

مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 44 . العدد 12

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 : 2138071 31 963 ++

. 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
30-11	د. حسام خليل	تحليل بعض المتغيرات الهرمونية والسريية لدى نساء سوريات مصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات
58- 31	د. هيفاء العلي رحاب الحجة	تقييم جودة مضغوطات حمض الأسكوربيك الفوارة المسوقة محلياً ومراقبتها
78-59	خالد خسرف د. عدنان الدقة د. أديب الزين د. الدسوقي شتا	دراسة مقارنة بين فعالية المعالجة بالوخز بالإبر والطب التقليدي في التحكم بالمغص الاحتشاري عند الخيول
114-79	أ.د. كيندا لتيوس د. خالد التراس	دراسة مخبرية لتقييم فعالية تقنيات إرواء مختلفة EDDY Sonic – Needle) (Irrigation) في إزالة ماعات الكالسيوم من حفر الامتصاص الداخلي الصناعية
144-115	رزان القصاب أ.م.د. يمن الهلال د. أمين سويد	تقييم جودة مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم معدلة التحرر المسوقة محلياً

تحليلُ بعض المتغيّرات الهرمونيّة والسّريريّة لدى نساءٍ سُوريّاتٍ مصاباتٍ بمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات

د. حسام خليل

- دكتوراه في العلوم الصّيدليّة | اختصاص الكيمياء الحيويّة السّريريّة من جامعة دمشق
- عضو هيئة التدريس في كليّة الصّيدلة - جامعة الرّشيد الدوليّة الخاصّة للعلوم والتّكنولوجيا (RU)، دمشق، الجمهورية العربية السورية
- هاتف: 0962358808
- بريد إلكتروني: Hossam-Khalil@ru.edu.sy

Abstract الملخص

هدف البحث Research Objective

كان الهدف من بحثنا استقصاء القيمة التّشخيصيّة لهرمون anti-mullerian hormone (AMH) في متلازمة المبيض متعدّد الكيسات وتعيين القيمة الحديّة المثلى لاختبار مقايسة ذلك الهرمون لتشخيص تلك المتلازمة. إضافةً إلى تحليل بعض المتغيّرات السّريريّة والهرمونيّة لدى مريضاتٍ سُوريّاتٍ مصاباتٍ بمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات.

المواد والطرائق Materials and methods

شملت الدراسة 84 امرأة تراوحت أعمارهنّ بين 19 و42 عامًا كنّ قد راجعن مستشفى التّوليد وأمراض النساء الجامعيّ في دمشق خلال الفترة الممتدة بين عاميّ 2020 و2021.

ولقد تضمّنت مجموعة المريضات 60 امرأة مصابةً بمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات تراوحت أعمارهن بين 19 و 40 عامًا، في حين تضمّنت المجموعة الشاهدة 24 امرأةً غير مصابةً بمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات تراوحت أعمارهن بين 20 و 42 عامًا لم يخضعن لجراحة المبيض أو تحريض الإباضة خلال الأشهر الستة السابقة للدخول في الدراسة. وقد جرى تشخيص متلازمة المبيض متعدّد الكيسات باستخدام معايير Rotterdam. ولقد جرى تقييم المشاركات جميعهن سريريًا من قبل أطباء ذوي خبرة، كذلك فقد جرى الحصول على قصّة مرضيّة دقيقة لكلٍ منهن. ولقد جرى فحص المريضات من قبل أطباءٍ متخصصين للكشف عن وجود الشّعرانية وحب الشباب. وجرت معايرة كلٍّ من Anti-Müllerian Hormone (AMH) والهرمون الملوّتين Luteinizing hormone (LH) والهرمون المنبه للجريب Follicle stimulating hormone (FSH) والتستوستيرون الكلّي والهرمون المنبه للدّرق Thyroid stimulating hormone (TSH) والبرولاكتين لدى السّيّدات المشاركات جميعهن. وقد جرت المقاييسات جميعها على عيّناتٍ مأخوذةٍ خلال الفترة المبكرة من الطّور الجريبي للدّورة الشّهريّة. كما جرى تعيين نسبة LH/FSH لدى النّساء المشاركات في الدّراسة جميعهن.

النتائج Results

لقد وجد ارتفاع ملحوظ في التركيز المصلّي لهرمون AMH لدى النّساء المريضات مقارنةً مع النّساء في المجموعة الشاهدة، كذلك فقد كانت قيم LH المصلّيّة لدى النّساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات أعلى بشكلٍ ملحوظ من تلك لدى النّساء غير المصابات، في حين أنّه لم تختلف التراكيز المصلّيّة للهرمون المنبه للجريب FSH بشكلٍ ملحوظ لدى المجموعتين. كذلك فقد لوحظ ارتفاعٌ يعتدّ به في تركيز التستوستيرون الكلّي في المصل لدى النّساء المصابات بالـ PCOS مقارنةً مع النّساء غير المصابات بتلك المتلازمة ($P = 0.001$). لم توجد اختلافاتٌ يعتدّ بها في التراكيز المصلّيّة لكلٍ من الهرمون المنبه للدّرق وهرمون البرولاكتين بين المجموعتين المرضيّة والشاهدة. كانت نسبة LH/FSH أعلى بشكلٍ ملحوظ لدى مريضات PCOS مقارنةً مع النّساء في المجموعة الشاهدة وكان الفرق ذا دلالةٍ إحصائيّةٍ ($P = 0.0004$).

ولقد كان التركيز المصلّي لهرمون AMH أعلى بشكلٍ ملحوظٍ لدى النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات واللاتي عانين من اضطرابات الطمث بالمقارنة مع المصابات اللاتي لم يُعانين من تلك الاضطرابات.

الاستنتاج Conclusion

إنّ معايرة هرمون Anti-Müllerian Hormone (AMH) في المصل مع اعتماد قيمة 3.845 ng/ml كقيمةٍ حدّيّةٍ للاختبار تفيد في تشخيص متلازمة المبيض متعدّد الكيسات PCOs، حيث بلغت حساسيّة الكشف 94.7%، في حين وصلت نوعيّةه إلى 73.3%. كذلك فإنّه يمكن الاستفادة من معايرة AMH في المصل كمؤشّرٍ لمدى اختطار تطوّر اضطرابات الطمث لدى مريضات متلازمة المبيض متعدّد الكيسات. لقد جرى اختيار مجموعة المريضات في دراستنا من الشابات اللواتي قصدن المستشفى بهدف علاج ضعف الخصوبة. وإنّه من الممكن أن يكون ذلك قد أثر على نتائجنا. كما أن حجم العينة المدروسة كان صغيراً نسبياً، ويعود ذلك إلى محدوديّة الإمكانيات المتوفّرة. ولذلك فإنّه من الضروريّ إجراء دراساتٍ مستقبليةٍ لتقييم شريحةٍ أوسع من مريضات PCOs اللواتي لم يراجعن المستشفى.

الكلمات المفتاحيّة

متلازمة المبيض متعدّد الكيسات (PCOs)، الهرمون المنبّه للجريب (FSH)، الهرمون الملوّتين (LH)، Anti-Müllerian hormone (AMH)، مستشفى التّوليد وأمراض النّساء الجامعيّ، البرولاكتين.

Analysis of some hormonal and clinical variables in Syrian women with polycystic ovary syndrome (PCOs)

Abstract

Research Objective. The aim of our research was to investigate the diagnostic value of anti-mullerian hormone (AMH) in polycystic ovary syndrome and to determine the optimal cut-off value for the anti-mullerian hormone (AMH) assay for the diagnosis of this syndrome. In addition to analyzing some clinical and hormonal variables of Syrian patients with polycystic ovary syndrome.

Materials and Methods. 84 women aged 19-42 years referred to University Obstetrics and Gynecology Hospital in Damascus, Syria from 2020 to 2021 were enrolled in two groups. The case group consisted of 60 PCOs women aged 19-40 years while the control group included 24 non-diseased women aged 20-42 years with no history of ovarian surgery or induction of ovulation during the six months prior to entry into the study. PCOs was diagnosed by using the Rotterdam criteria. All of the participants were clinically assessed by experienced physicians and provided a detailed medical history. Specialized physicians examined patients for the presence of hirsutism and acne. Serum concentrations of Anti-Müllerian Hormone (AMH), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), total testosterone, thyroid-stimulating hormone (TSH) and prolactin were measured in all participants in the early portion of follicular phase of menstrual cycle. LH/FSH ratio was also determined for all women participating in the study.

Results. A significant increase in the serum concentration of Anti-Müllerian hormone (AMH) was found in the patient group compared to the control group. Serum LH was significantly higher in women with PCOs compared to the non-diseased women. No significant differences were found in the serum concentrations of FSH in the case (PCOs patients) group and the control group. A significant increase in serum total testosterone concentration was also observed in women with PCOs compared to unaffected women

($P=0.001$). Differences in the serum concentrations of prolactin and thyroid stimulating hormone (TSH) in the two groups were not statistically significant. LH/FSH ratio was significantly higher in PCOs patients compared to women in the control group and the difference was statistically significant ($P=0.0004$). Serum AMH was significantly higher in PCOs patients who had menstrual disturbances compared to those without such disturbances. **Conclusion.** AMH with cut off level of 3.845 ng/ml with a sensitivity of 94.7% and a specificity of 73.3% could be useful for the diagnosis of PCOs. Serum AMH could also serve as a useful biomarker to indicate the risk of menstrual disturbance due to PCOs. The group of patients in our study was selected from young women who attended the hospital for the treatment of infertility. It is possible that this may have affected our results. Also, the size of the studied sample was relatively small, due to the limited capabilities available. Therefore, it is necessary to conduct future studies to evaluate a broader population of PCOs patients who did not attend the hospital.

Key words

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOs), Anti-Müllerian hormone (AMH), Follicle stimulating hormone (FSH), Luteinizing hormone (LH), University Obstetrics and Gynecology Hospital, Prolactin.

مقدمة Introduction

إن متلازمة المبيض متعدد الكيسات هي أحد أكثر أمراض الغدد الصماء شيوعاً عند النساء في سن الإنجاب وسبباً رئيسياً للعقم اللاإباضي، وتصيب هذه المتلازمة 21% من النساء في سن الإنجاب [1]. تتميز متلازمة المبيض متعدد الكيسات بمجموعة من العلامات والأعراض التي تتضمن فرط الأندروجينية واضطراب الإباضة والمبيض متعدد الكيسات (PCOs) الذي يظهر لدى تصوير البطن بالأموح فائقة الصوت والشذوذات الاستقلابية [2]. ويمكن أن تظهر السمات التشخيصية لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات على أحد المبيضين (مبيض متعدد الكيسات أحادي الجانب) أو كليهما، وتتضمن تلك السمات زيادة عدد الجريبات لكل مبيض (عادةً $20 \leq$) وتتشابه الجريبات بشكل عام في الحجم ويبلغ قطرها 2-9 mm. كذلك تتضمن السمات التورع المحيطي للجريبات، والذي يمكن أن يعطي مظهر "سلسلة من اللؤلؤ". ومن السمات المميزة لمتلازمة أيضاً تضخم المبيض في الخلفية (حيث يزيد الحجم عن 10 مل)، إضافة إلى سطوع اللحمة المركزية. وإنه يكفي أن يظهر أحد المبيضين فقط تلك المعايير لتحديد الإصابة بالمتلازمة [3]. وإن تشخيص متلازمة المبيض متعدد الكيسات تعترضه تحديات تتضمن تغير أنماطه الظاهرية وتعقيدها [4]. ولقد جرى اقتراح معايير مختلفة لتشخيص المرض، وذلك على الرغم من وجود معيارين أكثر قبولاً. وقد جرى اقتراح المعيار الأول من قبل المعهد الوطني لصحة الطفل ومؤتمر التنمية البشرية لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات في عام 1990، حيث يعد وجود فرط الأندروجينية وفرط أندروجين الدم وقلة الإباضة، مع استبعاد أي اضطراب آخر، تشخيصياً لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات [5]. في حين أنه جرى اقتراح المعيار الثاني من قبل مجلس Rotterdam في عام 2003، ويعد وجود أي من الأعراض الثلاثة المذكورة أعلاه، مع استبعاد اعتلالات الغدد الصماء الأخرى، تشخيصياً لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات وفقاً لهذا المعيار [5]. وإنه يجري تشخيص حوالي 10% من النساء على مستوى العالم بمرض متلازمة المبيض متعدد الكيسات PCOs كل عام وفقاً لمعايير المعاهد الوطنية للصحة National Institutes of Health

(NIH)، في حين أن تلك النسبة ترتفع بشكل ملحوظ لدى اتباع معايير Rotterdam [5].

ولقد كان الهدف من معايير Rotterdam أن تعكس التغيرات السريري الكبير لمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات [6]. ولقد اقترحت جمعية Androgen Excess and PCOS مؤخراً مجموعة من المعايير التي يجري فيها تشخيص متلازمة المبيض متعدّد الكيسات على أنها وجود مشترك لفرط الأندروجينية (الشعرانية و/أو زيادة الأندروجين) واضطراب في المبيض (قلة الإباضة و/أو مورفولوجيا المبيض متعدّد الكيسات PCOs لدى تصوير البطن بالأشعة الصوتية) [7]. وإنّ المعياران السابقان يحدّدان ما لا يقل عن 3 أنماط ظاهرية سريرية متميزة لمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات. حيث تظهر مريضات النمط الأول، الذي يدعى Frank PCOs، قلة طمث و فرط أندروجينية ومورفولوجيا مبيض متعدّد الكيسات، وتظهر مريضات النمط الثاني، الذي يعرف بـ Ovulatory PCOs، قلة طمث ومورفولوجيا مبيض متعدّد الكيسات ودورات طمثية منتظمة، في حين تظهر مريضات النمط الثالث، الذي يدعى Non-PCO PCOs، قلة طمث و فرط أندروجينية ومبايض طبيعية [8]. تحدد معايير Rotterdam أيضاً نمطاً ظاهرياً رابعاً هو النمط الخفيف [8] أو متلازمة المبيض متعدّد الكيسات سوي الأندروجينية [9] الذي يتميز بقلة الطمث ومورفولوجيا مبيض متعدّد الكيسات مع أندروجينية طبيعية. وإنه لا يزال غير مؤكّد إذا كانت هذه الأنماط الظاهرية الأربعة تمثل أشكالاً متنوّعة للحالة نفسها [6, 7, 10]. ولقد اعتمدت معظم الدراسات التي أجريت بهدف استقصاء طريقة تطوّر متلازمة المبيض متعدّد الكيسات واختطاراتها طويلة الأمد على الصّحة على معايير المعاهد الوطنية للصّحة. يعدّ Anti-Müllerian hormone (AMH) أحد أفراد عائلة عوامل النمو المحوّلة بيتا، ويجري إنتاجه من الخلايا الحبيبية للجريبات الغارّة المبيضية النامية [11, 12, 13]. يعدّ هرمون AMH وإسماً شديد الحساسية لاحتياطيّ المبيض [13]. حيث يرتبط تركيز الهرمون في المصل مع العدد الكلي للجريبات الغارّة في كلا المبيضين، ولذلك فقد جرى اقتراحه كواسم حيويّ لتشخيص متلازمة المبيض متعدّد الكيسات [12, 14]. حيث أظهرت دراسات سابقة أن

النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات لديهن تراكيز مصلية أعلى من هرمون AMH مقارنةً مع النساء غير المصابات. كما اقترح الباحثون أن هرمون AMH هو مساهم رئيسي في إمرضية متلازمة المبيض متعدد الكيسات.

حيث يلعب AMH دوراً مثبطاً لتطور الجريبات ويسهم في توقفها. كما يقوم AMH بتنشيط إنتاج إنزيم Aromatase المحرّض بالهرمون المنبه للجريب، ممّا قد يسهم في حدوث فرط الأندروجينية لدى مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات وتعزيز مقاومة الأنسولين لديهن [13]. يعدّ التشخيص المبكر لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات أمراً مهماً لدور هذا الاعتلال الصّماوي المثبت في العديد من المضاعفات طويلة الأمد مثل فرط الأنسولينية والداء السّكري وأمراض القلب والأوعية الدموية والمتلازمة الاستقلابية [15, 16].

هدف البحث Research Objective

كان الهدف من بحثنا استقصاء القيمة التشخيصية لهرمون anti-mullerian hormone (AMH) في متلازمة المبيض متعدد الكيسات وتعيين القيمة الحدية المثلى لاختبار مقايسة ذلك الهرمون لتشخيص تلك المتلازمة. إضافةً إلى تحليل بعض المتغيرات السريية والهرمونية لدى مريضات سوريات مصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات.

المواد والطرائق Materials and Methods

شملت الدراسة 84 امرأة تراوحت أعمارهنّ بين 19 و 42 عاماً كنّ قد راجعن مستشفى التّوليد وأمراض النساء الجامعي في دمشق في الفترة الممتدة بين عامي 2020 و 2021. ولقد جرى الحصول على موافقة خطية مستنيرة من النساء المشاركات جميعهن قبل المشاركة في الدراسة. واشتملت مجموعة الدراسة على مجموعة المريعات المؤلفة

من 60 امرأة مصابةً بمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات تراوحت أعمارهن بين 19-40 سنة والمجموعة الشاهدة المؤلفة من 24 امرأة طبيعياً تراوحت أعمارهن بين 20 و 42 عامًا لم يكن لديهن قصة جراحة مبيضٍ أو تحريضٍ للإباضة خلال الأشهر الستة السابقة للحصول على العينات.

ولقد جرى تشخيص متلازمة المبيض متعدّد الكيسات باستخدام معايير Rotterdam، عبر استقصاء وجود اثنين من المعايير الثلاثة التالية: مورفولوجيا PCOs في تصوير البطن بالأموح فائقة الصوت وفرط الأندروجينية السريري أو الكيميائي الحيوي (الشعرانية أو تركيز تستوستيرون $< 2.5 \text{ nmol/L}$ مع تركيز تستوستيرون حر $\leq 0.6 \text{ nmol/L}$) قلّة الطمث (يُعرف بوجود فواصل بين الدورات الشهرية تزيد عن 35 يومًا). ولقد كانت نتائج اختبارات وظائف الغدتين الدرقية والنخامية طبيعية لدى النساء المشاركات جميعهن، كما لم تستخدم أيّ منهن مانعات حملٍ فمويّة في الشهرين السابقين للحصول على العينات. ولقد جرى تقييم المشاركات سريريًا والحصول على تاريخ طبيّ مفصل لهن، لاسيما في ما يتعلّق بعدد الدورات الشهرية في السنة ومدّة الدورة الشهرية واستخدام مانعات الحمل الهرمونية والحالات الطبية والأدوية وطول فترة العقم، كذلك فقد جرى استقصاء وجود الشعرانية وحبّ الشباب من قبل أطباء اختصاصيين ذوي خبرة. ولقد لوحظت اضطرابات الطمث لدى 60\42 من مريضات متلازمة المبيض متعدّد الكيسات، ولذلك فقد جرى تقسيمهن إلى مجموعتين على أساس وجود دورةٍ شهريةٍ غير طبيعية. وتضمّنت المجموعة الأولى 42 مريضةً يعانين من اضطرابات الطمث، في حين تضمّنت المجموعة الثانية 18 مريضةً لم تكن لديهن تلك الاضطرابات. وجرى جمع عينةٍ من 5 mL من الدم الوريدي في أنبوبٍ يحتوي على EDTA كمضادٍ لتخثر الدم من المشاركات في الدراسة جميعهن. وجرى مقايسة AMH (ng/mL) والهرمون الملوتن LH (IU/L) والهرمون المنبه للجريب FSH (IU/L) والتستوستيرون (ng/dL) والبرولاكتين (ng/dL) والهرمون المنبه للدرق TSH (mIU/L) باستخدام عتائد Elisa من شركة HUMAN Diagnostics الألمانية وجرى قراءة الامتصاصات الضوئية وحساب التراكيز الموافقة

باستخدام قارئ الأطباق المروية HumaReader HS من شركة HUMAN Diagnostics الألمانية. ولقد جرت المقاييسات آفة الذكر لدى المشاركات جميعهن وذلك خلال الفترة نفسها من الطور الجريي المبكر للدورة الطمئية. كما جرى تعيين نسبة LH/FSH لدى النساء المشاركات في الدراسة جميعهن. ولقد جرى تحليل النتائج إحصائياً باستخدام IBM SPSS Statistics version 18.0.

ولقد جرى استخدام Q-Q Plots لمعرفة نوع التوزيع لكلٍ من المتغيرات المدروسة. ولقد توزعت المتغيرات المدروسة جميعها بشكلٍ طبيعي. وجرى التعبير عن النتائج على شكل (المتوسط \pm الانحراف المعياري). ولقد جرى تحليل النتائج باستخدام اختبار Student's t. وَاُعْتِمِدَت قيمة ($P < 0.05$) كقيمةٍ يعنّدُ بها إحصائياً.

النتائج Results

شوهدت الشعراية لدى مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات جميعهن، في حين أنّ 8/24 من النساء غير المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات قد عانين من الشعراية. ولقد شوهدت اضطرابات الطمّث لدى 42/60 من مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات، كذلك فقد شوهدت لدى 4/24 من النساء في المجموعة الشاهدة. وشوهدت مورفولوجيا PCOS لدى مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات جميعهن، في حين أنه لم يكن لدى أيّ من النساء في المجموعة الشاهدة مورفولوجيا مبيضٍ متعدّد الكيسات PCOS. ولقد وجد ارتفاع ملحوظ في التركيز المصلي لهرمون (AMH) لدى مجموعة المريضات مقارنةً مع المجموعة الشاهدة وهذا الفرق يعنّدُ به إحصائياً ($P < 0.0001$). كان تركيز LH في المصل أعلى بشكلٍ ملحوظ لدى مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات مقارنةً مع النساء في المجموعة الشاهدة وهذا الفرق يعنّدُ به إحصائياً ($P < 0.0001$). كذلك فقد لوحظ ارتفاع في تركيز التستوستيرون الكلي في المصل لدى النساء المصابات بالـ PCOS مقارنةً مع النساء في المجموعة الشاهدة وهذا الفرق يعنّدُ به إحصائياً ($P = 0.001$). لم توجد اختلافات ذات دلالة إحصائية في تراكيز الهرمون المنبّه للجريب (FSH) في المصل لدى المجموعتين المرضية والشاهدة. كذلك

فإنه لم تكن الاختلافات في تراكيز البرولاكتين وكذلك الهرمون المنبه للدرق في المصل بين المجموعتين ذات دلالة إحصائية. كانت نسبة LH/FSH أعلى بشكل ملحوظ لدى مريضات PCOs مقارنةً مع النساء في المجموعة الشاهدة وكان الفرق ذا دلالة إحصائية (P=0.0004) (الجدول 1).

الجدول 1: نتائج المتغيرات المدروسة لدى كلٍّ من مجموعة مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات PCOs والمجموعة الشاهدة.

Parameters	PCOs patients (N=60) mean±SD [Min-Max]	control group (N=24) mean±SD [Min-Max]	Reference interval	P-value *
Age (years)	29.3±7.4 [19-40]	30.2±6.9 [20-42]		
AMH (ng/mL)	5.24±0.77 [3.03-6.01]	3.38±0.94 [2.33-4.32]	1.5-4.0	<u><0.0001</u>
FSH (IU/L)	4.75±1.26 [3.49-13.9]	4.05±1.2 [1.4-8.6]	3-10	0.072
LH (IU/L)	13.16±3.84 [5.45-16.1]	7.5±2.6 [2.28-11.6]	2-8	<u><0.0001</u>
Testosterone (ng/dL)	57.7± 11.04 [44.3-90.45]	40.6±10.63 [28.8-70.05]	6.0-86	<u>0.001</u>
Prolactin (ng/mL)	16.5±5.3 [10.4-27.9]	15.36±5.7 [10-23.6]	2-29	0.42
TSH (mIU/L)	1.9±0.7 [1.16-3.49]	1.68±0.9 [1.17-2.95]	0.4-4.0	0.29

LH/FSH	2.81±0.53 [1.95–3.97]	1.42±0.78 [0.43–2.59]	1	<u>0.0004</u>
--------	--------------------------	--------------------------	---	---------------

* Student's *t* test

AMH: Anti Müllerian Hormone

FSH: Follicle stimulating hormone

LH: Luteinizing hormone

TSH: Thyroid–stimulating hormone

Min: Minimum value

Max: Maximum value

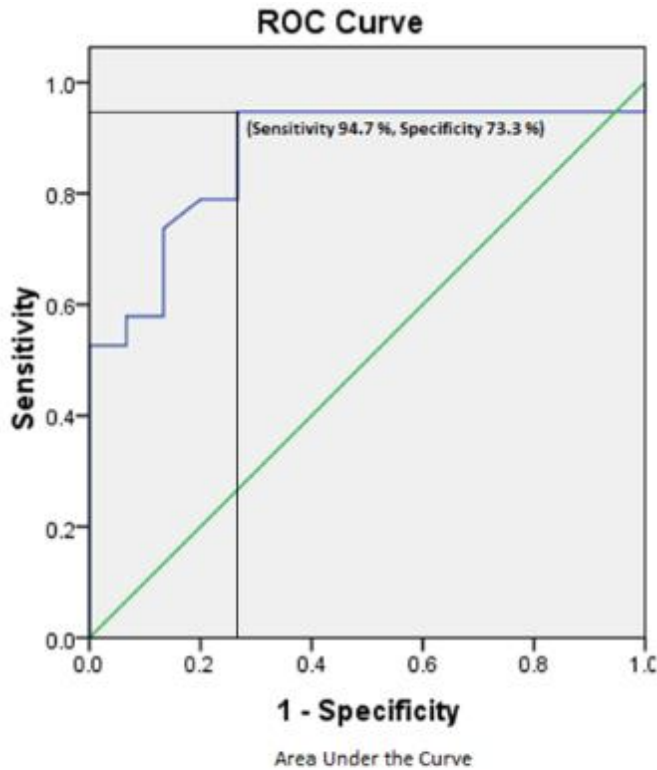
ولقد كانت قيم هرمون AMH في المصل أعلى بشكل ملحوظ لدى مريضات متلازمة المبيض متعد الكيسات اللواتي يعانين من اضطرابات الدورة الشهرية مقارنة مع المريضات اللواتي كانت الذين لديهن دورة طمئيّة طبيعيّة، ولقد كان الفرق معتدّاً به إحصائياً ($P=0.02$) (الجدول 2).

الجدول 2: مقارنة تركيز هرمون AMH في مصل الدم لدى مريضات متلازمة المبيض متعد الكيسات اللواتي يعانين من اضطرابات الدورة الشهرية والمريضات اللاتي لا يعانين من أي اضطرابات في الدورة الشهرية.

Parameter	PCOs patients with menstrual disturbances (N=42)	PCOs patients without menstrual disturbance (N=18)	P–value *
AMH (ng/mL)	6.34±1.67	4.95±0.98	<u>0.02</u>

وجرى رسم منحنى ROC لتعيين قيمة AMH الحديثة المثلى للاختبار التشخيصي لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات (الشكل 1). وإنه يجب أن تتوافق نقطة تقاطع منحنى ROC (الخط الأزرق) والخط الأخضر مع القيمة التي تتساوى عندها الحساسية والنوعية نظرياً.

وإنه لا توجد مثل هذه القيمة في مجموعة البيانات لدينا وأقرب قيمة هي حيث الحساسية والنوعية % 94.7 و % 73.3 على التوالي. تتوافق هذه القيمة مع تركيز AMH مصلي يعادل 3.845 ng/mL .



Area	Asymptotic 95% Confidence Interval	
	Lower Bound	Upper Bound
.795	.707	.883

الشكل 1: منحى ROC لهرمون AMH (الخط الأزرق) مع الخط المرجعي (الخط الأخضر).

المناقشة Discussion

لقد وُجِدَتْ اختلافاتٌ يعتدُّ بها في وجود الشّعراية واضطرابات الطمث ومورفولوجيا المبيض متعدد الكيسات PCOS بين مريضات PCOS والنساء غير المصابات بتلك المتلازمة في دراستنا. ولقد توافقت نتائجنا في ذلك مع العديد من الدراسات مثل دراسة Zadehmodarres وزملائه عام 2015 [13] ودراسة Clark وزملائه [17]. لم تكن الاختلافات في تركيز كلٍّ من البرولاكتين والهرمون المنبّه للدرق الدرقية (TSH) والهرمون المنبه للجريب (FSH) في مصل الدم بين مريضات متلازمة المبيض متعدد الكيسات والنساء غير المصابات المشاركات في دراستنا ذات دلالة إحصائية. كانت تراكيز LH المصلية أعلى بشكلٍ ملحوظ لدى مريضات PCOS مقارنةً مع المجموعة الشاهدة. في حين أنّ Zadehmodarres وزملاءه [13] لم يجدوا اختلافاتٍ يعتدُّ بها في التراكيز المصلية للهرمون الملوتن LH بين المجموعتين المرضية والشاهدة. كما أظهرت دراستهم اختلافاً ملحوظاً في تركيز الهرمون المنبه للجريب FSH في المصل بين المجموعتين. كانت نسبة LH/FSH أعلى بشكلٍ يعتدُّ به لدى مريضات PCOS مقارنةً مع النساء في المجموعة الشاهدة في دراستنا. وقد انسجم ذلك مع الأدبيات الطبية التي أشارت إلى أنّ ارتفاع نسبة LH/FSH هو أحد المميّزات الرئيسية للفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات (Morshed وزملاؤه عام 2021) [18]. في حين أنّ دراساتٍ سابقةً مثل دراسة Cho وزملائه عام 2006 قد أكّدت أنّ قياس نسبة LH/FSH محدود الاستخدام في تشخيص متلازمة المبيض متعدد الكيسات [19]. ولوحظ ارتفاعٌ يعتدُّ به في تركيز التستوستيرون الكلّي لدى النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات PCOS المسجّلات في دراستنا مقارنةً مع النساء غير المصابات. في حين أنّه،

وبشكلٍ يخالف نتائجنا، لم تظهر دراسة Zadehmodarres وزملائه [13] اختلافات ذات دلالة إحصائية في تركيز التستوستيرون الكلي بين المجموعتين المرضية والشاهدة. وإنه من الممكن أن تكون حقيقة أن معظم مريضات PCOs في دراستنا قد جرى تشخيص إصابتهن بتلك المتلازمة اعتماداً على وجود فرط الأندروجينية الواضح قد أثرت على نتائجنا.

ولقد أظهرت نتائجنا أن تركيز هرمون AMH لدى مريضات ملازمة المبيض متعدّد الكيسات كان أعلى بشكلٍ ملحوظ مقارنة مع النساء غير المصابات. ولقد وجد Abbara وزملاؤه [20] أن تركيز هرمون AMH كانت أعلى لدى النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات المترافقة مع مورفولوجيا مبيضٍ متعدّد الكيسات واضحة مقارنة مع النساء غير المصابات بالمتلازمة. كذلك فقد وجد Zadehmodarres وزملاؤه [13] أن ارتفاع تركيز AMH المصلي قد ارتبط بشكلٍ يعتدّ به مع تشخيص متلازمة المبيض متعدّد الكيسات. واقترحت نتائجنا تركيز AMH في الدم يبلغ 3.845 ng/mL كقيمةٍ حدّية تشخيصية لمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات مع حساسية 94.7% ونوعية 73.3% . ولقد أجريت العديد من الدراسات لتقييم الفائدة من استخدام AMH في تشخيص متلازمة المبيض متعدّد الكيسات. وجرى اقتراح قيم AMH مساوية لـ 7.7 ng/mL [7] من قبل بعض الدراسات، في حين جرى اقتراح قيم AMH مساوية لـ 3.2 ng/mL من قبل دراساتٍ أخرى [21] كقيمٍ حدّية تشخيصية لمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات. وإنّ هنالك حاجة للحصول على كمّ أكبر من البيانات باستخدام طرق مقايسة أمثل لهرمون AMH لدراسة ارتباط تلك القيم مع السّمات السريرية لمتلازمة المبيض متعدّد الكيسات بشكلٍ أفضل ولتعيين المجالات المرجعية لتركيز AMH المصلي حسب العمر. كذلك فإنّ هنالك حاجة لإجراء دراساتٍ أكبر على مريضات متلازمة المبيض متعدّد الكيسات من مجموعاتٍ رقيقةٍ مختلفة لتحديد التركيز الحدّي التشخيصي الصحيح لهرمون AMH. وأظهرت نتائجنا أنّ تركيز AMH في المصل كان أعلى بشكلٍ ملحوظ لدى مريضات PCOs اللاتي عانين من اضطراب الطمث مقارنةً بالمريضات اللاتي لم يعانين من ذلك الاضطراب، ولقد توافقت نتائجنا مع Butt وزملائه [22] الذين وجدوا أن النساء اللاتي

يعانين من اضطرابات الطمث يمتلكن مستويات أعلى من هرمون AMH مقارنة مع النساء اللاتي يمتلكن دورة طمثية طبيعية.

الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and Recommendations

يمكن الاستفادة من معايرة هرمون AMH في المصل كاختبار تشخيصي لمتلازمة المبيض متعد الكيسات باستخدام تركيز حدي يعادل 3.845 ng/mL يعطي حساسية تعادل 94.7% ونوعية تعادل 73.3%. كذلك فإنه يمكن أن يكون هرمون AMH أيضاً مؤشراً حيويًا مفيداً لاختطار حدوث اضطرابات الطمث المرتبطة بمتلازمة المبيض متعد الكيسات. لقد جرى اختيار مجموعة المريضات في دراستنا من الشابات اللواتي قصدن المستشفى بهدف علاج ضعف الخصوبة. وإنه من الممكن أن يكون ذلك قد أثر على نتائجنا. كما أن حجم العينة المدروسة كان صغيراً نسبياً، ويعود ذلك إلى محدودية الإمكانيات المتوفرة. ولذلك فإنه من الضروري إجراء دراسات مستقبلية لتقييم شريحة أوسع من مريضات PCOs اللواتي لم يراجعن المستشفى.

