ki67 قبل المعالجة وبعدها عند المصابات بسرطان الثدي

وتمت دراسة الفرق في قيم Ki67 قبل العلاج وبعده بين المجموعة المصابة بسرطان الثدي والمجموعة الشاهدة وذلك عن طريق اختبار Kruskal-Wallis الذي يفيد في التحقق من وجود اختلافات ذات دلالة إحصائية بين مستويات متغير ما ضمن مجموعة واحدة ، ويبين الجدول (4) نتائج الاختبار:

الجدول (4) الفروق في قيم Ki67 بين المريضات المصابات بسرطان الثدي ومجموعة السيدات السليمات في عينة الدراسة						
المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	عدد المريضات	متوسط الرتب	إحصائية كاي مربع	P-value	جوهرية الفرق
قيم Ki67 قبل المعالجة	المصابة بالسرطان	30	24.00	10.349	0.006	*
	الشاهدة	10	14.25			
قيم Ki67 بعد المعالجة	المصابة بالسرطان	30	26.20	13.054	0.001	*
	الشاهدة	10	10.40			

الاختبار المستخدم: Kruskal-Wallis ، (*): توجد فروق عند $P < 0.05$

وتبين أن معنوية الاختبار لدراسة الفرق بين المجموعة المصابة بسرطان الثدي والمجموعة الشاهدة في قيم Ki67 قبل وبعد المعالجة أصغر من مستوى الدلالة 0.05، أي إنه بمستوى ثقة 95% ويتبين وجود فروق جوهرية ذات دلالة إحصائية بين المجموعة المصابة بسرطان الثدي والمجموعة الشاهدة، وعند النظر إلى متوسط الرتب يتبين أن قيم Ki67 قبل وبعد المعالجة في مجموعة المصابات بسرطان الثدي أعلى بالمقارنة مع المجموعة الشاهدة.

2. دراسة تأثير المعالجة في قيم Ki67 في مجموعة المصابات بسرطان الثدي اللاتي احتجن إلى علاج شعاعي بعد العلاج الكيميائي:

تعيين مستويات Ki67 المصلية لدى مريضات سرطان الثدي قبل وبعد المعالجة الكيميائية في
مستشفيات جامعة دمشق

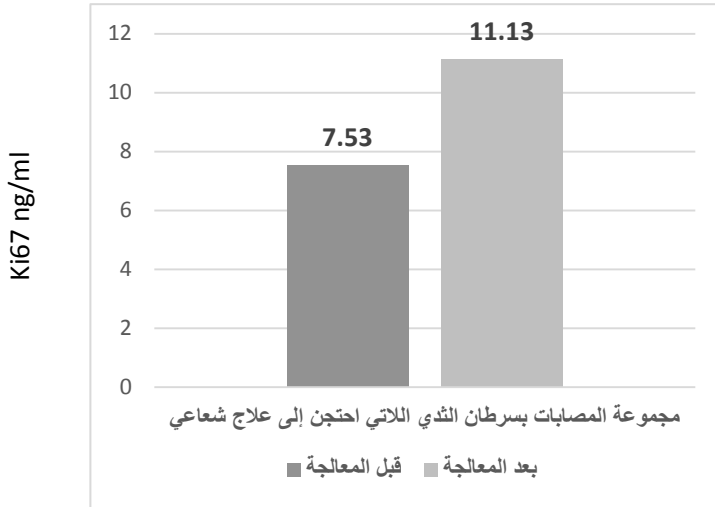
في هذا القسم سنتم دراسة الفرق في قيم Ki67 في مصل المريضات المصابات بسرطان الثدي اللاتي احتجن إلى علاج شعاعي بعد العلاج الكيميائي في مرحلتي بدء العلاج وبعده وذلك عن طريق اختبار Wilcoxon Signed Ranked Test ويبين الجدول (5) نتائج الاختبار:

الجدول (5) الفروق بين قيم Ki67 في مصل المريضات المصابات بسرطان الثدي اللاتي احتجن إلى علاج شعاعي بعد العلاج الكيميائي							
جوهرية الفرق	P-value	إحصائية Z	مجموع الرتب	متوسط الرتب	عدد الرتب	المتغير المدروس: قيم Ki67 في مجموعة المصابات بسرطان الثدي اللاتي احتجن إلى علاج شعاعي. عدد المريضات = 23	
*	0.000	-	0.00	0.00	0 ^a	الرتب السالبة	قبل العلاج - بعد العلاج
			276.0	12.0	23 ^b	الرتب الموجبة	
الاختبار المستخدم: Wilcoxon Signed Ranked Test، (NS): لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية، (*): توجد فروق جوهرية عند $P < 0.05$ a. قبل العلاج < بعد العلاج، b. قبل العلاج > بعد العلاج.							

تبين نتائج الجدول (5) أن معنوية الاختبار 0.000 للفرق في قيم Ki67 عند المصابات بسرطان الثدي اللاتي احتجن إلى علاج شعاعي بين مرحلتي قبل العلاج الكيميائي وبعده أصغر من مستوى الدلالة 0.05، أي إنه بمستوى ثقة 95% ويتبين وجود فروق جوهرية

ذات دلالة إحصائية لدى مريضات سرطان الثدي اللاتي احتجن إلى علاج شعاعي في مرحلتي الدراسة قبل العلاج وبعده، وعند المقارنة بين عدد الرتب الموجبة والسالبة يتبين أن عدد الرتب الموجبة أكبر من السالبة أي إن قيم Ki67 عند المصابات بسرطان الثدي (في مرحلة بعد المعالجة من الدراسة) وهي 11.3 ng/ml أعلى من قيم Ki67 عندهن في مرحلة قبل العلاج والتي بلغت 7.53 ng/ml.

يبين المخطط البياني (2) الفروق بين متوسطات قيم Ki67 لدى المريضات المصابات بسرطان الثدي اللاتي احتجن إلى علاج شعاعي في مرحلتي الدراسة:



المخطط (2) المتوسط الحسابي لقيم Ki67 قبل المعالجة وبعدها عند المصابات بسرطان الثدي اللاتي احتجن إلى علاج شعاعي

3. دراسة تأثير المعالجة في قيم Ki67 في مجموعة المصابات بسرطان الثدي اللاتي شُفّين دون الحاجة إلى علاج شعاعي:

تعيين مستويات Ki67 المصلية لدى مريضات سرطان الثدي قبل وبعد المعالجة الكيميائية في
مستشفيات جامعة دمشق

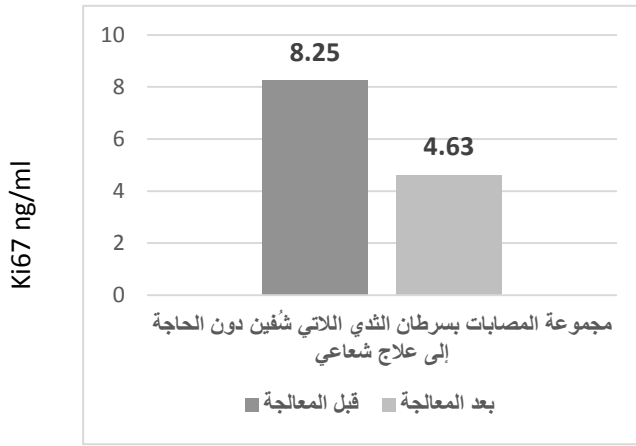
في هذا القسم سيتم دراسة الفروق في قيم Ki67 في مصل المريظات المصابات بسرطان الثدي اللاتي احتجن إلى علاج شعاعي بعد العلاج الكيميائي في مرحلتي الدراسة بدء العلاج وبعده وذلك عن طريق اختبار ستودنت لعينتين مرتبطتين Paired T-Test وبيبين الجدول (6) نتائج الاختبار:

الجدول (6) الفروق بين قيم Ki67 في مصل المريظات المصابات بسرطان الثدي اللاتي شُفّين دون الحاجة إلى علاج شعاعي													
المتغير المدروس	قبل العلاج			بعد العلاج			الفرق بين المتوسطين			p-value	جوهرية الفروق		
	عدد الحالات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	عدد الحالات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الانحراف المعياري	مجال ثقة 95% CI	t المحسوبة				
							الحد الأعلى	الحد الأدنى					
نقطة Ki67	6	8.25	1.5	6	4.63	1.1	3.6	1.7	1.8	5.4	5.19	0.003	*

الاختبار المستخدم ستودينت للعينات المرتبطة Paired T-test،
(*): توجد فروق عند $P < 0.05$

