

# مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية والصحية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 45 . العدد 2

1444 هـ - 2023 م

الأستاذ الدكتور عبد الباسط الخطيب

رئيس جامعة البعث

المدير المسؤول عن المجلة

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

مديرة مكتب مجلة جامعة البعث

بشرى مصطفى

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

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

الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة البعث

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

. هاتف / فاكس : ++ 963 31 2138071

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

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

**ISSN: 1022-467X**

## شروط النشر في مجلة جامعة البعث

الأوراق المطلوبة:

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

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

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

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

آ . إذا كان المرجع أجنبياً:

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

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

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

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

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

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

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

## رسوم النشر في مجلة جامعة البعث

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

## المحتوى

الصفحة	اسم الباحث	اسم البحث
26-11	أبي الخضور د. أريج الكردي د. وليد خدام د. هاني سليم د. دكران سركو	"تصميم الدواء المُعتمد على الحاسوب لمُضاهنات جديدة أكثر حياً للماء لمركب إبرلوتينيب كعوامل مُحتملة لعلاج سرطان الرئة"
50- 27	خالد جمعه د. محمود عبد لحق	دراسة مقارنة بين فعالية ليزر Diode 810 نانومتر وليزر Nd:YAG في معالجة فرط الحساسية العاجية
116-51	د. خالد فوعاني	المشاكل القلبية لدى ولدان الأمهات السكريات
142-117	د. أنس رجب د. باسم بطاح	دراسة فيزيوكيميائية وجرثومية على الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل
164-143	د. أنس رجب د. باسم بطاح	دراسة كيميائية وجرثومية على زيت ثمار اليانسون







## "تصميم الدواء المعتمد على الحاسوب لمضاهئات جديدة أكثر حبا للماء لمركب إيرلوتينيب كعوامل مُحمّلة لعلاج سرطان الرئة"

الباحث: أبي الخضور<sup>1</sup>، أريج الكردي<sup>1</sup>، وليد خدام<sup>1</sup>، هاني سليم<sup>1</sup>، دكران سركو<sup>2</sup>

كلية الصيدلة - جامعة البعث

1- Faculty of pharmacy, Al-Baath university, Homs, Syria.

2- Department of Nanotechnology, Topas Therapeutics, Hamburg, Germany

### ▪ ملخص البحث Abstract:

تمتلك الأدوية المستخدمة لعلاج سرطان الرئة فعالية جيدة في علاج معظم أورام الرئة (في مراحلها المبكرة) لكنها تمتلك العديد من الآثار الجانبية التي تكون شديدة وتُسبب عدم مطاوعة المريض للعلاج، لذلك ما يزال هناك حاجة ماسة لتطوير بُنى هذه الأدوية لزيادة فعاليتها وتقليل آثارها الجانبية وهذا يزيد من قبول المريض لها ومطاوعته للعلاج. حاولنا في بحثنا هذا تطوير بنية دواء *Erlotinib* (ذو طاقة الارتباط -6.7 كيلوجول/مول) بهدف الوصول لمركبات ذات طاقة ارتباط أعلى من خلال تعديل بنيته وإضافة زمر محبة للماء وحساب طاقة الارتباط للمركبات الجديدة باستخدام برامج متخصصة (*in silico*). حصلنا على العديد من النتائج المُشجعة ولكن هذه المركبات ما تزال بحاجة لدراسة سريرية لإثبات فعاليتها وأمانها، والمركبات الواعدة والتي أعطت طاقة ارتباط هي المركبات التي استبدلنا فيها جزء من بنية الدواء الأصلي بالزمر التالية (مُرتبة من الأعلى إلى الأدنى بطاقة الارتباط): زمرة كاربوكسيل<sup>A1</sup>، جزيء سيانيد<sup>A2</sup>، جزيء أمين أحادي<sup>A2</sup>، زمرة كاربوكسيل<sup>A2</sup>، ذرة أوكسجين<sup>A1</sup>، جزيء سيانيد<sup>A</sup>، زمرة هيدروكسيل<sup>A2</sup>، زمرة هيدروكسيل<sup>A1</sup>، جزيء أمين أحادي<sup>A1</sup>، جزيء إيثان<sup>A</sup>، ذرة كبريت<sup>A2</sup>، زمرة كربونيل<sup>C</sup> [الرمز بجانب الزمرة هو الجزء المُستبدل من بنية الدواء الأصلي].

كلمات مفتاحية: مضاهئات، إيرلوتينيب، سرطان الرئة.

## "Computer – Based Drug Design of more Hydrophilic Novel Erlotinib Analogues as Potential Therapy for Lung Cancer"

### Abstract:

The anti-cancer drugs have a good efficacy in treatment most of lung cancer types (especially in the early stages) but many of them came with side effects which can be severe in most times and that leads the patient to stop the treatment. As a result of that there is a massive need to develop the structures of the current drugs in order to increase their efficacy and reduce their side effects (by increasing their binding energy with the receptor) which will lead to increase the patient's approval for treatment.

We tried in our research to develop the structure of *Erlotinib* (Binding energy is -6.7 kilojoule/mole) in order to increase the binding energy by modulating its structure and calculating the binding energy of the new compounds by using special programs (*in silico*). We have some encouraging results but those compounds still need to be synthesized and being studied clinically to prove its efficacy and safety.

The new promising compounds (with a higher binding energy) are the compounds which we replaced one of the original structure's part with the following parts (mentioned from the highest binding energy): Carboxyl group<sup>A1</sup>, Cyanide molecule<sup>A2</sup>, Mono amine molecule<sup>A2</sup>, Carboxyl group<sup>A2</sup>, Oxygen atom<sup>A1</sup>, Cyanide molecule<sup>A</sup>, Hydroxyl group<sup>A2</sup>, Hydroxyl group<sup>A1</sup>, Mono amine molecule<sup>A1</sup>, Ethane molecule<sup>A</sup>, Sulphur atom<sup>A2</sup>, Carbonyl group<sup>C</sup> [The letter beside each part refers to the replaced part of *Erlotinib* structure].

**Keywords: Analogues, Erlotinib, Lung cancer.**

## ▪ مقدمة Introduction:

يُعد سرطان الرئة من أشيع أنواع السرطان، حيث يُعد ثاني أشيع سرطان لدى الرجال (بعد سرطان البروستات) ولدى النساء (بعد سرطان الثدي)، ويُقدّر عدد المصابين بسرطان الرئة سنوياً بحوالي 1.6 مليون إصابة<sup>[1]</sup>، وتكون نسبة إصابة الذكور أكبر من الإناث بشكل واضح<sup>[2]</sup>، ويُعد سرطان الرئة المُسبب الرئيسي للوفيات الناجمة عن السرطان للذكور وثاني مُسبب لوفيات السرطان للإناث (بعد سرطان الثدي)<sup>[3,4]</sup>، ولوحظ أن معدّل الوفيات الناجم عن سرطان الرئة في الولايات المتحدة الأمريكية يُساوي تقريباً معدّل الوفيات الناجمة عن سرطان الثدي والبروستات والكولون مجتمعة<sup>[5]</sup>، وتبقى هذه المعدلات نفسها تقريباً في سورية لكن يُصبح سرطان الرئة هو الأكثر شيوعاً بين أنواع السرطان كإصابات عند الذكور بشكل أساسي<sup>[6]</sup>.

سرطان الرئة لم يكن شائعاً أبداً قبل قرن مضى وإنما بدأ انتشاره وازدياد معدلاته بعد بدء شيوع التدخين على مستوى العالم بالإضافة للنهضة الصناعية وما رافقها من تلويث كبير للهواء في معظم المدن<sup>[2]</sup>.

هناك العديد من العوامل المؤهبة للإصابة بسرطان الرئة ويحتل التدخين المرتبة الأولى بينها (80 - 90% من الإصابات)، بالإضافة لتأثير العديد من المواد الأخرى كالعناصر المشعة، الزرنيخ، النيكل، ملوثات الهواء المختلفة بالإضافة للتعرض المستمر لمختلف أنواع الوقود الحيوي<sup>[7,4]</sup>.

يتم تصنيف سرطان الرئة إلى ثلاثة أنماط وفق نظام TNM<sup>1</sup> الذي يعتمد على المكونات التشريحية للخلايا الورمية، وهذه الأنماط هي<sup>[7]</sup>: سرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة

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

"تصميم الدواء المُعتمد على الحاسوب لمُضاهنات جديدة أكثر حياً للماء لمركب إيرلوتينيب كعوامل مُحتملة لعلاج سرطان الرئة"

Small Cell Lung Cancer (SCLC) [يُشكّل 15% من مجمل سرطانات الرئة]، سرطان الرئة غير صغير الخلايا (NSCLC) Non-Small Cell Lung Cancer [يُشكّل 85% من مجمل سرطانات الرئة]، بالإضافة لأورام أخرى غير شائعة في الرئة والجَنَب، ويتم تقسيم الورم الرئوي تبعاً لنمو الورم وتشكيله نقائل ورمية إلى 4 درجات.

أعراض الإصابة بسرطان الرئة عديدة ومنها بشكل أساسي<sup>[7]</sup>: سعال جديد أو مُتغيّر، بحة في الصوت، نفث دم، ألم صدري، ضيق تنفس، التهاب رئوي.

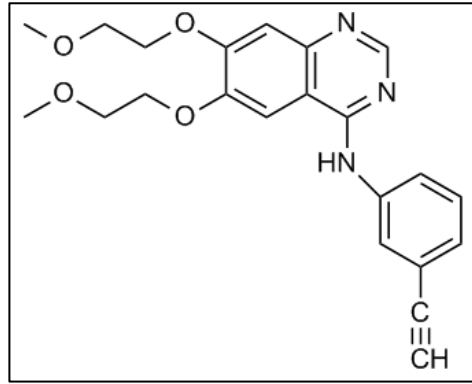
أما فيما يخص المقاربات العلاجية المُستعملة بعلاج سرطان الرئة فتعتمد على نوعه ودرجته، فمثلاً يكون هدف علاج المراحل الأولى والثانية والثالثة من سرطان الرئة غير صغير الخلايا NSCLC هو الوصول للشفاء بالجراحة أو الأدوية وتكون نسبة الشفاء حوالي 60%، بينما العلاج في المرحلة الرابعة هو تلطيف الأعراض وإطالة أمد الحياة<sup>[8]</sup>.

الخط الأول لعلاج مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا من الدرجة الرابعة NSCLC IV هو العلاج الكيميائي المرتكز على البلاتينيوم (*Cisplatin* أو *Carboplatin*) بالمشاركة مع أدوية العلاج الكيميائي من الجيل الثالث ومنها *Paclitaxel*، *Erlotinib*، *Gemcitabine*، أو *Pemetrexed*.