المراجع

1. TEEDE HJ, MISSO ML, COSTELLO MF, DOKRAS A, LAVEN J, MORAN L, et al., 2018, Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome **Fertil Steril**, Vol. 110(3), 364 – 79.
2. BELLVER J, RODRIGUEZ-TABERNERO L, ROBLES A, MUNOZ E, MARTINEZ F, LANDERAS J, et al., 2018, Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life **J Assist Reprod Genet**, Vol. 35(1), 25 – 39.
3. BARBER T, ALVEY C, GREENSLADE T et al., 2010, Patterns of Ovarian Morphology in Polycystic Ovary Syndrome: A Study Utilizing Magnetic Resonance Imaging **Eur Radiol**, Vol. 20(5),

1207-13.

4. RUTKOWSKA AZ, DIAMANTI-KANDARAKIS E, 2016, Polycystic ovary syndrome and environmental toxins **Fertil Steril** Vol. 106(4), 948 – 58.
5. BROEKMANS FJ, KNAUFF EAH, VALKENBURG O, LAVEN JS, EIJKEMANS MJ, FAUSER BCJM, 2006, PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors **BJOG**, Vol. 113(10), 1210 – 7.
6. AZZIZ R, 2006, Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature **J Clin Endocrinol Metab**, Vol. 91(3), 781 - 785.
7. AZZIZ R, CARMINA E, DEWAILLY D, et al., 2006, Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An androgen excess society guideline **J Clin Endocrinol Metab**, Vol. 91(11), 4237- 4245.
8. NORMAN RJ, DEWAILLY D, LEGRO RS, HICKEY TE, 2007, Polycystic ovary syndrome **Lancet**, Vol. 370(9588), 685 - 697.
9. MOGHETTI P, TOSI F, BONIN C, et al., 2013, Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome **J Clin Endocrinol Metab**, Vol. 98(4), 628 - 637.
10. LUJAN M, CHIZEN D, PIERSON R, 2008, Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies **J Obstet Gynecol Canada**, Vol. 30(8), 671 - 679.
11. TEEDE H, GIBSON-HELM M, NORMAN RJ, BOYLE J, 2014, Polycystic ovary syndrome: perceptions and attitudes of women and primary health care physicians on features of PCOs and renaming the syndrome **J Clin Endocrinol Metab**, Vol. 99(1), 107 - 11.
12. DEWAILLY D, ANDERSEN CY, BALEN A, BROEKMANS F, DILAVER N, FANCHIN R, et al., 2014, The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women **Hum Reprod Update**, Vol. 20(3), 370 – 85.

13. ZADEHMODARRES S, HEIDAR Z, RAZZAGHI Z, EBRAHIMI L, SOLTANZADEH K, ABED F, 2015, Anti-mullerian hormone level and polycystic ovarian syndrome diagnosis **Iran J Reprod Med**, 13(4), 227 – 30.
14. DEPMANN M, VAN DISSELDROP J, BROER SL, EIJKEMANS MJC, LAVEN JSE, VISSERJA, et al., 2016, Fluctuations in anti-Müllerian hormone levels throughout the menstrual cycle parallel fluctuations in the antral follicle count: a cohort study **Acta Obstet Gynecol Scand**, Vol. 95(7), 820 – 8.
15. SHARIF E, 2019, New markers for the detection of polycystic ovary syndrome **Obstet Gynecol Int J [Internet]**, Vol. 10(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.15406/ogij.2019.10.00452>
16. STEPTO NIGEL K, CASSAR S, JOHAM AE, et al., 2013, Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic–hyperinsulaemic **clamp Hum Reprod**, Vol. 28(3), 777 – 784.
17. CLARK NM, PODOLSKI AJ, BROOKS ED, CHIZENDR, PIERSON RA, LEHOTAY DC et al., 2014, Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes Using Updated Criteria for Polycystic Ovarian Morphology: An Assessment of Over 100 Consecutive Women Self-reporting Features of Polycystic Ovary Syndrome **Reprod Sci**, Vol. 21(8), 1034 – 1043.
18. MORSHED M, BANU H, AKHTAR N, SULTANA T, BEGUM A, ZAMILLA M et al., 2021, Luteinizing Hormone to Follicle-Stimulating Hormone Ratio Significantly Correlates With Androgen Level and Manifestations Are More Frequent With Hyperandrogenemia in Women With Polycystic Ovary Syndrome **Journal of Endocrinology and Metabolism**, Vol. 11(1), 14 - 21.
19. CHO L, JAYAGOPAL V, KILPATRICK E, HOLDING S, ATKIN S, 2006, The LH/FSH ratio has little use in diagnosing polycystic ovarian syndrome **Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine**, Vol. 43(3), 217 - 219.
20. ABBARA A, ENG PC, PHYRACTOU M, CLARKE SA, HUNJAN T, ROBERTS R, et al., 2019, Anti-Müllerian hormone (AMH) in the

diagnosis of menstrual disturbance due to polycystic ovarian syndrome **Front Endocrinol (Lausanne)**, Vol. 10, 656.

21. DIETZ DE LOOS A, HUND M, BUCK K, MEUN C, SILLMAN J, LAVEN J, 2021, Antimüllerian hormone to determine polycystic ovarian morphology **Fertil Steril**, Vol. 116(4), 1149 - 1157.
22. BUTT MS, SALEEM J, AIMAN S, ZAKAR R, SADIKUE I, FISCHER F, 2022, Serum anti-Müllerian hormone as a predictor of polycystic ovarian syndrome among women of reproductive age **BMC Women's Health**, Vol. 1(199).

تقييم جودة مضغوطات حمض الأسكروبيك الفوارة المسوقة محلياً ومراقبتها

طالب الدراسات العليا: رحاب الحجة

كلية: الصيدلة - جامعة: البعث

الدكتورة المشرفة: هيفاء العلي

ملخص البحث

تتأثر جودة الأشكال الفوارة بعدة عوامل أهمها حساسيتها للرطوبة إضافة إلى نوعية وكمية السواغات المضافة حيث تسهم هذه العوامل بشكل مباشر أو غير مباشر في فعالية الدواء Efficacy وأمان استخدامه Safety، حيث يتم تقييم هذه العوامل من خلال إجراء الاختبارات المناسبة أثناء مرحلة تصنيع المنتج الدوائي أو على المنتج النهائي. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم جودة مضغوطات حمض الأسكروبيك الفوارة 1000 مغ المصنعة محلياً ومقارنتها مع المستحضر الأجنبي. تمت مقارنة المضغوطات الفوارة لشركتين محليتين A, B وشركة أجنبية C حيث تمت دراسة ثلاث طبخات من كل شركة في ثلاث محافظات، محافظتان داخليتان ومحافظة ساحلية. تمت المقارنة من حيث القساوة، محتوى الرطوبة، كمية CO₂ المنطلق، كمية المادة الفعالة وزمن الفوران. اجتازت جميع الشركات معظم الفحوص الدستورية باستثناء فحص الرطوبة المتبقية، كانت قيم محتوى الرطوبة للشركة B لطبخات محافظتي حمص واللاذقية أكبر من قيم رطوبة الشركة A و C بحوالي الضعف، كان زمن الفوران لطبخات الشركة B في المحافظات الثلاثة خارج الحدود الدستورية بينما كان زمن الفوران لجميع طبخات الشركة A و C في المحافظات الثلاثة ضمن الحدود الدستورية. بالربط بين النتائج كانت قيم مضغوطات الشركة B الأقل من حيث القساوة إضافة إلى امتصاصها للرطوبة بشكل كبير مما أدى إلى زيادة زمن الفوران وهذا ما أكدته اختبار كمية CO₂ المنطلق، علماً أن

الطبخات ذات زمن الفوران الأعلى هي الأقل من حيث كمية CO_2 المنطلق. تم التوصل في نهاية هذا البحث إلى أنه نظراً لحساسية الأشكال الفوارة للرطوبة والتي يتم تصديرها إلى جميع المحافظات الداخلية والساحلية، لابد من التأكيد على الشركات الدوائية السورية بضرورة إعادة النظر بكمية الزوج الفوار المضافة إضافة إلى إحكام إغلاق عبوات التعبئة و التغليف و زيادة كمية السيليكاجل المضافة.

كلمات مفتاحية: مضغوطات فوارة، حمض الأسكوريك، مراقبة الجودة، محتوى الرطوبة، زمن الفوران.

Evaluation and quality control of locally pharmaceutical effervescent tablets of Ascorbic Acid

Study Summary

Quality is affected by several factors, which contribute directly or indirectly to the efficacy of the drug and the safety of its use, as these factors are evaluated by performing appropriate tests during the manufacture steps of the drug product or on the final product.

The aim of this study is to evaluate the quality of locally manufactured ascorbic acid 1000 mg effervescent tablet and comparing it to the foreign product.

The effervescent tablets of two local companies: A,B and a foreign company C were studied in three different governorate, in which two of them are inner provinces, and the third is a costal province. Three batches were taken from each company in each province separately.

They were evaluated in terms of hardness,moisture content, CO₂ measurement, effervescent time and the amount of the active substance.

All companies passed most of the tests. The remaining moisture for company B in Homs and Lattakia was about twice the value of the moisture of A and C companies, the effervescent time for all batches of company B was not in confirtmity with pharmacopeia specifications while the effervescent time for compamies A and C was in conformity

By correlating between the results, the values of the "b" company were found the least in terms of Hardness, and they've absorbed a great amount of moisture, which lead to increasement in effervescent duration/time, which was confirmed in the "Released CO₂" test, noting that the batches with the longer effervescent time/duration are the least in the terms of CO₂ releasement.

It has been concluded at the end of this research that due to the sensitivity of effervescent forms "which are delivered to all inner

and costal provinces" to moisture, Syrian pharmaceutical companies must be emphasized on the importance of reconsidering the amount of the added "effervescent pair", in addition to tightly sealing the packages and the wraps, and increasing of the added silica gel amount

Key words: Ascorbic acid, effervescent tablets, Quality control, moisture content, effervescent time.

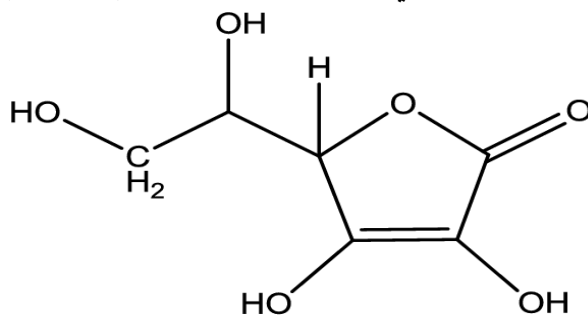
1. المقدمة Introduction:

تعتبر المضغوطات الفوارة من الأشكال الصيدلانية التي تستخدم بكثرة وذلك لأنه يمكن إعطاؤها للمرضى الذين يعانون من صعوبة في بلع المضغوطات والكبسولات، تملك تأثيرات مخرشة أقل على مخاطية المعدة، كما أن امتصاصها سريع وذلك بسبب CO_2 المنطلق أثناء الفوران مما يجعل توافرها الحيوي عالي ومن ميزات الأخرى شعور المريض بالراحة النفسية وذلك بسبب قوامها المحلول وطعمها المستساغ. [1]

تتكون المضغوطات الفوارة من زوج حمض عضوي قابل للذوبان وأساس قلوي يتفاعل بوجود الماء ويطلقان غاز CO_2 المسؤول عن تفكيك وتفتت المضغوطة إضافة إلى أنه يحسن من ذوبان بعض المواد الفعالة، حيث يتم تصنيع هذه المضغوطات من خلال ضغط المكونات الفعالة مع مزيج من بيكربونات الصوديوم والأحماض العضوية مثل حمض السيتريك وحمض الطرطريك.

تعتبر شروط الحفظ والتخزين من ضوء وحرارة ورطوبة إضافة إلى مواد التعبئة والتغليف المستعملة من أهم العوامل التي تؤثر على جودة هذه الأشكال لذلك يجب أن تكون مواد التعبئة والتغليف محكمة الإغلاق ضد عوامل الرطوبة الجوية المحيطة، حيث يعتبر حمض الأسكوربيك من أشهر المواد التي تصنع كأشكال فوارة. [1]

حمض الأسكوربيك عبارة عن مسحوق بلوري أبيض إلى أصفر باهت ذو طعم حمضي لاذع عديم الرائحة، منحل بحرية في الماء ومنحل بالإيثانول (الشكل 1). [2]



الشكل 1: البنية الكيميائية لحمض الأسكوربيك [4]

حيث يتميز بخواصه المضادة للأكسدة، كما أنه ضروري لاصطناع الكولاجين والمواد بين الخلوية، يؤدي عوز حمض الأسكوربيك إلى ما يعرف بداء أسقربوط (Scurvy) [3]. disease

تم تحضير حمض الأسكوربيك لأول مرة صناعياً عام 1933 من قبل العالم Reichstein حيث كانت طريقة التحضير طريقة كيميائية وجرثومية مدمجة، حيث يتم إنتاج حمض الأسكوربيك بدءاً من هدرجة الغلوكوز متبوعة بعدة خطوات يستخدم فيها نوع من الأحياء الدقيقة للحصول في النهاية على حمض الأسكوربيك.[4]

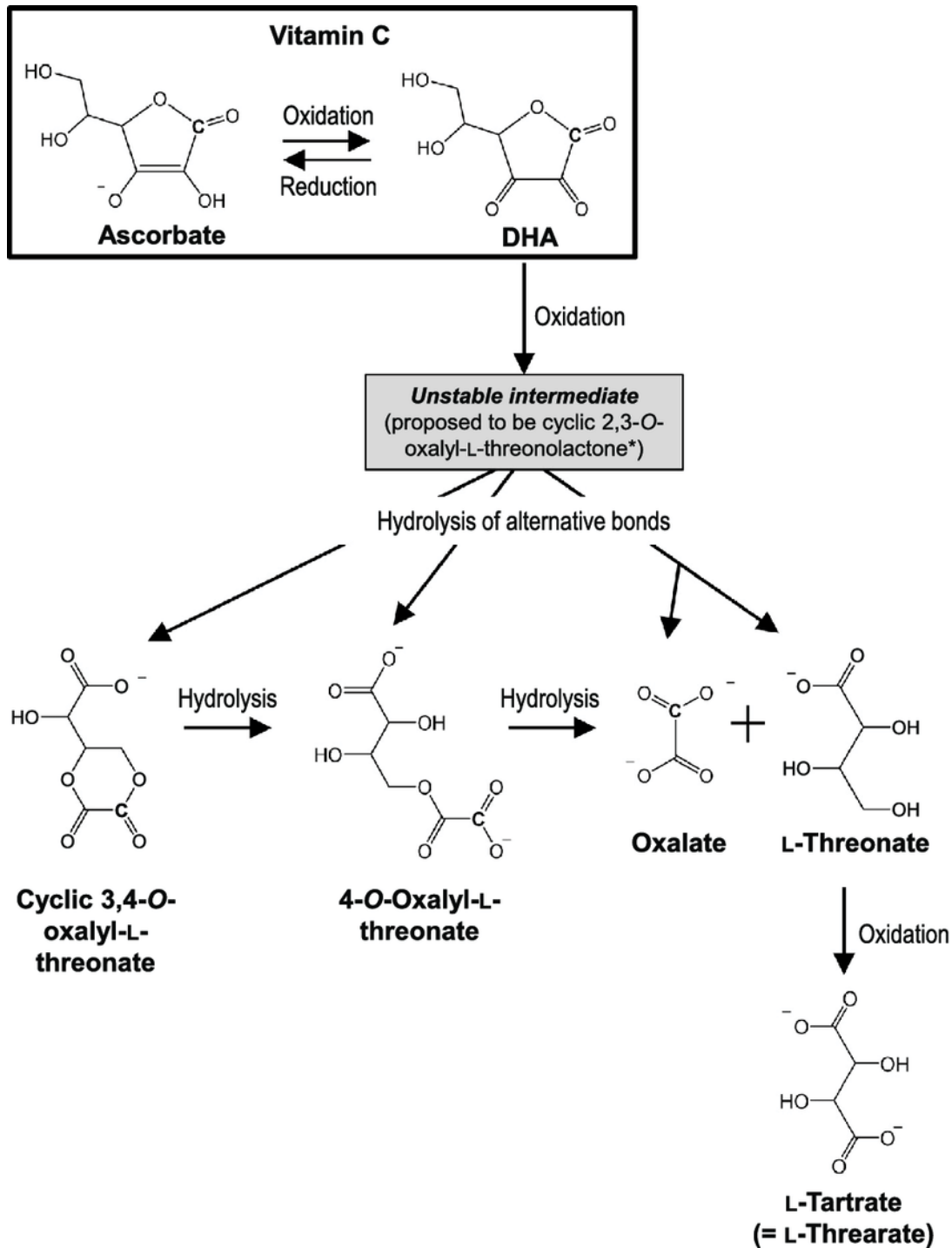
والذي يعتبر من الفيتامينات المنحلة بالماء ومن المتممات الغذائية الواجب أخذ وارد يومي منها علماً أنه قد صنف من الفيتامينات الحساسة للظروف المحيطة حيث يتأثر بدرجات الحرارة المرتفعة والأوكسجين والرطوبة بشكل كبير. [5]

وبالتالي نظراً لحساسية حمض الأسكوربيك كمادة دوائية لظروف الجو المحيط إضافة إلى تواجده ضمن شكل صيدلاني حساس أيضاً للظروف المحيطة، قادنا هذا البحث لدراسة الأشكال الفوارة للتأكد من جودتها وخاصةً أن المشكلة الأساسية التي تواجه الأشكال الفوارة هي حساسيتها للرطوبة إضافة إلى أن الأشكال التجارية المتواجدة منه محلياً يدخل في تركيبها حمض السيتريك والذي يعرف باسترطابيته العالية (Hygroscopy).[6,7]

حيث تعرف القدرة الاسترطابية (الاسترطاب hygroscopy) بأنها قدرة المادة بشكلها الصلب (مساحيق) على جذب جزيئات الماء من البيئة المحيطة مما يؤدي إلى حدوث تغيير في خواص هذه المادة و ذلك إما بزيادة الحجم أو الالتصاق أو غيرها من الخواص الكيميائية و الفيزيائية، و تدعى عندها بالمادة المسترطبة (Hygroscopy).[8]

درس العالم Callahan القدرة الاسترطابية للمواد الدوائية و السواغات الصيدلانية عند درجات رطوبة نسبية مختلفة و صنفها إلى أربع درجات هي غير استرطابي، استرطابي بشكل قليل ، استرطابي و استرطابي جداً. يعتبر حمض السيتريك من أكثر السواغات قدرة على الاسترطاب ، حيث يصنف وفق نظام Callahan ضمن الصنف الرابع.[6]

يتخرب حمض الأسكوربيك بالأكسدة عبر خسارة ذرتي هيدروجين وتحوله إلى ديهيدروأسكوربيك أسيد dehydroascorbic acid و هو تفاعل عكوس و من ثم تحدث تفاعلات الحلمهة التي تؤدي إلى تخربه فيما بعد كما هو موضح في الشكل (2). [9]



الشكل 2: مراحل تخراب حمض الأسكوربيك بتأثير الرطوبة [9]

كل ما سبق ذكره من كون مادة حمض الأسكوربيك حساسة للرطوبة إضافة إلى تواجدها ضمن أشكال فوارة، بالتالي هذا ما يحتم ضبط الرطوبة أثناء إنتاج وتصنيع وتخزين مضغوطات حمض الأسكوربيك الفوارة لذا تم التوجه من خلال هذا البحث إلى تقييم جودة هذه المستحضرات المسوقة محلياً ودراسة تأثير شروط المناخ على جودة المضغوطات المدروسة من خلال المقارنة بين المستحضرات الموجودة في بعض صيدليات المناطق الداخلية ومقارنتها مع تلك الموجودة على الساحل.

2. هدف البحث :

يهدف هذا البحث إلى تقييم جودة مضغوطات فيتامين C الفوارة من خلال الفحوص - الكيميائية - الفيزيائية و المقارنة بين الأشكال المحلية و المستوردة، ودراسة تأثير شروط الحفظ و التخزين على الأشكال الفوارة.

3. مواد وطرائق البحث Materials and Methods:

3. 1 . المواد المستخدمة :

- مسحوق حمض الأسكوربيك العياري (نقاوة % 99.97) INDIA,RAJKOT.
- مضغوطات حمض الأسكوربيك الفوارة 1000 ملغ المستوردة من شركة أجنبية ويرمز لها C.
- مضغوطات حمض الأسكوربيك الفوارة المصنعة محلياً من شركتين دوائيتين محليتين مختلفتين يرمز لهما A, B و 3 طبخات مختلفة من كل شركة دوائية من 3 محافظات سورية يرمز لها 1, 2, 3، حيث تم الترقيم وفق الجدول (1).
- حمض الكبريت H_2SO_4 95% (HIMEDIA/INDIA)
- يوديد البوتاسيوم 99% Potassium iodide (Honeywell/Germany)
- ماء مقطر

3. 2. العينات المدروسة samples:

تم جمع العينات الدوائية المدروسة من عدة صيدليات مجتمعية من ثلاث محافظات، محافظتان داخليتان هما دمشق و حمص و محافظة ساحلية هي اللاذقية حيث تم اختيار

ثلاث شركات دوائية اثنتان محليتان A,B و واحدة أجنبية C و تم أخذ ثلاث طبخات لكل شركة محلية، طبخة واحدة للشركة الأجنبية نظراً لصعوبة توفرها في محافظتي حمص واللاذقية حسب الجدول (1) :

الجدول 1: العينات المدروسة من كل شركة

الشركة	مكان تواجد العينة	الطبخات المأخوذة
A	دمشق	A1.1, A1.2, A1.3
	حمص	A2.1, A2.2, A2.3
	اللاذقية	A3.1, A3.2, A3.3
B	دمشق	B1.1, B1.2, B1.3
	حمص	B2.1, B2.2, B2.3
	اللاذقية	B3.1, B3.2, B3.3
C	دمشق	C1

3.3. الأدوات و الأجهزة:

- زجاجيات مختلفة (أنابيب زجاجية، مباشر، بوالين معايرة، ماصات، دوارق زجاجية، ستالة).
- ميزان حساس 0.001 غ ألمانيا/cpa225d/Sartorius
- جهاز قياس القساوة (سويسري/Dr.scheluniger)
- مقياس محتوى الرطوبة. ألمانيا/VaccuCell
- جهاز الـ pH (الهند/Milwaukee pH 600)

3.4. فحوص مراقبة الجودة Quality Control Tests :

3.4. الاختبارات الخاصة بالأشكال الصلبة:

3.4.1. اختبار القساوة (Hardness test) :

تم أخذ 10 مضغوطات و تم قياس قساوة كل منها باستخدام جهاز قياس القساوة، ثم أخذ متوسط قساوة المضغوطات لا توجد متطلبات دستورية محددة لاختبار القساوة و لكن

ذكرت الدراسات المرجعية أن الحد الأدنى للقبول هو 3 كغ/سم² وذلك للحصول على مضغوطات مقاومة لظروف النقل و التخزين. [10]

3. 4. 2. مقايسة المادة الفعالة (Assay):

يتم تحديد محتوى حمض الأسكوربيك ضمن العينات من خلال المعايرة الحجمية بمقياس اليود بالأكسدة المباشرة. [11]

3. 4. 2. 1. تحضير المحلول العياري:

تم أخذ 0.4 غ من حمض الأسكوربيك العياري و تم حله في 100 مل ماء مقطر و 25 مل حمض الكبريت 1M ثم معايرتها بمحلول اليود 0.05M باستخدام مشعر هلامة النشاء.

3. 4. 2. 2. تحضير محلول اليود:

تم وزن 20 غرام من يوديد اليوتاسيوم ووضعه في بيشر سعة 100 مل ومن ثم وزن 13 غرام من اليود ووضعه في ذات البيشر ثم وضع القليل من الماء المقطر وتحريك المزيج على محرك مغناطيسي حتى تمام انحلال اليود بشكل تام، ثم قمنا بإفراغ محتويات البيشر بشكل تام ضمن دورق عياري سعة 1000 مل مع تأكيد إزالة أي بقايا من المحلول بالماء المقطر ثم أكملنا الحجم بالماء المقطر حتى الخط العياري و تم تقييس المحلول بتيوسلفات الصوديوم. [12]

3. 4. 2. 3. تحضير محلول النشاء (0.5%):

تم حل 0.25 غرام من النشاء في 50 مل ماء دافئ ضمن دورق مخروطي سعة 100 مل وتحريك المزيج على المحرك المغناطيسي حتى تمام الانحلال. تم استعمال هلامة النشاء بعد تبريدها. [12]

3. 4. 2. 4. تحضير محلول الشاهد:

تم إضافة 25 مل حمض كبريت 1M إلى 100 مل ماء مقطر، وأخذ من المحلول السابق 10 مل ثم تمت معايرته بمحلول اليود 0.05 M باستخدام مشعر هلامة النشاء، حيث ان الدليل على نقطة نهاية المعايرة هو ظهور اللون الأزرق.

3. 4. 2. 5. تحضير العينة:

تم وزن 20 مضغوطة من كل طبخة مدروسة بشكل إفرادي، ثم سحقتم المضغوطات جيداً بالهاون وتم وزن عينة منها بحيث تحوي نظرياً 0.4 غ حمض الأسكوربيك، ما يعادل كمية حمض الأسكوربيك في المحلول العياري، ثم تم حلها في 100 مل ماء مقطر و 2 مل حمض الكبريت IM وأخذ من المحلول السابق 10 مل ثم تمت معايرته بمحلول اليود M 0.05 باستخدام مشعر هلامة النشاء، حيث ان الدليل على نقطة نهاية المعايرة هو ظهور اللون الأزرق. [11]

حدد دستور الأدوية مجال القبول للمادة الفعالة بين 90-110%. [11]

3. 4. 3. اختبار تجانس الوحدات الجرعية :

يعبر هذا الاختبار عن تجانس كمية المادة الدوائية بين الوحدات الجرعية، فتجانس وزن المضغوطات لا يعني بالضرورة تجانس توزع المادة الفعالة بين المضغوطات، في بعض الأحيان يكون المزج غير كاف للمادة الفعالة، فتكون المضغوطات في هذه الحالة متجانسة الوزن لكنها لا تحوي على المادة الفعالة بشكل متجانس، لذا لا بد من إجراء اختبار تجانس الوحدات الجرعية للتأكد أن كل مضغوطة من الطبخة تحوي المحتوى المعنون نفسه مع هامش انحراف ضيق مسموح به. يعبر عن تجانس الوحدات الجرعية بطريقتين:

-تجانس المحتوى Content Uniformity

- تباين الوزن Weight Variation

يسمح دستور الأدوية الأميركي بتطبيق تباين الوزن كبديل عن تجانس المحتوى على المضغوطات الملبسة و غير الملبسة التي تحتوي 25 ملغ أو أكثر من المادة الفعالة، أو تشكل المادة الفعالة 25% أو أكثر من وزن المضغوطة.

تم تطبيق اختبار تباين الوزن Weight Variation نظراً لأن كمية حمض الأسكوربيك في المضغوطة 1000 ملغ و تشكل أكثر من 25% من وزن المضغوطة و ذلك وفق الخطوات التالية:

تم أخذ عينة عشوائية مكونة من عشرين مضغوطة من كل منتج مدروس و تمت مقايسة حمض الأسكوربيك ضمنها كما ورد سابقاً.

تم التعبير عن نتيجة المقايسة كنسبة مئوية من المحتوى المعنون عنه 1000 ملغ. ثم وزن 10 مضغوطات بشكل إفرادي من كل منتج وحساب المحتوى الإفرادي المقدر كنسبة مئوية من المحتوى المعنون اعتماداً على نتائج المقايسة و الوزن الإفرادي لكل مضغوظة بتطبيق العلاقة:

$$X_i = A \cdot \frac{\bar{w}}{w_i}$$

حيث:

A هي المحتوى من المادة الفعالة معبر عنه كنسبة مئوية من المحتوى المعنون.

\bar{w} هي متوسط الوزن الإفرادي لعشر مضغوطات.

w_i هي الوزن الإفرادي لكل مضغوظة.

ثم تم حساب قيمة القبول Acceptable Value و التي تعطى بالعلاقة التالية:

$$AV = |M - \bar{X}| + k \cdot s$$

حيث:

S الانحراف المعياري.

\bar{X} هي متوسط المحتوى الإفرادي المقدر لعشر مضغوطات على حدى X_1, X_2, \dots, X_{10} .

M هي قيمة مرجعية تعتمد على قيمة \bar{X} :

• إذا كان $\bar{X} < 98.5\%$ فإن قيمة $M=98.5\%$ و بالتالي $AV = 98.5 - \bar{X}$

• إذا كان $\bar{X} > 101.5\%$ فإن قيمة $M=101.5\%$ وبالتالي $AV = \bar{X} - 101.5$

• عندما $98.5\% \leq \bar{X} \leq 101.5\%$ فإن $M = \bar{X}$ وبالتالي $AV = k \cdot s$

K: ثابت القبول تتعلق قيمته بحجم العينة، فإذا كانت $n=10$ فإن $k=2.4$ و عندما تكون $n=30$ فإن $k=2$.

تعتبر المضغوطات مقبولة دستورياً إذا كانت قيمة AV لعشر مضغوطات أصغر أو تساوي L1 (حيث L1 هي الحد الأعظمي لقيمة القبول و تساوي عادة 15)

أما في حال كانت أكبر من L1 يتم اختيار عشرين مضغوطة إضافية مسحوبة عشوائية و في هذه الحالة تعتبر المضغوطات مقبولة دستورياً:
عندما تكون قيمة AV للثلاثين مضغوطة أصغر أو تساوي 15 ، و ألا يكون المحتوى الإفرادي لأية مضغوطة أصغر من $M [L2] (0.01) - 1$ ، ولا أكبر من $M [L2] (0.01) + 1$

علماً أن L2 تساوي 25 مالم يذكر غير ذلك.[11][13]

3. 4. 4. اختبار محتوى الرطوبة :

يهدف هذا الاختبار لمعرفة كمية الرطوبة المتبقية في المضغوطات النهائية، لأن أي ارتفاع في هذه الكمية من الممكن أن يؤثر على ثبات المادة الفعالة وتخرب الشكل الفوار، وقد يعتبر مؤشراً على سوء في التصنيع أو التخزين.

حيث تم طحن 10 مضغوطات من كل طبخة على حدة، و من ثم تم قياس وزن العينة، بعدها وضعت ضمن فرن التجفيف تحت التخلية و تم ضبط الحرارة على 60 درجة مئوية و الزمن 3 ساعات ، و تم تشغيل مضخة التخلية، بعد انتهاء الاختبار تم وضعها ضمن وعاء خاص يحوي السيليكا جل desiccant حتى تبرد، بعدها وزنها من جديد و حساب نسبة الرطوبة المتبقية من العلاقة:

(وزن المضغوطات قبل التجفيف - وزن المضغوطات بعد التجفيف) * 100 / وزن المضغوطات قبل التجفيف [11][13-14]

تشير الدراسات المرجعية بأنه يجب ألا تتجاوز 0.5% بالنسبة للأقراص الفوارة.[10]

3. 4. 4. الاختبارات الخاصة بالشكل الفوار :

3. 4. 5. اختبار زمن الفوران (اختبار التفتت):

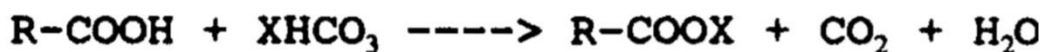
إن تفتت المضغوطة الفوارة بشكل كامل مرتبط بزمن فوارنها، حيث تم وضع مضغوطة من كل طبخة في بيشر يحوي 200 مل ماء مقطر في درجة حرارة الغرفة (15-25) درجة مئوية. تم إعادة الفحص 6 مرات وأخذ المتوسط الحسابي، حيث وفق ال BP يجب أن لا يستمر الفوران أكثر من ثلاث دقائق مع تمام تحول المحلول إلى سائل رائق خلال هذا الوقت بشكل تام. [10][2]

3. 4. 6. اختبار درجة حموضة المحلول pH :

تم وضع مضغوطة فوارة في بيشر يحوي 200 مل ماء مقطر حيث وضعنا 6 مضغوطات من كل طبخة في 6 بياشر و قياس الـ pH لكل محلول و من ثم أخذ نتيجة الوسطي حيث يجب أن تكون ضمن المجال من (4 - 6) . [10][15]

3. 4. 7. اختبار تحرر CO₂:

يعتبر الزوج الفوار من السواغات الأساسية ضمن المضغوطات الفوارة حيث يتكون من حمض عضوي وملح حمض الفحم لأساس قوي، وتعتمد آلية عمله الأساسية على تفاعل المكونين اثناء تواجد الماء وفق التفاعل التالي:



مما يؤدي إلى انطلاق CO₂ اللازم لتفكك وتفنت المضغوطة مما يسهم أيضا في زيادة الامتصاص للمادة الدوائية، مع العلم أن القرص يجب ألا يحوي CO₂ بشكل حر بل ينطلق هذا الغاز اثناء تفاعل مكونات القرص مع الماء فقط أو أي محاليل مائية أخرى أو في حال التعرض للرطوبة الخارجية، حيث أن انخفاض كمية CO₂ المنطلقة سيكون دليل ومشعر عن وجود خلل في ثباتية المركب سواء فيزيائياً أو كيميائياً بسبب الرطوبة الخارجية.

تعتبر الطريقة الوزنية الغير مباشر indirect gravimetric methods من أهم الطرق التي تطبق لقياس كمية CO₂ المنطلقة من المضغوطات الفوارة (ملف هبا Ccarbon dioxide).