تبين نتائج الجدول (6) أن معنوية الاختبار 0.003 لمتوسط الفرق في قيم Ki67 عند المصابات بسرطان الثدي اللاتي شُفّين دون الحاجة إلى علاج شعاعي بين مرحلتي قبل وبعد العلاج الكيميائي أصغر من مستوى الدلالة 0.05، أي إنه بمستوى ثقة 95% ويتبين وجود فروق جوهرية ذات دلالة إحصائية لدى مريضات سرطان الثدي اللاتي شُفّين دون الحاجة إلى علاج شعاعي في مرحلتي الدراسة قبل العلاج وبعده، وعند النظر إلى إشارة الفرق بين المتوسطات يتبين أن إشارة الفرق موجبة ويدل على أن متوسط قيم Ki67 عند المصابات بسرطان الثدي اللاتي شُفّين دون الحاجة إلى علاج شعاعي

(في مرحلة قبل المعالجة من الدراسة) والتي بلغت 8.25 ng/ml أعلى من متوسط قيم Ki67 عندهنّ في مرحلة بعد العلاج والتي بلغت 4.63 ng/ml. يبين المخطط البياني (3) الفروق بين متوسطات قيم Ki67 لدى المريضات المصابات بسرطان الثدي اللاتي شُفّين دون الحاجة إلى علاج شعاعي في مرحلتي الدراسة:



المخطط (3) المتوسط الحسابي لقيم Ki67 قبل المعالجة وبعدها عند المصابات بسرطان الثدي اللاتي شُفّين دون الحاجة إلى علاج شعاعي

مناقشة النتائج:

ترافق تزايد أعداد المصابات بسرطان الثدي سنوياً على مستوى العالم مع زيادة الأبحاث المجراة لفهم ماهيته وتطوير أساليب علاجه بهدف الوصول إلى الشفاء وخفض نسبة الوفيات، وقد حظيت متتابئات الدورة الخلوية باهتمام كبير بحكم دورها الوظيفي، واهتمت الدراسات بدورها في السرطان، لتفسير الآلية الإمرضية أو استهداف هذه المتتابئات في سياق المعالجة لاسيما أن العلاج الكيماوي مكلف مادياً ويشتمل على الكثير من التأثيرات الجانبية التي ترهق المريضات، إلى جانب احتمال النكس بعد تلقيه وبقاء ذلك هاجساً حتى بعد انتهاء المعالجة، إيجاد معالم تفيد في التنبؤ باستجابة المريضات للعلاج يعد أمراً غاية في الأهمية.

سلّطت دراسات كثيرة الضوء على دور Ki67 في سرطان الثدي، خاصة أن قيمه النسيجية معتمدة في تقييم حالة المريضات في الممارسة السريرية، ومن خلال دراستنا التي اهتمت بمستويات Ki67 المصلية تبين أن هذه القيم مرتفعة في مصل جميع مريضات سرطان الثدي المشخصات حديثاً وقبل تلقي المعالجة الكيميائية (7.69 ± 5.09 نانوغرام/مل) سواء اللواتي احتجن لاحقاً إلى علاج شعاعي أو اللواتي لم يحتجن إلى تلقيه، وهذا يتوافق مع كون التعبير عن Ki67 يترافق مع الفعالية الانقسامية للخلايا الورمية ضمن الأورام الخبيثة حيث يرتفع التعبير عنه ضمنها ما يسمح باستخدامه كمشر لمدى عدوانية الورم.

أما بالنسبة إلى قيم Ki67 في مصل المصابات بسرطان الثدي بعد تلقي المعالجة الكيميائية، فقد تبين حسب نتائج دراستنا بأن هذه القيم ارتفعت لدى مجموعة من المريضات (23 مريضة من عينة الدراسة) بعد تلقي المعالجة الكيميائية (5.95 ± 11.3 نانوغرام/مل)، وتوافق هذا سريرياً مع حاجتهن إلى استكمال العلاج عبر تلقي العلاج الشعاعي، فالخلايا غير السرطانية تتمكن من التحكم في إنقاص التعبير عن البروتين Ki67 خلال الأطوار G0/G1 من الطور البيني، في حين أنّ الخلايا السرطانية تزيد من التعبير عنه حتى خلال فترات المخصصة الخلوية، ويستمر في الوجود فيها حتى بعد تثبيط الجين الذي يرمّزه، إما لأنّ Ki67 يكون أكثر ثباتاً في هذه الحالة، أو لأنّ عملية التخريب التي تحصل بعد ترجمته تفشل بالحدوث في الخلايا السرطانية، بينما تنخفض قيم Ki67 لدى المريضات اللواتي لم يحتجن إلى علاج شعاعي وامتثلن للشفاء (4.63 ± 1.12 نانوغرام/مل).

توافقت هذه النتائج مع نتائج الدراسة التي أجراها Ragab HM. وزملاؤه لعام 2018 [18] والتي بينت ارتفاع قيم Ki67 المصلية لدى مريضات سرطان الثدي المشخصات حديثاً وقبل تلقي العلاج، حيث وجدت فروقاً يعتد بها إحصائياً في قيم Ki67 المصلية بين المريضات المصابات بسرطان الثدي (13.43 (11.78–16.32ng/ml) وبين الشواهد الأصحاء (3.92 (2.72–7.29ng/ml) ($P < 0.001$).

كما توافقت نتائج دراستنا مع دراسة Wang وزملائه لعام 2016 [20]، حيث تبين أن Ki67 يرتبط وبشكل مستقل بالاستجابة السريرية والباثولوجية الكاملة، فانخفاض التعبير عن Ki67 بعد المعالجة الكيميائية لوحظ لدى المريضات اللواتي أبدين استجابة أفضل نسبياً.

تخالفت نتائج دراستنا مع نتائج الدراسة التي أجراها P. Prihantono وزملاؤه لعام 2017 [19] لدور Ki67 في تقييم الاستجابة للمعالجة الكيميائية في سرطان الثدي، حيث تبين وجود علاقة واضحة بين التعبير عن Ki67 والاستجابة لهذه المعالجة، وارتبطت زيادة التعبير عن Ki67 لدى المريضات بزيادة البقيا واستجابة أفضل للمعالجة الكيميائية.

وتخالفت نتائجنا أيضاً مع نتائج الدراسة التي أجراها J. R. Brown وزملاؤه لعام 2014 [21] ، وتبين فيها أن مقياس Ki67 كمسعر للتكاثر الخلوي ترافقت مع استجابة للمعالجة الكيميائية وارتفاعه لدى المريضات يعد مشعراً مستقلاً للاستجابة لهذه المعالجة، فالأورام ذات قيم Ki67 المرتفعة تستجيب بشكل جيد للعلاج الكيميائي كونه يستهدف الخلايا التي تنقسم بسرعة وبالتالي فإن الأورام الأكثر عدوانية والتي ترتفع فيها قيم هذا المسعر التكاثري تكون أكثر استجابة للمعالجة الكيميائية.

الاستنتاجات والتوصيات:

وفق النتائج السابقة وبناء على ارتفاع قيم Ki67 المصلية بعد العلاج لدى المريضات المصابات بسرطان الثدي واللواتي احتجن إلى متابعة المعالجة الشعاعية، وانخفاض قيم Ki67 المصلية بعد العلاج لدى المريضات المصابات بسرطان الثدي واللواتي لم يحتجن إلى متابعة المعالجة الشعاعية؛ فإنه يمكن استخدام مستويات Ki67 المصلية معلماً يساعد على التنبؤ باستجابة مريضات سرطان الثدي للمعالجة (جراحة مع علاج كيميائي).

تعيين مستويات Ki67 المصلية لدى مريضات سرطان الثدي قبل وبعد المعالجة الكيميائية في
مستشفيات جامعة دمشق

ركزت الدراسة على مقارنة مستويات Ki67 المصلية فقط، لذلك توصي بإجراء دراسة مستقبلية لمقايسة مستويات Ki67 المصلية والنسجية معاً لدى مريضات سرطان الثدي قبل المعالجة وبعدها وأثناءها، من أجل تحري أثره على نحو أفضل في مناظرة المعالجة المطبقة والتوصل إلى نتيجة أكثر وضوحاً ودقة.