يعمل مركب *Erlotinib* على علاج سرطان الرئة بآلية تثبيط إنزيم التيروسين كيناز حيث يرتبط بمستقبلات عوامل النمو الموجودة على سطح الخلايا السرطانية فيمنع نموها وانقسامها، لكنه يُسبب العديد من الآثار الجانبية مثل: إسهال، فقدان شهية عصبي، فقدان وزن، طفح جلدي، ألم في الصدر<sup>[9]</sup>.

يعاني العديد من المرضى من الآثار الجانبية الشديدة لأدوية السرطان (كالإقياء الشديد، الإسهال، فقدان الشهية العصبي .... الخ) وهذا قد يدفع المرضى لإيقاف العلاج أو عدم الالتزام به مما يزيد فرصة تطور السرطان ويُضعف احتمالية شفائه.

سنحاول في بحثنا هذا إجراء عدة تغييرات في بنية دواء *Erlotinib* (من أدوية العلاج الكيميائي لسرطان الرئة) بهدف الوصول لمركب ذو طاقة ارتباط أفضل، ويوضح الشكل 1 بنية *Erlotinib* الكيميائية.



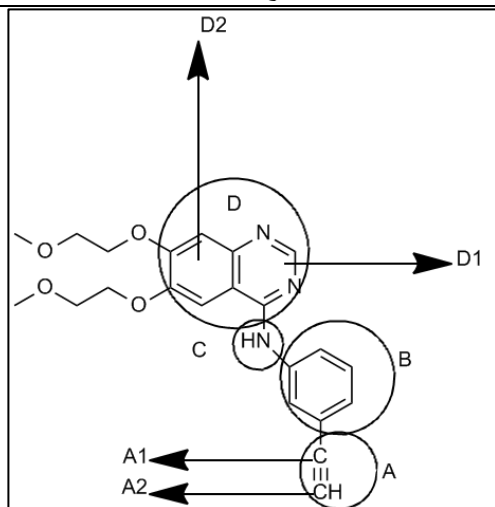
الشكل 1: بنية دواء *Erlotinib* الكيميائية

#### طرائق البحث Methods:

تم تحديد 6 أجزاء وظيفية في بنية مركب *Erlotinib* (موضحة في الشكل 2)، وتم إجراء تبديل لكل زمرة من الزمر الستة بعدة زمر أخرى (بعضها مُماثلات حيوية Bioisosters) وهذه الزمر محبة للماء.

من الزمر المحبة للماء التي تم اعتمادها كبديل أو إدخالها كجزء بنيوي جديد نذكر: ذرة أوكسجين (O)، ذرة كبريت (S)، ذرة نتروجين (N)، زمرة كيتون (C=O)، زمرة كربوكسيل (COOH)، زمرة هيدروكسيل (OH).

"تصميم الدواء المُعتمد على الحاسوب لمُضاهنات جديدة أكثر حُباً للماء لمركب إيرلوتينيب كعوامل مُحتملة لعلاج سرطان الرئة"



الشكل 2: تقسيم بنية Erlotinib

تم رسم بنية مركب Erlotinib والبنى الجديدة المُعدلة بشكل ثنائي البُعد D-2 بواسطة برنامج ChemOffice<sup>®</sup>، ويُوضح الملحق رقم 1 البنى الكيميائية الجديدة المُعدلة (وعددها 21 بنية جديدة) وتمت تسمية البنى بوضع اسم Erlo (نسبةً إلى الدواء الأساسي المُشتقة منه وهو Erlotinib) مع إضافة رمز الجزء المُستبدل ورقم عملية الاستبدال.

تم تحويل البنى ثنائية البعد إلى بُنى ثلاثية البعد D-3 بواسطة برنامج UCSF Chimera، ثم تم إرساء هذه البنى جميعاً على المستقبل الخاص (إنزيم التيروسين كيناز) لدراسة طاقة ارتباط كل مركب منها ومقارنته بطاقة ارتباط المركب الأم والتي تساوي [-6.7 كيلوجول/مول]، وتم الإرساء ببرنامج Auto Dock Vina لتحديد طاقة ارتباط كل مركب من المركبات الجديدة وهو ما يُعرف بدراسة الدواء عبر الحاسوب *in silico*.

### ▪ النتائج والمناقشة Results and discussion

كانت نتائج الإرساء متباينة فبعض المركبات (وعددها 12 مركب) أعطت طاقة ارتباط أعلى من المركب الأم بينما أعطى مركب واحد نفس طاقة الارتباط الخاصة بالمركب



الأم، وأعطى القسم الباقي من المركبات الجديدة طاقة ارتباط أقل، ويوضح الجدول 1 نتائج طاقة ارتباط كل المركبات المدروسة:

الجدول 1: أسماء وطاقة ارتباط ونسبة تغير هذه الطاقة لكل مركب من المركبات

المُصممة والمدروسة

اسم المُضاهي 2222	طاقة الارتباط	النسبة المئوية لتغير طاقة الارتباط
Erlo-A1.6	-7.6	13.43284%
Erlo-A2.6	-7.5	11.9403%
Erlo-A2.5	-7.3	8.955224%
Erlo-A2.7	-7.3	8.955224%
Erlo-A1.1	-7.2	7.462687%
Erlo-A1.4	-7.2	7.462687%
Erlo-A2.8	-7.2	7.462687%
Erlo-A1.5	-7.1	5.970149%
Erlo-A1.2	-7	4.477612%
Erlo-A2.1	-7	4.477612%
Erlo-A2.9	-6.9	2.985075%
Erlo-C7	-6.9	2.985075%
Erlo-A1.3	-6.7	0%
<b>Erlotinib</b>	<b>-6.7</b>	<b>0%</b>
Erlo-C6	-6.5	-2.98507%
Erlo-B5	-6.4	-4.47761%
Erlo-C8	-6.4	-4.47761%

"تصميم الدواء المُعتمد على الحاسوب لمُضاهنات جديدة أكثر حياً للماء لمركب إيرلوتينيب كعوامل مُحتملة لعلاج سرطان الرئة"

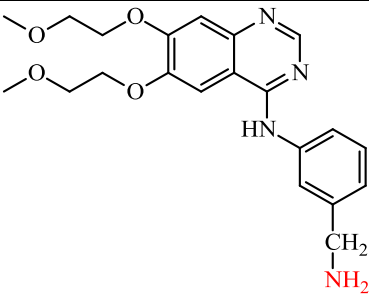
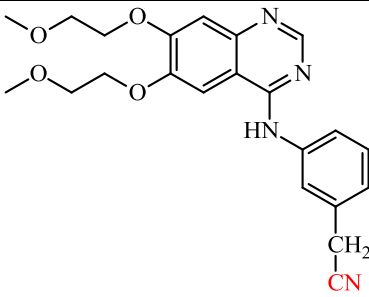
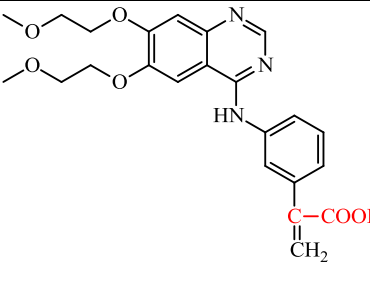
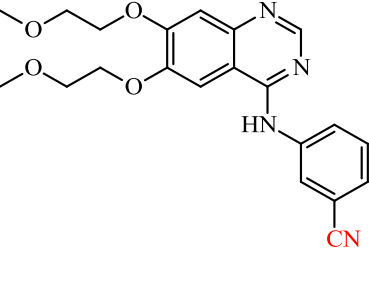
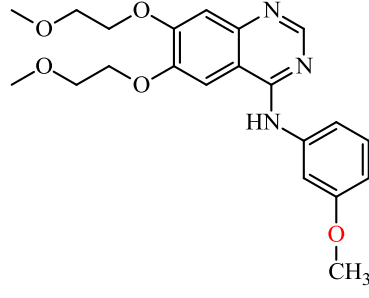
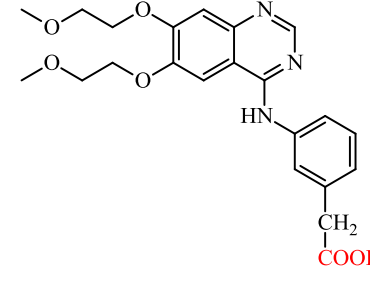
-7.46269%	-6.2	Erlo-C5
-8.95522%	-6.1	Erlo-C4
-8.95522%	-6.1	Erlo-D1.2
-11.9403%	-5.9	Erlo-D2.5
-14.9254%	-5.7	Erlo-B4
-14.9254%	-5.7	Erlo-B6

يوضح الجدول 2 البنى الكيميائية للمركبات التي أعطت طاقة ارتباط أعلى من المركب

الأم:

الجدول 2: يوضح البنى الكيميائية للمركبات ذات طاقة الارتباط الأعلى من المركب الأم

(الإيرلوتينيب)

					
<b>Erlo-A2.5</b>	<b>-7.3</b>	<b>Erlo-A2.6</b>	<b>-7.5</b>	<b>Erlo-A1.6</b>	<b>-7.6</b>
					
<b>Erlo-A1.4</b>	<b>-7.2</b>	<b>Erlo-A1.1</b>	<b>-7.2</b>	<b>Erlo-A2.7</b>	<b>-7.3</b>

<b>Erlo-A1.2</b>	-7	<b>Erlo-A1.5</b>	-7.1	<b>Erlo-A2.8</b>	-7.2
<b>Erlo-C7</b>	-6.9	<b>Erlo-A2.9</b>	-6.9	<b>Erlo-A2.1</b>	-7

### ■ تفسير النتائج السابقة:

أولاً: المركب Erlo-A1.6 (ذو طاقة الارتباط [7.6- كيلوجول/مول]) ناتج عن إضافة زمرة كاربوكسيل إلى الجزء A1 وهذا سبب زيادة طاقة ارتباط المركب الناتج، وقد يكون السبب هو إمكانية تشرد هذه الزمرة وتفاعلها مع بنية المستقبل (الإنزيم ذو البنية البروتينية) حيث تتفاعل الزمرة الكربوكسيلية من الدواء الجديد مع الأحماض الأمينية وما تحويه من زمرة متشردة  $\text{COO}^-$  و  $\text{NH}_3^+$ .