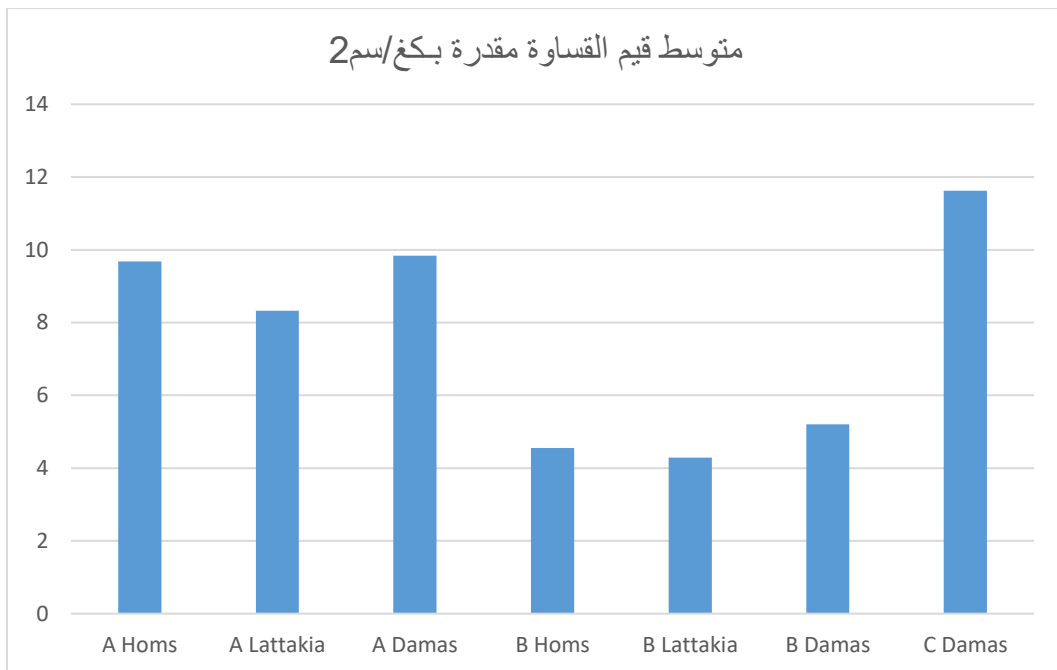
حيث تم وضع مضغوطة فوارة من كل طبخة في 100 مل من محلول حمض الكبريت 1N ، ثم تم قياس تغيرات الوزن الحاصلة بعد الانحلال . حيث تم قياس تغيرات الوزن و التي تدل على كمية CO₂ الموجودة ضمن القرص، تم تكرار الاختبار 3 مرات و أخذ قيمة المتوسط. [16]

4. النتائج و المناقشة :

4. 1. نتائج اختبار القساوة:

لا توجد متطلبات دستورية محددة لقساوة المضغوطات ولكن يجب أن تكون أكبر من 4 كغ/سم² للحصول على مضغوطات مقاومة لظروف النقل و التخزين.[17] أظهرت جميع المضغوطات من جميع الطبخات لجميع الشركات في المحافظات الثلاثة مقاومة ميكانيكية جيدة ، و اجتازت جميعها اختبار القساوة حيث كانت جميع القيم أكبر من 4 كغ/سم² .

يبين الشكل(3) نتائج الاختبار حيث كانت قيم القساوة للشركة A بين المحافظات الثلاثة لجميع الطبخات متقاربة و مقارنة لقيمة المستحضر الأجنبي أما بالنسبة للشركة B فكانت قيم القساوة منخفضة مقارنة بالشركة A و المستحضر الأجنبي C و كانت أكبر قيمة للشركة B تساوي 4.427 كغ لمحافظة دمشق B1.1. قد يكون هذا الاختلاف عائد إلى اختلاف نوع و كمية السواغات و العوامل الرابطة المستخدمة بين الشركات إضافة إلى أنه قد تكون طريقة التحضير المتبعة لها دور أيضاً حيث ذكرت الدراسات أن طريقة التحضير بالتحثير الرطب تعطي مضغوطات فوارة ذات قساوة أكبر من تلك المصنعة بطريقة الضغط المباشر.[15-18]

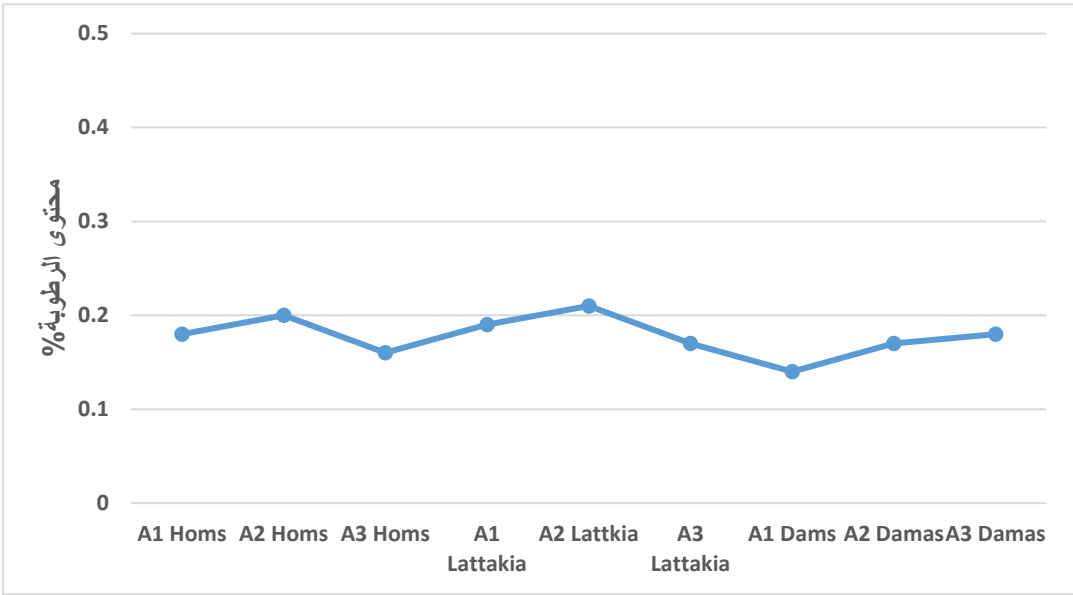


الشكل 3: متوسط قيم القساوة للمضغوطات من الشركتين المحليتين في كافة المحافظات ومضغوطات الشركة الأجنبية

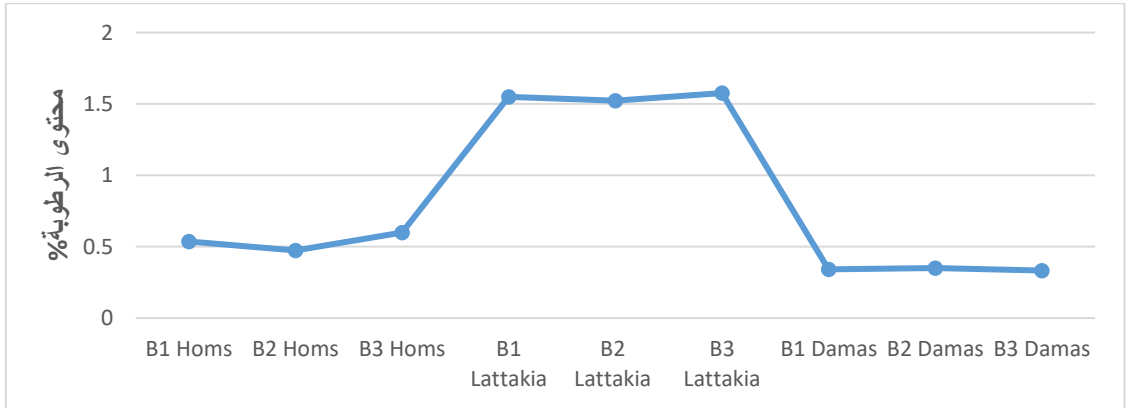
4. 2. نتائج اختبار محتوى الرطوبة:

بسبب حساسية الأشكال الفوارة و عدم ثباتها ضمن الظروف الجوية المحيطة، فإن أي ارتفاع في كمية الرطوبة المتبقية ضمن المضغوطات سيؤثر على ثبات المادة الفعالة وعلى الزوج الفوار. [10]

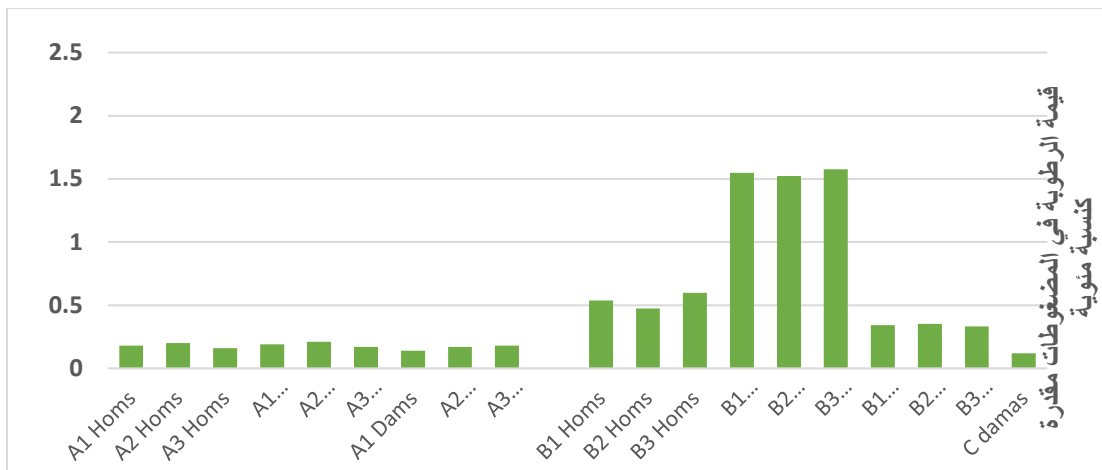
يظهر الشكل (4) كمية الرطوبة المتبقية لجميع الطبخات من المحافظات الثلاثة والتي تراوحت بين قيم أكبر و أقل من القيمة المرجعية ، حيث كانت القيمة الأقل للمستحضر الأجنبي 0.12%، علماً أن القيمة المرجعية هي أقل من 0.5%.



الشكل 4 : كمية محتوى الرطوبة المتبقية لمضغوطات الشركة A الدوائية مقدره بالنسبة المئوية



الشكل 5 : كمية محتوى الرطوبة المتبقية لمضغوطات الشركة B الدوائية مقدره بالنسبة المئوية



الشكل 6: كمية محتوى الرطوبة المتبقية لمضغوطات الشركات الدوائية مقدرة بالنسبة المئوية

كانت مستحضرات الشركة A في المحافظات الثلاثة ذات القيم الأقرب إلى قيم المستحضر الأجنبي الذي يملك بدوره أقل محتوى رطوبة بين جميع العينات المدروسة، بينما كانت قيم مضغوطات الشركة B هي الأعلى على الإطلاق بين جميع الشركات وكانت قيم مضغوطاتها المتواجدة في الساحل في جميع الطبقات خارج حدود القيم المرجعية ، أما بالنسبة للمتواجدة في محافظة حمص فكانت محتوى رطوبة الطبخة B2 فقط على الحد الأعلى المسموح.

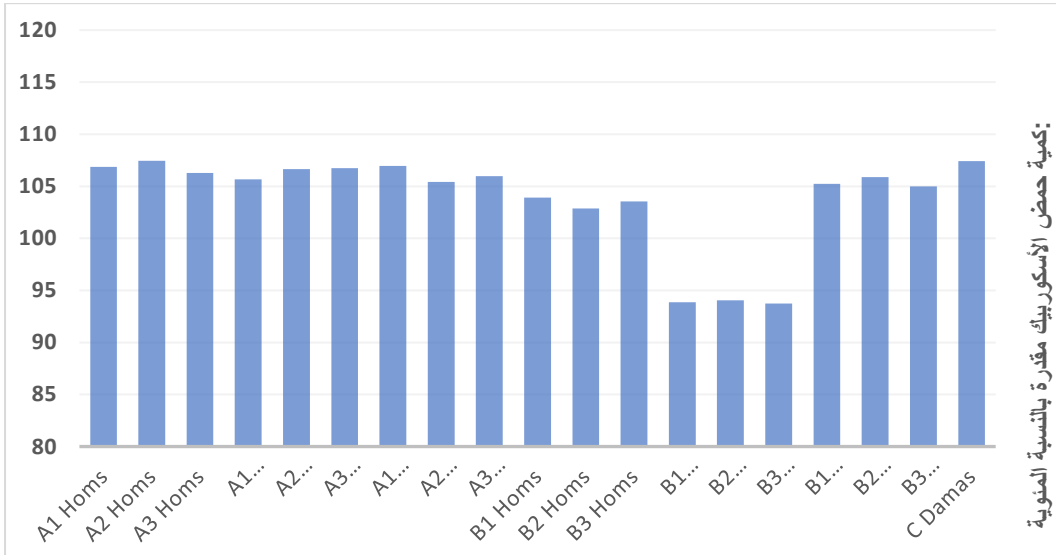
بالمقارنة مع قيم القساوة التي حصلنا عليها نلاحظ أن لارتفاع محتوى الرطوبة في عينات الشركة B دور في انخفاض القساوة حيث كانت مضغوطات محافظة اللاذقية هي الأعلى من حيث محتوى الرطوبة والأقل قيمة من حيث القساوة.[19]

4.3. نتائج مقايسة المادة الفعالة :

كانت كمية المادة الفعالة لجميع الشركات في جميع المحافظات ضمن القيم الدستورية، يظهر الشكل (7) محتوى حمض الأسكوربيك مقدراً كنسبة مئوية، و وفقاً للمتطلبات الدستورية فإنه يتوجب أن تكون هذه الكمية بين 90-110 % مما هو معنون على العبوة، حيث تراوحت قيم كمية المادة الفعالة لأغلب طبخات الشركات ما بين قيم أكبر من المعنون و قيم أقل من المعنون مع بقائها ضمن الحدود الدستورية ، حيث كانت

طبخت الشركة A في جميع المحافظات السورية المدروسة، ذات كمية المادة الفعالة الأعلى بقيم 106.75% , 107.45 , 106.94 على الترتيب. بينما انخفضت كمية المادة الفعالة للشركة B في محافظة اللاذقية حيث كانت نسبة المادة الفعالة في الطبخة B3 93.75% مما هو معنون على العبوة . بالمجمل كانت قيمة المادة الفعالة لطبخت الشركة B في محافظتي حمص و اللاذقية هي الأقل لكن مع بقائها ضمن الحدود الدستورية.

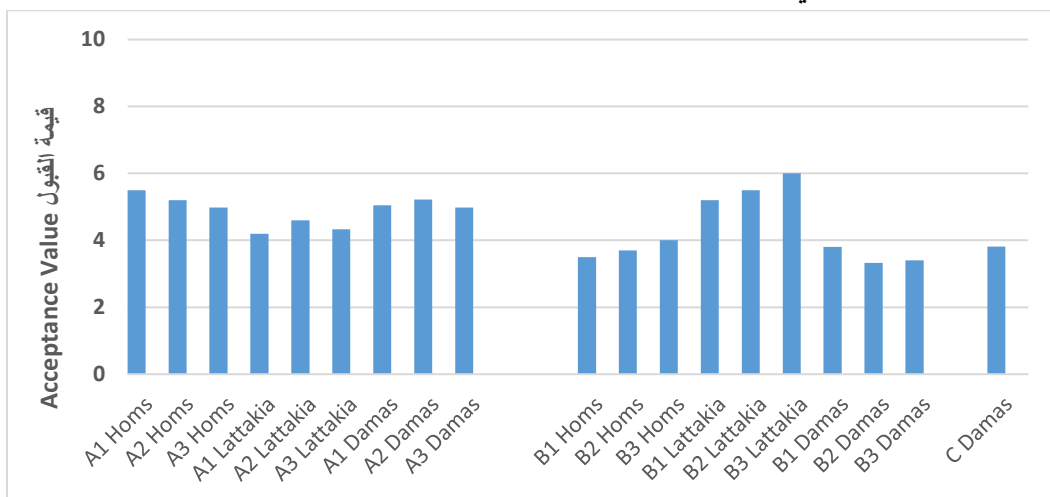
بالمقارنة بين الشكل (6) و الشكل(7) نلاحظ أن الشركات الأعلى قيم رطوبة هي ذاتها الشركات ذات كمية المادة الفعالة الأقل، أي أنه يوجد ارتباط واضح ما بين تناقص كمية المادة الفعالة من جهة و ارتفاع نسبة الرطوبة من جهة أخرى في الطبخت. وهذا ما يتوافق مع ما تم ذكره في البداية عن حساسية حمض الأسكوريك للظروف الجوية المحيطة حيث يبدأ بالتخرب فور تعرضه للرطوبة. [5]



الشكل 7: كمية حمض الأسكوريك مقدره بالنسبة المئوية عما هو معنون على العبوة

4.4. اختبار تجانس الوحدات الجرعية Uniformity of Dosage Units (تباين الوزن (Weight Variation):

يظهر الشكل (8) نتائج قيم القبول Acceptance Value لجميع العينات المدروسة، ووفقاً للمتطلبات الدستورية يجب ألا تتجاوز قيمة القبول لأية طبخة 15.



الشكل 8: نتائج اختبار تجانس الوحدات الجرعية لجميع التحضيرات المحلية المدروسة والمستحضر الأجنبي

فكلما ارتفعت هذه القيمة كلما انخفض تجانس الوحدات الجرعية، حيث:

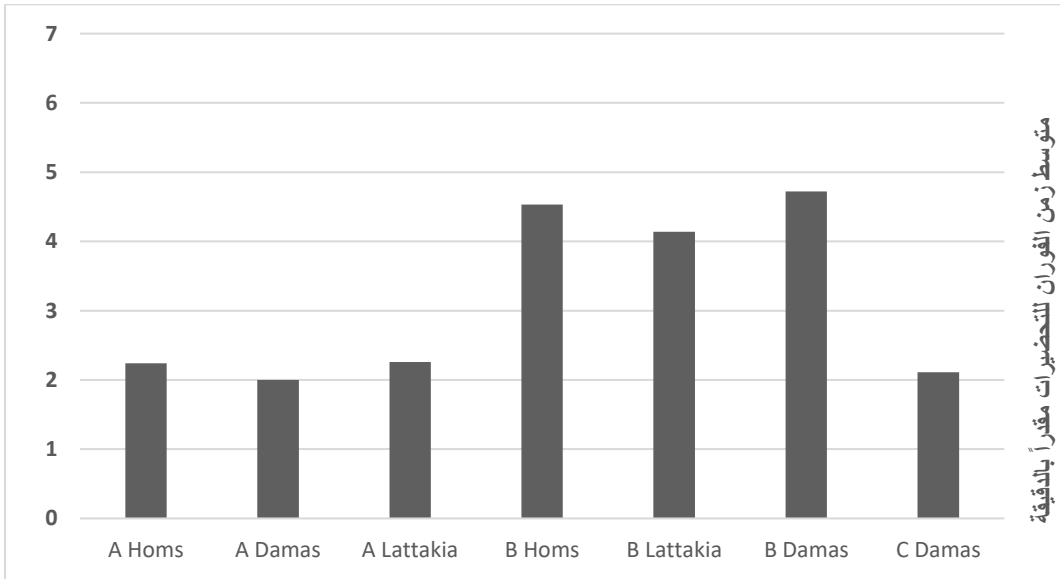
- كانت قيم جميع التحضيرات المدروسة أقل من 15 أي ضمن النسبة المسموح بها دستورياً مع العلم أنها تباينت فيما بينها.
- بالنسبة للشركة A كانت قيم جميع الطبخات في المحافظات الثلاثة متقاربة.
- بالنسبة للشركة B كانت أيضاً ذات قيم متقاربة فيما بينها ، لكن كان هناك ارتفاع قليل في قيم محافظة اللاذقية و بالعودة إلى محتوى الرطوبة نلاحظ أنه كلما ارتفع محتوى الرطوبة المتبقية ارتفعت نسبة القبول و انخفض تجانس الوحدات الجرعية بين الطبخات .
- كما يلعب عدم الخلط و المزج الكافي لمساحيق الصيغة دوراً أيضاً في التوزع غير المتجانس للمادة الفعالة ضمن قالب الضغط .

• كما ذكرت الباحثة زيني في أطروحتها "تقييم ومراقبة جودة مضغوطات الرانتيدين المسوقة محلياً" أن تواجد المعمل على الساحل له أثر في اختلاف خواص الكثافة للمساحيق و الحثيرات نتيجة ادمصاص رطوبة خارجية مما يؤدي إلى تكتل المساحيق و يجعل التوزع غير متجانس [13].
لكن في بحثنا هنا كانت جميع العينات المأخوذة من إنتاج معامل متواجدة في الداخل السوري وليس الساحل.

4. 5. اختبار زمن الفوران:

تنوعت قيم أزمنة الفوران للمضغوطات المدروسة ما بين (4.8-2) دقيقة (الشكل 9)، وكان انطلاق الغاز منتظماً والمحاليل النهائية راتقة لجميع العينات علماً أن القيمة المرجعية يجب أن تكون أقل من 3 دقائق.

كانت جميع قيم الشركة A لجميع الطبقات في المحافظات الثلاثة ضمن المجال المسموح كما كانت مقارنة لقيم زمن فوران المستحضر الأجنبي C، أما بالنسبة للشركة B فقد استغرقت جميع بقات المحافظات الثلاثة زمناً أكبر من المحدد.



الشكل 9: متوسط زمن الفوران لمضغوطات الشركات الدوائية مقدراً بالدقيقة

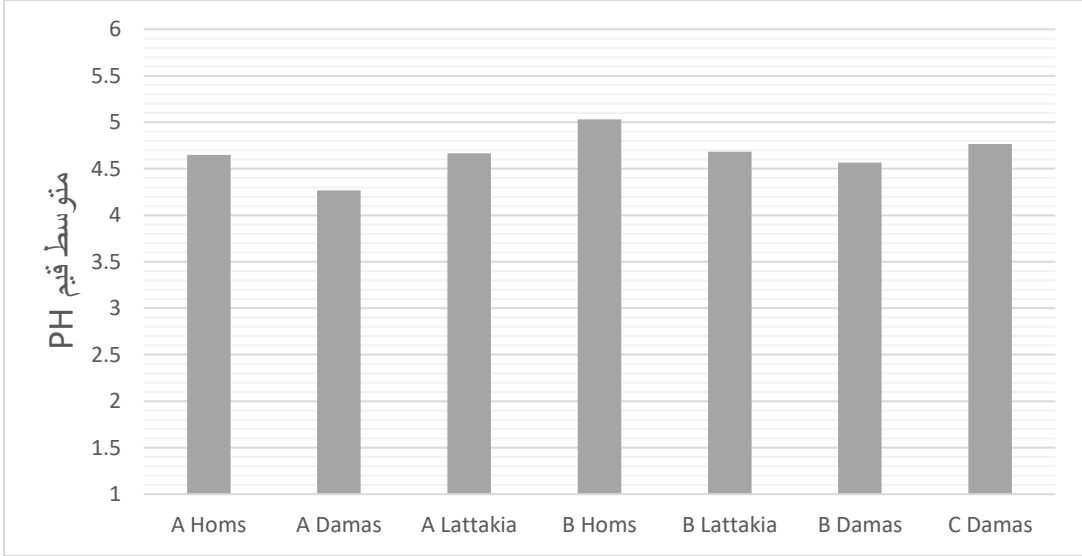
لابد من الإشارة إلى أن كمية السواغات المضافة و طريقة التحضير المتبعة وكمية الزوج الفوار المضافة لها دور في ذلك حيث أظهرت دراسة أجراها Dugar et al على مضغوطات باراسيتامول محضرة بتقنيتي الضغط المباشر والتحنير الرطب أنه قد تناقصت قساوة المضغوطات المحضرة بتقنية الضغط المباشر بعد تعرضها للرطوبة و زاد زمن تفتتها بشكل أوضح. [21]

يمكن تفسير زيادة زمن الفوران رغم نقصان القساوة بسبب وجود نشاء الذرة في الصيغة -كما تم التصريح به على العبوة الأجنبية- حيث يلعب نشاء الذرة دور كعامل رابط إضافة إلى كونه من المشتقات السللوزية و التي قد تسهم في عملية التفتت حيث كما ذكرنا أن الآلية الأساسية للتفتت هنا هي الفوران ولكن نتيجة الرطوبة الزائدة ضمن مضغوطات الشركة B أدى ذلك إلى زيادة زمن الفوران نتيجة التغير الحاصل في بنية نشاء الذرة وهذا ما يتوافق مع دراسة sarisuta et al التي عزت زيادة زمن التفتت إلى وجود نشاء الذرة والذي تقل فعاليته كعامل مفتت عندما يمتص الرطوبة وهذا ما أدى إلى زيادة زمن الفوران. [19]

إضافة إلى ذلك تلعب نسبة الزوج الفوار المضافة إلى الصيغة دوراً في التأثير على زمن الفوران حيث كلما كانت نسبة الزوج الفوار أكبر أعطى ذلك مضغوطات ذات فوران وانحلال أسرع. [20]

4.6 اختبار pH المحلول:

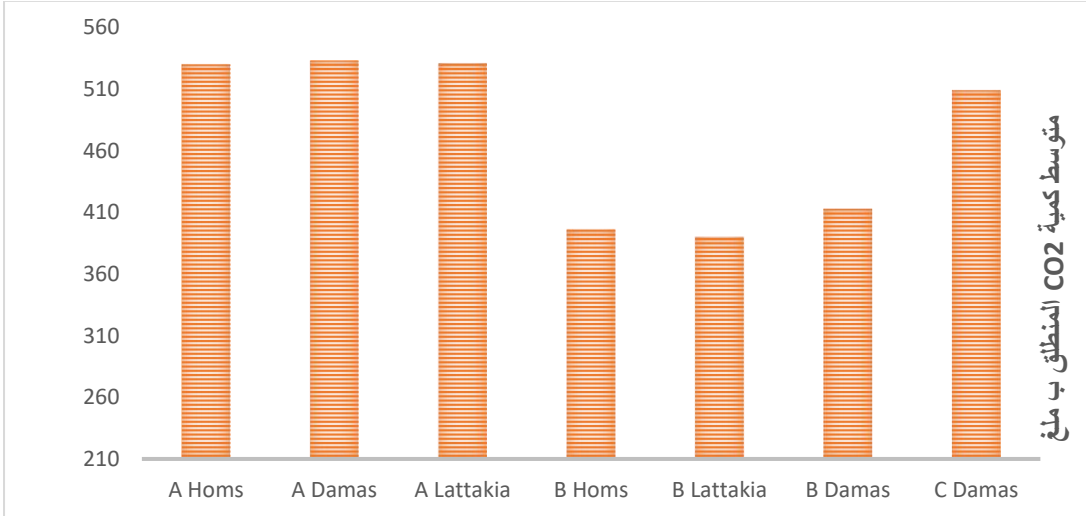
كانت قيم ال pH لجميع طبخات الشركة A و B و C في جميع المحافظات ضمن المجال الدستوري من (4-6)، حيث تراوحت القيم بين 4.267 للشركة A في دمشق و 5.003 للشركة B في حمص .



الشكل 10 :متوسط قيم pH محاليل العينات الدوائية المدروسة

4.7. اختبار كمية CO_2 المنطلق:

كانت قيم CO_2 للشركة A لجميع الطبقات في جميع المحافظات متقاربة و مشابهة للمستحضر الأجنبي C ، أما بالنسبة لقيم الشركة B فكانت أقل من قيم الشركة A و C.



الشكل 11 : متوسط قيم CO_2 لمضغوطات الشركتين المحلييتين في كافة المحافظات ومضغوطات الشركة الأجنبية

بالربط مع اختبار محتوى الرطوبة نلاحظ أن مضغوطات طبخات الشركة B في محافظة اللاذقية كانت تملك أعلى قيم للرطوبة و هي بالمقابل كانت ذات قيم CO_2 الأقل. حيث تشير المستويات المنخفضة ل CO_2 إلى أن الرطوبة التي تمتصها المكونات المسترطبة الموجودة ضمن المستحضر قد بدأت بتفاعل الفوران ضمن نطاق صغير. [22]

بالربط مع اختبار زمن الفوران نلاحظ أن مضغوطات الشركة B في المحافظات الثلاثة كانت الأقل من حيث كمية CO_2 المنطلق وهذا يؤكد ما ذكرناه أن نسبة الزوج الفوار المضافة أقل من تلك الموجودة في الشركتين A و C.

الاستنتاجات والتوصيات **Conclusions and Recommendations**:

أظهرت نتائج الاختبارات التي تم إجراؤها على الشركتين المحليتين A و b والشركة C تجاوز جميع طبخات الشركة A في المحافظات الثلاثة لجميع الاختبارات الخاصة بالأشكال الصلبة وتلك الخاصة بالأشكال الفوارة. بالنسبة للشركة B كانت الأقل من حيث المساواة إضافة إلى امتصاصها للرطوبة بشكل كبير مما أدى إلى تغير في بنيتها والذي بدوره قد أثر على بنية الجزيئات الموجودة ضمنها مما أدى إلى زيادة زمن الفوران وهذا ما أكدته اختبار كمية CO_2 المنطلق حيث كانت الكمية المنطلقة قليلة وهذا ما يؤكد أن هناك ما يعيق انطلاقه ويؤثر على زمن فورانه.

تم التوصل في نهاية البحث إلى أنه نظراً لحساسية الأشكال الفوارة للرطوبة والتي يتم تصديرها إلى جميع المحافظات الداخلية والساحلية، لذا لابد من التأكيد على الشركات الدوائية السورية بضرورة إعادة النظر بكمية الزوج الفوار المضافة إضافة إلى إحكام إغلاق عبوات التعبئة و التغليف و زيادة كمية السيليكاجل المضافة.

وفي نهاية هذا البحث لابد من التأكيد على أن المنتج الجيد هو عبارة عن جودة متكاملة من المستحضر الدوائي، ظروف الإنتاج، مواد التعبئة والتغليف والتخزين ضمن ظروف مناسبة.

المراجع

- 1-Mohrle, R. (1989). Effervescent Tablets. In H. Lieberman, L. Lachman and J. Schwartz (Eds), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Volume 1 (pp.285-328), New York: Marcel Dekker, Inc
- 2- British Pharmacopiea (2018) edition.
- 3- Sauberlich, H.E. A history of scurvy and vitamin C. In Vitamin C in Health and Disease; Packer, L., Fuchs, J., Eds.; Marcel Dekker: New York, NY, USA, 1997; pp. 1–24., 65, 181.
- 4- Reichstein, T.and Grussner, A.(1934) Eine ergiebige synthese der L-ascorbinsare (C-vitamin).Helv. Chim. Acta,17,311-328.
- 5- Sarah-Jane Godfrey, DSM Nutritional Products,Understanding why managing your vitamin and premix supply delivers consumer assurance
- 6- Callahan. J. C..Cleary. G. W.. Elefant, M., Kaplan, G., Kensler, T.,& Nash. R. A.(19882). Equilibrium moisture content of pharmaceutical excipients. *Drug Development and Industrial Pharmacy*,8(3),355-369
- 7-J. Amela, R. Salazar, and J. Cemeli .Effervescent Tablets of Ascorbic Acid. I. Physical Study of the Possible Components to Be Used. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 22(5), 407-416 (1996).
- 8-Tereshchenko, A. G. (2015). Deliquescence: hygroscopicity of water –soluble crystalline solids, *journal of pharmaceutical sciences*, 104(11),3639-3652.
- 9-Parsons, H. T., Yasmin, T., & Fry, S. C. (2011). Alternative pathways of dehydroascorbic acid degradation in vitro and in plant cell cultures: Novel insights into vitamin C catabolism. *The Biochemical Journal*, 440(3), 375–383.
- 10- Yanze, F. M., Durru, C., Jacob, M.(2014). A Process to produce Effevescent Tablets: Fluidized Bed Dryer Melt Granulation, 26(11), 1167-1176
- 11- USP 42 – NF37 The United States Pharmacopeia and National Formulary (2019)
- 12.Determination of vitamin C concentration by Titration. University of Canterbury.

تقييم ومراقبة جودة مضغوطات الرانيتدين المسوقة محلياً. أطروحة 2021 زيني ه،
13 ماجستير، جامعة البعث -

14-Visalakshi, N. A., Mariappan, T. T., Bhutani, H., & Singh, S. (2005). Behavior of moisture gain and equilibrium moisture contents (EMC) of various drug substances and correlation with compendial information on hygroscopicity and loss on drying. *Pharmaceutical development and technology*, 10(4), 489-497.

15-Helina. Nita Kuswardhani. Maria Belgis. Adinda Tiara(2019). Characterization of Physical and Chemical Properties of Effervescent Tablets Temulawak in Various Proportion of Sodium Bicarbonate and Tartaric Acid. 142, 03006.

16- Abolfazl Aslani. Hajar Jahangiri.(2013). Formulation, Characterization and Physicochemical Ranitidine Effervescent Tablets,3(2), 315-322.

17- Patel H, Chuhan P (2012). Formulation and Evaluation of Effervescent Tablet of Paracetamol and Ibuprofen. *International Journal for Pharmaceutical Research Scholars*. 1(2): 509-520.

18- Agrawal R, Naveen Y (2011). Pharmaceutical processing-A review on wet granulation technology. *international journal of pharmaceutical frontier research*. 1(1): 65-83.

19- SARISUTA N, PARROTT E, 1988- Effects of Temperature, Humidity, and Aging on the Disintegration and Dissolution of Acetaminophen Tablets, *Drug Development And Industrial Pharmacy*, Vol. 14(13), 1877-1881.

20- TAYMOURI S, MOSTAFAVI A, 2019- Formulation and optimization of Effervescent Tablet Containing Bismuth Sub-citrate, *Journal of Reports in Pharmaceutical Sciences*, Vol.8.

21- DUGAR RP, GUPTA P and DAVE RH, 2015, Effect of Relative Humidity on Acetaminophen Tablet Properties Prepared

by Different Techniques Using Polyvinylpyrrolidone Derivatives as Binder, Int J Pharm Sci Res, Vol. 6, 4629- 4638.

22-Hasip Cem Ozyrut, Reza Mehard(2020). Development of an effervescent tablet formulation wich contains ferrous salt and ascorbic acid combination.EMU jornal of pharmaceutical Sciences,3(1): 35-49.