المراجع References

1. Simaan, S., & Jerf, F. A. (2018) Cancer in Syria (magnitude of the problem). **Int J Cancer Tremnt.** 1(1): p.10-15.
2. <https://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/index1.html>, accessed on 29/07/2019
3. Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y., Shi, W., Jiang, J., Yao, P. P., & Zhu, H. P. (2017). Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. **International Journal of Biological Sciences.** 13(11): p.1387–1397.
4. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/breast-cancer>, accessed on 01/08/2021
5. https://www.who.int/cancer/country-profiles/SYR_2020.pdf?ua=1, accessed on 07/05/2020
6. Li, L. T., Jiang, G., Chen, Q., & Zheng, J. N. (2014). Ki67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer. **Molecular Medicine Reports,** 11(3): p.1566–1572.
7. Mannell, A. (2016). The role of Ki-67 in breast cancer. **South African Journal of Surgery.** 54(2): p.10–13.
8. Ross, W., & Hall, P. A. (1995). Ki67: from antibody to molecule to understanding. **Clinical Molecular Pathology,** 48(3): p.113–117.
9. Chierico, L., Rizzello, L., Guan, L., Joseph, A. S., Lewis, A., & Battaglia, G. (2017). The role of the two splice variants and extranuclear pathway on Ki-67 regulation in non-cancer and cancer cells. **PLOS ONE,** 12(2): p.1-20.
10. Scholzen, T., & Gerdes, J. (2000). The Ki-67 protein: from the known and the unknown. **Journal of Cellular Physiology,** 182(3): p.311–322.
11. Sun, X., & Kaufman, P. D. (2018). Ki-67: more

- than a proliferation marker. **Chromosoma**, 127(2): p.175–186.
12. Yerushalmi, R., Woods, R., Ravdin, P. M., Hayes, M. M., & Gelmon, K. A. (2010). Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. **The Lancet Oncology**. 11(2): p.174–183.
 13. Sharma, G. N., Dave, R., Sanadya, J., Sharma, P. and Sharma, K. K. (2010). Various types and management of breast cancer: an overview. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**. 1(2): p.109-126.
 14. Sherr, C.J. (1996). Cancer cell cycles. **Science**. 74(5293): p.1672-1677.
 15. Hanahan, D. and Weinberg R.A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**. 144(5): p.646-674.
 16. Sonnenschein, C. and Soto A.M. (2013). The aging of the 2000 and 2011 Hallmarks of Cancer reviews: a critique. **Journal of Biosciences**. 38(3): p.651-663.
 17. Anjum, F., Razvi, N., & Masood, M. A. (2017). Breast Cancer Therapy: A Mini Review. **MOJ Drug Design Development & Therapy**. 1(2): p.35-38.
 18. Ragab HM, Samy N, Afify M, El Maksoud NA, & Shaaban HM.(2018). Assessment of Ki-67 as a potential biomarker in patients with breast cancer. **J Genet Eng Biotechnol**.16(2):479-484.
 19. Prihantono, P., Hatta, M., Binekada, C., Sampepajung, D., Haryasena, H., Nelwan, B., Asadul Islam, A., & Nilawati Usman, A. (2017, October 31). Ki-67 Expression by Immunohistochemistry and Quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction as Predictor of Clinical Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Breast Cancer. **Journal of Oncology**.
 20. Wang R.-X., Chen S., Jin X., & Shao Z.-M. (2016) Value of Ki-67 expression in triple-negative

breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel plus carboplatin. **Scientific Reports**. vol. 6.

21. Brown, J. R., DiGiovanna, M. P., Killelea, B., Lannin, D. R., & Rimm, D. L. (2014). Quantitative assessment Ki-67 score for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. **Laboratory Investigation**, 94(1), 98–106.
-

التقييم الشعاعي لتأثير التطبيق الموضعي للسيمفاساتين في تحسين شفاء كسور الفك السفلي

طالب الدراسات العليا: أحمد البصال كلية طب الأسنان-جامعة دمشق
إشراف أ.د. منير حرفوش

المخلص

خلفية البحث: تعتبر كسور الفك السفلي من إصابات الوجه الشائعة، وعلاجها هو أحد أكثر أنواع العلاجات شيوعاً التي تقدمها جراحة الفم والوجه والفكين. وردت تقارير حول عقار السيمفاساتين مفادها أنه يحسن من نشاط الخلايا بانية العظم، ويثبط من نشاط الخلايا ناقضة العظم، ويدعم تمايز الخلايا البانية للعظام الناتجة عن بروتين تخلق العظام. يُستخدم دواء السيمفاساتين على نطاق واسع لخفض الكوليسترول حيث إنه يثبط مختزلة هيدروكسي ميثيل جلوتاريل تميم الإنزيم أ الكبدية وهو إنزيم يحد من المعدل في مسار الميفالونات ويُحفز التعبير الجيني للبروتين المخلق للعظم -2 وبالتالي يعزز إصلاح العظم.

هدف البحث: إن هدف هذه الدراسة هو تقييم تأثير السيمفاساتين على الشفاء العظمي في كسور الفك السفلي باستخدام التصوير الشعاعي.

المواد والطرق: اشتمل هذا البحث على أربعاً وعشرون مشاركاً لديهم كسور في ارتفاق الذقن أو نظير الارتفاق، وتم فصلهم بشكل عشوائي إلى مجموعتين متساويتين. تلقت مجموعة الدراسة صفائح صغيرة وبراغي بالإضافة إلى التطبيق الموضعي للسيمفاساتين على خط الكسر بينما تلقت المجموعة الشاهدة نفس الصفائح العظمية والبراغي لكن من دون تطبيق السيمفاساتين، وتم استدعاء المرضى بعد أسبوع وبعد شهرين وبعد أربع أشهر من العمل الجراحي للتقييم الشعاعي عبر المنظر التاجي للتصوير الشعاعي المقطعي المحوسب مخروطي الحزمة.

النتائج: كانت درجات الشفاء الشعاعي للعظم أعلى بشكل ملحوظ في مجموعة الدراسة بعد أربع أشهر مقارنة بالمجموعة الشاهدة بينما لم يكن هناك فروق من الناحية الإحصائية بعد شهرين بين المجموعتين.

الاستنتاج: يمكن الاستنتاج أن التطبيق المباشر للسيمفاستاتين على خطوط الكسر قد يعزز الشفاء العظمي في كسور الفك السفلي.

الكلمات المفتاحية: السيمفاستاتين، كسور الفك السفلي، الشفاء العظمي، البروتين المخلق للعظم-2، التصوير الشعاعي المقطعي المحوسب مخروطي الحزمة.

Radiological evaluation the effectiveness of topical application of simvastatin in improving the healing of mandibular fractures

Abstract

Background: Mandibular fractures are common facial traumas, and treatment is one of the most frequent types of therapy given by oral and maxillofacial surgery. Simvastatin has been reported to increase osteoblastic activity, suppress osteoclastic activity, and promote bone morphogenetic protein-induced osteoblast differentiation.

Simvastatin, a widely used cholesterol-lowering medication that suppresses hepatic hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase, the rate-limiting enzyme in the mevalonate pathway, stimulates BMP-2 gene expression and therefore promotes bone repair.

Purpose: The aim of this study is to assess the influence of simvastatin on bone healing in mandibular fractures using radiography.

Material and methods: This research included twenty-four participants with symphyseal and parasymphyseal fractures. They were randomly separated into two equal groups. The study group received two titanium miniplates and screws, as well as a local application of simvastatin on the fracture line, whereas the control group received the same bone plates and screws but without the simvastatin application.

The patients were recalled after 1 week, 2 and 4 months after surgery for radiographic assessment via coronal view of CBCT.

Results: radiographic degrees of bone healing were significantly higher for the study group after 4 months compared with the control group, while there was no statistically significant difference after 2 months between the two groups.

Conclusion: It can be concluded that direct application of simvastatin on the fracture lines may enhance bone healing in mandibular fractures.

Keywords: Simvastatin, Mandibular fractures, bone healing, BMP-2, CBCT.

1-المقدمة:

تشمل كسور الفك السفلي معظم الإصابات وتُعالج من قبل جراح الفم والوجه والفكين [1]. على الرغم من أن الأسباب الرئيسية لكسور الفك السفلي هي حوادث الطرق والعنف، فإن العلاقة بين هذه الأسباب تختلف من بلد إلى آخر [2].

إن أهداف إصلاح كسور الفك السفلي هي إعادة تأسيس إطباق مستقر وإعادة تأهيل مجال ملائم من الحركة واستعادة شكل الوجه وقوس الفك السفلي واستعادة وظيفة خالية من الألم وتجنب الاضطرابات الداخلية للمفصل الفكي الصدغي وتجنب اضطرابات نمو الفك السفلي [3].

يشمل التئام الكسور بشكل عام عمليات معقدة من تكاثر الخلايا والأنسجة والهجرة والتمايز. تعتبر عوامل النمو والسيتوكينات الالتهابية ومضادات الأكسدة وخلايا بانيات وكاسرات العظم والهرمونات والأحماض الأمينية والعناصر الغذائية التي لا تُحصى عوامل رئيسية في العمليات المعقدة لشفاء الكسور. إن إمدادات الدم الكافية حتمية لشفاء الكسور وبالتالي فإن أي شيء يقلل من تدفق الدم مثل التدخين أو ضعف الدورة الدموية يؤدي إلى إبطاء عملية الشفاء، وكذلك الرضوض الناتجة عن الكسور نفسها تسبب انفجاراً كيميائياً حيوياً من الجذور الحرة مسببة إجهاد تأكسدي يمكن أن يتغلب على مضادات الأكسدة الموجودة في الجسم. يعتبر تولد الأوعية الدموية خطوة حاسمة في شفاء الكسر عن طريق تكوين أوعية دموية جديدة تؤدي إلى تحسين تدفق الدم في موقع العيب. لدى عامل النمو الوعائي البطاني (VEGF) قوة دافعة وراء الخلايا البطانية. يوجد مستقبل-2 (VEGF receptor-2) في الخلايا البطانية ومسؤول عن تشكيل أوعية دموية جديدة التي تعتبر أساسية لنجاح شفاء الكسور [4].