ثانياً: المركب Erlo-A2.6 (ذو طاقة الارتباط [7.5- كيلوجول/مول]) ناتج عن استبدال الجزء A2 بجزء سيانيد وقد يُفسر سبب ازدياد طاقة الارتباط في هذا المركب بأن

الروابط التي تُشكلها ذرة الآزوت (روابط هيدروجينية) تكون أكثر ثباتاً من الروابط التي تُشكلها ذرة الكربون.

ثالثاً: المركب Erlo-A2.5 (ذو طاقة الارتباط [7.3- كيلوجول/مول]) ناتج عن استبدال الجزء A2 بجزيء  $NH_2$ ، ويُمكن تفسير الازدياد بطاقة الارتباط هنا بنفس التفسير في مركب (Erlo-A2.6) وهو أن الروابط التي تشكلها ذرة النتروجين (الروابط الهيدروجينية) أكثر ثباتاً من الروابط مع ذرة الكربون.

رابعاً: المركب Erlo-A2.7 (ذو طاقة الارتباط [7.3- كيلوجول/مول]) ناتج عن استبدال الجزء A2 بزمرة كاربوكسيل، ويُمكن تفسير الازدياد بطاقة الارتباط بنفس التفسير في مركب (Erlo-A1.6).

خامساً: المركب Erlo-A1.1 (ذو طاقة الارتباط [7.2- كيلوجول/مول]) ناتج عن استبدال الجزء A1 بذرة أوكسجين، ومن الممكن تفسير ارتفاع طاقة الارتباط في هذا المركب ببنات الروابط التي تشكلها ذرة الأوكسجين (الروابط الهيدروجينية) بالمقارنة مع ذرة الكربون.

سادساً: المركب Erlo-A1.4 (ذو طاقة الارتباط [7.2- كيلوجول/مول]) ناتج عن استبدال الجزء A بالكامل بجزيء CN، ويُفسر ارتفاع طاقة الارتباط بنفس التفسير في مركب (Erlo-A2.6).

سابعاً: المركب Erlo-A2.8 (ذو طاقة الارتباط [7.2- كيلوجول/مول]) ناتج عن استبدال الجزء A2 بزمرة هيدروكسيل OH، وقد يُعزى سبب زيادة طاقة الارتباط في هذا المركب نتيجة قوة الروابط التي تُشكلها ذرة الأوكسجين بالمقارنة مع ذرة الكربون.

ثامناً: المركب Erlo-A1.5 (ذو طاقة الارتباط [7.1- كيلوجول/مول]) ناتج عن إضافة زمرة هيدروكسيل للجزء A1، ويُفسر ازدياد طاقة الارتباط هنا بنفس التفسير في مركب (Erlo-A2.8).

تاسعاً: المركب Erlo-A1.2 (ذو طاقة الارتباط [7- كيلوجول/مول]) ناتج عن استبدال الجزء A1 بجزء NH، ويُفسر ازدياد طاقة الارتباط هنا بنفس التفسير في مركب (Erlo-A2.6).

عاشراً: المركب Erlo-A2.1 (ذو طاقة الارتباط [7- كيلوجول/مول]) ناتج عن استبدال الجزء A (جزء الأستيلين) بالكامل بجزء إيتان، ويُمكن أن يُفسر ازدياد طاقة الارتباط في هذا المركب بحرية تحرك جزيء الإيتان مما يُساعد على تعبئة الجيب في الإنزيم والارتباط معه بشكل أفضل.

الحادي عشر: المركب Erlo-A2.9 (ذو طاقة الارتباط [6.9- كيلوجول/مول]) ناتج عن استبدال الجزء A2 بذرة كبريت، ويُمكن تفسير ارتفاع طاقة الارتباط في هذا المركب بأن الروابط التي تشكلها ذرة الكبريت أقوى من روابط ذرة الكربون.

الثاني عشر: المركب Erlo-C7 (ذو طاقة الارتباط [6.9- كيلوجول/مول]) ناتج عن إضافة زمرة كاربونيل للجزء C في بنية المركب الأم، ويُمكن تفسير زيادة طاقة الارتباط في هذا المركب بأن الروابط التي تشكلها ذرة الأوكسجين (الروابط الهيدروجينية) تكون أقوى من الروابط التي تشكلها ذرة الكربون.

نظرياً إن جميع المركبات السابقة أكثر حياً للماء وأفضل من المركب الأم كون ارتباطها بالمستقبل أفضل وبالتالي ستكون فعاليتها أكبر وآثارها الجانبية أقل، لكن يبقى الجواب العملي محكوم بتصنيع هذه الجزيئات وإجراء تجارب سريرية لدراسة تأثيرها على البشر.

▪ التوصيات والمُقتراحات **Recommendations and suggestions**:

1. نوصي بمحاولة تصنيع المركبات الواعدة، وتجريب فعالية هذه الأدوية في العضوية الحية (على حيوانات تجربة ثم على بشر) للتأكد من فعاليتها وآثارها الجانبية.
- 2- نوصي بمحاولة إجراء نفس التجارب الحاسوبية ولكن بإضافة زمر محبة للدم لتجربة مدى تأثيرها على طاقة ارتباط الدواء بالمستقبل.
- 3- نوصي بمحاولة دمج المركبات الواعدة سابقة الذكر وإجراء عدة تعديلات من التعديلات التي زادت طاقة الارتباط في بنية واحدة ودراسة هذه المركبات في الحاسوب *in silico* ثم إجراء تجارب عملية على المركبات ذات النتائج الواعدة.

▪ الخاتمة **Conclusion**:

الكثير من أدوية السرطان لها آثار جانبية شديدة قد تدفع المرضى لإيقاف العلاج وعدم اتباع النظام العلاجي الصحيح وما يرافق ذلك من نتائج خطيرة على تطور المريض لديهم، وهذا ما يجب أن يحفز الباحثين على استمرار المحاولات في تعديل بنى هذه الأدوية لاكتشاف أدوية فعالة بآثار جانبية قليلة (أو معدومة إن استطعنا).

نحننا في بحثنا هذا بتعديل بنية مركب Erlotinib في الحاسوب وحصلنا على العديد من النتائج المشجعة، لكننا ما نزال بحاجة لإجراء تجارب في العضوية الحية لإثبات صحة نتائجنا المشجعة.

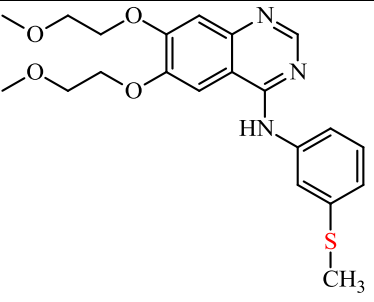
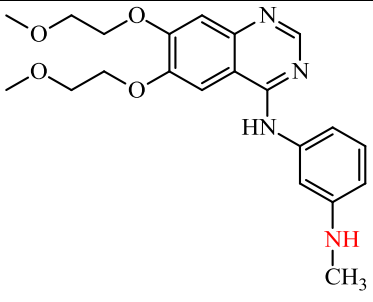
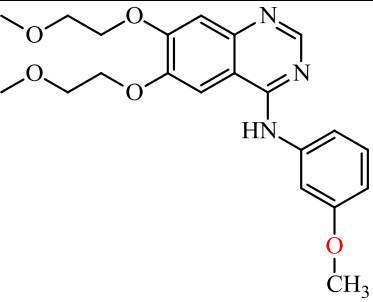
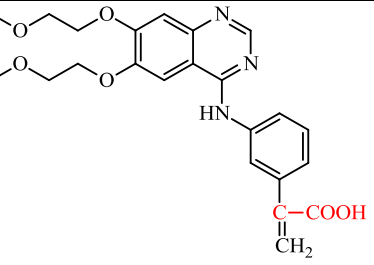
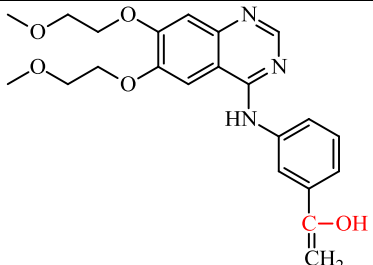
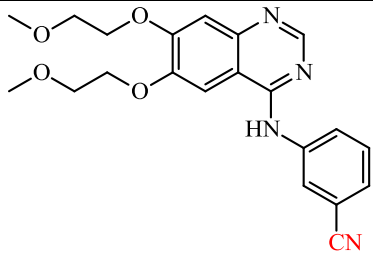
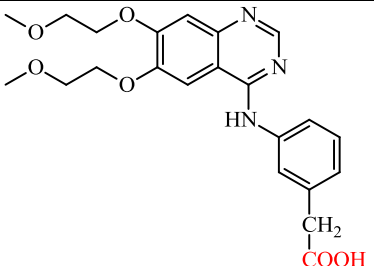
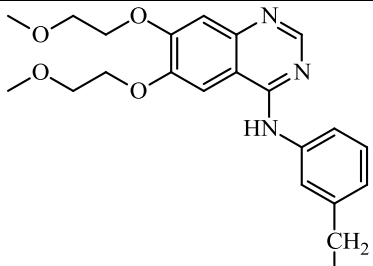
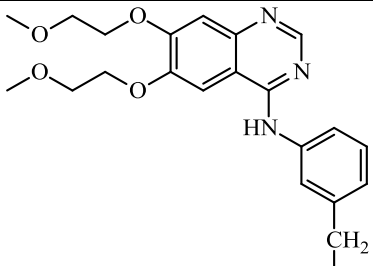
▪ **المراجع References:**

- 1- GEOFFREY, C2018 – The cell a molecular approach, 8<sup>th</sup> edition, 813p.
- 2- AAMIR AHMAD & SHIRISH, G2016 – Lung cancer & personalized medicine, 236p.
- 3- SCOTT, L2004 – Arginine metabolism: Enzymology, Nutrition and Clinical Significance, 5p.
- 4-MD, P2016 – Arginine dependence of tumor cell: targeting a chink in cancer's armor, 16p.
- 5- HOUSSAM, A1-K2020 – Arginine deprivation: a potential therapeutic for cancer cell metastasis, 7p.
- 6- Carl A. Burtis, David, B2015 - Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics, 1103p.
- 7- JACQUES, F2021, Cancer statistics for the year 2020; an overview, 12p.
- 8- SONGYUN, Z2019 - Arginine metabolism and deprivation in cancer therapy, 11p.
- 9- JAKE, C2022 – Erlotinib.