دراسة مقارنة بين فعالية المعالجة بالوخز بالإبر والطب التقليدي في التحكم بالمغص الانحشاري عند الخيول

طالب الدكتوراه: خالد عبد العزيز خسرف

كلية الطب البيطري - جامعة حماه

إشراف الدكتور: عدنان الدقة + د. أديب الزين + د. الدسوقي محمد الدسوقي شتا

الملخص

أجري البحث على/20/ رأس من الخيول العربية الأصيلة، والتي تعاني من المغص الإنحشاري، في الفترة الممتدة ما بين شهر شباط من عام (2021) حتى نهاية شهر آذار لعام (2022)، و كانت تتبع لأندية الفروسية وبعض الإسطبلات الخاصة في كل من محافظة حمص، وحماه، وريف دمشق، وقد خضعت هذه الخيول لتقنية المعالجة بالوخز بالإبر الجاف والرطب من خلال خريطة من نقاط الوخز، ضمن جلسة استغرقت فترتها /30/ دقيقة، بغية مقارنة النتائج التطبيقية للمعالجة بالوخز بالإبر مع المعالجة التقليدية، عند الخيول العربية الأصيلة التي تعاني من المغص الانحشاري.

وقد أوضحت نتائج الدراسة وجود فائدة تطبيقية عند مشاركة الوخز بالإبر مع الطريقة التقليدية في معالجة هذا النموذج من المغص عند الخيول العربية الأصيلة، حيث ارتفعت نسب الشفاء وكانت سرعة التماثل للشفاء أكبر من نسبتها في المعالجة بكل طريقة بمفردها.

الكلمات المفتاحية: الوخز بالإبر - المغص الانحشاري - الخيول العربية الأصيلة

Comparative Study of The Efficacy of Acupuncture Versus Traditional Medicine for Treating of Impaction Colic in Horses

ABSTRACT

The research was conducted on /20/ Arabian horses, that suffered from impaction colic, in Syria from equestrian clubs and private stables in the governorates of Homs, Hama, and Damascus countryside between February 2021 until the end of March 2022. The horses were subjected to a dry-needling and an aqua-acupuncture technique through the acupoints map for /30/ minutes session. This was done to record the practical response of acupuncture to treating impaction colic in Arabian horses. The results of this study showed the efficacy of acupuncture sessions in treating impaction colic of Arabian horses, and the benefit of sharing acupuncture with the traditional method of treating this type of colic. The last procedure increases recovery rates, and speed up recovery in comparison with treating in each method alone.

Keywords: *Acupuncture – Impaction Colic – Arabian Horses.*

1- المقدمة Introduction:

تعد الخيول من الحيوانات الحساسة نسبياً للإصابة بالمغص بسبب التركيب التشريحي لجهازها الهضمي [1]. حيث يعرف الألم البطني الحشوي عند الخيول اصطلاحاً بالمغص colic، الذي يحدث غالباً بسبب اضطرابات في الجهاز الهضمي، وتتباين شدة أعراضه من خفيفة إلى شديدة [2]. فالمغص حالة مرضية إسعافية شائعة تستوجب التدخل العلاجي السريع [3]، كونه سبب رئيسي للنفوق [4]، الأمر الذي يجعله مصدر قلق رئيسي في مجال تربية الخيول [5, 6].

والمغص الإنحشاري أحد نماذج المغص التي يوصف بتلك في الأمعاء الناجم عن تراكم وجفاف محتوياتها، والتي تتوقف ضمن لمعة الأمعاء بسبب ضعف أو غياب حركاتها الحوية [7]. ولعل من أهم عوامل الخطورة لحدوثه هو قلة شرب الماء [8]، وأخطاء التغذية كتنقيح عليقة ذات ألياف عسرة صعبة الهضم وبكميات كبيرة، وعند التحويل المفاجئ من أعلاف خضراء إلى العليقة الجافة، بالإضافة للرعاية السيئة كعدم كفاية الترييض وتحديد حركة الحيوان في بوكس ضيق، والإجهاد المرافق لنقل الحيوانات لمسافات بعيدة مع قلة شرب الماء [9]. وتتباين أعراض المغص الإنحشاري تبعاً لموقع حدوث الإنحشار في الأمعاء سواء الدقيقة منها أو في القولون الكبير أو الأعور، لكنه وبشكل عام تتظاهر الأعراض بنوبات مغص منقطعة معتدلة، والتي تشتد حدتها وتتقارب نوباتها مع تطور الحالة، مترافقةً بعلامات القلق والنظر نحو الخاصرة Flank watching، وتكرار الرقود والنهوض مع مط الجسم، وأحياناً مع محاولات التدرج Rolling، مع تناقص في كميات الروث المطروح حتى ينعدم تماماً، مع ارتفاع في معدل ضربات القلب/د، واحتقان للأغشية المخاطية المرئية، وضعف الحركة الحوية للأمعاء أو انعدامها. قد تستمر الحالة عدة أيام حتى أسبوعين تبعاً لدرجة الانحشار. وحال عدم تقديم المعالجة أصولاً تطول فترة المغص ويبدأ الحيوان بالضعف والهزال مع تطور علامات التجفاف. لينتهي بعلامات التسمم الدموي Toxemia فيتسرع القلب، وتطول فترة إعادة امتلاء الأوعية الشعرية، ويحدث التعرق الغزير، ثم الصدمة والنفوق [10, 11]. وتبدأ المعالجة التقليدية بتسكين الألم من خلال المسكنات مثل

Metapyrine، ويوصف مركب Flunixin meglumine، بالإضافة لتزليق القناة الهضمية وتفتيت محتوياتها الصلبة بإعطاء 2-3/ لتر من سائل البارافين أو أحد الزيوت النباتية من خلال اللي المعدي. بالإضافة للمحافظة على الإماهة بإعطاء المصل الفيزيولوجي والرنجر بمتوسط 12/لتر يومياً، مع تنشيط حركة الأمعاء بوصف Neostigmine أو Carbachol والتي تعمل من خلال تنبيه العصب المبهم [12]، [13].

وقد ازداد الاهتمام بالمعالجة التكميلية والبديلة في العقدين الماضيين، ويعد الوخز بالإبر Acupuncture من أكثر هذه الطرائق انتشاراً وتطبيقاً، فقد استخدم لأول مرة في الصين منذ ما يزيد عن 3000/عام قبل الميلاد [14]، والوخز بالإبر يقدم إضافة كبيرة لبروتوكولات المعالجة التكميلية في العديد من الحالات المرضية عند الخيول، فهو يعتمد على نتائج من نموذج تاريخي، وعلى المعالجة السريرية القائمة على الخبرة. والتشخيص التقليدي للمرض غالباً ما يفسح المجال لاختيار مجموعة أساسية من النقاط المناسبة لكل حالة [15]. والمبدأ الأساسي للوخز بالإبر هو غرز الإبر في أماكن محددة تُعرف باسم نقاط الوخز بالإبر acupoints، وتقع هذه النقاط على طول خطوط محددة وغير مرئية تسمى خطوط الطول meridians، والمرتبطة بالقوة الحيوية "vital force" والتي تعرف باسم تشي Qi، وهذه الخطوط متصلة ببعضها البعض. ويمكن تحفيز هذه النقاط بوسائل مختلفة من أجل إحداث تأثير علاجي للأمراض المختلفة، مثل طريقة الوخز الجاف dry-needleing، أو طريقة الوخز الرطب aqua-acupuncture بحقن مواد معينة مثل ليذوكائين أو فيتامين ب12 أو المصل الفيزيولوجي، والوخز بالإبر مع التنبية الكهربائي electro-acupuncture، وغيرها من الطرائق وصولاً إلى تنبيه نقاط الوخز بالليزر Laserpuncture [16, 17]. لينتج عن تحفيز هذه النقاط تبدلات في المعلمات البيوكيميائية والفيزيولوجية المختلفة لتحقيق التأثير العلاجي المطلوب في معالجة الحالات المرضية [18-20].

فمن أهم فوائد المعالجة بالوخز بالإبر عند الخيول هو تسكين الألم المرافق للحالات المرضية المختلفة [21]. ومن أهم الحالات المرضية التي تترافق بالألم عند الخيول هي

المغص colic والإصابات العضلية الهيكلية المسببة للعرج [22, 23]. ويعود التأثير المسكن للوخز بالإبر لتحري بيتا إندورفين [24]، ومن خلال تنشيط المسار الكوليني المضاد للالتهابات يسرع الوخز بالإبر التماثل نحو الشفاء في اضطرابات الجهاز الهضمي [25]. بالإضافة لتنشيط الدوران الدموي الذي يسرع ويعزز الشفاء من الإصابات [26, 27]. وتتخلص آلية التسكين المرافقة للوخز بالإبر بدءاً من الأذية المجهرية التي يسببها غرز الإبر، التي تحفز الاستجابة الالتهابية الموضعية بتحري الهرمونات النسيجية كالبراديكاينين، والهستامين والسيروتونين [21]. المترافق بزيادة الدوران في الأوعية الشعرية لنقاط الوخز فيحدث تثبيط تنازلي للألم من الجهاز العصبي المركزي والذي يحد أو يرفع عتبة الاستجابة للألم [28].
ويعد التشخيص المبكر للمغص وتطبيق المعالجة الإسعافية والرعاية المناسبة، أهم وسيلة للتماثل السريع للشفاء وزيادة معدلات البقاء [29].

2- هدف البحث Aim of work:

تسليط الضوء على النتائج التطبيقية للمعالجة بالوخز بالإبر عند الخيول العربية الأصيلة التي تعاني من المغص الإنحشاري ومقارنتها مع نسب الشفاء لتطبيق الطريقة التقليدية في المعالجة.

3- مواد وطرائق البحث Material and Methods:

1.2. حيوانات البحث:

أجري البحث على 20/ رأساً من الخيول العربية الأصيلة والمسجلة في المنظمة العالمية للخيول العربية (WAHO) في الفترة الممتدة ما بين شهر شباط من عام (2021) حتى نهاية شهر آذار لعام (2022)، حيث كانت تعاني من المغص الإنحشاري، وقد تمت معالجتها بطريقة المعالجة التقليدية أو بطريقة الوخز بالإبر أو بالمشاركة بين كلتا الطريقتين. وكانت هذه الخيول تابعة لأندية الفروسية وبعض الإسطبلات الخاصة في كل من محافظات حمص وحماه وريف دمشق، وكانت جميع خيول البحث سليمة إكلينيكيًا ولا تعاني من أي أعراض مرضية سوى المغص الطارئ التي تعرضت له، وتخضع

لنظام متقارب في التغذية والإسقاء والإيواء، حيث تم إيواؤها في إسطبلات بنظام البوكسات تحت شروط رعاية جيدة.

2.2. مستلزمات البحث:

1. استخدمت مجموعة من الإبر، منها إبر وخز ذات قياس 0.70×70 مم، وإبر للحقن ذات قياس G18، وإبر قطنية ذات قياس $1/2 \times 3 \times G25$.
2. محلول مخدر موضعي ليدوكائين® Obaracaine 2% (أوبري فارما - سورية) وذلك للحقن في نقاط الوخز، أو حقن فيتامين ب¹² Metran® /500/ ميكروغرام (Daewon - Korea).
3. استخدم في المعالجة التقليدية كلا من؛ مسكن الألم Noramidodopyrone ميتالجين® (الشرق - سورية)، ومضاد الالتهاب غير ستيرويدي فلونكسين ميغلوبين® (Norbrook - Ireland) Flunixin®. ومهدئ كسيلازين Xylazine® 2% (Alfasan International BV, Netherlands)، النيوستغمين Neostigmine (ابن حيان - سورية)، محاليل وريدية؛ كلور الصوديوم 0.9% - رنجر (مياميد - سورية)، وسائل البارافين Liquid Paraffin.

3.2. خطوات البحث:

- خضعت جميع خيول البحث للفحص الإكلينيكي الشامل والذي تضمن تقييم درجة حرارة المستقيم، ومعدل ضربات القلب/د، والتدقيق في أوصاف الأغشية المخاطية المرئية، كما تم تقييم فترة عودة امتلاء الأوعية الشعرية Capillary refilling time/ثا من خلال الضغط على اللثة بالإبهام لفترة قصيرة، وأجري فحص البطن بالإصغاء غير المباشر لتقييم النشاط الحركي للجهاز الهضمي.

- تم تطبيق المعالجة للحيوانات المصابة بالمغص الانحشاري بطريقة الوخز بالإبر، أو بالمعالجة التقليدية، أو بالمشاركة بين طريقتي المعالجة بالوخز بالإبر والمعالجة التقليدية.

- كما تم تسجيل نتائج استجابة الحيوان المريض للمعالجة من خلال متابعة تحسن سلوكه وتراجع حدة الألم وعودته لحالته الطبيعية.

4.2. نقاط الوخز بالإبر:

تستخدم وحدة القياس (cun) لتحديد أماكن نقاط الوخز بالإبر في الحيوانات الكبيرة، حيث إن 1/cun يساوي عرض الأصبعين الوسطى والسبابة بمستوى المفصل بين السلامية الدانية والوسطى، فتشكل نحو 3/سم، و 2/cun يساوي عرض الأصابع الأربعة من السبابة إلى الخنصر فتكون حوالي 6/سم. ونقاط الوخز المستخدمة مأخوذة ومختارة لتساعد في تحسين الحالة العامة وتسكين الألم وتنظيم النشاط الحركي للأمعاء وفقاً للباحث [30]. حيث استخدمت نقاط الوخز التالية:

- GV-2 (Wei-Gen): نقطة مفردة، تقع على الخط المنصف الظهري، في الفاصل بين الفقاري الواقع بين الفقرتين العصصية الأولى والثانية.
- Bai-Hui: نقطة مفردة، تقع على الخط المنصف الظهري، في الفاصل القطني العجزي Lumbosacral والواقع بين الفقرة القطنية الأخيرة وعظم العجز.
- BL-23 (Shen-Shu): نقطة ثنائية، تقع 2 cun وحشياً للنقطة Bai-hui، وتحتها العضلة *gluteus medius*.
- Shen-Jiao: نقطة ثنائية، تقع 2 cun خلفياً من النقطة BL-23.
- Shen-Peng: نقطة ثنائية، تقع 2 cun أمامياً من النقطة BL-23، وتحتها العضلة *gluteus medius* و العضلة الطولى الظهرية *longissimusdorsi* muscles.
- GV-1 (Wei-Ben): نقطة مفردة، تقع في السطح السفلي للذيل، خلفياً ب 5 سم من قاعدة الذيل، في مستوى الوريد العصصي الأوسط *middle coccygeal vein*.

- TH-1 (Qian-Ti-Tou): نقطة ثنائية، تقع 1 Cun وحشياً من الخط الوسطي الأمامي لمقدم الحافر للقائمة الأمامية، 1 سم ظهرياً وموزاي للإكليل التاجي (منبت الشعر).
- ST-45 (Hou-Ti-Tou): نقطة ثنائية، تقع عند خط الوسطي الأمامي لمقدم الحافر للقائمة الخلفية، 1 سم ظهرياً وموزاي للإكليل التاجي (منبت الشعر).

5.2. تقنية الوخز بالإبر:

تم تطبيق إجراء الوخز بالإبر بعد الضبط والتحكم الجيد بالجواد في وضعية الوقوف، ثم تنظيف منطقة الوخز وتطهيرها مرات عدة باستخدام محلول البوفيدون 4%. ثم البدء في غرز الإبر في أماكنها المحددة، وحقن / 4 مل Obaracaine® 2% في كل من النقاط GV-2 و Bai-Hui وحقن 2 مل Metran® في كل من النقاط BL-23 و Shen-Peng و Jiao و Shen-Peng وكان الوخز جافاً في النقطة Wei-Ben و TH-1 و ST-45، لجلسة استمرت 30 دقيقة. والشكل رقم (1) يوضح المعالجة بالوخز بالإبر.



شكل رقم (1): يوضح جلسة المعالجة بالوخز بالإبر.

6.2. تقنية المعالجة التقليدية للمغص الإنحشاري:

وتتضمن المعالجة تطبيق ما هو مناسب من العقاقير لشدة الأعراض المرضية، ويشير الباحث [31] إلى الخطوات المتبعة في تطبيق المعالجة حيث تتضمن:

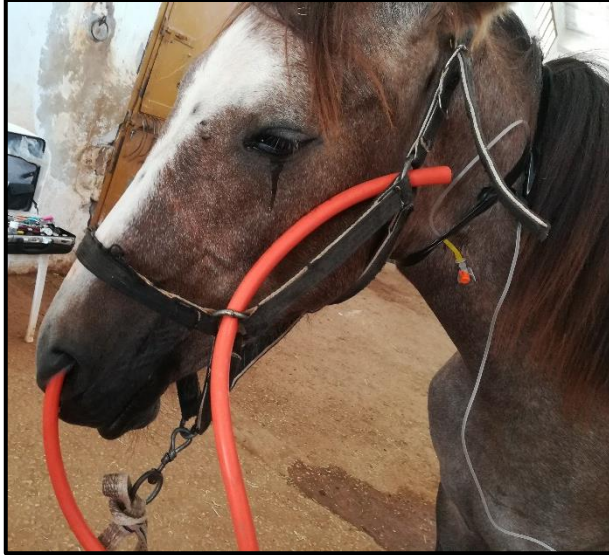
1- تخفيف الألم: ويكون باستبعاد السبب الذي أدى لارتفاع التوتر والضغط ضمن الجهاز الهضمي كحالات التمدد المرافقة للمغص الغازي أو الإنحشاري، ويتم تمرير اللي المعدي للتأكد من عدم وجود تمدد معدي حاد، وإجراء غسيل المعدة بكمية قليلة من الماء العادي، وإعطاء /1.5 - 3 لتر زيت البارافين.

2- تسكين الألم: ويتحقق باستخدام مسكنات الألم ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs، فيتم إعطاء ميتالجين، و/أو Flunixin®، و/أو Xylazine® 2 %.

3- تصحيح النشاط الحركي غير الطبيعي للأمعاء من خلال وصف منشطات الحركات الحوية حالة النيوستغمين Neostigmine.

4- تصحيح الإماهة: بتعويضها من خلال المحاليل الوريدية المالح أو الرنجر بمعدل 5 - 12 لتر، بحيث تعطى كل 6 - 12 ساعة حسب درجة التجفاف.

5- المعالجة المتممة: من خلال الاهتمام بتدفئة الجواد، وتصويمه عن الغذاء مع السماح بالشرب الماء بكميات معتدلة، مع التسيير الخفيف لفترة /10 - 15 دقيقة كل /1 - 2 ساعة. والعودة إلى العليقة بالتدرج، مع إعطاء جرعة مناسبة من مضاد الهيستامين لتجنب التهاب الصفائح الحساسة. والشكل رقم (2) يوضح جانباً من المعالجة التقليدية المطبقة لمعالجة المغص.



شكل رقم (2): يوضح التنبيب المعدي والتسريب الوريدي كجزء من المعالجة التقليدية.

7.2. التحليل الإحصائي:

تم التعبير عن النتائج من خلال النسبة المئوية لكل من معدلات الشفاء والنفوق، والنسب المئوية لتوزع حالات الشفاء وفقاً لسرعة الاستجابة (خلال 30 دقيقة، خلال 6 ساعات، خلال 24 ساعة)، وأجريت الحسابات الإحصائية باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS® Statistics (version 26)، [32]، ورسمت الأشكال باستخدام برنامج Excel إصدار 2013.

4- النتائج والمناقشة Results & Discussion:

إن من أهم عوامل الخطورة لحدوث المغص الإنحشاري عند الخيول هو عامل التغذية، فالتغيير المفاجئ يؤدي لتغيير محتوى الجهاز الهضمي، وخاصة عند تناول كميات كبيرة من العلف الرديء [33]، ومن عوامل الخطورة الأخرى للمغص الإنحشاري نقص شرب الماء، وقلة الترييض، ومشاكل الأسنان [7] وهي مطابقة لعوامل الخطورة ومسببات المغص الإنحشاري عند خيول البحث.

وقد تظاهر المغص الانحشاري عند خيول البحث بأعراضه النموذجية من نوبات الألم التي تراوحت من معتدلة إلى شديدة، والمتمثلة بالقلق وضرب القائمة بالأرض، مع قلة أو انعدام الشهية أو ركل البطن والتدحرج أحياناً، والمترافق بتسرع ضربات القلب واحتقان الأغشية المخاطية المرئية وطول زمن إعادة امتلاء الأوعية الشعرية لأكثر من ثانيتين، والتعرق و ظهور علامات التجفاف، مع ندرة أو انعدام طرح الروث، وغياب أو قلة القرقرة المعوية، وصولاً لأعراض التسمم الدموي والنفوق عند بعض خيول البحث، وكانت هذه الأعراض متوافقة مع ما وجده [34]. والأشكال رقم (3) و(4) و(5) تبين بعض الأعراض الإكلينيكية للمغص الإنحشاري عند خيول البحث.



شكل رقم (3): يوضح نوبة الألم المرافقة للمغص الإنحشاري.



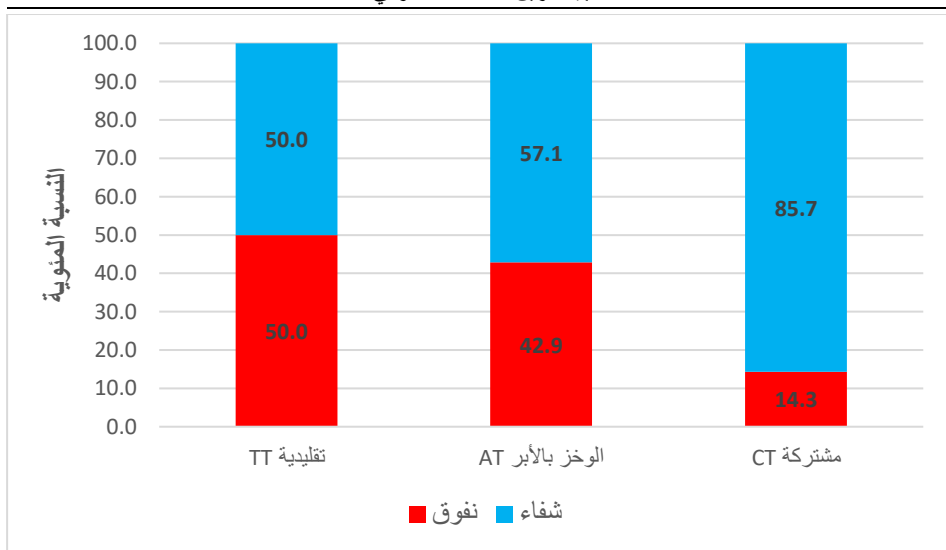
شكل رقم (4): يوضح مظهر الجواد بعد التدحرج بسبب الألم المرافق للمغص.



شكل رقم (5): يوضح التعرق والركود على الأرض واحتقان الملتحمة.

والمعالجة التقليدية للمغص الانحشاري تتمثل بإعطاء الأدوية المسكنة، وتصحيح الإمهاة، بالإضافة للملينات مثل سائل بارافين عن طريق الفم من خلال الأنبوب الأنفي المعدي، وكذلك عدم تقديم الأعلاف حتى تحسن الحالة [7, 35]، وهذا ما تم اعتماده في بروتوكول المعالجة التقليدية في دراستنا. بينما في حالات المغص الشديد تكون الجراحة ضرورية لإنقاذ الحياة [12]. وهو ما يفسر نفوق بعض الحالات نتيجة عدم التدخل الجراحي.

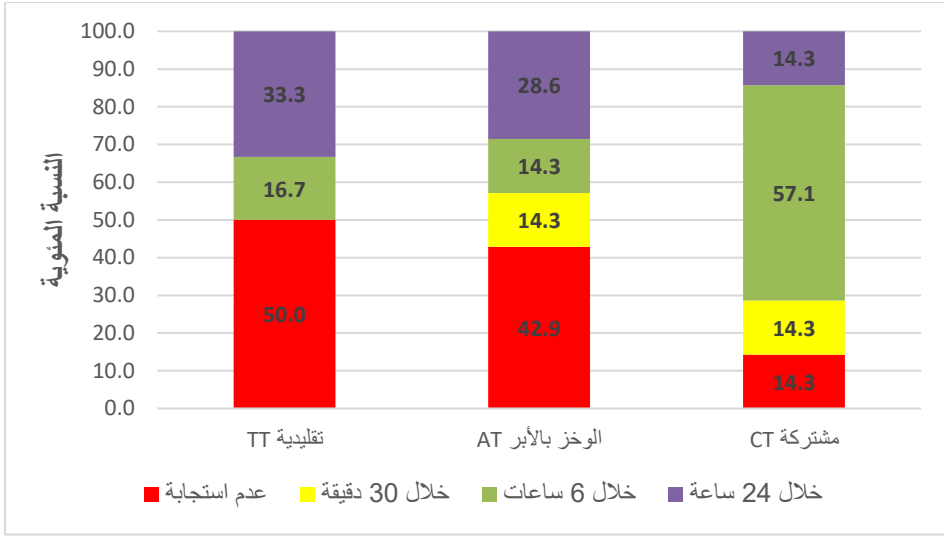
وتميزت علامات التماثل نحو الشفاء عند الخيول المصابة بالمغص الانحشاري بعدة مظاهر أهمها زوال أو انخفاض درجة الألم وعودة الشهية، وتحسن الاستجابة للمنبهات الخارجية، وعودة طرح الروث. وقد كانت نسبة الشفاء من المغص الانحشاري متفاوتة تبعاً لطريقة المعالجة، فكان أدناها بالطريقة التقليدية 50%، بينما بطريقة المعالجة بالوخز بالإبر فكانت 57.1%، وأعلىها عند المشاركة العلاجية بين الوخز بالإبر والطريقة التقليدية فوصلت حتى 85.7% كما يوضحه الشكل رقم (6).



شكل رقم (6): يوضح النسب المئوية للشفاء والنفوق في المغص الانحشاري.

وقد بدأ التماثل للشفاء في الحالات خلال /30/ دقيقة عند استخدام الوخز بالإبر أو بالمشاركة بين الوخز والطريقة التقليدية فكانت النسبة في كل طريقة 14.3%، بالمقابل لم يظهر تحسن للحالات في أول نصف ساعة في حال المعالجة بالطريقة التقليدية بمفردها.

وتماثلت معظم الحالات للشفاء خلال /6/ ساعات من المعالجة بطريقة المشاركة فبلغت 57.1%، في حين كانت نسبة الاستجابة خلال /24/ ساعة 33.3% والنفوق 50% لدى تطبيق المعالجة التقليدية. كما هو موضح في الشكل رقم (7).



شكل رقم (7): يوضح النسب المئوية لسرعة التماثل للشفاء في المغص الانحشاري.

وعادةً تستمر مدة المعالجة لحالات المغص الانحشاري حتى تتماثل للشفاء من يوم واحد إلى 6 أيام [36]. وقد بلغ معدل النفوق للخيول المصابة بالمغص الانحشاري بنسبة 50% وهذه النسبة تشمل جميع درجات المغص من البسيط حتى الجراحي [34, 37]. وعند قراءة مجمل النتائج التي تم الحصول عليها في دراستنا نجد أن نسبة الشفاء لدينا عند المعالجة بطريقة المشاركة كانت 85.7%، في حين كانت 57.1% حال المعالجة بالوخز بالإبر، و50% فقط في المعالجة التقليدية. بالإضافة لارتفاع نسبة الخيول المتماثلة نحو الشفاء في أقل من 24/ ساعة لتصل 71.4% حال المشاركة العلاجية، مقارنة بالطريقة التقليدية بنسبة 16.7% فقط.

من جهة أخرى وبالرغم من رغم التأثير المسكن والمضاد للتسمم الداخلي للمسكنات مثل فلونكسين ميغلويمين والمستخدم في بروتوكول المعالجة التقليدية إلا أنه يملك تأثيرات ضارة كتثبيطه للقرحات المعدية، وتثبيطه وظيفة الحاجز المخاطي [38]. وكذلك تطور حالات الإسهال نتيجة التهاب القولونات المرافق لإنحشارها [12]. وزيادة نسب حدوث التهاب خثري في الوريد الوداجي [39]، لذا تتجه أنظار الباحثين نحو التقليل من تلك المخاطر وغيرها بالاتجاه نحو الطب التكميلي كالوخز بالإبر، الذي يعتمد في علاجه

اضطرابات الجهاز الهضمي على تأثيرها المسكن الذي يخفض الألم المرافق لمغص الخيول بفضل تحرر الأفيونات الذاتية [40]. بالإضافة لتحفيز المسارات الجسدية الحشوية وهي الوصلة العصبية بين الألياف الجلدية والجهاز الهضمي التي تنشط عودة التوازن في عمل الجهاز الهضمي [41].

وبشكل عام في الاضطرابات الهضمية وعلى رأسها مغص الخيول تستخدم نقطة الوخز Bai-Hui كجزء أساسي من الخريطة العلاجية للوخز بالإبر [30]، بالإضافة لنقاط الوخز التابعة لخط طول الطحال SP والمعدة ST في معالجة اضطرابات الجهاز الهضمي عند الخيول المصابة بالمغص [42]. ويوجد نقاط مساعدة أخرى مثل ST-36 و BL-20 و BL-21 و SP-6 و Qi-hai-shu [15]. حيث يؤدي تطبيق الوخز في النقطة ST-36 لتحسن الحركة الحوية للأمعاء من خلال تنشيط المسار الكوليني والهرموني [43]. ويدعم ذلك إضافة النقطة Gv-1 للخريطة العلاجية لما له من تأثير مسكن ومنظم لحركة الأمعاء مما يسهم في تحسن سريع لحالات المغص الانحشاري [44]. ومعظم هذه النقاط مستخدمة في دراستنا، والتي تؤكد فعاليتها والمسارات التابعة لها في تصحيح الاضطرابات الهضمية عند الخيول. فعند مشاركة الوخز بالإبر مع الطريقة التقليدية في المعالجة نجد تحسن في العلامات الحيوية، وطلب الغذاء، بالإضافة لعودة الحركة الحوية للأمعاء، وطرح كميات من الروث [45]. وهذا ما توافق مع دراستنا حيث أظهرت نتائجنا ارتفاع نسب الشفاء حال المشاركة في المعالجة بين كلا الطريقتين، الأمر الذي يؤكد أهمية المشاركة العلاجية في تخفيض فترة المعالجة وسرعة الشفاء وفقاً للنسب المئوية التي أظهرته دراستنا.

4- الاستنتاجات والتوصيات **Conclusions and Recommendations:**

اعتماداً على ما تقدم نجد أن معالجة المغص بطريقة الوخز بالإبر تعد طريقة علاجية تكملية جديرة بالاهتمام، ونوصي بإضافتها لزيادة فعالية المعالجة التقليدية،

وتقليل الآثار الجانبية، لما لها من أهمية في رفع معدلات وسرعة التماثل للشفاء عند الخيول المصابة بالمغص الانحشاري.

References العلمية 5- المراجع

- [1] COHEN N., PELOSO, J. 1996 Risk factors for history of previous colic and for chronic, intermittent colic in a population of horses. Journal of the American Veterinary Medical Association, 208 (5) 697-703.
- [2] JOHN B., DENIS, H., SYLVAINE, C., FRANCIS, D., ISABELLE, S., BENEDICT, S., CLAVEL, J. 2009 - Epidemiology Principles and quantitative methods Lavoisier.
- [3] CLARKE L. L., ROBERTS, M. C., ARGENZIO, R. A. 1990 Feeding and digestive problems in horses: physiologic responses to a concentrated meal. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice, 6 (2) 433-450.
- [4] KANEENE J. B., MILLER, R., ROSS, W., GALLAGHER, K., MARTENIUK, J., ROOK, J. 1997 Risk factors for colic in the Michigan (USA) equine population. Preventive veterinary medicine, 30.36-23 (1)
- [5] COHEN N. D. 1997 Epidemiology of colic. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice, 13 (2) 191-201.
- [6] CURTIS L., BURFORD, J. H., ENGLAND, G. C., FREEMAN, S. L. 2019 Risk factors for acute abdominal pain (colic) in the adult horse :A scoping review of risk factors, and a systematic review of the effect of management-related changes. PLoS one, 14 (7) e0219307.
- [7] PLUMMER A. E. 2009 Impactions of the small and large intestines. Veterinary Clinics: Equine Practice, 25 (2) 317-327.
- [8] PUGH D., THOMPSON, J. 1992 Impaction colics attributed to decreased water intake and feeding coastal bermuda grass hay in a boarding stable. Equine practice (USA).
- [9] HILLYER M., TAYLOR, F., PROUDMAN, C., EDWARDS, G., SMITH, J., FRENCH, N. 2002 Case control study to identify risk factors for simple colonic obstruction and distension colic in horses. Equine Veterinary Journal, 34 (5) 455-463.
- [10] IBRAHIM H. M. M. 2014 Oxidative stress associated with spasmodic, flatulent, and impaction colic in draft horses. Journal of equine veterinary science, 34 (10) 1205-1210.
- [11] LITTLE D., BLIKSLAGER, A. 2002 Factors associated with development of ileal impaction in horses with surgical colic: 78 cases (1986–2000). Equine Veterinary Journal, 34 (5) 464-468.
- [12] FREDERICO L. M., JONES, S. L., BLIKSLAGER, A. T. 2006 Predisposing factors for small colon impaction in horses and outcome of medical and surgical treatment: 44 cases (1999–2004). Journal of the American Veterinary Medical Association, 229 (10) 1612-1616.
- [13] GULIA D., PUNIA, M., KUMAR, A., KUMAR, V., SINDHU, N., JAIN, V. 2018 Comparative Therapeutic Study on Combined Herbal Therapy in Equine Impactive Colic. Journal of Animal Research, 8 (4) 597-603.