إن ترميم الكسور يلخص مسار التطور الجنيني الطبيعي مع مشاركة متتاسقة من أنواع متعددة من الخلايا التي تنشأ من القشرة والسماح والانسجة الرخوة المحيطة ونقي العظام [5, 6]. إن تطوير المضافات الجراحية المنشطة حيوياً لتنظيم الالتهاب وزيادة سرعة عملية الشفاء هي واحدة من أكبر التحديات في البحوث السريرية وقد تم تطوير مواد وتقنيات مختلفة لتحسين عملية شفاء العظم [7].

وجد Rasubala وآخرون [8] أن البروتين المُخلق للعظم -2 شارك في جميع مراحل شفاء الكسور ولعب دوراً هاماً في تمايز الخلايا الغضروفية وبانيات العظم أثناء التعظم داخل الغشاء. يبدو أن الاستخدام العلاجي للبروتين المُخلق للعظم -2 في ترميم الكسور يؤدي إلى تحسين معدل شفاء الكسور [9].

السيفاستاتين:

من بين عقاقير الستاتين، تمت دراسة عقار السيفاستاتين مطولاً، وهو يتمتع بآثار متعددة، ولأن الميفالونات، والتي هي نتيجة تفاعل بيتا هيدروكسي بيتا ميثيل غلوتاريل ومختزلة تميم الإنزيم A، هي طليعة الكوليسترول وبعض خلطات الايزوبرينات غير الستيرويدية الأخرى، فإن تعطيل هذا المحفز الأساسي يمكن أن يكون له آثار متعددة المظاهر. سيفاستاتين هو نظير ميثيل لوفاستاتين، ويتم تحضيره من تخمر الرشاشية الأرضية ويكون في شكل مسحوق بلوري أبيض لا مسترطب غير قابل للانحلال في الماء لكنه شديد الانحلال في الكلوروفورم والميثانول والكحول. يتراوح امتصاص الجرعة المأخوذة من عقاقير الستاتين بين 40 و75 بالمئة، وجميعها يمتصها الكبد بنسبة عالية من المرور الأولي ويتم طرح معظم الجرعة الممتصة في الصفراء، كما يتم طرح 5 إلى 20% منها في البول. يُعطى السيفاستاتين عموماً عن طريق الفم بجرعة 20 إلى 40 ملغ يومياً، وتبلغ الجرعة السمية منه 160 ملغ [10].

تقلل عقاقير الستاتين من تشكل ناقضة العظم عن طريق الموت المُبرمج، وقد أظهرت دراسة أجريت على البشر انخفاضاً في عدد حالات الكسور العظمية بعد العلاج بعقار الستاتين [11].

الستاتينات هي أدوية خافضة للشحوم وتُعطى على نحو روتيني في معالجة فرط شحوم الدم [12,13]. تبين للعلماء في آخر عقدين أن للستاتينات آليات أخرى قد تتفع في تجدد العظم

[14]. تزيد الستاتينات أليفة الشحم مثل السيفاستاتين من تكون العظم بتعزيز تمايز الخلايا

المتعلقة باللحمة المتوسطة إلى بانيات العظم ورفع تنظيم البروتين المُخلق للعظم -2 (BMP-

2) وتخفيض تنظيم الموت المُبرمج لبانيات العظم. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تخفض

الستاتينات من ارتشاف (امتصاص) العظم بتنشيط تمايز ناقضة العظم ونشاطها [15]، وبذلك

يُقترح أن الستاتينات مثل السيفاستاتين عقار ذو عمل مزدوج [13]. بالرغم من أن

السيفاستاتين ليس جيلاً جديداً من عائلة الستاتين، فهو الفرد الذي أُجري عليه أكبر عدد من

الأبحاث من عائلة الستاتين في حق بحوث العظم وخصوصاً على النماذج الحيوانية [16,17]. أقدمت دراسات عدة على تحليل دور الاستخدام الموضعي لعقار السيمفاستاتين على عملية إعادة توليد العظم، وقد أجريت معظم تلك الدراسات على حيوانات مثل جردان ويستز وأرانب نيوزيلندا البيضاء والفئران وغيرها [11, 18-20].

كانت نتائج جميع الاختبارات تقريباً إيجابية ليس فقط داخل الفم بل أيضاً في مناطق خارج الفم مثل التشوهات القحفية وكسور عظم الفخذ. كما تم إجراء بعض التجارب على البشر لمعالجة التشوهات حول السنية [21]، وأفات كيسية محيطة بالذروة [22]، وأسناخ الضواحك التي تم خلعها [23]، وهشاشة العظام لدى النساء [24]، وتم إجراء بعض الدراسات في المخبر لمعرفة آلية العمل بالضبط [10, 25, 26]. قارن وونغ ورباي تأثيرات كل من الـ BMP والسيمفاستاتين على الشفاء العظمي ووجدوا أن الدورة الزمنية للشفاء المُحفر من الستاتينات كانت مُشابه لتلك المُحفرة من الـ BMP [27].

الآثار الوقائية للسيمفاستاتين على بانيات العظم:

يقوم السيمفاستاتين المعتمد على الجرعة بحماية بانيات العظم من الاستماتة (الموت الخلوي المبرمج) من خلال سبيل إشارات $TGF\beta/Smad3$ حيث تنشط $TGF\beta$ النمط الثاني من المستقبلات ويؤدي ذلك إلى تنشيط المستقبلات من النمط الأول، وبذلك تنشط سفرة $TGF\beta$ كيناز النمط I الشبيه بالمستقبلات $Smad3$. تخفض $Smad3$ من استماتة بانيات العظم بتثبيط تحول بانيات العظم إلى خلايا عظمية ومن ثم استماتتها وزيادة تعبير $Smad3$ يزداد نشاط ALP وإنتاج القالب وتمعدن بانيات العظم [28]. كآلية أخرى، يعمل السيمفاستاتين على سبيل الميفالونات لتخفيض برنلة البروتينات الرابطة لـ GTP (منظمات أساسية لسبل إشارات معدلة بالمستقبلات)، والتي توقف الموت الخلوي المبرمج لبانيات العظم [29].

دور السيمفاستاتين في تمايز ناقضات (كاسرات) العظم ونشاطها:

ينخرط الأوستيوبروتيجرين OPG/منشط مستقبل العامل النووي كابا-b الربطة RANK/RANKL سبيل الإشارات في تثبيط تخلق ناقضات العظم المحرصة من قبل الستاتينات. تزيد السيمفاستاتين من تعبير mRNA OPG وتخفض من تعبير RANKL mRNA وتوقف تمايز ناقضات العظم المحرصة من قبل RANKL. إن تنشيط NF-kB مهم

في تشكيل ناقضات العظم ويُثبَط تمايز ناقضات العظم بواسطة OPG التي ترتبط بـ RANKL وبذلك تمنع تفاعلها مع RANK. يثبَط السيمفاساتين تنشيط NF- κ B المحرض من قبل RANKL في الخلايا الطليعة كاسرة العظم من خلال كبت فسفرة I κ B α (مُثبَط κ B) وتدرِك I κ B α ونشاط كيناز I κ B α وبالتالي يمنع تشكل ناقضات العظم [30].

لمستقبل الأستروجين (ER) دور أساسي في تثبيط تخلق ناقضات العظم من خلال آليات تعتمد على ER التي تؤثر على نظام OPG/RANKL/RANK، وتثبَط الأستروجينات تخلق ناقضات العظم بتخفيض RANKL وزيادة OPG. يُنظَم تعبير ER بالسستاتينات حيث تزيد السيمفاساتين استناداً إلى الجرعة من مستوى بروتين ER بتخفيض FFP وهو عبارة عن منشط انتساخي للـ ER، وأخيراً يعمل السيمفاساتين على سبيل الميفالونات لتخفيض برنلة البروتينات المرتبطة بـ GTP مما يفيد نشاط ناقضات العظم [29].

الحاملات (carriers):

يعتمد الاستخدام الناجح للسيمفاساتين لتعزيز تكون العظام في الأحياء (في الجسم الحي) على التركيز الموضعي وكان هناك جهود مستمرة للعثور على نظام تسليم (إيصال) ملائم [31]. هناك عدد من الفوائد للحامل الملائم وتتضمن تمركز وتثبيت الجزيء في موقع التطبيق وبالتالي الحد من جرعة التحميل وإعطاء قالب لارتشاح الخلايا المتعلقة باللحمة المتوسطة وركيزة لنمو الخلايا والتمايز. كما يمكن أن يساعد الحامل في تحديد شكل العظم الجديد الناتج وللحامل الأمثل نسبة تدرك لا تثبَط نمو العظام وتمنع تشكل النسيج الليفي أو التمحفظ الليفي للحامل. الإسفنج الجيلاتيني متوافق حيوياً وقابل للامتصاص حيوياً ويتكيف بسهولة مع شكل التشوهات بسبب شكله الشبيه بالإسفنج [32]. يسمح التطبيق الموضعي للسيمفاساتين من خلال حاملات مختلفة وتحديداً السقالات أن يكون العقار متاح حيوياً لفترة طويلة ويفرز تدريجياً من السقالة، وبهذه التقنية يمكن تخفيض الجرعة الإجمالية المطلوبة في الالتئام إلى حدٍ كبير [33].