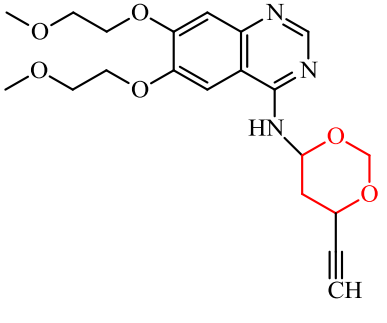
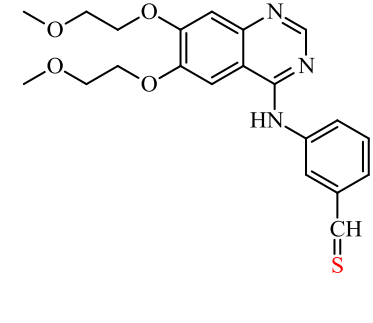
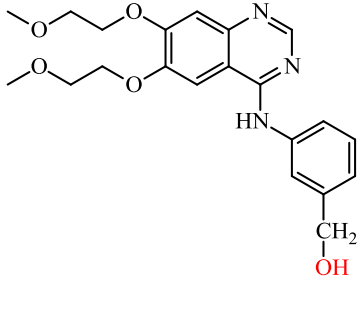
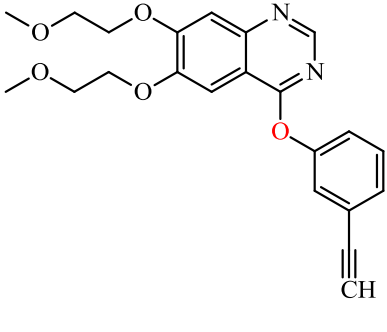
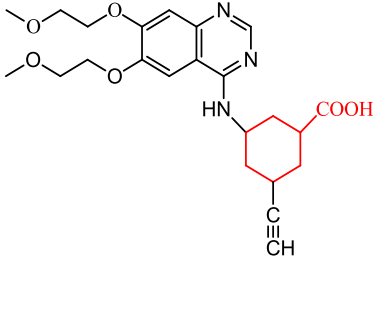
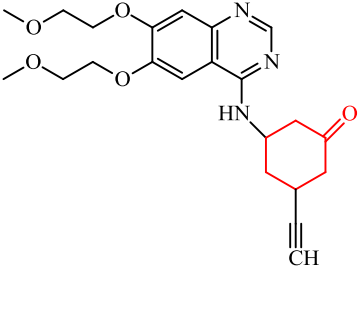
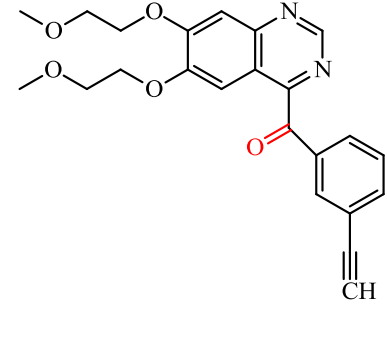
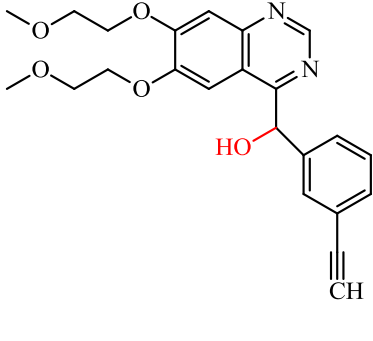
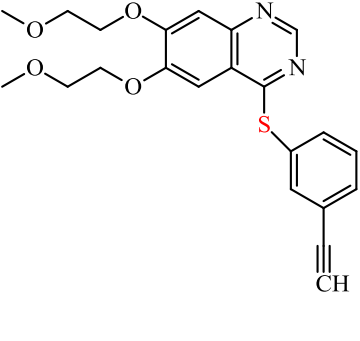
"تصميم الدواء المُعتمِد على الحاسوب لمُضاهنات جديدة أكثر حُباً للماء لمركب إيرلوتينيب كعوامل مُحتملة لعلاج سرطان الرئة"

المُلحق رقم 1: البُنَى الكيمياءية الناتجة عن التبدیل في جزء واحد فقط من

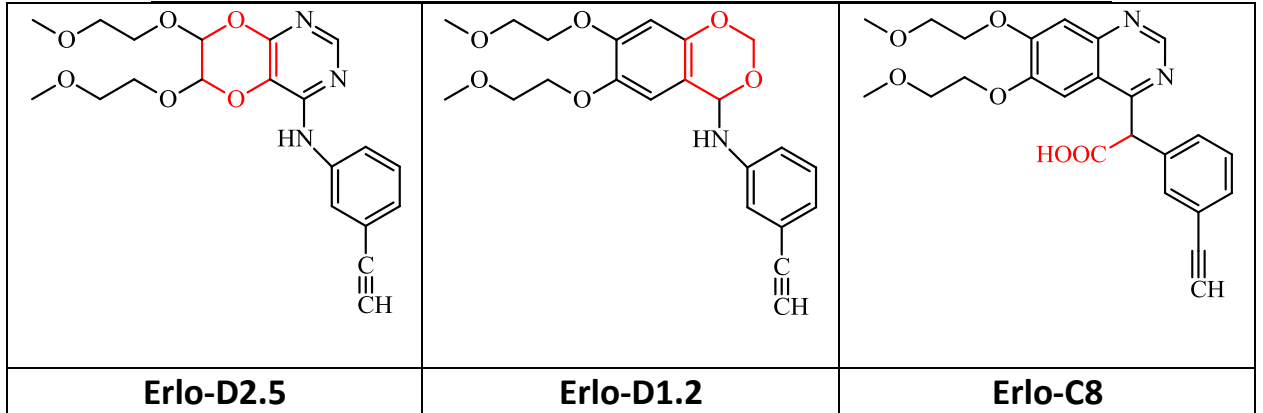
بنية دواء Erlotinib بزمر محبة للماء:

		
<b>Erlo-A1.3</b>	<b>Erlo-A1.2</b>	<b>Erlo-A1.1</b>
		
<b>Erlo-A1.6</b>	<b>Erlo-A1.5</b>	<b>Erlo-A1.4</b>
		
<b>Erlo-A2.7</b>	<b>Erlo-A2.6</b>	<b>Erlo-A2.5</b>



		
<p><b>Erlo-B4</b></p>	<p><b>Erlo-A2.9</b></p>	<p><b>Erlo-A2.8</b></p>
		
<p><b>Erlo-C4</b></p>	<p><b>Erlo-B6</b></p>	<p><b>Erlo-B5</b></p>
		
<p><b>Erlo-C7</b></p>	<p><b>Erlo-C6</b></p>	<p><b>Erlo-C5</b></p>

"تصميم الدواء المُعتمِد على الحاسوب لمُضاهنات جديدة أكثر حُباً للماء لمركب إيرلوتينيب كعوامل  
مُحتملة لعلاج سرطان الرئة"



# دراسة مقارنة بين فعالية ليزر 810 Diode نانومتر وليزر Nd:YAG في معالجة فرط الحساسية العاجية

طالب الدراسات العليا: خالد عبد الناصر جمعه

كلية: طب الأسنان – جامعة: دمشق

الدكتور المشرف: محمود عبد الحق

## الملخص

**المقدمة:** تعرف فرط الحساسية العاجية على أنها ألم حاد قصير ينجم عن تعرض العاج المكشوف لأحد المنبهات الخارجية، كالحرارة والبرودة وبعض المواد الحامضية واللمس ولا يمكن أن يعزى هذا الألم إلى أي سبب آخر من الآفات السنية والأليات الإمبراضية الأخرى، وقد شاع مؤخراً استخدام الليزر في معالجة فرط الحساسية العاجية حيث يبدو أن استخدام الليزر يعتبر طريقة معالجة واعدة في هذا المجال

**الهدف:** تهدف هذه الدراسة إلى المقارنة بين فعالية كل من ليزر Nd:YAG وليزر 810 Diode نانومتر في معالجة فرط الحساسية العاجية على عينة من المرضى من المجتمع السوري.

**المواد والطرائق:** أجريت هذه الدراسة على 100 سن تعاني من فرط الحساسية العاجية، وقد تم تقسيم العينة عشوائياً إلى مجموعتين كل مجموعة تضم 50 سن، كل مجموعة تم تقسيمها بتقنية الفم المشطور إلى فئتين تضم كل فئة 25 سن، الفئة الأولى تم تطبيق الليزر بشكل منفرد على المنطقة المستهدفة، والفئة الثانية تم

تطبيق هلام فلورايد الصوديوم لمدة دقيقة واحدة وبعدها تم تطبيق الليزر بنفس اعدادات الفئة الأولى، تم تقييم الألم باستخدام مقياس الألم الرقمي NRS قبل المعالجة وبعدها مباشرة وبعد 3 أشهر وبعد 6 أشهر وذلك عن طريق تطبيق تيار هوائي من محفنة كرسي المعالجة السنية على بعد 1 سم من المنطقة المستهدفة، تم جمع البيانات وتفرغها في ملف Excel ومن ثم تم تحليلها إحصائياً باستخدام برنامج التحليل الاحصائي SPSS.

**النتائج:** أظهرت نتائج هذه الدراسة فعالية كلا نوعي الليزر في معالجة الألم الناتج عن فرط الحساسية العاجية وتظهر متوسطات قيم الألم على مقياس الألم الرقمي تفوق ليزر Nd: YAG على ليزر Diode في مقدار انخفاض الألم بعد المعالجة وفي كافة مراحل المراقبة، ولم تظهر أي فروق ذات دلالة إحصائية بين تطبيق الليزر المنفرد والتطبيق المشترك لليزر بعد هلام فلورايد الصوديوم في متوسطات قيم الألم، على الرغم من أن التطبيق المشترك أدى إلى تخفيض الألم أكثر قليلاً من التطبيق المنفرد.

**الاستنتاجات:** يمكن بالاعتماد على نتائج هذه الدراسة تأكيد فعالية تطبيق ليزر Diode 810 نانومتر منفرداً وبالمشاركة مع هلام فلورايد الصوديوم، وتعتبر هذه الطريقة فعالة وسهلة التطبيق وذات كلفة اقتصادية مناسبة، على العكس من استخدام الليزر الضخم ك ليزر Nd:YAG والتي على الرغم من فعاليتها إلا أنها تعتبر ذات كلفة تشغيلية كبيرة وغير مناسبة لجميع فئات المرضى.

**كلمات مفتاحية:** القنيات العاجية، فرط الحساسية العاجية، هلام فلورايد الصوديوم، ليزر Nd: YAG، ليزر Diode.

### Abstract

**Introduction:** Dentin hypersensitivity has been defined as a short, sharp pain caused by exposure of the exposed dentin to one of the external stimuli, such as heat, cold, some acidic substances, and tactile, the use of laser has become more popular recently and appears to be a promising treatment method in this field

**Objective:** The aim of the study is to compare the effectiveness of both the Nd:YAG laser and the 810nm diode laser in the treatment of dentinal hypersensitivity on a sample of patients from the Syrian population.