- [14]WHITE A., ERNST, E. 2004 A brief history of acupuncture. Rheumatology, 43 (5) 662-663.
- [15]SHMALBERG J., XIE, H. 2009 The clinical application of equine acupuncture. Journal of equine veterinary science, 10 (29) 753-760.
- [16]GROGNET J. 2007 Xie's Veterinary Acupuncture. The Canadian Veterinary Journal, 48 (9) 934.
- [17]RAMEY D. W. 2000 EQUINE FORUM-Do Acupuncture Points and Meridians Actually Exist? Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian, 22 (12) 1132-1137.
- [18]SAAD M. 2011 - Acupuncture: concepts and physiology BoD-Books on Demand.
- [19]WILLIAMS W. F. 2013 - Encyclopedia of pseudoscience: From alien abductions to zone therapy Routledge, 3 - 4.
- [20]YU C. 1995 - Traditional Chinese veterinary acupuncture and moxibustion China Agriculture Press.
- [21]SCHOEN A. M. 1994 - Veterinary acupuncture: ancient art to modern medicine, 2 edn. USA American Veterinary Publications.
- [22]ZHOU G. 1992 Electro-acupuncture for treatment of 8 equine cases with colic. Chi J Trad Vet Sci, 1 44-45.
- [23]XIE H., ASQUITH, R. L., KIVIPELTO, J. I 1996A review of the use of acupuncture for treatment of equine back pain. Journal of equine veterinary science, 16 (7) 285-290.
- [24]XIE H., OTT, E., COLAHAN, P. Year Influence of acupuncture on experimental lameness in horses. In: Proceedings of the 47th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners: 2001; 2001 347-357.
- [25]TANGJITJAROEN W., SHMALBERG, J., COLAHAN, P. T., XIE, H. 2009 Equine acupuncture research: an update. Journal of equine veterinary science, 9 (29) 698-709.
- [26]HARTWIGSEN R. 2021 Effect of acupuncture on heart rate variability at rest and on stride length and frequency at gallop in thoroughbred racehorses. PhD Thesis. University of Pretoria (South Africa).
- [27]RIDGWAY K. Year Diagnosis and treatment of equine musculo-skeletal pain. The role of the complementary modalities: Acupuncture and chiropractic. In: AAEP Annual Convention - Seattle 2005: American Association of Equine Practitioners 2005.
- [28]ROBINSON N. G. 2007 Veterinary acupuncture: an ancient tradition for modern times. Alternative & Complementary Therapies, 13 (5) 259-265.
- [29]BLIKSLAGER A. T., WHITE, N. A., MOORE, J. N., MAIR, T. S. 2017 - The equine acute abdomen John Wiley & Sons.
- [30]XIE H., PREAST, V. 2007 - Xie's veterinary acupuncture, 1 edn John Wiley & Sons.
- [31]RADOSTITS O., GAY, C., HINCHCLIFF, K., CONSTABLE, P. 2007 Veterinary Medicine, A textbook of the diseases of cattle, horses, sheep, pigs and goats 10th edition, Saunders, Edinburgh. In.: UK.
- [32]CORP I. 2019 IBM SPSS Statistics for Mac, Version 26. In.: IBM Corp Armonk, NY, USA.

- [33]MUHONEN S., JULLIAND, V., LINDBERG, J., BERTILSSON, J., JANSSON, A. 2009 Effects on the equine colon ecosystem of grass silage and haylage diets after an abrupt change from hay. Journal of animal science, 87 (7) 2291-2298.
- [34]WHITE N. Year Equine colic. In: Proc Amer Assoc Equine Practnr: 2006. Citeseer; 2006 109-174.
- [35]REED S. M., BAYLY, W. M., SELTON, D. C. 2017 - Equine Internal Medicine-E-Book Elsevier Health Sciences.
- [36]DABAREINER R., WHITE, N. 1995 Large colon impaction in horses: 147 cases (1985-1991). Journal of the American Veterinary Medical Association, 206 (5) 679-685.
- [37]BOLES C. 1975 Surgical techniques in equine colic. Journal of the South African Veterinary Association, 46 (1) 115-119.
- [38]CAMPBELL N., BLIKSLAGER, A. 2000 The role of cyclooxygenase inhibitors in repair of ischaemic-injured jejunal mucosa in the horse. Equine Veterinary Journal, 32 (S32) 59-64.
- [39]RHOADS W., BARTON, M., PARKS, A. 1999 Comparison of medical and surgical treatment for impaction of the small colon in horses: 84 cases (1986-1996). Journal of the American Veterinary Medical Association, 214 (7) 1042-1047.
- [40]SKARDA R. T., MUIR III, W. W. 2003 Comparison of electroacupuncture and butorphanol on respiratory and cardiovascular effects and rectal pain threshold after controlled rectal distention in mares. American journal of veterinary research, 64 (2) 137-144.
- [41]UCHIDA S., HOTTA, H. 2008 Acupuncture affects regional blood flow in various organs. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 5 (2) 145-151.
- [42]JOUYANG H., CHEN, J. 2004 Therapeutic roles of acupuncture in functional gastrointestinal disorders. Alimentary pharmacology & therapeutics, 20 (8) 831-841.
- [43]LUO D., LIU, S., XIE, X., HOU, X. 2008 Electroacupuncture at acupoint ST-36 promotes contractility of distal colon via a cholinergic pathway in conscious rats. Digestive diseases and sciences, 53 (3) 689-693.
- [44]KIM H.-Y., HAHM, D.-H., PYUN, K.-H., LEE ,S.-K., LEE, H.-J., NAM, T.-C., SHIM, I. 2005 Effects of acupuncture at GVOI on experimentally induced colitis in rats: possible involvement of the opioid system. The Japanese journal of physiology, 55 (3) 205-210.
- [45]SRIONROD N. 2021 The Use of Traditional Chinese Veterinary Medicine; Dry Needle Acupuncture Integrated with Conventional Veterinary Medicine for Impaction Colic Treatment in Horse: A Clinical Case Report. Journal of Applied Animal Science, 14 (1) 61-70.

دراسة مخبرية لتقييم فعالية تقنيات إرواء مختلفة (EDDY Sonic – Needle Irrigation) في إزالة ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص الداخلي الصناعية

د. خالد التراس*

أ.د. كيندا ليّوس**

المخلص

خلفية البحث وهدفه: يعتمد نجاح المعالجة اللبية القنيوية على قدرة المادة الحاشية على الختم التام للقناة الجذرية، وملء معالمها التشريحية، وخاصة عند وجود شذوذات داخلية ضمن الأقنية اللبية كالامتصاص الداخلي، فتكون هذه الشذوذات البنيوية صعبة التنظيف والحشو الكثيم، لاسيما عند تطبيق ضماد ماءات الكالسيوم ضمن هذه الأقنية خلال علاجها، فيصعب الوصول لكامل أجزاء الضماد، وإزالتها لوضع المادة الحاشية، فيهدف هذا البحث لتقويم فاعلية تقانات إرواء داخل قنيوي مختلفة في إزالة ماءات الكالسيوم من الأقنية اللبية المصابة بالامتصاص الداخلي.

مواد البحث وطرائقه: شملت عينة الدراسة 40 سنناً ضاحكة سفلية وحيدة القناة، وسليمة وخالية من أيّ انحناء، حيث جرت مقارنة ثلاث تقانات في الإرواء ضمن القنيوي؛ بهدف إزالة ماءات الكالسيوم في حفر الامتصاص الصناعي الداخلي، وقد قُسمت مجموعات الدراسة كالاتي: المجموعة الأولى: مجموعة جهاز (EDDY Sonic Irrigation)؛ لإزالة ماءات الكالسيوم، وقد شملت 20 سنناً، والمجموعة الثانية: مجموعة رؤوس الإرواء التقليدية؛ لإزالة ماءات الكالسيوم، وقد شملت 20 سنناً. وقد جمعت الأسنان المقلوعة، وشطرت طولياً وحضر ضمنها حفر امتصاص داخلي صناعي، ولصقت مرة أخرى وملء حجرها بضماد ماءات الكالسيوم، وطبقت التقانتان في الإرواء لإزالة الضماد، ثم دُرست الأسنان تحت المجهر الضوئي لتحديد كمية الضماد المزالة والمتبقية.

النتائج: يوجد فروق ذات دلالة إحصائية في قيم إزالة نسبة ماءات الكالسيوم بين مجموعة استعمال رؤوس الإرواء التقليدية وكل من مجموعة استعمال جهاز EDDY Sonic

* طالب ماجستير في قسم مداواة الأسنان – كلية طب الأسنان – جامعة دمشق

** أستاذة في قسم مداواة الأسنان – كلية طب الأسنان – جامعة دمشق

دراسة مخبرية لتقييم فعالية تقنيات إرواء مختلفة
(EDDY Sonic – Needle Irrigation) في إزالة ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص
الداخلي الصناعيّة

irrigation، حيث كانت قيم نسبة إزالة ماءات الكالسيوم من حفرة الامتصاص في مجموعة استعمال رؤوس الإرواء التقليدية كانت أصغر منها في رؤوس (EDDY)؛ وبالتالي عند المقارنة بين مجموعة جهاز (EDDY) مع مجموعة الإرواء بالطريقة التقليديّة، كان جهاز (EDDY) فاعلاً أكثر في إزالة ضماماء ماءات الكالسيوم.

الاستنتاجات: ضمن حدود دراستنا يمكن أن نستنتج أنّ استعمال رؤوس (EDDY) كان أكثر فاعلية في إزالة ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص الداخلي مقارنةً بالرؤوس الإرواء التقليديّة؛ وكذلك لم يكن هناك لأي طريقة من طرائق الإرواء المستعملة في هذا البحث فاعلية في تحقيق إزالة كاملة لماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص الداخلي.

الكلمات المفتاحية: المعالجة اللبية القنوية، ضماماء ماءات الكالسيوم، الإرواء الصوتي، الإرواء باستعمال رؤوس الإبر.

In Vitro study to Efficacy evaluation of different irrigation techniques (EDDY Sonic – Needle Irrigation) in calcium hydroxide removal from the artificial internal resorption cavities.

Kinda Layous**

Khaled Al-tarras*

Abstract

Research background and aim: The success of root canal treatment depends on the ability of the filling material to completely seal the root canal and fill its anatomical features, especially when there are internal abnormalities within the endodontic canals such as internal absorption, it is difficult to access and remove all parts of the dressing to place the filling material. The aim of this research is to evaluate the effectiveness of different intra-canal irrigation techniques in removing calcium hydroxide from the pulp channels affected by internal absorption.

Materials and methods: The study sample included 40 single-channel Lower premolar teeth, healthy and free from any curvature, three intra-canal irrigation techniques were compared with the aim of removing calcium hydroxide in artificial internal absorption pits. The study groups were divided as follows: Group 1: EDDY Sonic Irrigation to remove calcium hydroxide, which included 20 teeth, group 2 : used conventional needle irrigation technique to remove calcium hydroxide, which included 20 teeth. The extracted teeth were collected and cleaved longitudinally, and then artificial absorption holes were prepared, and they were glued again and filled with calcium hydroxide dressing, and the two techniques of irrigation were applied to remove the dressing, then the teeth were studied under a light microscope to determine the amount of dressing removed.

دراسة مخبرية لتقييم فعالية تقنيات إرواء مختلفة
(EDDY Sonic – Needle Irrigation) في إزالة ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص
الداخلي الصنعية

Results: Compared to the EDDY device with the conventional needle irrigation group, the EDDY was more effective in removing the calcium hydroxide dressing

Conclusions: Within the limits of our study, it can be concluded that the use of (EDDY) tips was more effective in removing calcium hydroxide from internal absorption cavities compared to the conventional needle irrigation; Also, none of the irrigation methods used in this research was effective in achieving complete removal of calcium hydroxide from the internal absorption cavities.

Key words: Root Canal Treatment, calcium hydroxide dressing, Sonic Irrigation, needle-tip irrigation.

1. المقدمة (Introduction):

يعتمد نجاح المعالجة القنيوية الجذرية (Root Canal Treatment (RCT)) على التنظيف، والتضيق الجيد، ثم الختم التام بجميع المستويات (الختم التاجي، والختم الذروي، والختم الجانبي)؛ وذلك باستعمال مواد حاشية ثابتة الأبعاد، ومتقبلة حيويًا. تُعدّ الامتصاصات الداخلية من التحديات المواجهة في أثناء المعالجة اللبية، وبما أنّ حالات الامتصاص الداخلي تعاني - بحكم طبيعتها - من صعوباتٍ في عملية التنظيف، حيث إنّ الأدوات اليدوية والميكانيكية غير قابلة للوصول لمناطق الامتصاص غير المنتظمة؛ لذلك ينبغي الاعتماد بصورة رئيسة على التنظيف الكيميائي لهذه العيوب. تُستعمل ماءات الكالسيوم (Calcium Hydroxide) في علاج الامتصاص الداخلي ضماداً دوائياً يوضع داخل القناة الجذرية؛ ولكن يجب إزالة ماءات الكالسيوم بصورة كلية من داخل القناة الجذرية قبل إتمام إجراءات الحشو القنيوي. تتعدّد الطرائق والتقانات المستعملة في الإرواء لإزالة ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص الداخلي، وكان الهدف من تطوير مثل تلك التقانات هو معرفة الطريقة الأكثر فاعلية في تحقيق إزالة كاملة لماءات الكالسيوم بعد استعمالها ضماداً قنيوياً، حيث إنّ بقاءها ضمن القناة الجذرية، وانحلالها مع مرور الوقت، سيخلق نفوذية ضمن القناة الجذرية؛ وبالتالي عدم الحصول على الختم التام للمنظومة القنيوية الجذرية.

1.1 الامتصاص الجذري (Root Resorption): هو فقد المكونات العضوية وغير العضوية للنسج الجذرية الصلبة، مثل: الملاط (Cementum)، والعاج (Dentine) (Arana et al., 2022).

يحدث بسبب التفاعل بين الخلايا الكاسرة (Clastic Cells)، والنسج السننية القاسية، والنسج الصلبة (Patel & Saberi, 2018).

1.2 تصنيف الامتصاص الجذري (Classification of Root Resorption):

يمكن أن يُصنّف الامتصاص الجذري؛ وفقاً لعددٍ من العوامل، وأهمها وفقاً؛ لموقع حدوثه إلى (Guo, 2021):

1. امتصاص داخلي (Internal Resorption).

2. امتصاص خارجي (External Resorption).

حيث يكون الامتصاص الخارجي على سطح الجذر، والرباط حول السنّي؛ بينما تكون الآفة الامتصاصية الداخلية ضمن المنظومة القنيوية الجذرية، وقد يحدث في هذا السياق اختلاط وهو انتقاب (Perforation) حيث تتقّب آفة الامتصاص الداخلي سطح الجذر إلى الخارج نحو النسيج حول الذروية (Peri-apical Tissues)، ويمكن أن يكون الامتصاص الداخلي التهايباً في حال تخرب طليعة العاج (Pre dentine) نتيجة الرض أثناء الحفر، أو يمكن أن يكون استبدالياً بآلية غير معروفة تماماً، حيث يُلاحظ نسيجياً تشكل نسيج مكان العاج الممتص نسيج صلب يشبه الملاط أو العظم، وقد يكون الامتصاص الخارجي أيضاً استبدالياً، أو التهايباً، أو عنقي، أو عابر للذروة (Patel and Saberi, 2018).

1.3. تشخيص الامتصاص الجذري (Diagnosis of Root Resorption):

يجب أخذ القصة المرضية للمريض قبل الفحص السريري، وعلى الممارس الاستفسار إذا كان هناك أيّ من العوامل المحرّضة للامتصاص الجذري، ويتبع ذلك إجراء الفحص الروتيني (Bastos et al., 2020).

1- اللون:

يُعدّ اللون عاملاً تشخيصياً للامتصاص الداخلي، والخارجي، حيث يكون في الامتصاص الداخلي اللون وردياً، أو أحمر داكن، أو رمادياً، أو رمادياً داكناً؛ وفقاً للحالة الحيوية لللب، حيث يتغيّر من الوردي إلى الأحمر الداكن إذا تموت اللب (Butool et al., 2020; Darcey & Qualtrough, 2016).

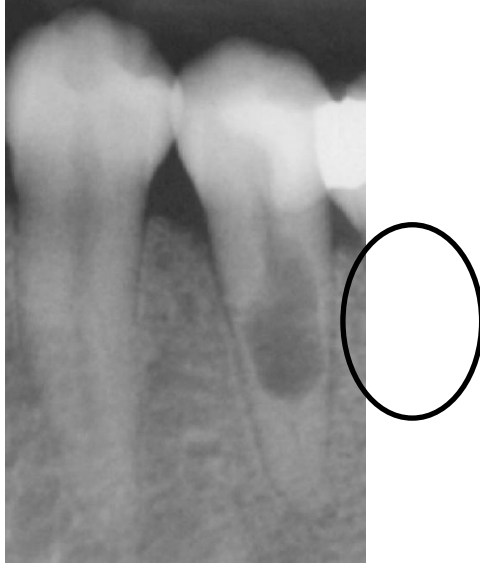
2- اختبار الحيوية:

لا يوجد في حالة الامتصاص الداخلي، والخارجي الالتهابي، والخارجي الاستبدالتي استجابة عند فحص الحيوية، بينما تكون الاستجابة في الامتصاص الخارجي العنقي طبيعياً (Darcey & Qualtrough, 2016; Fuss, Tsesis, & Lin, 2003).

3- الفحوصات الشعاعية:

تُجرى الفحوصات الشعاعية، بعد إجراء الفحوصات السريرية؛ وفقاً لما سيأتي (Darcey)
:(& Qualtrough, 2016; Patel & Saberi, 2018

يبدو الامتصاص الالتهابي الداخلي على شكل توسع بيضوي الشكل، واضح الحواف داخل القناة، وفي حال كانت المسافة الرباطية مطموسة المعالم، أو يوجد ظلالية فهذا دليل على وجود عملية استبدالية.



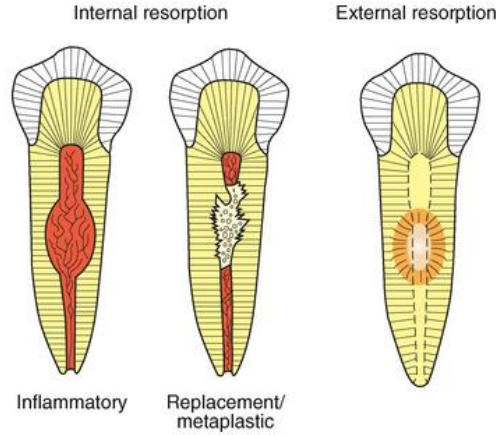
الشكل (1): الامتصاص الالتهابي الداخلي (IIR)

1.4 . تدبير الامتصاصات الجذرية (Management of Root Resorption):

يختلف تدبير الامتصاصات الجذرية؛ وفقاً لنوع الامتصاص الحاصل (هل هو امتصاص داخلي أو خارجي؟)، (Ahangari, Nasser, Mahdian, Fedorowicz, & Marchesan, 2010; Kanas & Kanas, 2011; Mohammadi et al., 2016).

حالما يُشخص الامتصاص الجذري الداخلي، يجب على الطبيب اتخاذ القرار فيما يخص إنذار السن. في حال كانت السن المصابة بالامتصاص الداخلي غير قابلة للعلاج وغير قابلة للترميم، يُعدُّ القلع الخيار العلاجي الوحيد. أما إذا كانت السن قابلةً للترميم وإنذارها جيد؛ فتُعدُّ المعالجة اللبية هي العلاج الأمثل (patel et al 2010).

دراسة مخبرية لتقييم فعالية تقنيات إرواء مختلفة
(EDDY Sonic – Needle Irrigation) في إزالة ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص
الداخلي الصناعية



الشكل (2): شكل ترسيميّ للامتصاص الخارجي، والداخلي (الالتهابي، والاستبدال).



الشكل (3): الامتصاص الجذري الخارجي.

1.5. التنضير الميكانيكي الكيميائي للقناة الجذرية (Chemomechanical Depridment of the Root Canal):

يعزى السبب الرئيس للالتهاب حول السني الذروي المتكرر إلى بقاء العضويات الدقيقة ضمن القناة بعد معالجة القناة الجذرية، وتمتلك الأقنية الجذرية تشريحاً معقداً يشكل مأوى للعضويات الدقيقة. ومع أن معظم ما ذكر عن الامتصاص الداخلي في الأدب الطبي هو

عبارة عن تقارير لحالات مفردة، ولم يُذكر بروتوكول متعارف عليه للتحضير الكيميائي الميكانيكي للمنظومة القنوية الجذرية في هذه الحالات. لكن من الواضح أن التركيز على الحل الكيميائي للنسج اللبية والتموتة؛ لذلك يُعدُّ الإرواء بيهيوكلووريد الصوديوم الجزء الأهم من العلاج في الأسنان المصابة بامتصاص داخلي (Pourhajibagher & (Therapy, 2019).

- ضمامد ماءات الكالسيوم:

من الموصى به استعمال المستحضرات الدوائية ذات الخواص المضادة للجراثيم داخل الأقفنية اللبية؛ لتحسين إنذارها وتطهير العيوب التي قد تكون مصابة بها (الامتصاص الداخلي) والتي لا يمكن الوصول إليها (Siqueira et al. 2002). تعد ماءات الكالسيوم المعيار الذهبي للضمادات المستعملة داخل الأقفنية اللبية في المعالجات اللبية غير الجراحية، وهي مادة شديدة القلوية، وعديمة الرائحة، وهي تتكون من بودرة بيضاء اللوم تمزج مع المصل الفيزيولوجي أو المخدر الموضعي لتشكيل الضمامد اللبي القنيوي (Estrela, Estrela, & Pécora, 2003; Kabore, Garé, & Koama, 2022). وقد جدت الدراسات أن البكتيريا تتكاثر بسرعة أكبر في القناة الجذرية عندما تترك فارغة بين الجلسات؛ مما شجع بشكل أكبر على استعمال ضمامد ماءات الكالسيوم، ضمن الأقفنية اللبية بين الجلسات بصورة واسعة من أجل تثبيط الجراثيم الموجودة في النظام القنيوي الجذري؛ تبعاً لوجود بنية تشريحية معقدة فيه (Morsy & Nageh, 2022).

1.6. المحاليل المستعملة في إزالة ماءات الكالسيوم (Irrigation Solutions

:(udes for Calxium Hudroxide Removal

أوضح عددٌ كبيرٌ من الدراسات وجوب الإزالة التامة لماءات الكالسيوم من القناة اللبية قبل الحشو النهائي (Santos et al., 2022)، وقد وجد عددٌ من الدراسات أنّ مشاركة هيبيوكلووريد الصوديوم مع مادة (EDTA) بالتناوب كمحلول للإرواء حسن من فاعلية إزالة ماءات الكالسيوم من القناة، فضلاً عن التطبيق الجيد للأدوات ضمن القناة (Hard Instrumentation) (Donnermeyer, Wyrsh, Bürklein, & Schäfer, 2019). يتمتع هيبيوكلووريد الصوديوم بقدرة حالة للنسج، وثباته الكيميائي في درجات الـ

PH المرتفعة، مما عزز بشكل أكبر من قدرته على حل البروتينات، ويستعمل بتركيز 5,25% (Martins et al., 2020). تبدي EDTA فاعلية في تليين الجدران الداخلية للقناة الجذرية، وإزالة طبقة اللطاحة بالمشاركة مع هيبوكلوورايد الصوديوم (haapasalo m 2010). وتعد مادة متقبلة حيوياً، ولكن فاعليتها المضادة للجراثيم ضعيفة، وتستعمل EDTA بتركيز 15 – 17% (Mohammadi et al., 2019).

1.7 طرائق الإرواء المستعملة في إزالة ماءات الكالسيوم Irrigation Methods (for Removing Calcium Hydroxide)

من أهم طرائق الإرواء المستعملة لإزالة ماءات الكالسيوم من القناة اللبية، منها:

1. الإرواء باستعمال الإبر والمحاقن (Needles–Syringe Irrigation).

2. الإرواء بالأجهزة الصوتية (EDDY, E–QS META).

3. الإرواء بالأجهزة فوق الصوتية.

1.7.1 الإرواء باستعمال الإبر والمحاقن (Needles–Syringe Irrigation):

قدمت هذه التقنية كوسيلة للإرواء قبل أن تُطوّر طرائق أخرى جديدة، وتتميز هذه التقنية بقبولها الواسع من قبل أخصائيي المعالجة اللبية والممارسين العاميين أيضاً (Konstantinidi, Psimma, Chávez de Paz, & Boutsoukis, 2017)، وتعتمد على حقن محلول الإرواء داخل القناة؛ باستعمال إبر بأقطار وتصاميم مختلفة. تختلف فاعلية محلول الإرواء تعتمد على عوامل عدة: عمق اختراق إبرة الإرواء داخل القناة، وقطر القناة الجذرية، والقطر الداخلي والخارجي لإبرة الإرواء، وضغط محلول الإرواء ولزوجته، وسرعة خروج محلول الإرواء من رأس إبرة الإرواء واتجاه شطب إبرة الإرواء (cohen . s 2011).

2.7.1 الإرواء فوق الصوتي (Ultrasonic Irrigation):

الاهتزازات فوق الصوتية عبارة عن موجات صوتية من الطبيعة ذاتها كالصوت، لكن بتواتر أعلى من التواتر الذي يُدرك في الأذن البشرية تقريباً 20,000 هرتز (Sandra mozo 2011)، ويحدث إنتاج الاهتزازات فوق الصوتية إما من خلال تبدلات الحقل

المغناطيسي، أو من خلال الاعتماد على مبادئ الكهرباء الجهدية (البيزو)، إن من أهم ميزات التنشيط فوق الصوتي أن الرأس لا تبدي أي حركة دورانية، وهذا يعطي أماناً وسيطرة وفاعلية قطع في الوقت نفسه، حيث تنتج العقدة و نظيرتها على طول الأداة اللبية المفعلة من خلال المولد الكهروجهدي piezoelectric generator باهتزاز قدره 30khz، وهذه الحركة مفيدة لإزالة الأدوات والأوتاد المكسورة، وكذلك في عمليات قطع الذروة، وتحضير الحفرة العلبية في الحشو الراجع (Mozo, Llana, & Forner,) (2012).

3.7.1. الإرواء الصوتي (Sonic Irrigation):

أول من استعمل الأمواج الصوتية في المعالجة اللبية 1985 Tronstad et al من أجل تطهير القناة الجذرية، يسمح بإيصال محلول الإرواء إلى مناطق يصعب الوصول إليها، وينشطه في الوقت ذاته، وقد أظهرت دراسات عدة فاعلية الإرواء الصوتي في زيادة تنضير القناة الجذرية، وأن زيادة طاقة الجهاز في أثناء التطبيق تؤدي إلى زيادة فاعليته في إزالة البقايا، مقارنة بالطاقة المنخفضة (Nusstein, 2015)، ومن بين رؤوس الإرواء الصوتية رؤوس (EDDY) المستعملة في بحثنا.

تتميز رؤوس (EDDY) بالمزايا الآتية (Urban, Donnermeyer, Schäfer, &) (Bürklein, 2017):

1. أمانة (Safe): صُنعت رؤوس (EDDY) من مواد متماثلة مرنة، وأمنة؛ خلافاً للمواد المعدنية المصنوعة منها رؤوس الإرواء التقليدية، والرؤوس فوق الصوتية؛ لذلك يمكن حنيها بسهولة مع المحافظة على استمرارية تشريح المنظومة القنوية الجذرية؛ الأمر الذي يسمح بما يأتي:

- إزالة مقبولة للنسج المتبقية، والبرادة العاجية الناتجة عن التحضير.
- فاعلية الرأس التي تكون قريبة جداً من الذروة مقارنة بالرؤوس المعدنية.
- أقل خطورة لانكسار الرأس مقارنة بالرؤوس المعدنية.

2. فعالة (Effective): تخلق رؤوس (EDDY) حركة ثلاثية الأبعاد في أثناء اهتزازها بتواتر 5,000 إلى 6,000 هيرتز، المواد المتماثلة المصنوعة منها رؤوس (EDDY) ينتج عنها تذبذبات بفاعلية عالية في الإرواء، والتي تنتج

تأثيرين فعالين في التنظيف: تأثير التجوف (Cavitation)، والتدفق الصوتي (Acoustic Streaming).

3. لم تظهر الأبحاث حول رؤوس (EDDY) أنّ الفعل الصوتي يساعد على إزالة البقايا، ويصل إلى المناطق صعبة الوصول عن طريق التحضير الميكانيكي؛ ولكنها أيضاً من المؤكد المنشطة بواسطة جهاز التقليل بتواتر 6,000 هرتز تؤدي إلى أداء مساوٍ أو أفضل من الإرواء المنفعل بالأجهزة فوق الصوتية.

1.8. بعض الدراسات المرجعية المتعلقة بالبحث:

أجرى الباحث (Van Der Sluis 2007) وزملاؤه دراسة مخبرية لتقييم فاعلية طرائق مختلفة في الإرواء بعد إجراء ميازيب صناعية في الناحية الذرية من القناة الجذرية، حيث تألفت عينة بحثهم من 16 ضاحكة سفلية، في المجموعة الأولى أُجري الإرواء باستعمال أجهزة فوق صوتية بواسطة 50 مل من هيبوكلووريد الصوديوم 2% كسائل إرواء، في المجموعة الثانية استعمل الإرواء بأجهزة فوق صوتية أيضاً؛ ولكن باستعمال 50 مل من الماء، وفي المجموعة الثالثة أُجري الإرواء باستعمال الإبر التقليدية باستعمال 50 مل من هيبوكلووريد الصوديوم 2%، وقد أظهرت نتائج هذه الدراسة أنّ استعمال الطرائق الصوتية في الإرواء باستعمال محلول هيبوكلووريد الصوديوم 2% كان أكثر فاعلية في إزالة مآءات الكالسيوم من الميزاب الصناعي سواء؛ بالمقارنة بالطريقة نفسها؛ ولكن باستعمال الماء كسائل إرواء، أو باستعمال الإبر التقليدية بواسطة هيبوكلووريد الصوديوم 2% (Van der Sluis, Wu, & Wesselink, 2007).

أجرى الباحث (Taşdemir 2011) وزملاؤه دراسة مخبرية، وذلك من خلال تحضير 24 قناة جذرية لضواحك سفلية مقلوعة حديثة؛ حيث استعملت المحاقن التقليدية بواسطة محلول 5 مل هيبوكلووريد الصوديوم 2,5% في المجموعة الأولى، وفي المجموعة الثانية استعملت الطريقة ذاتها؛ ولكن فضلاً عن هيبوكلووريد الصوديوم 2,5%، استعملت مادة

(EDTA) 17% 5 مل، وفي المجموعة الثالثة استعملت طريقة إرواء فوق صوتية باستعمال محلول 5 مل من هيبوكلووريد الصوديوم 2,5%؛ بينما في المجموعة الرابعة استعمل جهاز (CanalBrush) في الإرواء مع محلول 5 مل من هيبوكلووريد الصوديوم 2,5%، وقد خلصت نتائج هذا البحث إلى أنه ليس هناك طريقة فاعلة في إزالة ماءات الكالسيوم بصورة كاملة من الأقمية الجذرية، ولكن أبدت طريقنا الإرواء باستعمال الأجهزة فوق الصوتية وجهاز (CanalBrush) باستعمال محلول هيبوكلووريد الصوديوم أنها أكثر فاعلية من الطرائق التقليدية (Taşdemir et al., 2011).

في دراسة الباحث (Kaptan 2012) وزملائه، أجروا بحثاً مخبرياً لتقييم فاعلية ليزر (Er: YAG) في إزالة ماءات الكالسيوم، حيث عيّنت البحث ضواحك سفلية، في المجموعة الأولى استعملت الطريقة التقليدية فقط بوساطة محلول 10 مل من هيبوكلووريد الصوديوم 5% مع 10 مل من مادة (EDTA) 17%، وفي المجموعة الثانية أجري العمل كما في المجموعة الأولى، ثم استعمل ليزر (Er: YAG) بعدها؛ فأظهرت نتائج هذه الدراسة أن استعمال الطريقة التقليدية المتبوعة باستعمال الليزر لم يكن أكثر فاعلية من الطريقة التقليدية لوحدها في إزالة ماءات الكالسيوم (Kaptan et al., 2012).

كما أظهرت دراسة الباحث (Yang 2021) وزملائه، على أربعين رحي سفلية، حُضرت أقميتها الجذرية، ومُلئت بماءات الكالسيوم، وأجريت دراسة مقارنة بين ثلاث طرائق مختلفة لتقييم فاعليتها في إزالة ماءات الكالسيوم، وهذه الطرائق هي: الإبرة التقليدية، والأجهزة فوق الصوتية، والليزر. وقد خلصت نتائج هذه الدراسة إلى أن استعمال الأجهزة فوق الصوتية، والإرواء المُحرَّض بالليزر كانت أكثر فاعلية في إزالة ماءات الكالسيوم من الثلث الذروي للأقمية الأنسية والوحشية؛ مقارنة بالمحاقن التقليدية (Yang et al., 2021).

1.9 . هدف الدراسة (Study Aim):

يهدف هذا البحث إلى تقييم فاعلية تقانات إرواء مختلفة لإزالة ضمام ماءات الكالسيوم من داخل حفرة الامتصاص الداخلي بين ما يأتي:

1. رؤوس (EDDY).

2. رؤوس الإرواء التقليدي.

2. المواد والطرائق (Materials and Methods):

2.1. وصف العينة:

حُسب حجم العينة المدروسة باستخدام برنامج الـ (G Power¹)، أُجريت دراسة مخبرية (In Vitro Study) على 40 ضاحكة سفلية وحيدة القناة، حيث جرت مقارنة تقنيتين في الإرواء ضمن القنيوي؛ بهدف إزالة ماءات الكالسيوم في حفر الامتصاص الصناعي الداخلي.

وقد قُسمت مجموعات الدراسة كالاتي:

1. المجموعة الأولى: مجموعة جهاز (EDDY Sonic Irrigation) لإزالة ماءات الكالسيوم، وقد شملت 20 سنناً.