2-هدف البحث: يهدف هذا البحث إلى دراسة تأثير التطبيق الموضعي للسيمفاساتين في تحسين الشفاء العظمي لكسور الفك السفلي بعد رد الكسر وتثبيتته باستخدام الصفائح والبراغي من خلال المراقبة الشعاعية لفترة أربع أشهر.

3-المواد والطرائق:

شملت عينة الدراسة 24 مريضاً ومريضة حيث أجريت هذه الدراسة في مشفى المواساة الجامعي جامعة دمشق - جراحة الفم والفكين، وهي دراسة سريرية مقارنة مضبوطة مُعشاة. تم توزيع المرضى عشوائياً إلى مجموعتين: مجموعة الدراسة والمجموعة الشاهدة، وتألفت كل مجموعة من 12 مريض: مجموعة الدراسة تم تطبيق السيمفاساتين موضعياً محمولاً على اسفنج جيلاتيني قابل للامتصاص على خط الكسر بعد رد الكسر ووضع الصفائح والبراغي لتثبيتته بينما في المجموعة الشاهدة تم وضع الإسفنج الجيلاتيني القابل للامتصاص فقط على خط الكسر أيضاً بعد رد الكسر وتثبيتته بالصفائح والبراغي. بعد إطلاع المرضى على هدف البحث بشكل مكتوب وشفهي تم أخذ الموافقة الخطية من المرضى المشاركين في البحث. شروط التضمين: (1) عمر المرضى بين 18-59 سنة وكلا الجنسين مشمول ضمن الدراسة، (2) مرضى لديهم كسور فك سفلي تتضمن كسر ارتفاق الذقن أو كسر نظير الارتفاق وتتطلب رد مفتوح وتثبيت داخلي، (3) المدة بين حدوث الكسر والتداخل الجراحي ألا تتجاوز الأسبوع.

شروط الاستبعاد: (1) مرضى لديهم أمراض جهازية قد تؤثر على الشفاء العظمي، (2) مرضى لديهم إنتان في خط الكسر أو كسر مَرَضِي أو كسر في فك أورد، (4) المرضى الذين يتناولون دواء السيمفاساتين جهازياً.

طريقة تحضير السيمفاساتين وفقاً لدراسة [34] Degala et al و Chauhan et al

[35]: تم طحن حبة دواء السيمفاساتين 10 ملغ وتوزيعها في سيروم ملحي 0,9% بعدها تم خلط هذا المحلول مع اسفنج جيلاتيني قابل للامتصاص حيث انه يعمل كحامل لمادة السيمفاساتين وتم اختيار عيار 10 ملغ من دواء السيمفاساتين بناءً على مراجعة الدراسات السابقة.

مراحل العمل الجراحي وتطبيق السيفاستاتين موضعياً:

بعد التخدير العام للمريض والتثبيت الأنفي الرغامي تم تطهير الحفرة الفموية والمنطقة الجذبية حول الفموية والجروح إذا ما وجدت لاعتبارها مدخلاً جراحياً ومن ثم غُطّي المريض بالشانات المعقمة مع ترك منطقة العمل الجراحي مكشوفة، وتم التثبيت بين الفكي بتكيب أقواس إيريك في الفك العلوي والسفلي. في حالات الشق داخل الفم تم إجراء التخدير الموضعي في الميزاب الدهليزي لتخفيف النزف الناتج عن المدخل الجراحي بعدها تم إجراء الشق الجراحي في الميزاب الدهليزي للفك السفلي بمستوى يبعد 5-10 ملم عن الملتقى اللثوي المخاطي حيث أن الشق امتد بالطول المناسب ليُكشف خط الكسر بالكامل ثم تأتي مرحلة تحضير حواف الكسر و رد الكسر وتثبيته بالصفائح الصغيرة 2 ملم والبراغي حيث تم وضع صفيحة علوية أسفل جذور الأسنان السفلية و صفيحة سفلية أسفل من سابقتها على طول الحافة السفلية للفك السفلي بعدها تم تطبيق السيفاستاتين المحمول على جيلتين قابل للامتصاص على خط الكسر ومن ثم تمت خياطة الشق الجراحي على طبقات حيث تمت خياطة الطبقة العضلية أولاً (العضلة الذقنية) ثم خياطة الطبقة المخاطية وتم وضع ضماد ضاغط وترك التثبيت بين الفكي لمدة أسبوع. في حال وجود جرح في منطقة الذقن ناتج عن الأذية تم اعتباره مدخلاً جراحياً (مدخل خارج فموي) للوصول لمنطقة الكسر حيث تم التسليخ على طبقات ليُكشف الكسر ومن ثم يُطبق السيفاستاتين بعد الرد بالصفائح والبراغي وبعد ذلك تمت الخياطة على طبقات (طبقة العضلة المبطة وتحت الجلد والجلد) وتمت إزالة الخيوط الجراحية بعد أسبوع من العمل الجراحي.

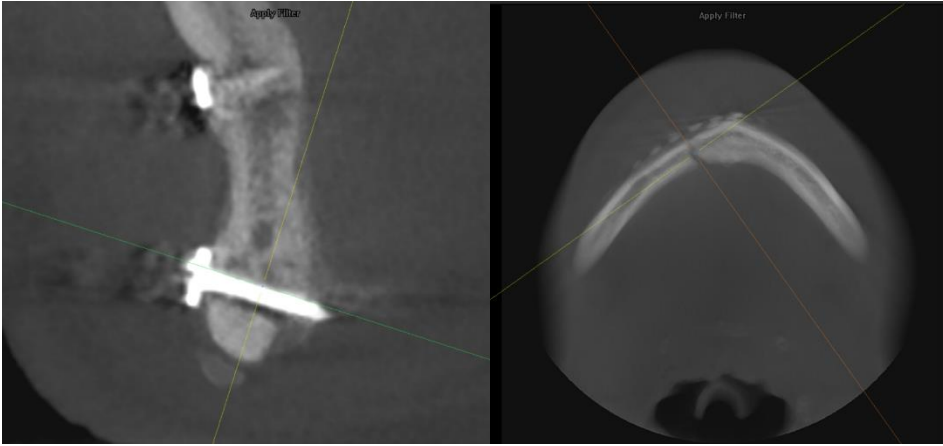
المتابعة الشعاعية للشفاء العظمي:

تم تقييم شفاء خط الكسر شعاعياً باستخدام المقطع التاجي في التصوير المقطعي المحوسب مخروطي الحزمة CBCT حيث تم إجراء ثلاث صور شعاعية حيث كانت الصور بعد أسبوع وبعد شهرين وبعد أربع أشهر وتم إجراء توحيد قياسي (standardization) للصور الشعاعية قبل البدء بدراستها وذلك لتفادي أية تغيرات قد تكون ناتجة عن تغير وضعية رأس المريض خلال التصوير وتم ذلك كما يلي:

في المستوى المحوري (Axial plane): تم تحديد سماكة المقطع بـ 10 ملم ثم تم توجيه

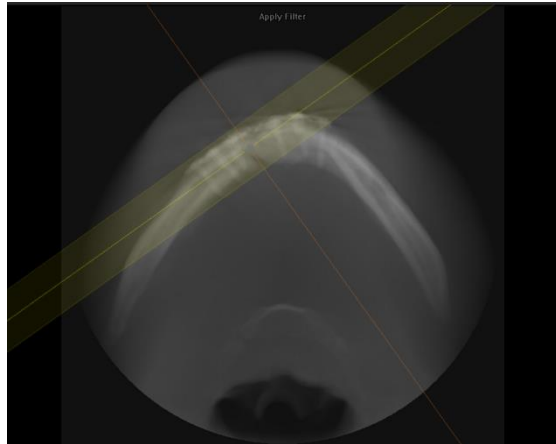
الصورة بحيث يمر المحور الشاقولي بشكل مواز تقريباً لخط الكسر وتم تثبيته عند كل مريض لمطابقته مع الصور التالية التي سوف تكون في أزمناة ذكرت سابقاً كما في الشكل (1).
في المستوى السهمي (sagittal plane): تم تحديد سماكة المقطع بـ 0.5 ملم ثم تم توجيه الصورة بحيث يمر المحور الأفقي موازياً لحافة أحد البراغي كما في الشكل (1).
وحددت سماكة المقطع التاجي بحيث تشمل كامل خط الكسر والعظم المجاور له كما في الشكل (2).