**Materials and Methods:** This study was conducted on 100 teeth suffering from dentinal hypersensitivity, and the sample was randomly divided into two groups, each group contains 50 teeth, each group was divided by the split mouth technique into two subgroups containing 25 teeth each. The first subgroup was treated by application of the laser alone towards the target area, and the second subgroup treated by application of sodium fluoride gel for one minute and then the laser was applied with the same settings as the first subgroup. The pain was evaluated using a numeric rating scale (NRS) before and immediately after treatment and after 3 months and after 6 months by applying an air stream from

a dental chair syringe at a distance of 1 cm from the target area.

**Results:** The results of this study showed the effectiveness of both types of laser in treating pain caused by dentinal hypersensitivity. The average values of pain on the numeric rating scale (NRS) showed the superiority of the Nd: YAG laser over the 810nm Diode laser in the amount of pain reduction after treatment and at all stages of observation. No statistical significant differences appeared between laser application alone and combined laser application after sodium fluoride gel in average pain values, although the combined technique resulted in slightly more pain reduction than the laser application alone.

**Conclusions:** Based on the results of this study, the effectiveness of applying an 810nm diode laser alone and in combination with sodium fluoride gel is confirmed. In addition, it can be considered as a simple, reliable, and cost effective treatment method when compared with the use of Nd: YAG laser, which have a large operational cost that is not suitable for all patients.

**Key words:** Dentinal tubules, Dentine hypersensitivity, Diode laser, Nd:YAG laser, Laser therapy, Sodium fluoride (NaF) gel

## المقدمة Introduction

تعتبر فرط الحساسية العاجية من أكبر التحديات التي يواجهها كل من الأطباء الأسنان والمرضى على حد سواء، ويزداد في كل يوم عدد المرضى المراجعين للعيادات طلباً للعلاج الفعال في سبيل التخلص من الآلام المرافقة لفرط الحساسية العاجية وذلك عند تعرض الأسنان للعديد من المنبهات الخارجية كالهواء والماء البارد والسوائل الحامضية وحتى مجرد لمس المنطقة العنقية من الاسنان [1].

تنتج فرط الحساسية العاجية عن انكشاف العاج على الوسط الفموي والذي يدعى بتوضع الإصابة Localisation، وانفتاح القنيتات العاجية على الوسط الفموي والذي يدعى ببدا الإصابة Initiation، وهو الأمر الذي يحدث نتيجة عدة أسباب أهمها الانحسار اللثوي الناتج عن مجموعة واسعة من العوامل كطريقة تفريش الأسنان الرضاة والخطئة وجراحات النسج حول السنية والتهايات اللثة والنسج الداعمة للأسنان الناتجة عن سوء العناية الفموية وتراكم اللويحة الجرثومية والقلم [2]، كما تنتج فرط الحساسية العاجية عن زوال طبقة الميناء المغطية للعاج وهو الأمر الذي يحدث نتيجة العديد من العوامل كالتآكل الذي ينجم عن السوائل الحامضية المختلفة والتآكل العنقي الذي ينجم عن القوى الإطباقية غير المركزية التي تركز الجهود في المنطقة العنقية من السن والانسحال الناتج عن تماس الاسنان مع بعضها البعض والاهتراء الناجم عن احتكاك الأسنان مع الأجسام الأجنبية وخاصة فراشي الأسنان القاسية ومعاجين الأسنان المبيضة (الحاوية على نسب عالية من المواد الساحلة) [3].

ولتفسير ألم فرط الحساسية العاجية اقترحت عدة نظريات علمية تحاول معرفة آلية حدوثه ومثال عليها النظرية العصبية التي تفترض أن المنبهات الخارجية المختلفة تساهم في تفعيل النهايات العصبية الموجودة ضمن القنيات العاجية ونظرية النقل التي تفترض أن الخلايا الصانعة للعاج تلعب دوراً حسياً حيث تتأثر بالتنبيهات الخارجية وتقوم بتحرير النواقل العصبية التي تقوم بتفعيل النهايات العصبية المجاورة وحدثت الشعور بالألم [4]، والنظرية الهيدروديناميكية التي تعتبر الأكثر انتشاراً وتقبلاً من قبل معظم الباحثين حول العالم والتي تفترض أن حركة السوائل ضمن القنيات العاجية الناتجة عن المنبهات الخارجية تساهم في تفعيل النهايات العصبية الموجودة ضمن القنيات العاجية وبالقرب من الملتقى العاجي اللبي وحدثت الشعور بالألم [5].

توجد مجموعة واسعة من المعالجات التي يتم تطبيقها للتخفيف من آلام فرط الحساسية العاجية، بعضها يعتمد على المريض نفسه بحيث يقوم بتطبيق التعليمات المعطاة له بدقة، وبعضها يعتمد على طبيب الأسنان بحيث يتم تطبيق مراحل المعالجة ضمن العيادة وبإشراف الطبيب، وفي كثير من الحالات لابد من الجمع بين الطريقتين، حيث تتكامل الجهود بين الطبيب والمريض للوصول إلى خطة معالجة مبنية على أساس وضعية المريض الحالية وذلك في سبيل الحصول على نتائج مرضية [6]، وتشمل المعالجات التي يقوم المريض بتطبيقها معاجين الأسنان التي تحوي ضمن تركيبها الكيميائية العديد من المواد التي يعتقد أنها تقوم بتخفيف الام فرط الحساسية العاجية، كألاح البوتاسيوم وأملاح السترونتيوم



فوسفوسيلكات الصوديوم والكالسيوم والتراكيز العالية من الفلورايد [7]، والمضامض الفموية الحاوية على أملاح البوتاسيوم و الأوكسالات [8].

أما المعالجات التي تعتمد على الطبيب فإنها تجري ضمن العيادة السنوية، حيث يقوم الطبيب بتطبيق المواد التي من شأنها أن تخفف من ألم فرط الحساسية العاجية وتشمل هذه المعالجات تطبيق مزيلات التحسس كهلام وفرنيش فلورايد الصوديوم [9]، وبعض المركبات الأخرى كالعلامة التجارية GLUMA وهو عبارة عن مزيج من الغلوتار ألدهيد مع وهيدروكسي إيتيل ميتاأكريلات [10]، وبعض المنتجات الحاوية على الأوكسالات [7]، ومركبات الكالسيوم [11].

بدأ استخدام الليزر الطبية في طب الأسنان في بداية ستينيات القرن العشرين، وتم استخدام أول ليزر في طب الأسنان لإزالة النخر السنوي في منتصف الستينيات [12]، وقد بدأ استخدام الليزر في معالجة فرط الحساسية العاجية منذ منتصف ثمانينيات القرن الماضي، من قبل Matsumoto وزملاؤه، وبالمقارنة مع الطرق الأخرى في معالجة أعراض فرط الحساسية العاجية فإن استخدام الليزر يعتبر طريقة سهلة التطبيق وآمنة وجديرة بالثقة بالإضافة إلى أنها ذات تأثير سريع [13]

يعمل الليزر في سياق معالجة أعراض فرط الحساسية العاجية وفق آليتين رئيسيتين، الليزر عالي الاستطاعة: وكمثال عليها ليزر Nd: YAG بطول موجي 1064 نانومتر، وليزر Er,Cr: YSSG بطول موجي 2780 نانومتر، Er: YAG بطول موجي 2940 نانومتر، وليزر Co2 بطول موجي 10600 نانومتر، حيث ينتج عن تطبيق أشعة الليزر انصهار وإعادة تبلور للعاج ضمن التقنيات العاجية مما يؤدي إلى إنقاص أقطار التقنيات العاجية وفي بعض الأحيان يؤدي

إلى انغلاقها بشكل كامل، والليزر منخفض الاستطاعة: وكمثال عليها ليزر (He-Ne)، وليزرات ال Diode (GaAlAs)، حيث ينتج عن تطبيق أشعة الليزر تغيرات فيزيولوجية عصبية في النهايات العصبية الموجودة ضمن القنيتات العاجية المكشوفة على الوسط الفموي، يؤدي إلى انخفاض في الاستجابة العصبية تجاه المنبهات الخارجية [14]

### هدف البحث The Aim

يهدف هذا البحث إلى مقارنة فعالية كل من ليزر ال Diode 810 نانومتر وال Nd: YAG سواء منفرداً أو بالتطبيق المشترك مع هلام فلورايد الصوديوم في معالجة فرط الحساسية العاجية لدى عينة من المجتمع السوري

### مواد وطرائق البحث Materials and Methods

#### عينة الدراسة

تم تحديد حجم عينة البحث ب 100 سن تعاني من فرط الحساسية العاجية بالاستعانة بالدراسات السابقة المشابهة لهذا البحث، حيث بلغ عدد المرضى المشمولين في الدراسة 6 مرضى (2 إناث و 4 ذكور)، وقد اختير المرضى من المرضى المراجعين لقسم طب الفم في كلية طب الأسنان بجامعة دمشق في الفترة الممتدة من 1 / 6 / 2020 وحتى 31 / 12 / 2021.

### معايير القبول في الدراسة

- المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 18 سنة.
- أن يتمتع المريض بصحة عامة جيدة وخالياً من الأمراض العامة والمزمنة.
- موافقة المريض الخطية على الدخول في البحث وفقاً لشروط البحث، والتعهد بالمتابعة لفترة 9 أشهر بعد المعالجة.
- المرضى الذين يعانون من فرط الحساسية العاجية، حيث تكون شدة الألم 30 أو أكثر على مقياس الألم الرقمي NRS.
- أن يكون لدى المريض سن واحد على الأقل في كل جهة من الفك العلوي أو السفلي مصاباً بفرط الحساسية العاجية.
- منطقة فرط الحساسية العاجية هي السطوح الدهليزية أو اللسانية للقواطع والأنياب والضواحك العلوية والسفلية.

### معايير الاستبعاد من الدراسة

- المرضى الخاضعين لمعالجة حول سنوية حديثة او خلال فترة تقل عن شهر واحد.
- المرضى الخاضعين للجراحة حول السنوية حديثاً أو خلال فترة تقل عن ثلاثة أشهر.
- المرضى الذين يتناولون الأدوية المضادة للالتهاب، والأدوية المسكنة، والأدوية المهدئة.