2. المجموعة الثالثة: مجموعة رؤوس الإرواء التقليدية لإزالة ماءات الكالسيوم، وقد شملت 20 سنناً.

1.2. معايير اختيار العينة (Selection Criteria):

- معايير التضمين (Inclusion Criteria):

- 1- أن تكون السن ضاحكة سفلية.
- 2- أن تمتلك السن جذراً سنياً واحداً.
- 3- أن تكون الجذور سليمة، وغير ممتصة أو مصابة بأفات أخرى.
- 4- أن تكون الأقنية اللبية الموجودة في السن غير معالجة مسبقاً.
- 5- أن يكون التشريح الداخلي لللب السني في السن سليماً وطبيعياً.

- معايير الاستبعاد (Exclusion Criteria):

- 1- استبعاد أي سنٍ حاوية على تكلسات لبية.
- 2- استبعاد أي سنٍ تحتوي على صدوع.

¹ . 3.1.9.2 G power version (Franz Faul, University of Kiel, Germany)

- 3- استبعاد أي سنّ تحتوي على نخور جذرية.
- 4- استبعاد أي سنّ خضعت للمعالجة اللبية سابقاً.
- 5- استبعاد أي سنّ تحتوي على تشريح لبي معقد أو مشوه.

1.3 مواد البحث (Study Materials):

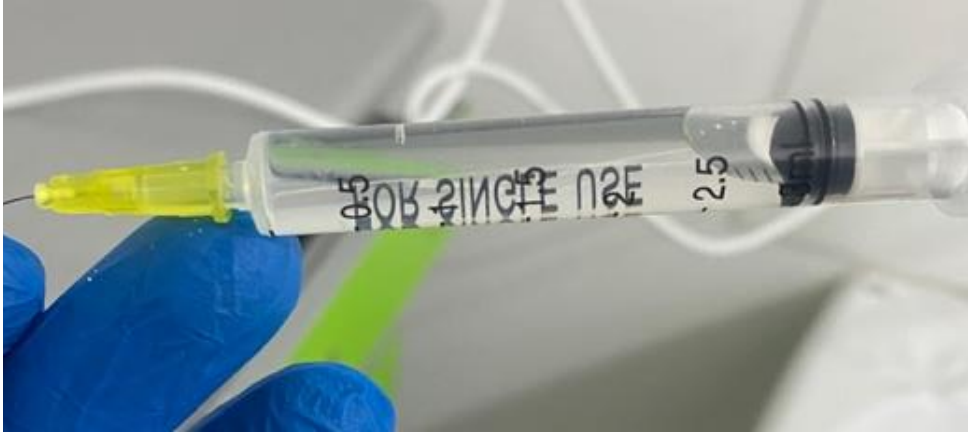
- تضمنت المواد المستعملة في تحضير الأسنان، وتطبيق الضماد:
 - 1- الأسنان المقلوعة.
 - 2- جهاز التحضير اللبي الآلي (Endo e Class, Krafit).
 - 3- محلول هيبوكلوريد الصوديوم بتركيز (5.25%).
 - 4- مادة (EDTA) بتركيز (17%) للإرواء اللبي (EDTA Solution, META BIOMED).
 - 5- الماء القطر.
 - 6- ماءات كالسيوم كضماد لبي داخل قنيوي (Calcium Hydroxide, DiaDent Group).
 - 7- أقماع ورقية للتجفيف (Absorbent Paper Point, META BIOMED).
 - 8- لا صق سيانو أكريلات.
 - 9- مبارد (K-Files) مصنوعة من الفولاذ غير القابل للصدأ (Stainless Steel) بقياسات (#10 - #15 - #20) (Dentsply Maillefer, Ballaigues, Switzerland).
 - 10- مبارد آلية (ProTaper Universal file system (Dentsply, Maillefer, Ballaigues, Switzerland).
 - 11- سنابل كروية ماسية بقياس (#6) (Diamond Burs Manufactures & Suppliers, China) لتحضير حفرة الامتصاص الداخلي الصناعي.

دراسة مخبرية لتقييم فعالية تقنيات إرواء مختلفة
(EDDY Sonic – Needle Irrigation) في إزالة ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص
الداخلي الصنعية

- 12- أقراص ماسية لفصل الأسنان عمودياً (Nadima, TopDent).
 - 13- مادة طابعية مطاطية بقوام قاسٍ (مؤلفة من الأساس والمسرّع) (Muller Omicron Dental).
 - 14- قطن، وحشوة مؤقتة مكونة من أكسيد الزنك لإغلاق الحجرة اللبية بإحكام (MD–Temp).
 - 15- سنابل شاقفة ماسية لفتح الحجرة اللبية (Straight Fissure FG Carbide Burs).
- تضمنت المواد المستعملة في إزالة ماءات الكالسيوم، وفحصها:
- 1- جهاز التنشيط الصوتي (EDDY Sonic Irrigation).
 - 2- رؤوس الإبر الخاصة بالإرواء.
 - 3- محاقن لبية بسعة (5 مل).
 - 4- مجهر ضوئي خاص بالمداواة اللبية (Zumax Medical Co).
 - 5- كاميرا رقمية لتصوير الساحة المجهرية (Sony, Germany).



الشكل (4): صورة توضح رؤوس جهاز (EDDY Sonic Irrigation).



الشكل (5): صورة توضح رؤوس الإبر الخاصة بالإبراء.

4.3. منهجية البحث (Study Methods):

1. جمعت الأسنان، وأجري لها إزالة للقلح السني عن سطوحها بواسطة جهاز التقلح الآلي فوق الصوتي، وغمرت بعدها بمحلول هيبوكلوريد الصوديوم بتركيز (5.25%) لمدة نصف ساعة، ثم خزنت في المصل الفيزيولوجي (السالين) المعقم لحين الاستعمال.



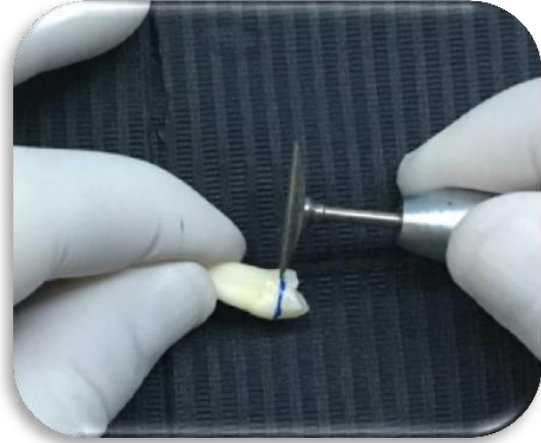
الشكل (6): صورة توضح الأسنان المقلوعة بعد عملية تجهيزها.

دراسة مخبرية لتقييم فعالية تقنيات إرواء مختلفة
(EDDY Sonic – Needle Irrigation) في إزالة ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص
الداخلي الصناعية

2. قُصت تيجان الأسنان لتقصير طولها، وتوحيد الطول لجميع أسنان العينات إلى الطول العامل 17 ملم؛ وذلك باستعمال قرص ماسي ذي ثخانة (0.2 ميكرون)، مع التبريد المائي لمنع ارتفاع درجة حرارة السن، واحتراق النسيج السنية.



الشكل (7): صورة توضح قياس طول السن قبل تقصيرها الشكل (9): صورة توضح عملية فتح الحجرة اللبية



الشكل (8): صورة توضح عملية تحديد طول السن المطلوب الشكل (10): صورة توضح تحديد الطول العامل الجديد وإزالة الجزء التاجي الزائد.

3. تُفتح الحجرة اللبية باستعمال السنابل الشاقة الماسية؛ مع التبريد الهوائي المائي؛ لمنع ارتفاع درجة حرارة النسج واحتراقها، ويُحدّد الطول العامل بإدخال مبرد (K-File) بقياس (#10)، ومعاينة خروجه من الثقبة الذروية، ثم يُطرح من طول المبرد مسافة (1 ملم)، فيصبح الطول العامل للسن المُحضرة (16 ملم).

4. حُضرت بعدها الأفنية الجذرية باستعمال نظام (ProTaper) إلى القياس (#50) وفق التسلسل الآتي:

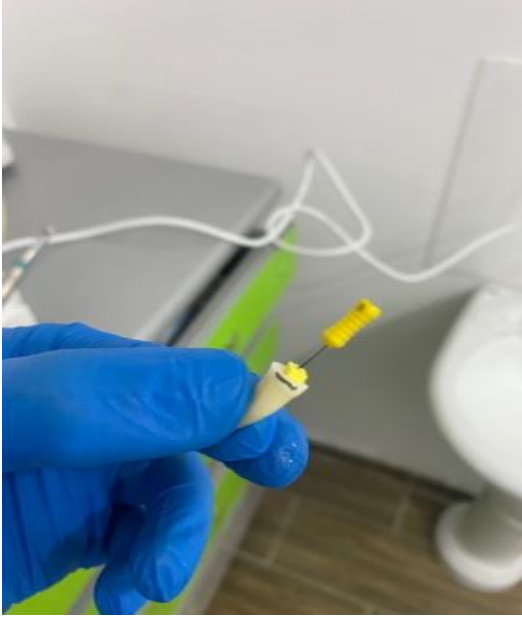
- مبرد (S1)، ثم مبرد (SX) في الثلث التاجي من القناة.
- المبارد (S1,S2,F1,F2,F3) على الترتيب إلى الطول العامل؛ مع التحقق من نفوذية القناة بين الأدوات.



وقد ترافق تحضير القنوات اللبية مع استعمال محلول هيبوكلوريد الصوديوم بتركيز (5.25%) كسائل للإرواء القنيوي؛ وذلك بمعدل (2 ملل) من المحلول بعد كل أداة، واستعمل في نهاية التحضير الإرواء بالماء المقطر، ثم باستعمال مادة (EDTA) بتركيز (17%) لمدة دقيقة واحدة؛ لإزالة طبقة اللطاخة العاجية الناتجة عن التحضير

دراسة مخبرية لتقييم فعالية تقنيات إرواء مختلفة
(EDDY Sonic – Needle Irrigation) في إزالة اموات الكالسيوم من حفر الامتصاص
الداخلي الصنعية

القنيوي، ثم غُسلت القناة بالماء المقطر، واستعمل بعدها محلول هيبوكلووريد الصوديوم مرة
أخيرة، وجففت بعدها القناة باستعمال الأقماع الورقية.



الشكل (11): صور توضح التحضير اليدوي للقناة.



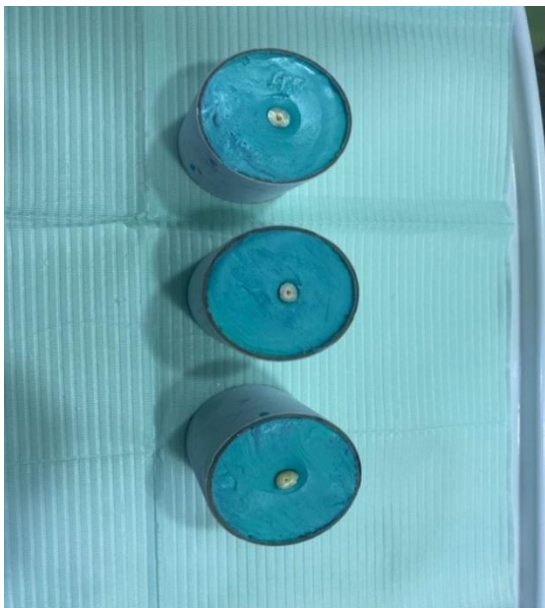
الشكل (12): صور توضح

التحضير الآلي للقناة

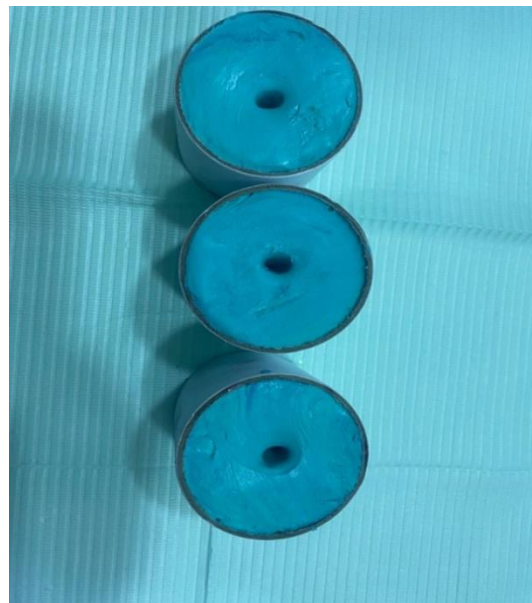
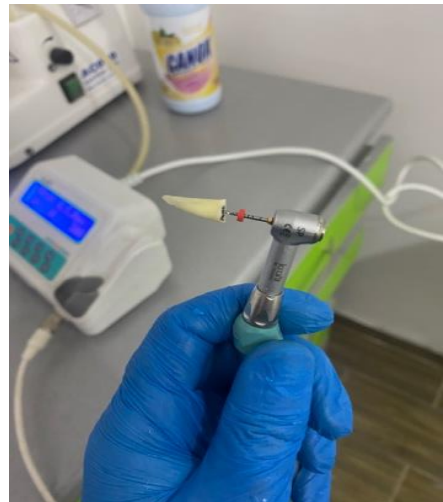
5. توضع بعدها كل سنّ ضمن قوالب سيليكونية تحتوي على المادة الطابخة المطاطية، وتترك لتتصلب، وتشكل قالباً يسمح بإعادة جمع نصفى السن؛ بعد الانتهاء من الشطر من أجل الغسل.



دراسة مخبرية لتقييم فعالية تقنيات إرواء مختلفة
(EDDY Sonic – Needle Irrigation) في إزالة ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص
الداخلي الصناعية



الشكل (13): صورة توضح القوالب السيليكونية موضوعة فيها الأسنان





الشكل (15): صورة توضح

تحضير حفر الامتصاص

الشكل (14): صورة توضح القوالب السيليكونية

الأسنان المشطورة بعد

بعد إزالة الأسنان عند تمام التصلب

الداخلي الصناعي

6. يُصنع ميزابان على السطح الدهليزي، والسطح اللساني؛ وفق المحور الطولي للسن، ثم توضع السنُّ طولياً ضمن قالب سيليكوني آخر، يكون بمثابة وسادةٍ تحمي نصفي السن، ثم تُشطر السن وفق محورها الطولي باستعمال قرص ماسي مع التبريد، ويُكمل الفصل باستعمال إزميل جراحي.

7. تُحضر تجاويف الامتصاص الداخلي نصف الدائرية في طرفي القطع بعد شطر السن إلى نصفين النصف دائرية، ويستعمل لهذا سنبله كروية بقياس (6#) على بعد (5 ملم) من الذروة، بحيث يكون قطر الدائرة (1.6 ملم)، وعمقها (0.8 ملم)، ثم تُغسل القناة بالمصل الفيزيولوجي (السالين) باستعمال فرشاة أسنان؛ للتأكد من عدم وجود لطاخة ناتجة عن تحضير الامتصاص.

8. ثم يُعاد جمع النصفين تحت المجهر للتحقق من تمام الانطباق، وتختم الأسنان بلاصق السيانواكريليت، ويجرى التحقق من تمام الختم بوساطة ورق نشاف.

دراسة مخبرية لتقييم فعالية تقنيات إرواء مختلفة
(EDDY Sonic – Needle Irrigation) في إزالة ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص
الداخلي الصناعية

9. توضع ماءات الكالسيوم بعد مزجها مع الماء المقطر داخل القناة والامتصاص الداخلي، وتُكثف بواسطة المكثفات اليدوية، ثم توضع كرية شمعية في المنطقة



الذروية،

وتوضع

السن

ضمن

قوالب

السيلكون

، ويُسد

مدخل

الحجرة

اللبية

باستعمال



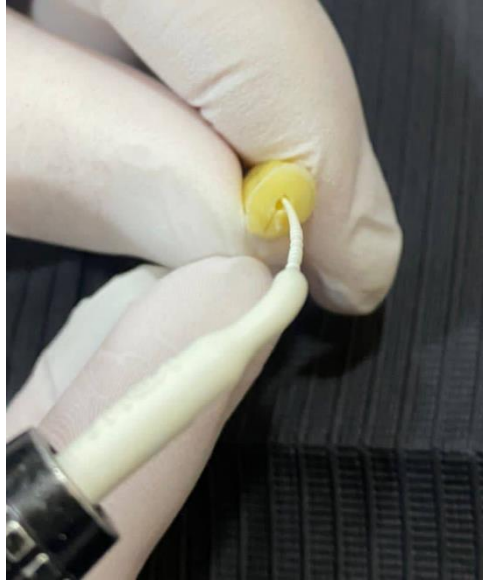
كرية قطنية وحشوة مؤقتة كتيمة.

10. قُسمت بعدها الأسنان، بعد التعشية، إلى مجموعتين؛ حسب تقانة إزالة ضماماء الكالسيوم المستعملة:

11. في المجموعة الأولى: مجموعة جهاز (EDDY Sonic Irrigation):

غُسل بهيبوكلوريد الصوديوم باستخدام رؤوس الإبر NaviTip 30 G مع محقنة 5 ملل، ثم نُشِط الإرواء باستخدام رأس EDDY بحركة إدخال وإخراج للأعلى والأسفل، بحيث يكون أقل من الطول العامل ب 1 ملل لمدة دقيقة واحدة، ثم غُسل بالماء المقطر لإزالة بقايا الهيبوكلوريد وماءات الكالسيوم، ثم أُعيد الغسل بواسطة EDTA مع محقنة 5ملل، وإعادة التنشيط باستخدام رأس EDDY لمدة دقيقة أخرى، ثم جففت القناة بالأقماع الورقية، وأُعيد فلعها، وفُحصت تحت المجهر الضوئي.

الشكل (16): صورة توضح استعمال رؤوس EDDY استعمال رؤوس EDDY
الشكل (17): صورة توضح



صورة توضح
EDDY
المجموعة الثانية:

الشكل (18):
استعمال رؤوس
12. في

مجموعة رؤوس الإرواء التقليدية:

دراسة مخبرية لتقييم فعالية تقنيات إرواء مختلفة
(EDDY Sonic – Needle Irrigation) في إزالة ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص
الداخلي الصناعية

غُسل بهيبوكلووريد الصوديوم باستعمال رؤوس الإبر NaviTip 30 G مع محقنة 5 مل ثم أُدخلت الإبرة بحركة إدخال وإخراج للأعلى والأسفل بحيث يكون أقل من الطول العامل ب 1 مل لمدة دقيقة واحدة، ثم غُسل بالماء المقطر؛ لإزالة بقايا الهيبوكلووريد وماءات الكالسيوم، ثم أُعيد الغسل بوساطة EDTA مع محقنة 5 مل، حيث لم يُستعمل أي وسيلة لتنشيط للسوائل في هذه المجموعة، ثم جُففت القناة بالأقماع الورقية، وأُعيد فلعها، وفُحصت تحت المجهر الضوئي.

الدراسة المخبرية (In Vitro Study):

بعد إعادة شطر الأسنان تحت المجهر، تؤخذ صورة لحفرة الامتصاص الداخلي الصناعية بعد الغسل بوساطة المجهر الضوئي.

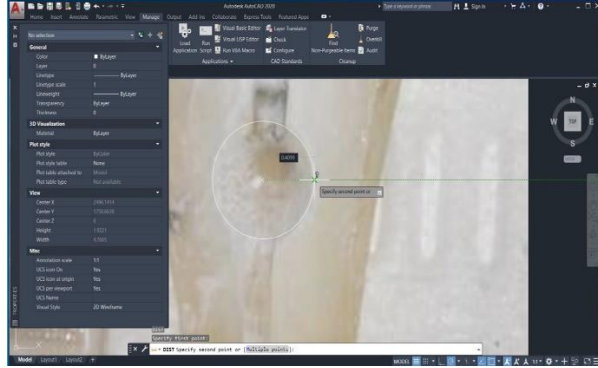
تُحسب بعدها كمية ماءات الكالسيوم المتبقية الموجودة في الحفرة الناتجة عن الامتصاص؛ وذلك باستعمال برنامج AutoCAD21010، ويُقِيم بقاء ماءات الكالسيوم؛ وفق المعيار الذي وصفه Van Der Sluis et al 2007 على النحو الآتي (Campos et al., 2021):

الجدول (2): معيار (Van Der Sluis) لبقاء ماءات الكالسيوم (Campos et al., 2021):	
لا يوجد أثر لماءات الكالسيوم، والامتصاص فارغ تماماً.	0
أقل من نصف الامتصاص يحتوي على ماءات الكالسيوم.	1
أكثر من نصف الامتصاص يحتوي على ماءات الكالسيوم.	2
الامتصاص مملوء بصورة كاملة بماءات الكالسيوم.	3

وقد كانت طريقة تقويم ماءات الكالسيوم المتبقية كما يأتي:

قوّمت ماءات الكالسيوم المتبقية ضمن حفرة الامتصاص باستعمال برنامج AutoCad 2020، حيث أُدخلت صورة الامتصاص بعد الغسل إلى برنامج الأوتوكاد بوساطة الأمر insert-raster image، ثم حدد العنصر الذي رُسم، ثم أُظهرت قائمة الخصائص؛

وذلك بالضغط على الاختصار ch-enter، فظهرت قائمة تحوي جميع خصائص العنصر المرسوم، ومن ضمنها مساحته area، ومحيطه المتمثل بالخط المرسوم.



الشكل (19): صورة توضح طريقة استعمال برنامج (AutoCAD).

النتائج (Results):

التحليل الإحصائية (Statistical Analysis):

تم الاعتماد على برنامج الحزمة الإحصائية الحاسوبية (SPSS Version 24) في الدراسة الإحصائية التحليلية لبيانات البحث الحالي، حيث تم استخدام الاختبارات الإحصائية الآتية:

- 1- **اختبار التباين أحادي الجانب (One-Way-ANOVA Test):** لدراسة تأثير تقانة الإرواء المستعملة في إزالة مآءات الكالسيوم من حفرة الامتصاص.
- 2- **اختبار كروسكال واليس (Kruskal-Wallis Test):** لدراسة تأثير تقانة الإرواء المستعملة في درجة بقاء مآءات الكالسيوم ضمن حفرة الامتصاص.
- 3- **اختبار مان وتني (Mann-Whitney U):** للمقارنة، ولدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة بقاء مآءات الكالسيوم ضمن حفرة الامتصاص بين مجموعات تقانة الإرواء المستعملة في عينة البحث.

الدراسة الإحصائية التحليلية:

قيست، وحسبت نسبة إزالة مآءات الكالسيوم من حفرة الامتصاص، ثم حُدثت درجة بقاء مآءات الكالسيوم ضمن حفرة الامتصاص لكل ضاحك سفلي من الضواحك السفلية في عينة البحث، وأعطيت قيمة متزايدة تصاعدياً لكل درجة من درجات بقاء مآءات الكالسيوم

دراسة مخبرية لتقييم فعالية تقنيات إرواء مختلفة
(EDDY Sonic – Needle Irrigation) في إزالة اموات الكالسيوم من حفر الامتصاص
الداخلي الصنعية

ضمن حفرة الامتصاص؛ وفقاً لشدة المتغير المدروس، حسب المعيار المذكور سابقاً. ثم دُرِس تأثير كل من تقانة الإرواء المستعملة، والفترة الزمنية المدروسة في قيم المتغيرات المقيسة والمحسوبة في عينة البحث، وكانت نتائج التحليل كما يأتي:

1. دراسة نسبة إزالة اموات الكالسيوم من حفرة الامتصاص:

◀ دراسة تأثير تقانة الإرواء المستعملة في نسبة إزالة اموات الكالسيوم من حفرة

الامتصاص:

الجدول (1): نتائج اختبار (ANOVA) لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة إزالة اموات الكالسيوم من حفرة الامتصاص بين مجموعات تقانة الإرواء المستعملة في عينة البحث:		
قيمة f المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
61.257	0.000	توجد فروق دالة

الجدول (2): نتائج دراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط نسبة إزالة اموات الكالسيوم من حفرة الامتصاص بين مجموعات تقانة الإرواء المستعملة في عينة البحث:					
تقانة الإرواء المستعملة (I)	تقانة الإرواء المستعملة (J)	الفرق بين المتوسطين (I-J)	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
استعمال جهاز EDDY Sonic irrigation	استعمال رؤوس الإرواء التقليدية	24.50	2.51	0.000	توجد فروق دالة

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 عند المقارنة في نسبة إزالة اموات الكالسيوم من حفرة الامتصاص بين مجموعة استعمال رؤوس الإرواء التقليدية وكل من مجموعة استعمال جهاز EDDY Sonic irrigation أي إنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية ذات دلالة إحصائية في متوسط نسبة إزالة اموات الكالسيوم من حفرة الامتصاص بين مجموعة استعمال رؤوس الإرواء التقليدية، ومجموعة استعمال جهاز EDDY Sonic irrigation، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات موجبة نستنتج أن قيم نسبة إزالة اموات الكالسيوم من حفرة الامتصاص

في مجموعة استعمال رؤوس الإرواء التقليدية كانت أصغر منها في كل من مجموعة استعمال جهاز EDDY Sonic irrigation.

2. دراسة درجة بقاء ماءات الكالسيوم ضمن حفرة الامتصاص:

نتائج تحديد درجة بقاء ماءات الكالسيوم ضمن حفرة الامتصاص في عينة البحث؛ وفقاً لتقانة الإرواء المستعملة:

الجدول (3): نتائج اختبار (Kruskal- Wallis) لدراسة الفروق في تكرارات درجة بقاء ماءات الكالسيوم ضمن حفرة الامتصاص بين مجموعات تقانة الإرواء المستعملة في عينة البحث.			
قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
8.978	2	0.011	توجد فروق دالة

الجدول (4): نتائج اختبار (Mann-Whitney U) لدراسة الفروق الثنائية في تكرارات درجة بقاء ماءات الكالسيوم ضمن حفرة الامتصاص بين مجموعات تقانة الإرواء المستعملة في عينة البحث:				
تقانة الإرواء المستعملة (أ)	تقانة الإرواء المستعملة (ب)	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
استعمال جهاز EDDY Sonic irrigation	استعمال رؤوس الإرواء التقليدية	130.0	0.004	توجد فروق دالة

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 عند المقارنة في درجة بقاء ماءات الكالسيوم ضمن حفرة الامتصاص بين مجموعة استعمال رؤوس الإرواء التقليدية، ومجموعة استعمال جهاز EDDY Sonic irrigation، أي إنّه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية ذات دلالة إحصائية في تكرارات درجة بقاء ماءات الكالسيوم ضمن حفرة الامتصاص بين مجموعة استعمال رؤوس الإرواء التقليدية ومجموعة استعمال جهاز EDDY Sonic irrigation، وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة بقاء ماءات الكالسيوم ضمن حفرة الامتصاص في مجموعة استعمال رؤوس الإرواء التقليدية كانت أعلى منها في مجموعة استعمال جهاز EDDY Sonic irrigation.

المناقشة (Discussion):

ينبغي قبل إتمام عملية الحشو النهائي تحقيق الإزالة الكاملة لماءات الكالسيوم من المنظومة القنبوية الجذرية؛ لأن بقاءها على جدران الأقنية اللبية يسهم في اختراق معجون

الحشو (Sealers) للتقنيات العاجية (Dentine Tubules)، كما يؤثر في خصائصه الفيزيائية؛ وبالمقابل تشكل الإزالة الكاملة لماءات الكالسيوم من داخل التجاويف الامتصاصية تحدياً آخر؛ لذلك طوّرت أجهزة وتقانات عدة فاعلة في الإرواء لإزالة اماءات الكالسيوم بصورة كاملة (Keskin, Keleş, & Sariyilmaz, 2021; Keskin,)
(Sariyilmaz, & Sariyilmaz, 2017; Kumar et al., 2022).

استعمل في هذه الدراسة مبرد (EDDY) في تفعيل الإرواء الصوتي، حيث يتمتع بمرونة عالية، وقدرة على الحركة باتجاهات مختلفة ثلاثية الأبعاد، حيث يعمل بتواتر عالٍ يصل إلى 6000 هرتز؛ مما يؤدي إلى تحريك سوائل الإرواء، حتى تصل إلى حفرة الامتصاص الداخلي، وتزيل ضماد اماءات الكالسيوم (Murwakani, Usman,)
(Djauharie, Marissa, & Research, 2019).

وبيّنت نتائج دراستنا مع نتائج دراسة الباحث (Donnermeyer 2019) وزملائه، والتي أجريت لتقويم فاعلية تقانات مختلفة للإرواء داخل القنيوي في إزالة ضماد اماءات الكالسيوم المستعمل في علاج الامتصاص الداخلي، وقد درس الباحثون فاعلية كل من جهاز (XPendo Finisher)، وجهاز (EDDY)، وجهاز (PUI)، والإرواء التقليدي باستعمال رؤوس الإرواء، خلصت نتائج الدراسة إلى أنّ جميع التقانات المستعملة كانت فاعلة في إزالة مادة اماءات الكالسيوم من القناة بصورة أكبر من الطريقة التقليدية باستعمال رؤوس الإرواء (Donnermeyer et al., 2019).

بذلك تكون نتائج دراستنا اتفقت مع دراسة الباحث (YANG 2022) وزملائه، والتي قيمت فاعلية خمس تقانات للإرواء داخل القنيوي في إزالة ضماد اماءات الكالسيوم من الألفية اللبية، ودرس الباحثون كلاً من جهاز (EDDY)، وجهاز (XP-endo Finisher)، والتنشيط المحفز بالضوء، والتنشيط فوق الصوتي، والإرواء اليدوي التقليدي باستعمال رؤوس الإرواء، وقد خلصت نتائج الدراسة إلى استعمال جهاز (EDDY) كان أكثر فاعلية في إزالة ضماد اماءات الكالسيوم من الإرواء باستعمال الطريقة اليدوية التقليدية (Shi, Wu, Yang, & Wan, 2022).

كما نشير إلى أنّ نتائج دراستنا اتفقت مع نتائج دراسة الباحث (YURDAGUL 2021)، والتي قوّمت قدرة تنشيط جهاز الإرواء الصوتي مقارنة بطرائق الإرواء اليدوي؛ وذلك باستعمال رؤوس الإرواء التقليدية في إزالة ماءات الكالسيوم من القناة اللبية، وقت تألفت عينة الدراسة من 72 سناً مقلوعة وحيدة الجذر والمحضرة باستعمال مبرد التحضير الآلي (ProTaper)، وقد خلصت نتائج هذه الدراسة إلى أن الإرواء الصوتي كان قادراً على إزالة ضمامد ماءات الكالسيوم من المنظومة القنوية الجذرية بكفاية أكبر من الإرواء اليدوي باستعمال رؤوس الإرواء التقليدية (Türker, KAŞIKÇI, & YURDAGÜL).

كما نشير أيضاً إلى أنّ نتائج دراستنا اتفقت مع نتائج كل من الأبحاث الآتية:

- دراسة الباحث (W. Moon 2021) وزملائه (Moon, Chung, & Chang, 2021).
- دراسة الباحث (David 2022) وزملائه (Schäfer, Bürklein, & Donnermeyer, 2022).
- المراجعة المنهجية للباحث (Fernades 2022) وزملائه (Paixão, Rodrigues, Grenho, & Fernandes, 2022).

واختلفت نتائج دراسة بحثنا مع نتائج دراسة الباحث (Svetlozarova 2018)، والتي درست فاعلية إزالة ضمامد ماءات الكالسيوم في الأقنية البيضوية المستقيمة باستعمال تقانات مختلفة للإرواء داخل القنوي، وقد خلصت نتائج الدراسة إلى عدم وجود أي أفضلية للأدوات الدوارة أو الصوتية أو فوق الصوتية في إزالة ضمامد ماءات الكالسيوم من القناة؛ مقارنةً بالإرواء التقليدي اليدوي، وقد يُعزى هذا إلى عينة الدراسة التي حوت على أقنية ذات تشريح لبي معقد؛ مقارنةً بعينة دراستنا (Borisova-Papancheva & Svetlozarova, 2018).

على الرغم من تقانات الإرواء الحديثة، لم تتمكن أي منها من إزالة ضمامد ماءات الكالسيوم بصورة كاملة من داخل حفرة الامتصاص الصناعية، وننطق بذلك مع نتائج الدراسات الأخرى التي وجدت أنه في أفضل الشروط، فإن ماءات الكالسيوم تبقى عالقة داخل القناة الجذرية بعد محاولات الإزالة. إن إزالة ماءات الكالسيوم بصورة كاملة صعبة

المنال (Cagin Yucel , 2013, Capar IDI, 2014, H.S, Topcuoglu, 2014)
(Katsuya Onoda, 2011).

الاستنتاجات (Conclusions):

ضمن حدود الدراسة نستنتج ما يأتي:

1. إنّ فاعلية رؤوس (EDDY) كان أعلى من استعمال رؤوس الإرواء التقليدية في تحقيق إزالة ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص الداخلي الصناعي.
2. لم تتمكّن أي طريقة من طرائق الإرواء المتبعة في هذا البحث من تحقيق إزالة كاملة لضمام ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص الداخلية الصناعية.