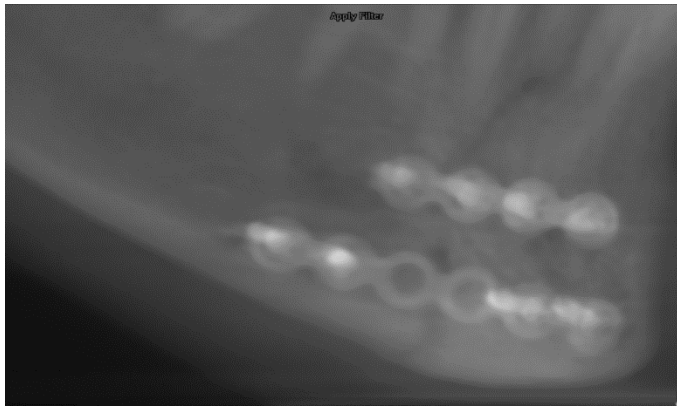
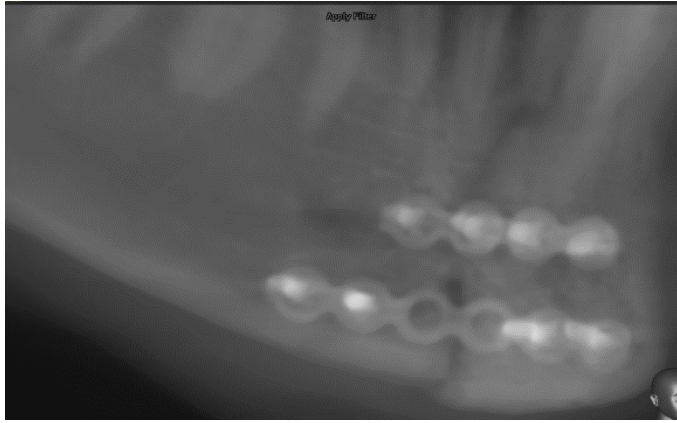
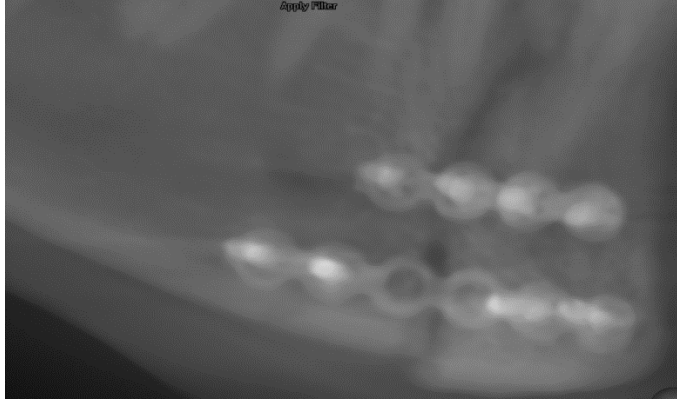
تم تقييم درجة شفاء الكسر اعتماداً على معيار كاواي وآخرون (kawai et al) [36] الدرجة من 1 إلى 4، ويشير 1- خط الكسر لم يتغير، 2- حدث امتصاص في خط الكسر، 3- تكون العظم في خط الكسر، 4- التحام الكسر (انجبار الكسر). كما في الشكل (3) و (4).



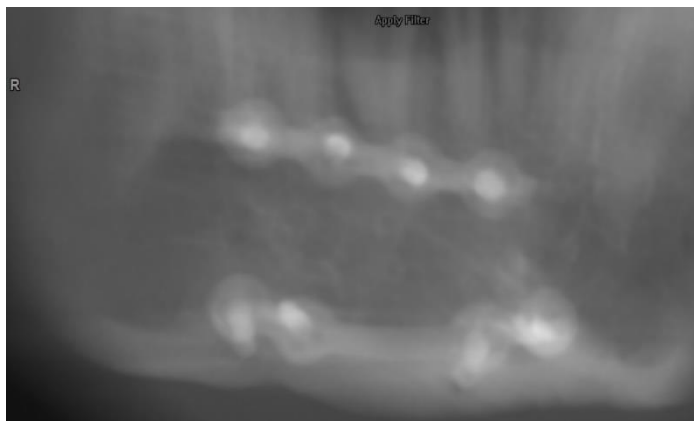
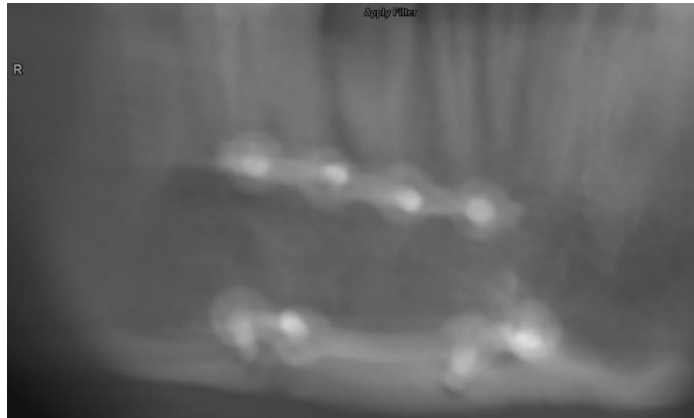
الشكل (1): يوضح توجيه المحاور على المقطع المحوري والسهمي.

الشكل (2): يوضح سماكة المقطع التاجي موضحة على المقطع المحوري وتُظهر شمول خط الكسر والعظم المجاور.





الشكل (3): يوضح تقييم درجة شفاء كسر نظير الارتفاق شعاعياً (بعد أسبوع وبعد شهرين وأربع أشهر من العمل الجراحي) حيث انه لم يتم تطبيق السيمفاستاتين في هذه الحالة.

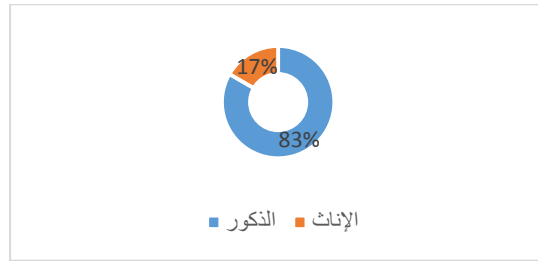


الشكل (4): يوضح تقييم درجة شفاء كسر نظير الارتفاق شعاعيا (بعد أسبوع وبعد شهرين وأربع أشهر من العمل الجراحي) حيث انه تم تطبيق السيمفاستاتين في هذه الحالة.

تم جمع البيانات وتسجيلها على برنامج Excel من شركة Microsoft. ومن ثم أُجريت الاختبارات الإحصائية باستخدام برنامج SPSS v.25 (IBM, USA) مع اعتماد مستوى الدلالة (0,05). تم استخدام اختبار Mann-Whitney U لدراسة الاختلاف في مشعر الشفاء العظمي بين مجموعتي الدراسة خلال كل من فترات المراقبة. كما استخدم اختبار Wilcoxon للرتب ذات الإشارة الجبرية لدراسة الاختلاف في درجات مشعر الشفاء العظمي بين فترتي المراقبة في كل من مجموعتي الدراسة.

4-النتائج:

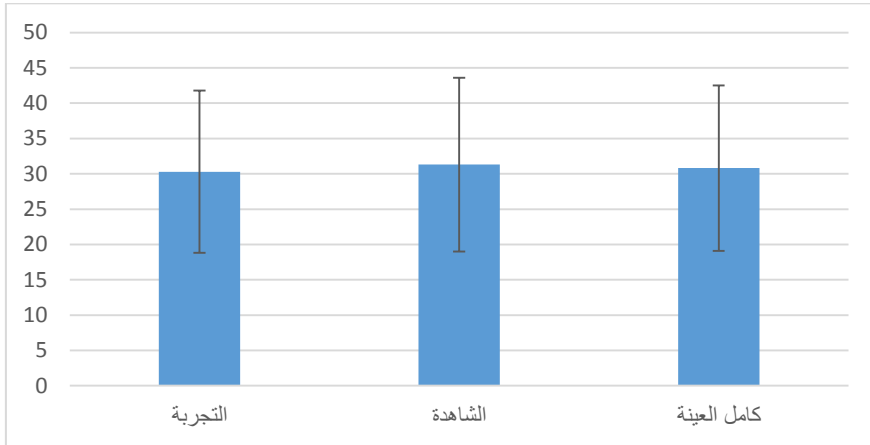
تألفت عينة البحث من 24 حالة كسر في الفك السفلي حيث تمت دراسة كسور ارتفاق الذقن ونظير الارتفاق فقط لـ 24 مريضاً (12 مريض لكل مجموعة) وكان توزع الذكور والإناث متساوٍ في كلا المجموعتين 10 ذكور و 2 إناث. وتراوحت أعمار المرضى في مجموعة التجربة بين 18 - 55 سنة بمتوسط حسابي 30.3 سنة، وفي المجموعة الشاهدة بين 18 - 54 سنة بمتوسط حسابي 31.3 سنة، وفي كامل العينة بين 18 - 55 سنة بمتوسط حسابي 30.8 سنة.