- المرضى الذين يستخدمون معاجين أسنان لمعالجة فرط الحساسية العاجية منذ فترة تقل عن شهر.
- الأسنان التي تعاني من عيوب خلقية في الميناء أو العاج.
- الأسنان المنخورة أو المكسورة أو المتصدعة.
- الأسنان المعالجة ترميمياً (حشوات تجميلية - حشوات الأملغم).
- الأسنان التي خضعت حديثاً للتبييض بنوعيه (في العيادة أو في المنزل).
- الأسنان المتوجة أو المستخدمة كدعامات.
- الأسنان التي تبدي أعراضاً ليلية.

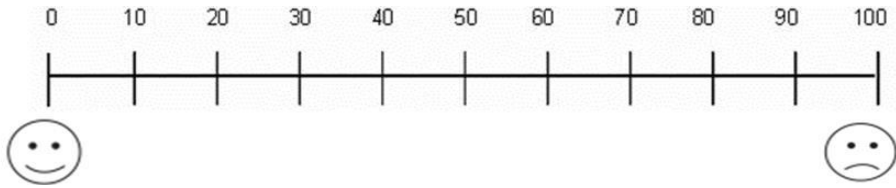
تم تسجيل كافة المعلومات المتعلقة بكل مريض في استمارة خاصة، وتم شرح طريقة إجراء البحث لكل مريض بالتفصيل، وطلب منه الموافقة خطياً على الدخول في البحث، وقد تم التأكيد على ضرورة الاهتمام بإجراءات الصحة الفموية، وتفريش الأسنان يومياً (مرتين على الأقل) بفرشاة أسنان متوسطة القساوة، وتم التأكيد على جميع المرضى المشاركين بالبحث بعدم استخدام أية معاجين خاصة بمعالجة فرط الحساسية العاجية، أو معاجين تبييض الأسنان أثناء خضوعهم للعلاج وخلال فترة المتابعة.

### تقييم الألم Pain Assessment

بعد فحص المريض واستبعاد الأسنان التي لا تتوافق مع معايير القبول، تم تقييم الألم في الأسنان التي تعاني من فرط الحساسية العاجية باستخدام التحريض بالتجفيف (التبخير)، وذلك عن طريق تطبيق تيار هوائي مستمر لمدة 3 ثواني من

محقنة الهواء في كرسي المعالجة السنية، بشكل مباشر على سطح السن الذي يعاني من فرط الحساسية العاجية وعلى بعد حوالي (0.5 - 1) سم.

تم استخدام مقياس الألم الرقمي (NRS)، حيث تم الشرح للمريض بضرورة إعطاء قيمة رقمية للألم الذي يشعر به وفق المقياس المبين أمامه، بحيث يدل الرقم 0 على عدم وجود ألم أبداً، ويدل الرقم 100 على وجود ألم شديد جداً وغير محتمل، ويتراوح الألم الخفيف بين 1 و 30، والألم المتوسط يكون أكبر تماماً من 30 وحتى 60، والألم الشديد يكون أكبر تماماً من 60.



الشكل (1) مقياس الألم الرقمي

تم تقييم الألم لكل سن من الأسنان المشمولة بالدراسة بشكل منفصل، حيث تم عزل السن المستهدف بواسطة أصابع الباحث على الأسنان المجاورة له.



### الشكل (2) طريقة عزل السن المستهدف عن الأسنان المجاورة

وقد تم تقييم الألم قبل المعالجة مباشرة وبعدها مباشرة، كما أُعيد تقييم الألم في كل مرحلة من مراحل المتابعة (بعد 3 أشهر - بعد 6 أشهر).

### أدوات الدراسة

- أدوات الحماية الشخصية (كفوف - كمامة - نظارات واقية للحماية من أشعة الليزر حسب نوع الليزر المستخدم لكل من الباحث والمريض والمساعد).
- أدوات فحص المريض (مرآة - مسبر - ملقط).
- لفافات عزل قطنية.
- لوح مزج زجاجي.
- هلام فلورايد الصوديوم بتركيز.
- فرشاة تطبيق هلام فلورايد الصوديوم.

## مجموعات الدراسة Study Groups

تم تقسيم الأسنان المشمولة بالدراسة عشوائياً إلى مجموعتين رئيسيتين، تم معالجتها باستخدام نوعين مختلفين من الليزر.

تم تقسيم كل مجموعة من مجموعتي الدراسة بتقنية الفم المشطور إلى فئتين، الفئة الأولى تم تطبيق شعاع الليزر منفرداً على سطح السن الذي يعاني من فرط الحساسية العاجية، والفئة الثانية تم تطبيق هلام فلورايد الصوديوم على سطح السن الذي يعاني من فرط الحساسية العاجية لمدة دقيقة واحدة، وبعدها تم إزالة الزوائد، ومن ثم تم تطبيق شعاع الليزر بنفس الإعدادات التي تم تطبيقها على أسنان الفئة الأولى.

### المجموعة الأولى

عدد أسنانها 50 سن، تم معالجتها باستخدام ليزر Nd: YAG ذي الطول الموجي 1064 نانومتر، الموجود في وحدة أبحاث الليزر بكلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

تم تقسيم هذه المجموعة إلى فئتين بتقنية الفم المشطور

**الفئة الأولى:** ضمت 25 سناً يعاني من فرط الحساسية العاجية، حيث تم عزل الأسنان بلفافة قطنية وتجفيف منطقة قرط الحساسية العاجية بواسطة كرية قطنية صغيرة، ثم تم معالجتها عن طريق تطبيق شعاع ليزر Nd: YAG منفرداً بنظام نبضي بطاقة 1 واط وترد 10 هرتز ولمدة 20 ثانية، بشكل عموي على سطح السن وعلى بعد 3 ملي متر بواسطة ليف ضوئي بقطر 320 ميكرومتر، بحيث

تم مسح (scan) كامل منطقة فرط الحساسية العاجية، وتكرر التطبيق 4 مرات بفاصل زمني 20 ثانية بين كل تطبيقين، حيث بلغ الزمن الكلي للتطبيق 80 ثانية.

**الفئة الثانية:** ضمت 25 سناً يعاني من فرط الحساسية العاجية، حيث تم عزل الأسنان بلقافة قطنية وتجفيف منطقة قرط الحساسية العاجية بواسطة كرية قطنية صغيرة، ثم تم معالجتها بتطبيق هلام فلور الصوديوم على منطقة فرط الحساسية السنية بواسطة فرشاة صغيرة، وتُرك لمدة 1 دقيقة، ثم أُزيلت الزوائد بمسحها بواسطة كرية قطنية صغيرة، وبعدها تم تطبيق الليزر بنفس الاعدادات السابقة.



الشكل (3) طريقة تطبيق شعاع ليزر Nd:YAG على السن المستهدف



## المجموعة الثانية

عدد أسنانها 50 سن، تم معالجتها باستخدام ليزر Diode ذي الطول الموجي 810 نانومتر، الموجود في عيادة المعالجة بالليزر في قسم طب الفم بكلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

تم تقسيم هذه المجموعة الثالثة إلى فئتين بتقنية الفم المشطور

**الفئة الأولى:** ضمت 25 سناً يعاني من فرط الحساسية العاجية، حيث تم عزل الأسنان بلفافة قطنية وتجفيف منطقة قرط الحساسية العاجية بواسطة كرية قطنية صغيرة، ثم تم معالجتها عن طريق تطبيق شعاع ليزر Diode 810 نانومتر منفرداً بنظام مستمر بطاقة 1 واط ولمدة 30 ثانية، بشكل عموي على سطح السن وعلى بعد 2 مللي متر بواسطة ليف ضوئي بقطر 320 ميكرومتر، بحيث تم مسح (scan) كامل منطقة فرط الحساسية العاجية، وتكرر التطبيق 3 مرات بفواصل زمني 20 ثانية بين كل تطبيقين، حيث بلغ الزمن الكلي للتطبيق 90 ثانية.

**الفئة الثانية:** ضمت 25 سناً يعاني من فرط الحساسية العاجية، حيث تم عزل الأسنان بلفافة قطنية وتجفيف منطقة قرط الحساسية العاجية بواسطة كرية قطنية صغيرة، ثم تم معالجتها بتطبيق هلام فلور الصوديوم على منطقة فرط الحساسية السنية بواسطة فرشاة صغيرة، وترك لمدة 1 دقيقة، ثم أزيلت الزوائد بمسحها بواسطة كرية قطنية صغيرة، وبعدها تم تطبيق الليزر بنفس الاعدادات السابقة.



الشكل (4) طريقة تطبيق شعاع ليزر Diode على السن المستهدف

### النتائج ومناقشتها Results and Discussion

يظهر في الجدول التالي نتائج الدراسة الإحصائية التي أجريت للمقارنة بين فعالية نوعي الليزر في تخفيف أعراض فرط الحساسية العاجية

حيث تم استخدام اختبار T للعينات المستقلة للمقارنة بين فعالية نوعي الليزر في تخفيض مقدار الألم

مجال الثقة 95% للفرق		p	متوسط الفرق	ND:YAG*	810*	تطبيق الفلور	فترة المتابعة
الأعلى	الأدنى						
-0.9	-7.7	0.015	-4.3	6.5 ± 29.5	6 ± 25.2	لا	بعد
2	-4.1	0.483	-1.1	6.1 ± 30.9	4.7 ± 29.8	نعم	مباشرة
2.5	-5.1	0.495	-1.3	6.9 ± 28.1	7.1 ± 26.8	لا	بعد 3
4.5	-2.6	0.598	0.9	7.4 ± 29.7	5.3 ± 30.6	نعم	أشهر
4.8	-2.8	0.613	1	7 ± 26	6.9 ± 27	لا	بعد 6
2.7	-4.3	0.646	-0.8	6.9 ± 31.2	5.8 ± 30.4	نعم	أشهر

\* المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري

الجدول (1) دراسة الاختلاف في مقدار انخفاض درجات الألم بين نوعي الليزر المستخدمين خلال فترات المراقبة

كان مقدار انخفاض درجات الألم بعد العمل مباشرة في المجموعة التي لم يتم فيها تطبيق فلوريد الصوديوم مع ليزر 810 Diode نانومتر ( $6 \pm 25.2$ ) أقل بفارق جوهري إحصائياً منه مع ليزر Nd:YAG ( $6.5 \pm 29.5$ ) بمقدار 4.3 (p = 0.015). بينما في المجموعة التي تم فيها تطبيق فلوريد الصوديوم بلغ مقدار انخفاض درجات الألم مع ليزر 810 Diode نانومتر  $4.7 \pm 29.8$  ومع ليزر Nd:YAG  $6.1 \pm 30.9$  دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائياً بين المجموعتين (p = 0.483).