المراجع (References):

- Ahangari, Z., Nasser, M., Mahdian, M., Fedorowicz, Z., & Marchesan, M. A. J. C. d. o. s. r. (2010). Interventions for the management of external root resorption .(6) .
- Arana, J. G., Rey, D., Ríos, H., Álvarez, M. A., Cevidanes, L., Ruellas, A. C., & Aristizábal, J. F. J. T. A. O. (2022). Root resorption in relation to a modified piezocision technique .
- Bastos, J. V., Queiroz, V. H. d. F., Felício, D. B. A., Ferreira, D. A. B., Brasileiro, C. B., Abdo, E. N., & Amaral, T. M. P. J. B. O. R. (2020). Imaging diagnosis of external root resorption in replanted permanent teeth. 34 .
- Borisova-Papancheva, T., & Svetlozarova, S. J. S. S. M. D. (2018). Removal of calcium hydroxide medicament from root canal walls-a review of the different techniques. 4(2), 15-21 .
- Butool, S. A., Kararia, N., Aggrawal, S., Mathur, R., Bajpai, M., & Sharma, A. J. N. J. o. H. S. (2020). Internal Root Resorption: A Review. 5(3), 114-118 .
- Campos, G. J., da Silveira Bueno, C. E., Pelegrine, R. A., da Silva Limoeiro, A. G., Fontana, C. E., Junior, H. C., . . . Development. (2021). Evaluation of the efficacy of XP-endo Finisher, Easy Clean, Passive ultrasonic irrigation, and conventional irrigation in the removal of calcium hydroxide in simulated internal root resorption cavities. 10(3), e-1510313023 e1510313023 .
- Darcey, J., & Qualtrough, A. J. P. d. j. (2016). Root resorption: Simplifying diagnosis and improving outcomes. 5(2), 36-45 .
- Donnermeyer, D., Wyrsh, H., Bürklein, S., & Schäfer, E. J. J. o. e. (2019). Removal of calcium hydroxide from artificial grooves in straight root canals: sonic activation using EDDY versus passive ultrasonic irrigation and XPendo Finisher. 45(3), 322-326 .
- Estrela, C., Estrela, C. R. d. A., & Pécora, J. D. J. J. o. A. O. S. (2003). A study of the time necessary for calcium hydroxide to eliminate microorganisms in infected canals. 11(2), 133-137 .
- Fuss, Z., Tsesis, I., & Lin, S. J. D. t. (2003). Root resorption—diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. 19(4), 175-182 .
- Guo, J. (2021). Root Resorption. In *Clinical Management of Orthodontic Root Resorption* (pp. 5-25): Springer.
- Kabore, W. A. D., Garé, J. V. W., & Koama, C. J. S. E. J. (2022). Diagnostic and therapeutic approaches to endodontic-periodontal lesions: A survey among dental surgeons in Ouagadougou, Burkina Faso. 12(2), 195 .
- Kanas, R. J., & Kanas, S. J. J. C. (2011). Dental root resorption: a review of the literature and a proposed new classification. 32(3), e38-e52 .

دراسة مخبرية لتقييم فعالية تقنيات إرواء مختلفة
(EDDY Sonic – Needle Irrigation) في إزالة ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص
الداخلي الصناعية

- Kaptan, F., Karapinar-Kazandag, M., Kayahan, M. B., Bora, T., Bayirli, G. J. P., & Surgery, L. (2012). Potential of an Er: YAG laser in the removal of calcium hydroxide from root canals. *30(5)*, 250-254 .
- Keskin, C., Keleş, A., & Sariyilmaz, Ö. J. C. O. I. (2021). Efficacy of glycolic acid for the removal of calcium hydroxide from simulated internal Resorption cavities. *25(7)*, 4407-4413 .
- Keskin, C., Sariyilmaz, E., & Sariyilmaz, Ö. J. J. o. e. (2017). Efficacy of XP-endo Finisher file in removing calcium hydroxide from simulated internal resorption cavity. *43(1)*, 126-130 .
- Konstantinidi, E., Psimma, Z., Chávez de Paz, L., & Boutsoukis, C. J. I. e. j. (2017). Apical negative pressure irrigation versus syringe irrigation: a systematic review of cleaning and disinfection of the root canal system. *50* .1054-1034 ,(11)
- Kumar, B. S. P., Pacharne, A. P., Anand, A., Mehta, N., Ratheesh, M., & Komanduri, S. J. G. (2022). Assessment of effect of calcium hydroxide as a root canal dressing material on dentin microtensile fracture strength in primary teeth: An in vitro study. *1(29.9)*, 0.01 .
- Martins, C. M., da Silva Machado, N. E., Giopatto, B. V., de Souza Batista, V. E., Marsicano, J. A., & Mori, G. G. J. I. J. o. D. R. (2020). Post-operative pain after using sodium hypochlorite and chlorhexidine as irrigation solutions in endodontics: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *31(5)*, 774 .
- Mohammadi, Z., Cehreli, Z. C., Shalavi, S., Giardino, L., Palazzi, F., & Asgary, S. J. I. E. J. (2016). Management of root resorption using chemical agents: a review. *11(1)*, 1 .
- Mohammadi, Z., Shalavi, S., Yaripour, S., Kinoshita, J.-I., Manabe, A., Kobayashi, M., . . . Jafarzadeh, H. J. J. o. C. D. P. (2019). Smear layer removing ability of root canal irrigation solutions: a review. *20(3)*, 395-402 .
- Moon, W., Chung, S. H., & Chang, J. (2021). Sonic irrigation for removal of calcium hydroxide in the apical root canal: A micro-CT and light-coupled tracking analysis .
- Morsy, D., & Nageh, M. J. E. D. J. (2022). Evaluation of the Antibacterial Activity of Ibuprofen, Triple Antibiotic Paste and Calcium Hydroxide as intracanal medicaments Against *Enterococcus faecalis* in Single Rooted Teeth. A Comparative Invitro Study. *68(2)*, 1867-1874 .
- Mozo, S., Llena, C., & Forner, L. J. M. o., patologia oral y cirugia bucal. (2012). Review of ultrasonic irrigation in endodontics: increasing action of irrigating solutions. *17(3)*, e512 .
- Murwakani, N. S., Usman, M., Djauharie, R. N., Marissa, C. J. J. o. I. D., & Research, M. (2019). Comparison of sonic and ultrasonic activation for

- removal of calcium hydroxide from root canals-A micro-ct study. 12(1), 123-128 .
- Nusstein, J. M. J. E. I. (2015). Sonic and ultrasonic irrigation. 173-197 .
- Paixão, S., Rodrigues, C., Grenho, L., & Fernandes, M. H. J. A. O. S. (2022). Efficacy of sonic and ultrasonic activation during endodontic treatment: a Meta-analysis of in vitro studies. 1-8 .
- Patel, S., & Saberi, N. J. B. D. j. (2018). The ins and outs of root resorption. 224(9), 691-699 .
- Pourhajibagher, M. J. P., & Therapy, P. (2019). (Adjunctive antimicrobial photodynamic therapy to conventional chemo-mechanical debridement of infected root canal systems: A systematic review and meta-analysis. 26, 19-26 .
- Santos, A. S. d., de Sá, M. A. B., Duarte, M. A. H., Horta, M. C. R., Silveira ,F. F., & Nunes, E. J. B. O. R. (2022). Endodontic cement penetration after removal of calcium hydroxide dressing using XP-endo finisher. 36 .
- Schäfer, E., Bürklein, S., & Donnermeyer, D. J. I. E. J. (2022). A critical analysis of research methods and experimental models to study the physical properties of NiTi instruments and their fracture characteristics. 55, 72-94 .
- Shi, L., Wu, S., Yang, Y., & Wan, J. J. J. o. D. S. (2022). Efficacy of five irrigation techniques in removing calcium hydroxide from simulated S-shaped root canals. 17(1), 128-134 .
- Taşdemir, T., Celik, D., Er, K., Yildirim, T., Ceyhanli, K., & Yeşilyurt, C. J. I. e. j. (2011). Efficacy of several techniques for the removal of calcium hydroxide medicament from root canals. 44(6), 505-509 .
- Türker, S. A., KAŞIKÇI, S., & YURDAGÜL, F. Z. J. S. D. J. Does the vehicle type affect the persistence of calcium hydroxide on the root canal walls when removing with sonic activation? , 8(3), 699-702 .
- Urban, K., Donnermeyer, D., Schäfer, E., & Bürklein, S. J. C. o. i. (2017). Canal cleanliness using different irrigation activation systems: a SEM evaluation. 21(9), 2681-2687 .
- Van der Sluis, L., Wu, M., & Wesselink, P. J. I. E. J. (2007). The evaluation of removal of calcium hydroxide paste from an artificial standardized groove in the apical root canal using different irrigation methodologies. 40(1), 52-57 .
- Yang, Q., Liu, M., Zhu, L., Zhang, J., Peng, B. J. P., Photomedicine,, & Surgery, L. (2021). Comparison of needle, ultrasonic, and laser irrigation for the removal of calcium hydroxide from mandibular molar root canals. 39(5), 349-354

دراسة مخبرية لتقييم فعالية تقنيات إرواء مختلفة
(EDDY Sonic – Needle Irrigation) في إزالة ماءات الكالسيوم من حفر الامتصاص
الداخلي الصناعية

تقييم جودة مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم معدلة التحرر المسوّقة محلياً

طالبة الدراسات العليا: رزان القصاب كلية الصيدلة جامعة البعث

إشراف: أ.م.د. يمن الهلال + د.أمين سويد كلية الصيدلة جامعة البعث

ملخص البحث

تعد الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر مثل المضغوطات الملبسة معويّاً والمضغوطات ذات التحرر المديد من الأشكال الحديثة نسبياً في السوق السورية التي تساعد على تخفيض عدد الجرعات، وتعتبر الأشكال الفموية منها الأكثر انتشاراً نظراً لسهولة تناولها والتي بدورها تحسن من مطاوعة المريض، ومن بين هذه المستحضرات مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم التي تستخدم لتدبير العديد من الحالات الالتهابية والمرضية.

نظراً لتعدد أنماط التحرر للأشكال الصيدلانية وشيوع استخدامها، تم في هذه الدراسة مراقبة جودة مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم معدلة التحرر من خلال تقييم الخصائص الفيزيوكيميائية لها بإجراء العديد من الاختبارات مثل تجانس الوزن، المقاومة الميكانيكية، التفقت، مقايسة المادة الفعالة واختبار الذوبان الذي يمثل عامل هام من عوامل الجودة، حيث يراقب تحرر المادة الفعالة من الشكل الصيدلاني ويحدد نمط تحررها.

جُمعت العينات من الصيدليات السورية حيث تم ترميزها بـ A, B, C, D لكل من الشركات الدوائية المحلية و X, S, E لعينات المستحضر العالمي الأصيل.

أظهرت الدراسة أن المضغوطات المدروسة تتمتع بمواصفات الجودة فيما يتعلق بمقاومتها الميكانيكية ومحتواها من المادة الفعالة كما كان تجانس أوزانها مقبول دستورياً. بالمقابل بينت النتائج تفقت سريع لبعض المضغوطات المحلية الملبسة معويّاً واختلاف مرتسم تحررها عن المستحضر العالمي، بالإضافة إلى اختلاف تحرر معظم المضغوطات ذات التحرر المديد المسوّقة محلياً عن المستحضر العالمي وهذا يؤثر على جودة هذه المضغوطات والذي بدوره قد يؤثر على التوافر الحيوي والفعالية العلاجية للمستحضر.

الكلمات المفتاحية: مراقبة جودة ، مضغوطات ملبسة معويّاً، مضغوطات مديدة التحرر ، ديكلوفيناك الصوديوم، مرتسم التحرر، الذوبان.

Quality control of locally marketed modified release diclofenac sodium tablets

Abstract:

Modified release pharmaceutical forms such as enteric coated tablets and extended release tablets are considered relatively modern in the syrian market. Oral forms are the most prevalent, due to the ease of taking, that leads to patient compliance, among these preparations diclofenac sodium tablets are commonly used to manage many inflammatory conditions.

Due to the multiplicity of release type and the common use of previous preparations, the quality of this tablets was evaluated by applying uniformity of weight, mechanical resistance, assay, disintegration, and dissolution test which is an important factor in the quality, as it monitors the release of the active ingredient from the pharmaceutical form thus determines its release pattern.

Samples were collected from the Syrian pharmacies, they were coded with A, B, C, D for each of local pharmaceutical companies and X, S, E for the samples of the brand preparations.

The study showed that the tablets have quality specifications in terms of their mechanical resistance, content of the active substance and the uniformity of their weights. However some local enteric coated tablets disintegrate quickly and their release profile differs from the brand, as well as most locally marketed extended release tablets differ in their release behavior from the brand which has affected the quality of these tablets, thus may affect the bioavailability and therapeutic efficacy of the preparations.

Key words: Quality control, enteric coated tablets, Extended release tablets, Diclofenac sodium, Release profile, Dissolution.

1 المقدمة

تعد الأشكال الصيدلانية الفموية الخيار الأشيع استخداماً بين الأشكال الصيدلانية المتوفرة للإيتاء الجهازي للعديد من الأدوية نظراً لسهولة تناولها [1]. إلا أن التوافر الحيوي التالي للإيتاء الفموي للأشكال الصيدلانية التقليدية للعديد من المواد الدوائية ضعيف وذلك بسبب انخفاض معدل ومدى الامتصاص لكثير من الأدوية، ومن أجل تعويض النقص في الامتصاص يتم زيادة حجم وعدد الجرعات الدوائية بحيث تمتص الكمية اللازمة للعلاج. لكن ذلك يترافق مع كلفة زائدة، كما قد يُظهر الدواء غير الممتص تأثيرات جانبية متعددة للجهاز الهضمي، بالإضافة لنقص مطاوعة المريض الناتجة عن تكرار الجرعات [2], [3].

من هنا تتولد الحاجة إلى وجود الأشكال الصيدلانية معدلة التحرر التي تزود الجسم بجرعة محددة من الدواء خلال فترة طويلة نسبياً، وبهذا تتحقق الفائدة العلاجية والأمنية الدوائية من خلال التوضع المكاني والزمني المناسب في الجسم، مما ينقص حجم وعدد الجرعات المطلوبة ويحسن مطاوعة المريض [3], [4].

يعتمد تعديل التحرر على العديد من الأنماط مثل التحرر المديد Extended Release الذي يُصمم لتحقيق تأثير علاجي مطول بإطلاق مستمر للدواء خلال فترة زمنية ممتدة بعد تطبيق جرعة مفردة [5]، أو التحرر الأجل Delayed Release الذي يعتمد على تحرير الدواء بعد فترة زمنية من أخذ الجرعة اعتماداً على درجة حموضة الوسط مثل الأشكال الفموية الملبسة معوياً [6].

من المستحضرات الصيدلانية المسوّقة بأشكال معدلة التحرر نذكر مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم، التي تتواجد بشكل مضغوطات مديدة التحرر بعبار 75، 100 ملغ ومضغوطات ملبسة معوياً بعبار 25، 50، 75 ملغ [7], [8].

يستخدم ديكلوفيناك الصوديوم لتدبير حالات الالتهاب المرافقة للعديد من الأمراض مثل التهاب المفاصل الرثياني وخاصةً تلك التي تتطلب علاج طويل الأمد، حيث ينتمي إلى

زمرة مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs التي تعمل من خلال تثبيط العكوس لأنزيمات الأكسدة الحلقية COX_1 ، COX_2 ، مما يؤدي إلى تثبيط اصطناع مشتقات البروستاغلاندين [10]، [9]، أما فيما يتعلق بانحلاله فهو يتحلل في الإيتانول 96% والميتانول وقليل الانحلال في الماء [11].

يتم تقييم جودة المضغوطات معدلة التحرر من خلال تقييم الخصائص الفيزيوكيميائية لها وذلك بإجراء العديد من الاختبارات مثل اختبار تجانس الوزن Uniformity of mass، اختبارات المقاومة الميكانيكية Mechanical resistance tests، اختبار النفتت Disintegration test، اختبار مقايصة المادة الفعالة Assay، واختبار الذوبان Dissolution Test الذي يمثل عامل هام من عوامل ضمان جودة الشكل الصيدلاني وضمان اتساق التحضيرات فيما بينها واتساقها مع المستحضر العالمي الأصيل Brand، كما يمكن اعتباره كبديل في تقدير التكافؤ الحيوي للأشكال الصيدلانية حيث يتم تحويل القيم التي يتم الحصول عليها من فحص الذوبان إلى صيغ رياضية تسمى نموذج حركات التحرر والتي تدرس العلاقة بين كمية الدواء المنحلة والزمن [12]، [13].

وفيما يخص تقييم جودة مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم معدلة التحرر قام Almarzouki وزملاؤه بتقييم جودة مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم الملبسة معوياً لـ 4 شركات موجودة في ليبيا، أظهرت الدراسة أن مضغوطات معظم الشركات المدروسة أبدت مواصفات متطابقة مع المواصفات الدستورية ومقاربة مع مواصفات المستحضر الأصيل، بينما أبدت مضغوطات شركة واحدة اختلافاً في مرتسم التحرر مع المستحضر الأصيل حيث حررت كامل محتواها من المادة الفعالة بعد 20 دقيقة من وضعها في الوقاء الفوسفاتي بينما استمر تحرر المادة الفعالة من باقي مضغوطات الشركات مدة 60 دقيقة، وتم تأكيد ذلك بحساب معاملي التشابه f_2 والاختلاف f_1 [14].

كما قامت Sultana وزملاءها بتقييم جودة مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم المسوّقة في بنغلادش، بالاعتماد على مقايصة محتواها من المادة الفعالة حيث كانت مطابقة

للكمية المصرّح بها على العبوة، كما درست تأثير قساوة المضغوطات على معدل الذوبان حيث كانت العينات ذات قيم القساوة المرتفعة هي الأبطأ في التحرر [15].

وفيما يخص مقايسة مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم فُوجدت العديد من الدراسات التي اعتمدت على تقنيات تحليلية مختلفة، حيث تنوعت بين استخدام مطيافية الأشعة المرئية وفوق البنفسجية UV-VIS Spectroscopy [16],[17]، واستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الاداء HPLC [18] والكروماتوغرافيا الغازية GC [19].

2 هدف البحث

تهدف هذه الدراسة لتقييم ومراقبة جودة مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم معدلة التحرر عبر إجراء مجموعة من الفحوص الفيزيائية والكيميائية لعينات مأخوذة من شركات دوائية سورية مختلفة للتأكد من مطابقتها للشروط الدستورية ولمواصفات المستحضر الأصيل من حيث نماذج التحرر ومرتسمات الذوبان.

تأتي أهمية البحث من استخدام هذه المستحضرات بشكل واسع في علاج العديد من الحالات المرضية وصرفها ضمن صيدليات المجتمع بدون وصفة طبية ووجود عدد وافر من الأدوية الجنيسة generic المسوّقة محلياً، بالإضافة لعدم وجود دراسات محلية تقيّم معالم جودة المستحضرات الصيدلانية معدلة التحرر الحاوية على ديكلوفيناك الصوديوم.

3 مواد وطرائق البحث

3.1 الأجهزة والمواد المستخدمة

المواد: مادة عيارية من ديكلوفيناك الصوديوم ذو نقاوة 99.87% (Pharmchem/India)، فوسفات أحادية البوتاسيوم وهيدروكسيد الصوديوم لتحضير الوقاء الفوسفاتي (Chem-Lab NV/Belgium).

المحاليل: (ميتانول، أسيتونتريل) مخصص لجهاز الـ HPLC إنتاج شركة Chrosolv® الألمانية، حمض كلور الماء 37% (Chem-Lab NV/Belgium)، حمض الفوسفور 85% (SDFCL/India).

الأجهزة: ميزان الكتروني ذو حساسية (Sartorius ED224-S / Germany)، جهاز قياس درجة الحموضة (EZDO PL-700/China)، جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية (Digital Pro MC-PS/China)، جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (Shimadzu Prominence i 2HPLC/33/Japan)، سخان محرك مغناطيسي (AKMLAB SH-4C/China)، جهاز قياس الهشاشة (Erweka Tar/Germany)، جهاز التفتت وجهاز الذوبان من شركة (Pharmatron Dr.Schleuniger®/Switzerland).

3. 2. العينات المدروسة

تم جمع 11 عينة لمضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم من الصيدليات السورية بطبختات مختلفة وللعديد من الشركات الدوائية المحلية، بالإضافة إلى مضغوطات للمستحضر العالمي الأصيل (Brand) للمقارنة. تم ترميز العينات في الجدول (1) حيث اختلفت المضغوطات بنمط التحرر المعدل ومحتواها من المادة الفعالة.

جدول 1: العينات المدروسة وطريقة ترميزها، يرمز الحرف للشركة والرقم للطبخة

المحتوى المعنون على المضغوطة من DS	نمط التحرر	رمز التحضير	
100 ملغ	تحرر مستديم Sustained release	أجنبية	S
100 ملغ	تحرر مستديم Sustained release	محلية	A1, A2
100 ملغ	تحرر مديد Extended release	أجنبية	X
100 ملغ	تحرر مديد Extended release	محلية	B1, B2
50 ملغ	تحرر آجل Delayed release	أجنبية	E
50 ملغ	تحرر آجل Delayed release	محلية	C1, C2
50 ملغ	تحرر آجل Delayed release	محلية	D1, D2

3. 3 طرائق البحث

تم إجراء جميع الطرائق الواردة لاحقاً بتكرارية ثلاث مرات $n=3$ ومن ثم حساب المتوسط الحسابي للقياسات الناتجة.

3. 3. 1 اختبار المظهر الخارجي Appearance test

تم فحص 20 مضغوطة من كل تحضيرية عيانياً للتأكد من ملاءمتها للمواصفات الدستورية، حيث تم مراقبة فيلم التلبيس من حيث تجانس اللون، وخلوه من التنقر، التبقع ووجود ثقل وتشقق [20].

3. 3. 2 اختبار تجانس الوزن Uniformity of mass

تم حساب الوزن الإفرادي لـ 20 مضغوطة مختارة عشوائياً من كل تحضيرية ثم حساب المتوسط الحسابي وانحراف وزن كل مضغوطة عن المتوسط. تُعتبر المضغوطات متجانسة في الوزن إذا لم تتجاوز مضغوطتان على الأكثر الانحراف المسموح به حسب دستور الأدوية الأمريكي USP41 ($\pm 7.5\%$) شريطة ألا تتجاوز أي مضغوطة ضعف هذا الانحراف [21].

3. 3. 3 اختبارات المقاومة الميكانيكية Mechanical resistance tests

3. 3. 3. 1 اختبار القساوة Hardness test

تم أخذ 10 مضغوطات من كل تحضيرية مدروسة بشكل إفرادي وتحديد قساوتها باستخدام جهاز القساوة ومن ثم حساب المتوسط والانحراف المعياري لكل عينة عن المتوسط. لا توجد متطلبات دستورية لقساوة المضغوطات، ولكن يجب أن تكون القيم متنسقة بين بعضها في الطبخة الواحدة وبين طبخات الشركة الدوائية الواحدة، ويُفضل أن تكون القساوة أعلى من 4 كغ للحصول على مضغوطات مقاومة لظروف النقل والتخزين [22].

2. 3. 3. 3 Friability test اختبار الهشاشة

تم أخذ عدد من المضغوطات عشوائياً من كل طبخة بحيث تساوي 6.5 غ، وتسجيل وزن المضغوطات بدقة ثم وضعها في الحجرة البلاستيكية لجهاز الهشاشة الذي يدور بسرعة 25 دورة في الدقيقة ولمدة 4 دقائق (100 دورة)، وبعد إخراج المضغوطات من الجهاز تم إزالة الغبار عنها وتسجيل وزنها وحساب الهشاشة كنسبة مئوية وذلك بتطبيق العلاقة التالية:

$$F\% = [(W1-W2)/W1] * 100\%$$

حيث: F%: نسبة الهشاشة.

W1: وزن المضغوطات قبل الاختبار.

W2: وزن المضغوطات بعد الاختبار.

تُعتبر المضغوطات ذات هشاشة مقبولة دستورياً حسب دستور الأدوية الأمريكي USP 41 عندما لا تتجاوز نسبتها 0.5% بالنسبة للمضغوطات الملبسة [21]، [23].

4. 3. 3 Disintegration test اختبار التفنت

تم إجراء هذا الاختبار على المضغوطات الملبسة معويّاً فقط، حيث وُضعت 6 مضغوطات من كل تحضير في أنابيب السلة الهزازة الأسطوانية لجهاز التفنت وتوضع فوقها ثقالة، تتحرك السلة أعلى وأسفل بمعدل 30 حركة بالدقيقة ضمن بيشر يحوي 1 لتر من حمض كلور الماء (0.1 ن) ولمدة 120 دقيقة، ثم تم غسلها ونقلها إلى وقاء فوسفاتي لمدة ساعة. يجب أن تقاوم جميع المضغوطات الوسط الحمضي حسب الدستور البريطاني (BP 2018) وأن تتفنت خلال 60 دقيقة في الوقاء الفوسفاتي [11].

5. 3. 3 Assay المقايسة

تمت مقايسة المضغوطات المدروسة باستخدام تقانة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء ذات الطور العكوس RP-HPLC بالاعتماد على الشروط الكروماتوغرافية التالية [18]:

العمود: C18 (150× 4.6) mm.

الطور المتحرك: أسيتونتريل: حمض الفوسفور (0.05 M) بنسبة 35:65.

طول الموجة: 210nm.

معدل التدفق: 2ml/min.

درجة الحرارة: 25 °C.

حجم الحقنة: 10 µl.

تم التحقق من ملائمة النظام بحقن المحلول العياري 5 مرات، ثم حساب المتوسط الحسابي Mean والانحراف المعياري standard deviation (SD) والانحراف المعياري النسبي relative standard deviation (RSD) لكل من قيم المساحة تحت المنحني Area Under the Curve (AUC) وزمن الاحتباس retention time (RT)، حيث يجب أن يكون %RSD أقل من 2% و5% لكل من زمن الاحتباس Rt والمساحة تحت المنحني AUC على الترتيب [24].

تحضير المحلول العياري Stander Solution: يوزن 100ملغ من عياري ديكلوفيناك الصوديوم ونضيف له 100مل من الميثانول، ويمزج جيداً باستخدام جهاز حمام الأمواج فوق الصوتية وجهاز التحريك المغناطيسي وتأخذ عينة من المحلول للمقايسة.

تحضير العينات Samples: تم وزن 20 مضغوطة بشكل إفرادي من كل تحضيرة مدروسة وحساب الوزن الوسطي، تُسحق المضغوطات جيداً بالهاون ثم يؤخذ عينة منها تساوي الوزن الوسطي، أي أنها تحوي نظرياً 50 ملغ ديكلوفيناك الصوديوم بالنسبة للمضغوطات الملبسة معوياً و100 ملغ بالنسبة للمضغوطات مديدة التحرر. توضع العينة في بالون معايرة سعة 50 مل و100 مل على التوالي ثم يُضاف الميثانول حتى العلام، توضع بعدها في جهاز الأمواج فوق الصوتية للمجانسة ليتم مقايستها بعد الترشيح باستخدام مرشح سيللوزية 0.45 ميكرومتر. يتم إجراء تكرارية للطريقة المتبعة حيث تم إعادة التحضير للعينة ثلاث مرات.

3. 3. 6 اختبار الذوبان في الزجاج Dissolution Test

تم إجراء الاختبار باستخدام جهاز الجداول حسب دستور الأدوية الأمريكي USP 41 حيث توضع مضغوطة واحدة في كل حوجلة تحوي 900 مل من وسط الذوبان وتُضبط سرعة التحريك لتصبح 50 دورة/دقيقة، تُحدد معايير القبول بالنسبة لكل من المضغوطات الملبسة معويّاً ومديدة التحرر كما يلي [21]:

المضغوطات الملبسة معويّاً: يجب ألا تتحل المضغوطات في وسط من حمض كلور الماء مدة ساعتين وأن تحرر نسبة لا تقل عن 75% مما هو معنون على العبوة في الوقاء الفوسفاتي (pH=6.8) خلال أقل من 45 دقيقة.

المضغوطات مديدة التحرر: يجب أن تحرر المضغوطات محتواها من المادة الفعالة على مدى 24 ساعة من وضعها في الوقاء الفوسفاتي (pH=7.5) حسب ما يوضح الجدول (2):

جدول 2: معايير القبول لاختبار ذوبان المضغوطات مديدة التحرر [21]

الزمن (ساعة)	الكمية المنحلّة من ديكلوفيناك الصوديوم %
1	15% - 35%
5	45% - 65%
10	65% - 85%
16	75% - 95%
24	لا تقل عن 80%

في كلا الحالتين يتم ترشيح العينات المأخوذة وتمديدها للحجم المناسب وقياس امتصاصيتها بطول موجة 276 نانومتر، وبعد الانتهاء من الحسابات يتم رسم منحنيات التحرر (النسبة المئوية المنحلّة بدلالة الزمن) لكل تحضيرة دوائية مدروسة.

كما تم حساب معاملي التشابه $f2$ والاختلاف $f1$ لمعرفة مدى تشابه المستحضرات المصنعة محلياً في سلوك تحررها مع المستحضر العالمي الأصل وذلك بتطبيق العلاقتين التاليتين:

$$f1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} * 100$$

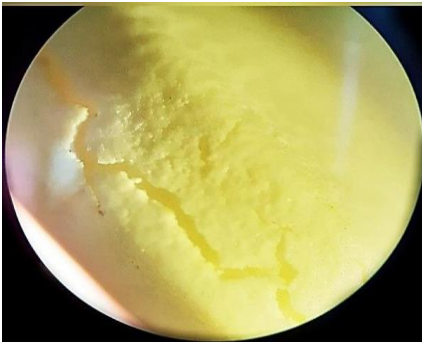
$$f2 = 50 * \log \left\{ 100 * \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \right\}$$

حيث R و T هي النسبة المئوية التراكمية المتحررة عند كل زمن من المستحضر المرجعي والمستحضر المحلي على الترتيب، n عدد أزمنة سحب العينات [25].

4 النتائج ومناقشتها

4.1 نتائج اختبار المظهر الخارجي

عند إجراء الفحص العياني لمضغوطات العينات المدروسة، لوحظ أن بعض العينات تحتوي على عيوب في المظهر الخارجي وخاصة عينات الشركة B حيث بدا فيلم التلبس غير متجانس كقشر البرتقال كما في الشكل (2) كذلك لم تحتوي عينات هذه الشركة على نشرة مرفقة وذلك في جميع العبوات المدروسة، وعينات الطبخة A2 أظهرت عدم استمرارية طبقة التلبس فظهرت شقوق واضحة بشكل عياني كما يوضح الشكل (1) بينما عينات A1 لم تعاني من أي عيوب ظاهرة.



الشكل 1: المظهر الخارجي لبعض مضغوطات التحضوة A2



الشكل 2: المظهر الخارجي لبعض
مضغوطات التحضوة B1

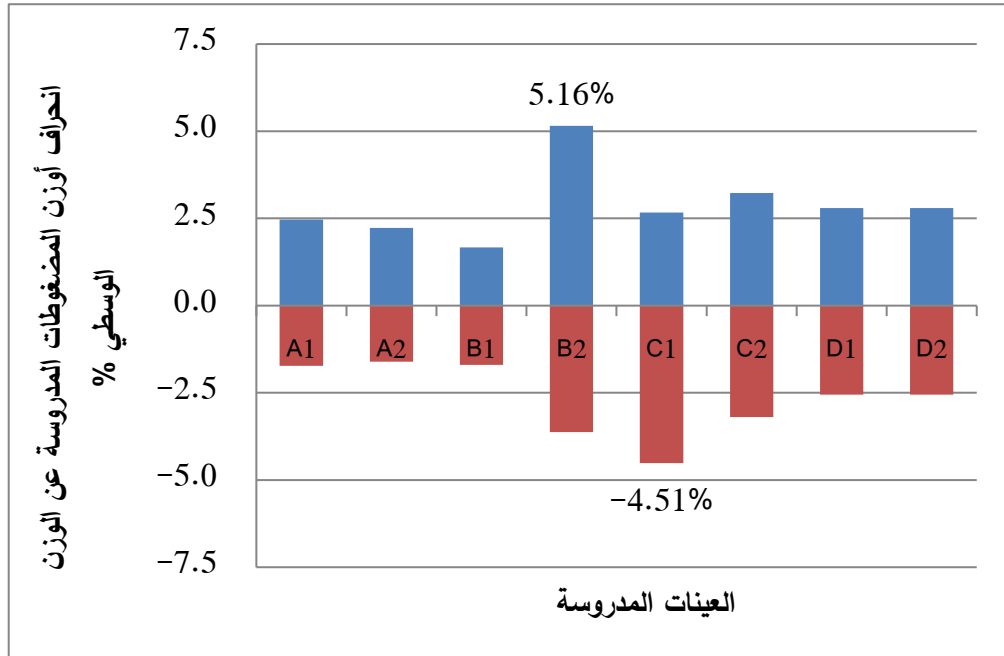
بينما لم يلاحظ أي خلل في المظهر الخارجي لمضغوطات الشركات C و D المحلية وعينات المستحضر العالمي E و S و X، حيث كانت جميعها ذات طبقة تلبيس مستمرة دون وجود تبقعات أو تشققات أو تغير في اللون.

وجود عيوب في الشكل الظاهري لبعض العينات المدروسة من الشركة A يدل على مشكلة في رقابة الجودة أثناء التصنيع أدت إلى عدم اتساق مواصفات التحضيرات فيما بينها ومع المستحضر العالمي، أما عينات الشركة B فقد يعزى الخلل في مظهرها الخارجي إلى سوء في التصنيع وبشكل خاص عملية التلبيس أو وجود تناثرات في السواغات المستخدمة سواء في التلبيس أو في تحضير النوى [26], [27].

4. 2. نتائج اختبار تجانس الوزن

تبيّن أن جميع مضغوطات الشركات المحلية المدروسة متجانسة في الوزن دستور الأدوية الأمريكي USP41 كما يوضح الشكل (3)، حيث بلغت أكبر قيمة لانحراف الوزن عن الوسطي 5.16% للطبخة B2، وأقل قيمة -4.51% للطبخة C1، وفي كلتا الحالتين النتائج مقبولة حيث أن جميع الانحرافات بالاتجاهين تقع ضمن المجال الدستوري المقبول $\pm 7.5\%$ وذلك لأن الوزن الوسطي لجميع العينات يقع بين (180 - 250) ملغ [21].

قد يعود اختلاف الأوزان بين الشركات إلى اختلاف نوع وكمية السواغات المستخدمة والصيغة المعتمدة في تحضير الأدوية الجينية generic، وبالتالي اختلاف انسيابية المسحوق أو الحثيرات المعدة للضغط والتي من الممكن أن تؤدي إلى اختلافات في أوزان المضغوطات [29], [28].