الشكل (5) نسبة الذكور والإناث في مرضى الدراسة.

المجموعة	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
التجربة	30.3	11.5	18	55
الشاهدة	31.3	12.3	18	54
كامل العينة	30.8	11.7	18	55

جدول (1) الإحصاء الوصفي لعمر مرضى البحث.



مخطط (1) المتوسطات الحسابية والانحرافات المعيارية لعمر مرضى البحث.

مُشعر درجة شفاء خط الكسر:

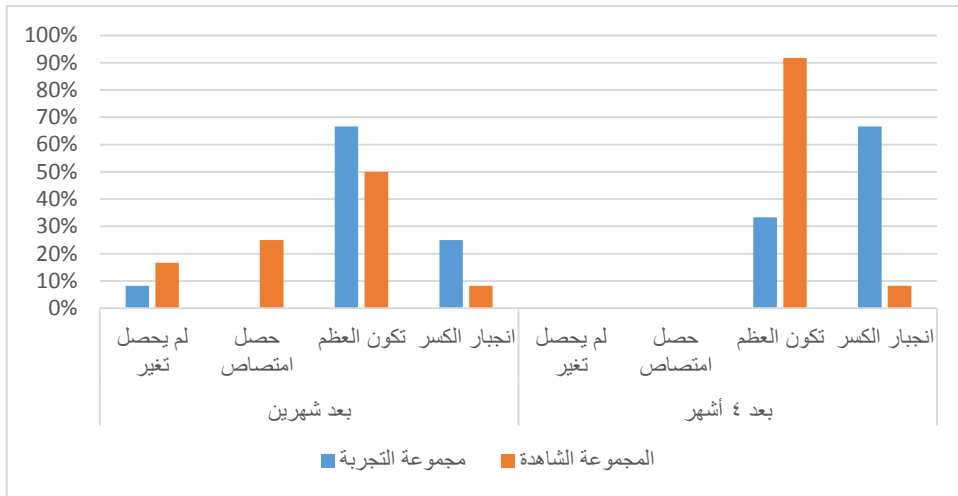
أظهرت النتائج أنه بعد شهرين من العمل الجراحي في مجموعة التجربة لم يحصل تغير في خط الكسر في 8.3% من الحالات وحصل تكون للعظم في 66.7% وانجبار (التحام) للكسر في 25%، وفي المجموعة الشاهدة لم يحصل تغير في خط الكسر في 16.7% من الحالات وحصل امتصاص في خط الكسر في 25% وتكون للعظم في 50% وانجبار للكسر في 8.3% دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائياً بين المجموعتين ($p = 0.114$).

وبعد 4 أشهر في مجموعة التجربة حصل تكون للعظم في 33.3% من الحالات وانجبار للكسر في 66.7% منها، وفي المجموعة الشاهدة حصل تكون للعظم في 91.7% وانجبار للكسر في 8.3%، وقد كانت درجات مُشعر الشفاء الشعاعي للعظم في مجموعة التجربة أكبر منها في المجموعة الشاهدة بفارق جوهري إحصائياً ($p = 0.014$).

كما كانت درجات مُشعر الشفاء بعد 4 أشهر من الجراحة أكبر بفارق جوهري إحصائياً منها بعد شهرين سواءً في مجموعة التجربة ($p = 0.020$) أو في المجموعة الشاهدة ($p = 0.038$).

p	المجموعة الشاهدة		مجموعة التجربة		مشعر الشفاء عند خط الكسر	الفترة الزمنية
	%	التكرار	%	التكرار		
0.114	16.7%	2	8.3%	1	لم يحصل تغير	بعد شهرين
	25%	3	0%	0	حصل امتصاص	
	50%	6	66.7%	8	تكون العظم	
	8.3%	1	25%	3	انجبار الكسر	
0.014	0%	0	0%	0	لم يحصل تغير	بعد 4 أشهر
	0%	0	0%	0	حصل امتصاص	
	91.7%	11	33.3%	4	تكون العظم	
	8.3%	1	66.7%	8	انجبار الكسر	
	0.038		0.020		p	

جدول (2) يبين التكرار والنسبة المئوية وقيمة مستوى الدلالة لمشعر درجات الشفاء الشعاعي



للعظم عند خط الكسر في مجموعتي الدراسة.

مخطط (2) يبين النسب المئوية لدرجات مشعر الشفاء الشعاعي للعظم في مجموعتي الدراسة بعد شهرين وبعد 4 أشهر من التداخل الجراحي.

5- المناقشة:

يحتوي التحريض العظمي (Bone induction) على مجموعة واسعة من التطبيقات السريرية، ومع ذلك لا تزال العديد من تقنيات تحريض العظم قيد البحث والنشاط ولها أوجه قصور خاصة بها. قام العديد من الباحثين في السنوات الأخيرة بالتحقق من فوائد استخدام الستاتين حيث إنه دواء يعمل على تشغيل الجينات لتحريض تكوين العظام ووجدوا أن هذا الدواء له تأثير مُمرض للتشكل العظمي وأنه مادة واعدة في الاستخدام الروتيني في مجال التطعيم العظمي في المنطقة القحفية الوجهية [37, 38, 39].

تم في هذا البحث اختبار فعالية السيمفاستاتين محمولاً بإسفنج جيلاتيني وتطبيقه مباشرةً على خط الكسر بعد رد الكسر وتثبيتته بالصفائح والبراغي حيث تم التقييم اعتماداً على درجة تعظم خط الكسر شعاعياً باستخدام معيار كاواي لمعرفة أثر السيمفاستاتين في الشفاء العظمي. أثبتت الدراسة الإحصائية أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في درجات مشعر الشفاء الشعاعي للعظم بعد أربع أشهر بين مجموعة الدراسة والمجموعة الشاهدة في عينة البحث بينما لا توجد فروق من الناحية الإحصائية بعد شهرين بين المجموعتين. وهذا يدل على أن التطبيق الموضعي للسيمفاستاتين محمولاً بحامل جيلاتيني قابل للامتصاص على خط الكسر قد حسن من الشفاء العظمي للكسر بشكل واضح وملحوظ مقارنة بشفاء الكسر في المجموعة الشاهدة التي تم تطبيق الحامل الجيلاتيني القابل للامتصاص فقط والتفسير لذلك تأكيد الدراسات السابقة التي أثبتت تحريض السيمفاستاتين لتحرير البروتين المخلق للعظم-2 وعامل النمو البطاني الوعائي.

وبالمقارنة مع الدراسات السابقة وجدنا ما يلي:

- توافقت النتائج مع دراسة (Degala et al.) [34] التي بينت أن التطبيق الموضعي

للسيمفاستاتين غير مكلف وطريقة بسيطة لتحريض وتسريع التجدد العظمي.

- كما اتفقت النتائج مع دراسة (Chauhan et al.) [35] والتي أظهرت أن التجدد العظمي

أسرع في مواقع التطبيق الموضعي للسيمفاستاتين باستخدام التصوير الشعاعي.

- كما توافقت نتائج هذا البحث مع دراسة (Mouhamed et al.) [22] والتي بينت أن كلا الفحص الرقمي الشعاعي والتحليل النسيجي أثبت أن إضافة السيمفاساتين إلى فوسفات ثلاثي الكالسيوم يحسن التكون العظمي.

- كما توافقت النتائج مع دراسة (Hassan et al.) [40] والتي أظهرت أن استخدام السيمفاساتين يسرع شفاء الطعوم العظمية والنضج ويحافظ على حجم الطعم العظمي إلى حدٍ كبير ويقلل من امتصاصه، وكما أنه يزيد من كثافة الطعم العظمي مقارنة بالعظم الأصلي أو الطعم العظمي الذاتي في إعادة قولبة الطعوم العظمية عند الإنسان بعد إعادة بناء الحافة السنخية.

- بينما اختلفت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة (Noronha Oliveira et al.) [41] والتي أظهرت أن الدراسة فشلت في ملاحظة التأثير المفيد للسيمفاساتين وقد يعود سبب الاختلاف لاستعمال حامل مختلف عن الدراسة الحالية ذو مسامية منخفضة مما أدى لانحلال بطيء للحامل مما أثر على الشفاء العظمي.

6-الاستنتاجات والتوصيات:

نستخلص ضمن حدود هذه الدراسة أن التطبيق الموضعي للسيمفاساتين ذو التركيز 10 مليجرام مع اسفنج جيلاتيني قابل للامتصاص كحامل للدواء قد ساهم في تحسين الشفاء العظمي لكسور الفك السفلي ونوصي باستخدام السيمفاساتين موضعياً عند المرضى المؤهين لتأخر الشفاء العظمي لسبب جهازي وعند مرضى كسور الفك الأدرد.