وكان مقدار انخفاض درجات الألم بعد 3 أشهر في المجموعة التي لم يتم فيها تطبيق فلوريد الصوديوم مع ليزر 810 Diode نانومتر  $7.1 \pm 26.8$  ومع ليزر Nd:YAG  $6.9 \pm 28.1$  دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائياً بين المجموعتين (p = 0.495). وفي المجموعة التي تم فيها تطبيق فلوريد الصوديوم بلغ مقدار انخفاض درجات الألم مع ليزر 810 Diode نانومتر  $30.6 \pm 5.3$  ومع ليزر Nd:YAG  $7.4 \pm 29.7$  دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائياً بين المجموعتين (p = 0.598).

وكان مقدار انخفاض درجات الألم بعد 6 أشهر في المجموعة التي لم يتم فيها تطبيق فلوريد الصوديوم مع ليزر 810 Diode نانومتر  $7.1 \pm 26.8$  ومع ليزر Nd:YAG  $7 \pm 26$  دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائياً بين المجموعتين (p = 0.613). وفي المجموعة التي تم فيها تطبيق فلوريد الصوديوم بلغ مقدار انخفاض درجات الألم مع ليزر 810 Diode نانومتر 30.4

$5.8 \pm$  ومع ليزر Nd:YAG  $6.9 \pm 31.2$  دون أن يكون هناك فرق جوهري إحصائياً بين المجموعتين ( $p = 0.646$ ).

## المناقشة Discussion

تؤكد نتائج هذه الدراسة على فعالية ليزر 810 Diode نانومتر في تخفيض مقدار الألم الناتج عن فرط الحساسية العاجية، وهذا يتوافق مع العديد من الدراسات السريرية السابقة التي أجريت في مناطق مختلفة من العالم وأكدت بدورها فعالية هذا الليزر بتخفيض مقدار ألم فرط الحساسية العاجية، كالدراسة التي قام بها Hashim وزملاؤه [15] والتي جرى فيها تطبيق ليزر 810 Diode نانومتر بطاقة خرج 1 واط ونمط اصدار مستمر ولمدة 30 ثانية و60 ثانية، وكانت النتائج تشير إلى تفوق زمن التطبيق الأطول في تخفيض مقدار الألم حيث كانت زمن التطبيق 60 ثانية أكثر فعالية، وهو ما تم تطبيقه في دراستنا هذه حيث تم زيادة زمن التطبيق ليصبح 90 ثانية بشكل كلي.

وتتوافق نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراسة Yilmaz وزملاؤه [16] التي أجريت في تركيا على 58 سن يعاني من فرط الحساسية العاجية، حيث أظهرت نتائجها فعالية تطبيق ليزر 810 diode نانومتر بطاقة خرج 0.5 واط وزمن تطبيق 0 ثانية في معالجة فرط الحساسية العاجية، وأوصت الدراسة بأن تطبيق الليزر لمعالجة فرط الحساسية العاجية يعتبر طريقة سهلة التطبيق وغير مؤلمة وفعالة وهو نفس الأمر التي تؤكد عليه الدراسة الحالية.

تشير نتائج الدراسة الحالية إلى فعالية ليزر ال Nd: YAG في معالجة فرط الحساسية العاجية وهي بذلك تتوافق مع عدد لا بأس به من الدراسات السابقة التي تؤكد فعالية هذا الليزر في تخفيف أعراض فرط الحساسية العاجية سواء كان بشكل فوري بعد المعالجة أو على المدى البعيد ولفترات متابع تمتد ل 6 أشهر، كالدراسة السريرية التي أجراها Lopes وزملاؤه [17] من خلال تطبيق ليزر Nd: YAG بطاقة خرج 1.5 واط وتردد 10 هيرتز وزمن تطبيق 15 ثانية مكرر 4 مرات بفارق زمني 10 ثواني بين كل تطبيق والذي يليه منفرداً أو مشتركاً مع مزيل التحسس Gluma وأظهرت نتائجها انخفاضاً فورياً لأعراض فرط الحساسية العاجية وكان العلاج فعالاً طوال فترة المتابعة التي بلغت 6 أشهر.

وقد أظهرت نتائج الدراسة الحالية أنه لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين مقدار انخفاض الألم في كلا نوعي الليزر سواء بالتطبيق المنفرد لليزر أو بالتطبيق المشترك مع هلام فلورايد الصوديوم، على الرغم من أن قيم متوسطات انخفاض الألم تشير إلى أن تفوق بسيط للتطبيق المشترك لليزر مع فلورايد الصوديوم في تخفيض الألم على تطبيق الليزر لوحده، وهذه النتائج تتوافق مع نتائج دراسة Jain وزملاؤه [9] والتي أكدت أن التقنية المشتركة كانت ذات فعالية أفضل قليلاً في تخفيض ألم فرط الحساسية العاجية.

نتائج هذه الدراسة الحالية تشير إلى تفوق ليزر Nd: YAG على ليزر diode 810 نانومتر في مقدار تخفيض الألم الناتج عن فرط الحساسية العاجية وهذا يتوافق مع العديد من الدراسات التي أشارت إلى تفوق ليزر ال Nd: YAG على ليزرات الطيف تحت الأحمر القريب في معالجة فرط الحساسية العاجية، كالدراسة

التي قام بها Tabatabaei وزملاؤه [18]، حيث تم تطبيق الليزر بطاقة خرج 1 واط وتردد 10 هيرتز وزمن تطبيق 40 ثانية.

وعلى الرغم من تفوق ليزر ال Nd: YAG على ليزر diode فإن نتائج الدراسة الحالية تظهر التقارب الكبير في مقدار تخفيض الألم لكلا نوعي الليزر وفي مختلف فترات المتابعة، وهذا يجعل من استخدام ليزرات ال diode في معالجة فرط الحساسية العاجية طريقة فعالة وسهلة التطبيق وذات كلفة رخيصة نسبياً مقارنة باستخدام أجهزة ليزر ال Nd: YAG التي تعتبر من الأجهزة الكبيرة غالية الثمن وذات الكلف التشغيلية العالية، بالإضافة إلى ذلك فإن أجهزة ليزر ال diode الحديثة تتميز بأنها صغيرة الحجم وقابلة للنقل بسهولة وذات أسعار منافسة.

## الاستنتاجات والتوصيات Conclusions and Recommendations

بعد إجراء هذه الدراسة نستنتج:

1. ليزر Diode 810 نانومتر فعال في معالجة فرط الحساسية العاجية.
2. التطبيق المشترك لهلام فلورايد الصوديوم مع ليزر Diode 810 نانومتر يعتبر طريقة فعالة وسهلة التطبيق ذات كلفة مناسبة لمعالجة فرط الحساسية العاجية.

وبعد إجراء هذه الدراسة نوصي بما يلي:

1. نوصي باستخدام إعدادات الليزر التي تم استخدامها في هذا البحث كطريقة فعالة في معالجة فرط الحساسية العاجية
2. نوصي باستخدام الطريقة المشتركة (التطبيق المشترك لهلام فلورايد الصوديوم والليزر) كطريقة فعالة في معالجة فرط الحساسية العاجية
3. نوصي بإجراء دراسات جديدة لاختبار إعدادات ليزر جديدة مختلفة عن إعدادات هذا البحث.
4. نوصي بإجراء دراسات جديدة يتم متابعة المرضى فيها لفترات أطول من 6 أشهر.

## المراجع

- .1 Biagi, R., et al. 2015 Laser-assisted treatment of dentinal hypersensitivity: a literature review. **Ann Stomatol (Roma)**, 6(3-4): p. 75-80.
- .2 West, N.X., et al. 2013 Dentin hypersensitivity: pain mechanisms and aetiology of exposed cervical dentin. **Clin Oral Investig**, 17 Suppl 1: p. S9-19.
- .3 Alcantara, P.M., et al. 2018 Associated factors to cervical dentin hypersensitivity in adults: a transversal study. **BMC Oral Health**, 18(1): p. 155.
- .4 Aminoshariae, A. and J.C. Kulild 2021 Current Concepts of Dentinal Hypersensitivity. **J Endod**, 47(11): p. 1696-1702.
- .5 Longridge, N.N. and C.C. Youngson 2019 Dental Pain: Dentine Sensitivity, Hypersensitivity and Cracked Tooth Syndrome. **Prim Dent J**, 8(1): p. 44-51.
- .6 West, N., J. Seong, and M. Davies 2014 Dentine hypersensitivity. **Monogr Oral Sci**, 25: p. 108-22.
- .7 Clark, D. and L. Levin 2016 Non-surgical management of tooth hypersensitivity. **Int Dent J**, 66(5): p. 249-56.
- .8 Hall, C., et al. 2019 Efficacy of a 3% potassium nitrate mouthrinse for the relief of dentinal hypersensitivity: An 8-week randomized controlled study. **J Am Dent Assoc**, 150(3): p. 204-212.
- .9 Jain, A., et al. 2020 Effectiveness of fluoride varnish, diode laser, and their combination in treatment of dentin hypersensitivity: A randomized split-mouth



- clinical trial. **J Indian Soc Periodontol**, 24(4): p. 369-374.
- .10 Patil, S.A., B.D. Naik, and R. Suma 2015 Evaluation of three different agents for in-office treatment of dentinal hypersensitivity: a controlled clinical study. **Indian J Dent Res**, 26(1): p. 38-42.
- .11 Gandolfi, M.G., et al. 2012 The use of calcium-silicate cements to reduce dentine permeability. **Arch Oral Biol**, 57(8): p. 1054-61.
- .12 Varma, S.R., et al. 2020 Applications of Lasers in Refractory Periodontitis: A Narrative Review. **J Int Soc Prev Community Dent**, 10(4): p. 384-393.
- .13 Hu, M.L., et al. 2019 Effect of Lasers on Dentine Hypersensitivity: Evidence From a Meta-analysis. **J Evid Based Dent Pract**, 19(2): p. 115-130.
- .14 Moeintaghavi, A., et al. 2021 Low level laser therapy, Er,Cr:YSGG laser and fluoride varnish for treatment of dentin hypersensitivity after periodontal surgery: A randomized clinical trial. **Lasers Med Sci**, 36(9): p. 1949-1956.
15. Hashim, N.T., et al. 2014 Effect of the clinical application of the diode laser (810 nm) in the treatment of dentine hypersensitivity. **BMC Res Notes**, 7: p. 31.
- .16 Yilmaz, H.G., S. Kurtulmus-Yilmaz, and E. Cengiz, 2011 Long-term effect of diode laser irradiation compared to sodium fluoride varnish in the treatment of dentine hypersensitivity in periodontal maintenance patients: a

- randomized controlled clinical study. **Photomed Laser Surg**, 29(11): p. 721-5.
- .17 Lopes, A.O. and A.C. Aranha, 2013 Comparative evaluation of the effects of Nd:YAG laser and a desensitizer agent on the treatment of dentin hypersensitivity: a clinical study. **Photomed Laser Surg**, 31(3): p. 132-8.
- .18 Tabatabaei, M.H., et al. 2018 Efficacy Comparison of Nd:YAG laser, diode laser and dentine bonding agent in dentine hypersensitivity reduction :a clinical trial. **Laser Ther**, 27(4): p. 265-270.