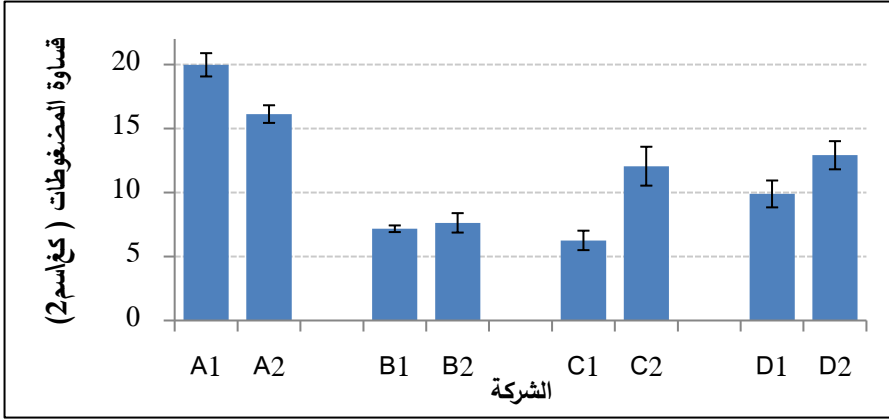
الشكل 3: انحرافات أوزان مضغوطات الشركات المحلية المدروسة عن الواسطي مقوفاً بالنسبة المئوية

4. 3 نتائج اختبارات المقاومة الميكانيكية

اختلفت قيم القساوة بين عينات الشركات المدروسة الشكل (4)، حيث كانت أعلى قساوة لمضغوطات التحضير A1 بقيمة متوسط 19.98 كغ/سم²، وأقل قساوة لمضغوطات التحضير C1 بقيمة متوسط 6.26 كغ/سم² وجميعها أعلى من 4 كغ/سم² وهذا مؤشر لقدرة المضغوطات على مقاومة ظروف التصنيع والنقل المختلفة.

لم تظهر فروق إحصائية بين متوسطي قيم قساوة التحضيرتين B1, B2 ($P > 0.05$) عند إجراء اختبار ستيودنت لعينتين مستقلتين، بينما ظهر فرق إحصائي عند إجراء

الاختبار بين طبختي كل من الشركات A, C, D، وهذا يدل على عدم اتساق بين تحضيرات الشركة الواحدة والذي يعتبر معلم هام من معالم جودة المستحضر. اختلاف القساوة بين الشركات يتعلق بعدة عوامل كالقوة المطبقة خلال عملية الضغط ونوع وكمية العوامل الرابطة الموجودة في الصيغة الصيدلانية [30], [15].

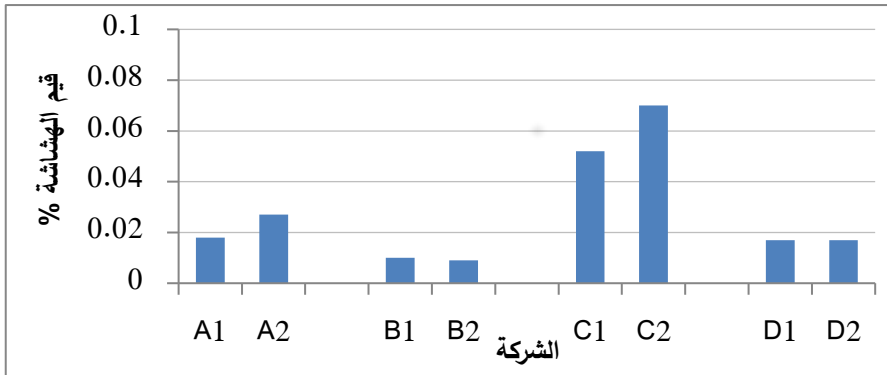


الشكل 4: نتائج القساوة للمضغوطات المحلية المدروسة (كغ/سم²)

يظهر الشكل (5) نتائج اختبار الهشاشة للعينات المدروسة، حيث كانت جميع القيم ضمن الحدود الدستورية (أقل من 0.5% بالنسبة للمضغوطات الملبسة) [21]، وهذا يعطي مؤشراً هاماً عن مقاومة المضغوطة للصدمات وعمليات النقل والتحريك وغيرها من العمليات التي قد تلحق الضرر بالمضغوطة وتسبب خسارة أجزاء منها وتؤثر على جودة المضغوطات [30], [15].

4.4 نتائج اختبار التففت

يظهر الجدول (3) نتائج اختبار التففت للمضغوطات المدروسة بعد إجراء تكرارية $n=2$ ومن ثم حساب المتوسط الحسابي، حيث تففتت مضغوطات C1، C2 و D1 من



الشكل 5: متوسط قيم الهشاشة لمضغوطات الشركات المحلية المدروسة

الشركات المحلية في الوسط الحمضي خلال الساعة الأولى ولم تقاومه، في حين قاومت مضغوطات D2 المحلية ومضغوطات المستحضر العالمي E الوسط الحمضي لمدة 120 دقيقة ثم تفتتت عند نقلها للوقاء الفوسفاتي (pH=6.8) فحققت بذلك الشروط الدستورية.

قد يعود السبب بالنسبة لمضغوطات الشركة C إلى عدم كفاية قوة الضغط المطبقة على النوى قبل التلبس كما في دراسة Almarzouki وزملاءه، أو سوء في اختيار السواغات المستخدمة في التلبس أو خلل في عملية التلبس إذ تكون سماكة طبقة التلبس غير كافية لحماية المضغوطة من التفتت في الوسط الحمضي، أما بالنسبة لعينات الشركة D فوجود تحضيرية مطابقة للمواصفات الدستورية وأخرى غير مطابقة، يدل على خلل في رقابة الجودة سواء خلال فترة التصنيع أو مراقبة المنتج النهائي أدى إلى عدم اتساق نتائج الاختبارات للتحضيرات فيما بينها [14].

جدول 3: نتائج اختبار التفتت للمضغوطات الملبسة معوياً

متوسط زمن التفتت في الوسط الحمضي (مقدراً بالدقائق) n=12	متوسط زمن التفتت في الوسط الفوسفاتي (مقدراً بالدقائق) n=12	التحضيرية
12.22 ± 1.798	لم تتفتت خلال 120 دقيقة	E
-	15.46 ± 1.496	C1
-	57.96 ± 6.449	C2
-	59.38 ± 4.791	D1
6.57 ± 1.195	لم تتفتت خلال 120 دقيقة	D2

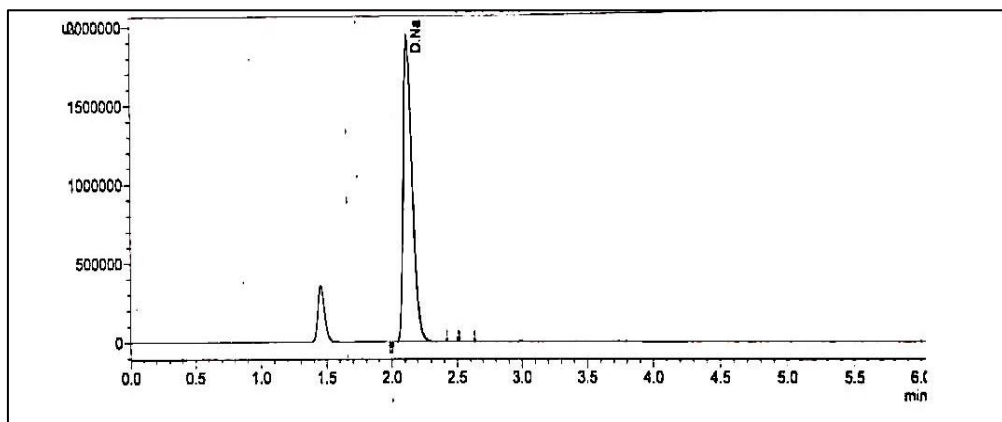
4. 5 نتائج اختبار المقايسة

يبين الجدول (4) نتائج ملاءمة النظام الكروماتوغرافي لمقايسة كمية ديكلوفيناك الصوديوم في المضغوطات، إذ أظهرت الطريقة التحليلية المرجعية تكرارية ممتازة حيث كانت قيمة الانحراف المعياري النسبي أقل من 2% ومن 5% لكل من زمن الاحتباس

Rt والمساحة تحت المنحني AUC على الترتيب، كما أظهر كروماتوغرام المحلول العياري الخاص بملاءمة النظام قمة واضحة لديكلوفيناك الصوديوم عند كل حقنة كما هو موضح في الشكل (6).

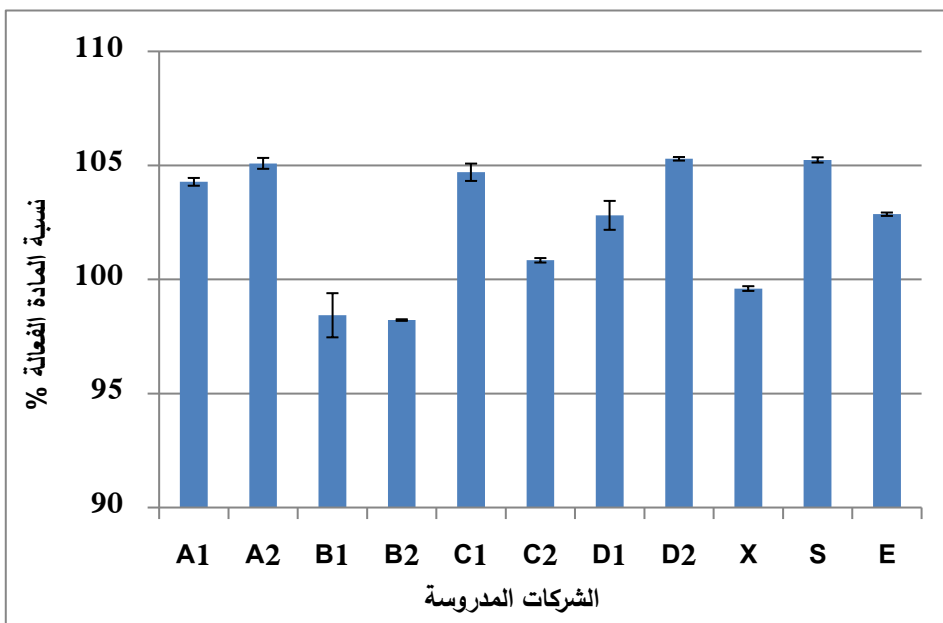
جدول 4: نتائج ملاءمة النظام الكروماتوغرافي

المساحة تحت المنحني	زمن الاحتباس (دقيقة)	الحقنة
9076622	2.118	1
9152125	2.121	2
9158681	2.124	3
9160811	2.123	4
9166278	2.121	5
9142904	2.121	المتوسط الحسابي
0.409	0.104	RSD%



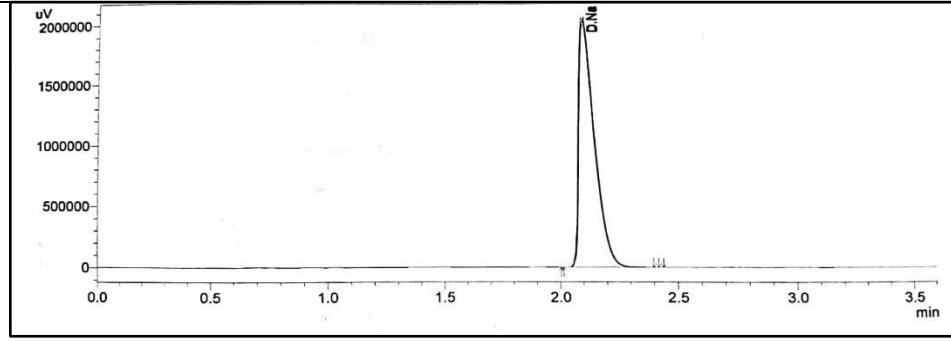
الشكل 6: الكروماتوغرام الخاص بالمحلول العياري المستخدم في ملاءمة النظام الكروماتوغرافي

يظهر الشكل (7) محتوى المضغوطات المدروسة من ديكلوفيناك الصوديوم مقدراً كنسبة مئوية من الكمية المعنونة على العبوة الخارجية وذلك بعد إجراء المقايسة باستخدام HPLC. تراوحت كمية المادة الفعالة للتحضيرات المدروسة بين قيم أكبر وأقل من الكمية المعنونة على العبوة ولكنها بقيت ضمن الحدود الدستورية المسموحة (90% - 110%) حسب دستور الأدوية الأمريكي USP 41 (حيث توضح الأشكال 8، 9، 10 بعض كروماتوغرامات العينات المدروسة)، بلغت أعلى قيمة 106% للتحضيرة A1 وأقل قيمة 98.2% للتحضيرة B2، وتفسر هذه النتائج بالالتزام بمواصفات الجودة فيما يتعلق بكمية المادة الفعالة المضافة أثناء التحضير بالإضافة إلى ثبات ديكلوفيناك الصوديوم الجيد ضمن شروط التخزين المعنونة على العبوة وذلك لجميع العينات المدروسة من الشركات المحلية والعالمية [31].

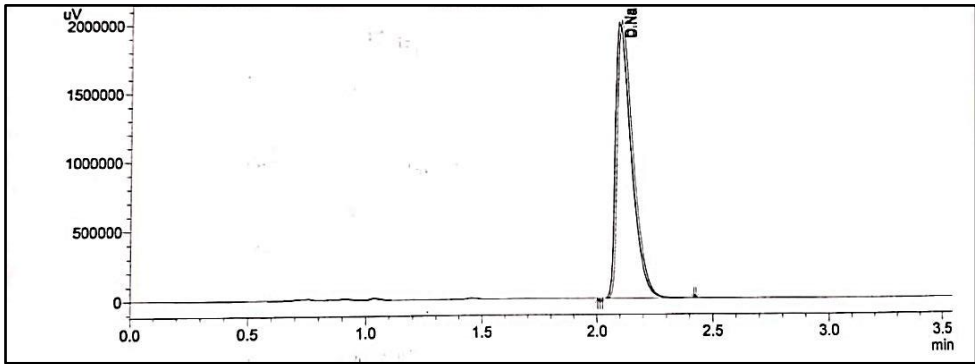


الشكل 7: محتوى المضغوطات المدروسة من ديكلوفيناك الصوديوم مقدراً بالنسبة المئوية

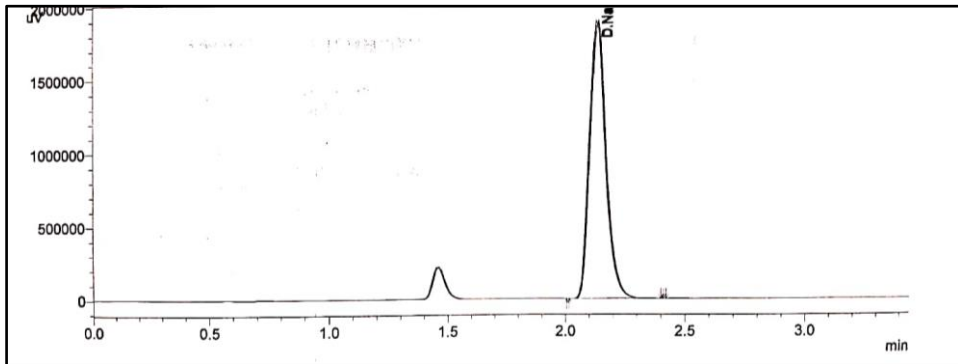
تقييم جودة مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم معدلة التحرر المسوّقة محلياً



الشكل 8: الكروماتوغرام الناتج عن تحليل A1



الشكل 9: الكروماتوغرام الناتج عن تحليل B2



الشكل 10: الكروماتوغرام الناتج عن تحليل D1

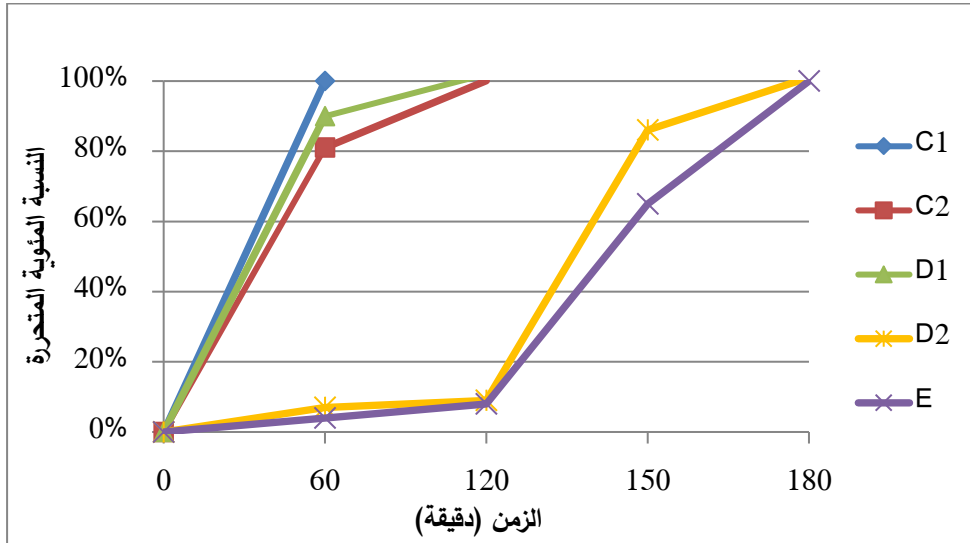
4. 6 نتائج اختبار الذوبان في الزجاج

يعتبر اختبار الذوبان من أهم فحوص مراقبة تماثل تحضيرات الشكل الصيدلاني فيما بينها، حيث يمكن استخدامه للتنبؤ بسلوك الدواء في الجسم الحي من خلال مقارنة مرتسمات التحرر للمستحضر المحلي مع المستحضر العالمي وبالتالي تقييم التكافؤ الحيوي في الزجاج.

في دراستنا تم اختيار نمطين من المضغوطات معدلة التحرر لديكلوفيناك الصوديوم المسوقة في السوق السورية وهي مضغوطات آجلة التحرر (مضغوطات ملبسة معوياً) ومضغوطات ذات تحرر مديد، وتمت مقارنتها مع المستحضر العالمي المماثل لها في نمط التحرر.

بالنسبة للمضغوطات الملبسة معوياً تم إجراء الاختبار على مضغوطات الشركتين C و D والمحليتين والمشابه العالمي E.

يمثل الشكل (11) مرتسمات التحرر للمضغوطات المدروسة بالاعتماد على متوسط الكمية المتحررة عند النقاط الزمنية التالية (60، 120 دقيقة في الوسط الحمضي و 30، 60 دقيقة بعد وضعها في الوقاء الفوسفاتي).

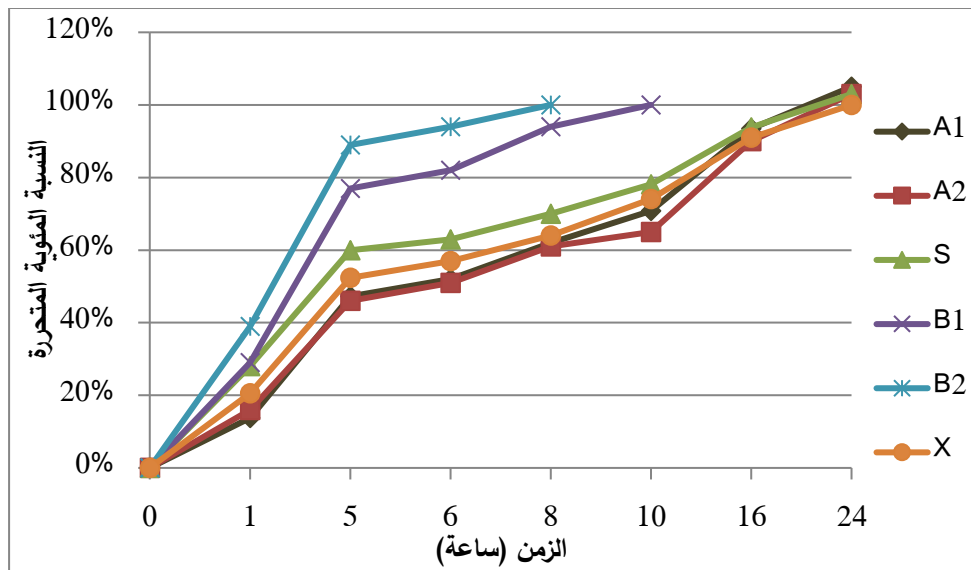


الشكل 11: مرتسمات التحرر للمضغوطات الملبسة معوياً المدروسة

نلاحظ مما سبق عدم قدرة مضغوطات التحضيرات C1, C2, D1 على مقاومة الوسط الحمضي وهذا يتوافق مع نتائج التفتت، حيث حررت كامل محتواها خلال أقل من ساعتين من بدء الاختبار، بينما كانت D2 من الشركات المحلية وعينات E التي تعود للمستحضر العالمي مقاومة للوسط الحمضي وحررت أكثر من 75% من محتواها بعد وضعها في الوقاء الفوسفاتي خلال أقل من 45 دقيقة.

قد يعزى السبب بالنسبة للمضغوطات الملبسة معويّاً C1, C2 إلى نوع السواغات المستخدمة في التلبيس وطريقة التلبيس المتبعة من حيث سرعة دوران حجرة التلبيس وتبريد المضغوطات بسرعة، أو قد تكون سماكة طبقة التلبيس غير كافية لحماية المضغوطة فينتج عن ذلك نقاط ضعف في فيلم التلبيس تسمح للوسط الحمضي بالدخول للمضغوطة وتحرير المادة الفعالة منها إلى وسط الذوبان، أما بالنسبة لعينات D1 عدم تجاوز اختبائي التفتت والذوبان يدل على خلل في الرقابة الدوائية في هذا المعمل الدوائي وبشكل خاص خلال عملية التلبيس سواء خلل في السواغات المستخدمة أو عدم كفاءة الأشخاص المسؤولين، أدى ذلك إلى عدم تماثل بنتائج تحضيرات هذه الشركة وهذا بدوره يعكس نتائج سلبية على الفعالية العلاجية المرجوة [34]-[32].

أما فيما يخص المضغوطات مديدة التحرر فتم إجراء الاختبار على مضغوطات A و B المحليتين ومضغوطات المستحضر العالمي X و S، حيث تعود عينات A و S إلى نمط التحرر sustained release بينما عينات B و X تعود إلى نمط extended release، حيث يُطبق عليها نفس اختبار الذوبان وبنفس الشروط الدستورية [21].



الشكل 12: مرتسمات التحرر للمضغوطات المديدة المدروسة

أظهرت النتائج الموضحة في الشكل (12) أن مضغوطات الشركة B المحلية لم تحقق المتطلبات الدستورية، إذ حررت كامل محتواها في أقل من 10 ساعات من بدء الاختبار وهذا بدوره قد يعرض المريض لجرعة زائدة من ديكلوفيناك الصوديوم مما قد يسبب تأثيرات جانبية غير مرغوبة.

بينما استمرت مضغوطات الشركة المحلية A والمستحضرين العالميين S, X بتحضير المادة الفعالة مدة 24 ساعة، وهذا بدوره يشير إلى جودة السواغات وطريقة التحضير المختارة للحصول على نظام تحرر يحقق تحرر مديد للمادة الدوائية.

كما بينت النتائج السابقة التشابه في سلوك التحرر بين مضغوطات الشركة المحلية A ومضغوطات المستحضر العالمي S الذي تماثله بنمط التحرر، بينما اختلفت مضغوطات الشركة B في سلوك تحررها عن المستحضر العالمي X وهذا ما تم تأكيده عند حساب معاملي التشابه والاختلاف كما هو موضح في الجدول (5):

جدول 5: قيم معاملي التشابه والاختلاف للتحضيرات المدروسة

معامل التشابه $f2$ (50-100)	معامل الاختلاف $f1$ (0-15)	التحضيرة
51.48	11.29	A1
50.77	11.90	A2
30.93	42.53	B1
24.05	65.97	B2

يمكن تفسير النتائج السابقة للمضغوطات ذات التحرر المديد بعدة عوامل منها ما يتعلق بطريقة التحضير والسواغات المستخدمة في الصياغة الصيدلانية باستخدام سواغات كارهة للماء يؤخر من تحرر المادة الفعالة، كما يلعب نوع البوليمير المولد لفيلم التلبيس وتقنية إطالة التحرر المستخدمة دوراً هاماً في سلوك تحرر المادة من المضغوطة والذي بدوره ينعكس على الفعالية العلاجية [38]-[35].

7.4 الاستنتاجات والتوصيات

أظهرت هذه الدراسة أن مضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم معدلة التحرر المدروسة تتمتع بمواصفات الجودة الدستورية فيما يتعلق بمقاومتها الميكانيكية ومطابقة محتواها من المادة الفعالة للمحتوى النظري المعنون على العبوة بالإضافة إلى وجود تجانس في أوزانها. لكن بالمقابل تفتتت بعض المضغوطات المحلية الملبسة معوياً بسرعة وحررت محتواها من المادة الفعالة في الوسط الحمضي بالإضافة إلى اختلاف مرتسم تحررها عن المستحضر العالمي، وكذلك اختلفت معظم المضغوطات ذات التحرر المديد والمسوّقة محلياً في سلوك تحررها عن المستحضر العالمي مما يؤثر سلباً على جودة هذه المضغوطات والذي بدوره قد يؤثر على التوافر الحيوي والفعالية العلاجية.

انطلاقاً من نتائج هذا البحث يمكن أن نوصي بما يلي:

✓ تشديد المراقبة الدوائية على المضغوطات معدلة التحرر المسوّقة محلياً.

- ✓ إجراء دراسات تحرر في الجسم الحي In vivo لتقييم مدى التكافؤ الحيوي بين مستحضرات ديكلوفيناك الصوديوم المدروسة.
- ✓ توسيع الدراسة على المستحضرات الأخرى لديكلوفيناك الصوديوم للتحقق من جودتها والعمل على عدد أكبر من الشركات والطبقات الدوائية.
- ✓ العمل على مراقبة مستحضرات دوائية أخرى وخاصة تلك التي تستخدم لمعالجة الأمراض المزمنة مثل خافضات سكر الدم، خافضات شحوم الدم وخافضات ضغط الدم.

4. 8 المراجع

- [1] MAMIDALA R, RAMANA V, SANDEEP G, LINGAM M, GANNU R and YAMSANI M, 2009–Factors influencing the design and performance of oral sustained/controlled release dosage forms, **Int. J. Pharm. Sci. Nanotech**, Vol.2. 583–594.
- [2] PATEL R and BARIA A, 2009–Formulation development and process optimization of theophylline sustained release matrix tablet, **Int J Pharm**, Vol.1. 30–41.
- [3] KAUR G, GREWAL J, JYOTI K, JAIN U, CHANDRA R and MADAN J, 2018–Oral controlled and sustained drug delivery systems: Concepts, advances, preclinical, and clinical status, **in Drug targeting and stimuli sensitive drug delivery systems**, 567–626.
- [4] JIPKATE A, BONDE C and JADHAV R, 2011–Formulation and evaluation of citicoline sustained release tablet, **J. Pharm. Sci. Res**, Vol.3. 911.
- [5] SUBRAMANI M, VEKATASHWARAMURTHY D and SAMBATHKUMAR D, 2021–A Novel Approach on Role of Polymers Used In Sustained Release Drug Delivery System:A Review, **Saudi J Med Pharm Sci**, Vol.7. 170–178.
- [6] METZ D, VAKILY M, DIXIT T and MULFORD D, 2009–dual

- delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy, **Aliment. Pharmacol. Ther.**, Vol.29. 928–937.
- [7] SAVAŞER A, ÖZKAN Y and IŞIMER A, 2005–Preparation and in vitro evaluation of sustained release tablet formulations of diclofenac sodium, **Farm.**, Vol. 60. 171–177.
- [8] CHHATER S, RAJESH K, KSHITIJ A and NEMA R, 2009–Development and evaluation of enteric coated tablet containing diclofenac sodium, **Int. J. Pharm. Sci. Nanotechnol.**, Vol. 2. 443–449,.
- [9] KOŁODZIEJSKA J and KOŁODZIEJCZYK M, 2018–Diclofenac in the treatment of pain in patients with rheumatic diseases, **Reumatologia.**, Vol. 56. 174.
- [10] GHLICHO V and GERRIETS, 2021–Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs), **StatPearls Publishing.**
- [11] British Pharmacopeia, 2016, London.
- [12] BENET L, LEVY G and FERRAILOLO B, 2012–Pharmacokinetics: A Modern View, **Springer Science & Business Media.**
- [13] ASHRAFI J, 2014–Evaluation of the Quality Control Parameters of Two Different Brands of Combined Atenolol

(50mg) & Amlodipine (5mg) Tablets Available in Bangladesh. **East West University.**

- [14] ALMARZOUKI A, OMAR K, ELMAJIRI M and ALSAADI M, 2015–Comparative evaluation of different brands of enteric-coated diclofenac sodium tablets, **Int. J. Pharm. Sci. Res.**, Vol. 6. 3829.
- [15] SULTANA T, SOHEL M, KAWSAR M and BANOO R, 2017–In vitro dissolution study and assay of diclofenac sodium from marketed solid dosage form in Bangladesh, **J Bioanal Biomed.**, Vol. 9. 118–122.
- [16] MANE R, PATEL K, SUSHMITHA G and VASANTHARAJU S, 2019–Development and Validation of Diclofenac sodium in tablets using Simple UV Spectrophotometric method, **Res. J. Pharm. Technol.**, Vol. 12. 611–614.
- [17] NAVEED S and QAMAR F, 2014–UV spectrophotometric assay of diclofenac sodium available brands, **J. Innov. Pharm. Biol. Sci.**, Vol. 1. 92–96.
- [18] ALQUADEIB B, 2019–Development and validation of a new HPLC analytical method for the determination of diclofenac in tablets, **Saudi Pharm. J.**, Vol. 27. 66–70.
- [19] YILMAZ B and CILTAS U, 2015–Determination of diclofenac in pharmaceutical preparations by voltammetry and gas chromatography methods, **J. Pharm. Anal.**, Vol. 5. 153–

160.

- [20] BAI V, 2013–Comparative in–vitro dissolution study of five brands of Diclofenac sodium delayed release tablets in QbD environment, **Indian J. Res. Pharm. Biotechnol**, Vol. 1. 772.
- [21] The United States Pharmacopeia and National Formulary USP 41 NF 36, Official Monographs/Diclofenac, 2018.
- [22] KASHNIYAL K, CHOUDHARY A and KOTHIYAL P, 2013–In vitro evaluation of three different tablet formulations of diclofenac, **Int. J. Pharm. Ch. Sci**, Vol. 2. 82–88.
- [23] European Pharmacopeia, 9th edition, 2017.
- [24] I. C. H. Q8, 2005–International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. **Topic Q9: Quality Risk Management Geneva**. 17.
- [25] SHAH J and DESHPANDE A, 2014–Kinetic modeling and comparison of invitro dissolution profiles, **World J. Pharm. Sci**. 302–309.
- [26] KORASA K and VREČER F, 2018–Overview of PAT process analysers applicable in monitoring of film coating unit operations for manufacturing of solid oral dosage forms, **Eur. J. Pharm. Sci**, Vol. 111. 278–292.

- [27] DARJI M, 2018–Excipient stability in oral solid dosage forms: a review, **Aaps Pharmscitech**, Vol. 19. 12–26.
- [28] MULLAICHARAM A, AHMED J and HALLIGUDI N, 2012 – Evaluation of pharmaceutical equivalents of different brands of ranitidine tablets from multinational brands in Oman, **Int. J. Nutr. Pharmacol. Neurol. Dis**, Vol. 2. 40.
- [29] HADŽIABDIĆ J, BUREKOVIĆ A, DEMIROVIĆ A, RAHIĆ O and ELEZOVIĆ A, Comparison of Pharmaceutical–Technological Properties of Commercially Available Ranitidine Tablets.
- [30] SIMIONATO L, PETRONE L, BALDUT M, BONAFEDE S and SEGALL A, 2018–Comparison between the dissolution profiles of nine meloxicam tablet brands commercially available in Buenos Aires, Argentina, **Saudi Pharm. J**, Vol. 26. 578–584.
- [31] EYJOLFSSON R, 2000–Diclofenac sodium: Oxidative degradation in solution and solid state, **Drug Dev. Ind. Pharm**, Vol. 26. 451–453.
- [32] MADERUELO C, LANA O J and ZARZUELO A, 2019–Enteric coating of oral solid dosage forms as a tool to improve drug bioavailability, **Eur. J. Pharm. Sci**, Vol. 138. 105019.
- [33] HAMMAMI M, HUSSEIN R, ALSWAYEH R and ALVI S,

- 2020–Eight enteric–coated 50 mg diclofenac sodium tablet formulations marketed in Saudi Arabia: in vitro quality evaluation, **BMC Res. Notes**, Vol. 13. 1–6.
- [34] BADWAIK H and TRIPATHI D, 2012–In vitro Evaluation of commercially available enteric coated tablet containing diclofenac sodium, **Inflammation**, Vol. 2. 3.
- [35] UZUNOVIĆ A and VRANIĆ E, 2007–Effect of magnesium stearate concentration on dissolution properties of ranitidine hydrochloride coated tablets, **Bosn. J. basic Med. Sci**, Vol. 7. 279.
- [36] CHOWDARY K, CHANDRA D, MAHESH N, REDDY T and GOPAIAH K, 2011–Enhancement of dissolution rate and formulation development of pioglitazone—a BCS class II drug, **J. Pharm. Res**, Vol. 4. 3862–3863.
- [37] S.–F. Su, C.–H. Chou, C.–F. Kung, and J. Huang, “In vitro and in vivo comparison of two diclofenac sodium sustained release oral formulations,” *Int. J. Pharm.*, vol. 260, no. 1, pp. 39–46, 2003.
- [38] BERTOCCHI P, ANTONIELLA E, VALVO L, ALIMONTI S and MEMOLI A, 2005–Diclofenac sodium multisource prolonged release tablets—a comparative study on the dissolution profiles, **J. Pharm. Biomed. Anal**, Vol. 37. 679–685.