7-المراجع:

1. Devadiga A, Prasad K 2008 Epidemiology of maxillofacial fractures and concomitant injuries in a craniofacial unit: a retrospective study. **Internet J Epidemiol**.vol. 5:1-7.
2. Sojat AJ, Meisami T, Sándor GK, Clokie CM 2001 Epidemiology of Mandibular Fractures Treated at the Toronto General Hospital: A Review of 246 Cases. **Journal-Canadian Dental Association**.vol. 67:640-5.
3. Andersson L, Kahnberg K-E, Pogrel MA 2010 **Oral and maxillofacial surgery**. Chichester, West Sussex, U.K.: Wiley-Blackwell; p. 883.
4. Fonseca RJ 2013 **Oral and Maxillofacial Trauma**.vol. 4: Elsevier/ Saunders; p. 14-6.
5. Ferguson C, Alpern E, Miclau T, Helms JA 1999 Does adult fracture repair recapitulate embryonic skeletal formation? **Mechanisms of development**.vol. 87:57-66.
6. Gerstenfeld LC, Cullinane DM, Barnes GL, Graves DT, Einhorn TA 2003 Fracture healing as a post-natal developmental process: molecular, spatial, and temporal aspects of its regulation. **J Cell Biochem**.vol. 88:873-84.
7. Prakash S, Thakur A 2011 Platelet Concentrates Past, Present, and Future. **J Maxillofac Oral Surg**.vol. 10:45-9.
8. Rasubala L, Yoshikawa H, Nagata K, Iijima T, Ohishi M. Platelet-derived growth factor and bone morphogenetic protein in the healing of mandibular fractures in rats. **Br J Oral Maxillofac Surg**.vol. 20.8-41:173;03

9. Einhorn TA, Majeska RJ, Mohaideen A, Kagel EM, Bouxsein ML, Turek TJ, et al 2003 A single percutaneous injection of recombinant human bone morphogenetic protein-2 accelerates fracture repair. **J Bone Joint Surg Am**.vol. 85:1425-35.
10. Schachter M 2005 Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. **Fundam Clin Pharmacol**.vol. 19(1):117-25.
11. Ayukawa Y, Yasukawa E, Moriyama Y, Ogino Y, Wada H, Atsuta I, et al 2009 Local application of statin promotes bone repair through the suppression of osteoclasts and the enhancement of osteoblasts at bone-healing sites in rats. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**.vol. 107(3):336-42.
12. Moshiri A, Shahrezaee M, Shekarchi B, Oryan A, Azma K 2015 Three-Dimensional Porous Gelatin-Simvastatin Scaffolds Promoted Bone Defect Healing in Rabbits. **Calcif Tissue Int**.vol. 96(6):552-64.
13. Oryan A, Kamali A, Moshiri A 2015 Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. **J Control Release**.vol. 215:12-24.
14. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al 1999 Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. **Science**.vol. 286(5446):1946-9.
15. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N 2014 Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. **J Orthop Surg Res**.vol. 9(1):18.
16. Sousa DN, Santana WM, Ferreira VM, Duarte WR 2014 Behavioural and cognitive effects of simvastatin dose used in

- stimulation of bone regeneration in rats. **Acta Cir Bras**.vol. 29(3):151–7.
17. Yan Q, Xiao LQ, Tan L, Sun W, Wu T, Chen LW, et al 2015 Controlled release of simvastatin-loaded thermo-sensitive PLGA-PEG-PLGA hydrogel for bone tissue regeneration: in vitro and in vivo characteristics. **J Biomed Mater Res A**.vol. 103(11):3580–9.
18. Lima CE, Calixto JC, Anbinder AL 2011 Influence of the association between simvastatin and demineralized bovine bone matrix on bone repair in rats. **Braz Oral Res**.vol. 25(1):42–8.
19. Liu C, Wu Z, Sun Hc 2009 The effect of simvastatin on mRNA expression of transforming growth factor- β 1, bone morphogenetic protein- 2 and vascular endothelial growth factor in tooth extraction socket. **International journal of oral science**.vol. 1(2):90.
20. MARUO K, SATO D, MACHIDA T, KASUGAI S 2010 Effects of alpha-tricalcium phosphate containing simvastatin on alveolar ridge augmentation. **Journal of Oral Tissue Engineering**.vol. 7(3):143–52.
21. Stein D, Lee Y, Schmid MJ, Killpack B, Genrich MA, Narayana N, et al 2005 Local simvastatin effects on mandibular bone growth and inflammation. **J Periodontol**.vol. 76(11):1861–70.
22. Mouhamed A, Mouhamed AI, Sadek H 2009 Evaluation of the outcome of adding biological modifier (simvastatin) to bone grafting material. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**.vol. 38(5):455.
23. Saifi AM, Giraddi GB, Ahmed N 2017 Healing of extraction socket following local application of simvastatin: A split mouth prospective study. **J Oral Biol Craniofac Res**.vol. 7(2):106–12.

24. Zhang Y, Bradley AD, Wang D, Reinhardt RA 2014 Statins, bone metabolism and treatment of bone catabolic diseases. **Pharmacol Res**.vol. 88:53–61.
25. Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV 2011 Bone regeneration: current concepts and future directions. **BMC Med**.vol. 9:66.
26. Tai IC, Fu YC, Wang CK, Chang JK, Ho ML 2013 Local delivery of controlled–release simvastatin/PLGA/HAp microspheres enhances bone repair. **Int J Nanomedicine**.vol. 8:3895–904.
27. Wong RW, Rabie AB 2005 Early healing pattern of statin–induced osteogenesis. **Br J Oral Maxillofac Surg**.vol. 43(1):46–50.
28. Kaji H, Naito J, Inoue Y, Sowa H, Sugimoto T, Chihara K 2008 Statin suppresses apoptosis in osteoblastic cells: role of transforming growth factor–beta–Smad3 pathway. **Horm Metab Res**.vol. 40(11):746–51.
29. Edwards CJ, Spector TD 2002 Statins as modulators of bone formation. **Arthritis Res**.vol. 4(3):151–3.
30. Ahn KS, Sethi G, Chaturvedi MM, Aggarwal BB 2008 Simvastatin, 3–hydroxy–3–methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, suppresses osteoclastogenesis induced by receptor activator of nuclear factor–kappaB ligand through modulation of NF–kappaB pathway. **Int J Cancer**.vol. 123(8):1733–40.
31. Wu Z, Liu C, Zang G, Sun H 2008 The effect of simvastatin on remodelling of the alveolar bone following tooth extraction. **Int J Oral Maxillofac Surg**.vol. 37(2):170–6.

32. Ozec I, Kilic E, Gumus C, Goze F 2007 Effect of local simvastatin application on mandibular defects. **J Craniofac Surg**.vol. 18(3):546-50.
33. Moshiri A, Sharifi AM, Oryan A 2016 Role of Simvastatin on fracture healing and osteoporosis :a systematic review on in vivo investigations. **Clin Exp Pharmacol Physiol**.vol. 43(7):659-84.
34. Degala S, Bathija NA 2018 Evaluation of the Efficacy of Simvastatin in Bone Regeneration after Surgical Removal of Bilaterally Impacted Third Molars—A Split-Mouth Randomized Clinical Trial. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**.vol. 76(9):1847-58.
35. Chauhan AS, Maria A, Managutti A 2015 Efficacy of simvastatin in bone regeneration after surgical removal of mandibular third molars: A clinical pilot study. **Journal of maxillofacial and oral surgery**.vol. 14(3):578-85.
36. Kawai T, Murakami S, Hiranuma H, Sakuda M 1997 Radiographic changes during bone healing after mandibular fractures. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**.vol. 35(5):312-8.
37. Sonobe M ,Hattori K, Tomita N, Yoshikawa T, Aoki H, Takakura Y, et al 2005 Stimulatory effects of statins on bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Study of a new therapeutic agent for fracture. **Bio-medical materials and engineering**.vol. 15(4):261-7.
38. Wong RW, Rabie ABM 2005 Early healing pattern of statin-induced osteogenesis. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**.vol. 43(1):46-50.
39. Wong RW, Rabie ABM 2005 Histologic and ultrastructural study on statin graft in rabbit skulls. **Journal of oral and maxillofacial surgery**.vol. 63(10):1515-21.

40. Hassan S, Sadek H, Tantawi E 2011 Bone graft remodeling after ridge reconstruction with autogenous bone and statin.

International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.vol.

40(10):1047.

41. Oliveira MN, Rau LH, Marodin A, Corrêa M, Corrêa LR, Aragoes A, et al 2017 Ridge preservation after maxillary third molar extraction using 30% porosity PLGA/HA/ β -TCP scaffolds with and without simvastatin: a pilot randomized controlled clinical trial. **Implant dentistry**.vol. 2.40-832:(6)6