## المشاكل القلبية لدى ولدان الأمهات السكريات

الباحث: د. خالد فوعاني

جامعة: دمشق

كلية: الطب البشري

### الخلاصة:

تم إجراء الدراسة السابقة والتي شملت 46 وليداً لأم سكرية حيث توافقت لدينا نسبة لا بأس بها

من النتائج مع الدراسات العالمية ، ومن المؤكد بأنه في حالة أي دراسة عملية تكون النتائج

أكثر دقة بازدياد عدد الحالات المتضمنة بالدراسة وهذا يحتاج لجهد فريق عمل متكامل يتضمن

من تشمله الدراسة بالإضافة للأطباء والممرضات وكذلك توفر الوسائل التقنية التي تساعد

في إجراء الدراسة، وقبل كل ذلك توفر الإرادة والرغبة في الاكتشاف لمواكبة التطور العلمي.

### **Summary:**

The previous study which included 46 newborns of diabetic mothers had been done, and we found that some results of our study were likeness for some degree to the other studies in the world.

It is believed that in the case of any pragmatic study, the results

are more reality as more as the number of cases is increased, and this need to the effort of complete work's team includes:

Doctors, Nurses, and the specimen of study, beside medical devices which are necessary for the work.

Before any of the previous we had mentioned, the one must be zealous and have the desire of scientific search.

## المقدمة

يعدّ الداء السكري Diabetes Mellitus متلازمة استقلابية شائعة مزمنة تتميز بارتفاع سكر الدم كمؤشر كيميائي حيوي جوهري.

يحتاج الداء السكري لمراقبة حكيمة لأرقام سكر الدم وإتباع التدابير الوقائية والعلاجية المناسبة لمنع حدوث الاختلالات العاجلة منها والآجلة للحفاظ على سير حياة طبيعية للمريض.

عندما يختلط الداء السكري بالحمل تزداد الخطورة على الحامل من جهة وعلى الجنين من جهة أخرى، وهذا ما يفرض على الطبيب جهوداً إضافية للوصول بسلام إلى نهاية الحمل دون حدوث مخاطر على الحامل أو المولود المستقبلي .

سنبحث في القسم النظري بداية الداء السكري خلال فترة الحمل بمخاطره وكيفية التعامل معه ،ثم نتعرض لمولود الأم السكرية والمشاكل التي يمكن أن يعانيها ومقارنتها وإمكانية حلها إن أمكن.

تصنيف الداء السكري خارج أوقات الحمل<sup>(7)</sup>.

### جدول رقم ( 1 ) تصنيف الداء السكري خارج أوقات الحمل

النمط	الوصف
النمط الأول	تحطم خلايا $\beta$ مؤدية لعوز مطلق بالأنسولين
النمط الثاني	المقاومة بشكل أساسي لعمل الأنسولين مع إمكانية عوز نسبي
الداء السكري الثانوي	كوشينغ، كورتيزون، CF، انتانات، متلازمات وراثية

### الداء السكري والحمل

إن نسبة وقوع الداء السكري خلال الحمل هي حوالي 7% ، وتبلغ نسبة الداء السكري من النمط الثاني 7% من هؤلاء ، ونسبة الداء السكري من النمط الأول حوالي 4%، ويشكل بذلك الداء السكري الحلمي حوالي 90% من مجمل الحملات المختلفة بالداء السكري من أي نوع<sup>(9)</sup> .

تصنيف وايت للداء السكري خلال الحمل<sup>(7)</sup>.

جدول رقم ( 2 ) تصنيف وايت للداء السكري خلال الحمل

النمط	الوصف	العلاج
A1	سكري حملي،تطور عدم تحمل السكر خلال الحمل،سكر صيامي طبيعي.	حمية
A2	سكري حملي مع قيم سكر صيامي <105 مغ/دل أو بعد ساعتين على الأقل من الوجبات <120 مغ/دل	حمية +أنسولين
B	سكري صريح تطور بعد عمر 20 سنة مع مدة >10 سنوات	حمية +أنسولين
C	سكري صريح بين 10-19 سنة	حمية +أنسولين
D1	سكري صريح قبل عمر 10 سنوات	حمية +أنسولين
D2	سكري صريح مع مدة <20 سنة	حمية +أنسولين
D3	تكلس بأوعية الطرف السفلي	حمية +أنسولين
D4	اعتلال شبكية حميد	حمية +أنسولين
D5	ارتفاع ضغط	حمية +أنسولين
E	سكري صريح مع تكلس بالأوعية الحوضية	حمية +أنسولين
F	سكري صريح مع اعتلال كلية	حمية +أنسولين
G	سكري صريح مع فشل بالحمول	حمية +أنسولين
H	سكري صريح مع آفات وعائية خلال فترة الطفولة متضمنة اعتلال عضلة قلبية	حمية +أنسولين
R	سكري صريح مع اعتلال شبكية خبيث	حمية +أنسولين

### الداء السكري الحملي (10,7)

تعدّ نسبة شيوع الداء السكري الحملي أعلى عند النساء المتقدّمات بالسن مقارنة عند من هم بأعمار أصغر، حيث تكون النسبة أعلى بعشرة أضعاف عند النساء <40 سنة مقارنة مع النساء بعمر بين 20-40 سنة.

كذلك يزداد وقوع الداء السكري الحلمي عند البدنيات حيث تقارب نسبة الوقوع 16 ضعفاً عند النساء مع BMI بين 35-39 كغ/م<sup>2</sup> زيادة عنها بالمقارنة مع النساء مع BMI بين 20-24 كغ/م<sup>2</sup>.

من هم النساء اللواتي يجب تقصي الداء السكري الحلمي عندهن:

- عمر الأم  $\leq 25$  سنة.
- قصة عائلية للداء السكري.
- ولادة جنين عرطل في حمل سابق أو حصول حالة املاص.
- موجودات سريرية خلال فترة الحمل (بدانة، اكتساب وزن شديد، بيلة سكرية، بيلة بروتينية، ارتفاع ضغط).

بالاعتماد على عوامل الخطورة السابقة تم الكشف عن حوالي 50% من حالات الداء السكري الحلمي.

الوقت الأمثل لتشخيص السكري الحلمي هو بين الأسبوعين 24-28 من الحمل حيث أن المقاومة لعمل الأنسولين تصبح واضحة بدءاً من الثلث الثاني وتستمر هذه المقاومة بالتناسب الطردي مع تقدم الحمل.

#### اختبار تحمل السكر:

يجرى هذا الاختبار بعد حمية تستمر حوالي 3-4 أيام تحتوي 300 غ سكريات ، ثم بعد فترة صيام طوال الليل يتم إعطاء 100 غ غلوكوز حيث أن قيمة سكر دم صيامي قبل إعطاء الغلوكوز تتجاوز 95 ملغ/دل تعد مؤشر قوي لامكانية وجود الداء السكري الحلمي، ولتشخيص الداء السكري الحلمي يجب الحصول على قيمتين شاذتين على الأقل لغلوكوز البلازما مع الاعتماد على الجدول التالي:

جدول رقم ( 3 ) المعتمد لتشخيص الداء السكري الحلمي

الاختبار	الطبيعي مغ/دل	القيم الطبيعية العظمى مغ/دل
سكر صيامي	90	105
بعد ساعة	165	195
بعد 2 ساعة	145	165
بعد 3 ساعة	125	145

يعدّ السكري الحلمي مؤهباً لتطور الداء السكري من النمط الثاني عند الأم والجنين في مراحل لاحقة من الحياة، وقد يكون السكري الحلمي المشاهد للمرة الأولى في الحمل هو عبارة عن النمط الثاني من الداء السكري.

#### تأثير الداء السكري في الحمل (9.7)

اعتماداً على الإحصائيات العالمية بلغت نسبة التشوهات 6-9 % من ولدان النساء الحوامل اللواتي يعانين اضطراب تحمل السكر.

كما أشارت الدراسات إلى أن نسبة حدوث المخاطر تتناسب طردياً مع ارتفاع قيم سكر الدم عند الأم، مثل زيادة وزن الولدان مما يزيد نسبة القيصرات 3 أضعاف، واحتمال قبول الوليد بالعناية المشددة 4 أضعاف ولمنع هذه المخاطر لا بد من العناية بجدية قبل وأثناء الولادة.

يتم تنظيم السكر عند الأم في الحالة الطبيعية بتشكيل معقد من اتحاد هرموني بعد كل وجبة، يتضمن إفراز الأنسولين - الغلوكاكون - السوماتوميدين - الكاتيكولامينات الكظرية، وهذه الهرمونات تعطي دعماً كافياً وليس زائداً من السكر للأم والجنين خلال الحمل، حيث يتم تنظيم الاستقلاب عند الأم أثناء الحمل كما يلي :

◊ يزداد الميل نحو نقص السكر بين الوجبات مع تقدم الحمل وزيادة طلب الجنين للسكر.



◊ يرتفع خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل إنتاج الستيروئيدات والهرمونات الببتيدية من المشيمة مما يزيد مقاومة الأنسجة لتأثير الأنسولين الأمومي.

◊ مستوى الأنسولين بالثلث الثالث أكثر بـ 30 ٪ خلال الحمل مقارنة بغير الحوامل حيث أن زيادة المقاومة تتطلب زيادة الإنتاج للحفاظ على مستوى سكر الدم.

◊ ينجم ارتفاع السكر لدى الأم ثم الجنين عن الفشل في إنتاج أنسولين كاف والدي.

### تأثير ارتفاع السكر عند الأم على الجنين:

الخوف الأساسي عند وليد الأم السكرية هو احتمال حدوث التشوهات الهيكلية ، وقد بينت الإحصائيات العالمية ازدياد حدوث هذه التشوهات عند ولدان الأمهات السكريات من 1-2 ٪ إلى 4-8 أضعاف .

العيوب الأكثر حدوثاً تشمل عيوب الجهاز العصبي المركزي والجهاز القلبي الوعائي ، مع أن هناك نسبة لا بأس بها في عيوب الجهاز البولي والأطراف.

لم تسجل أي عيوب ولادية عند أجنة الآباء السكريين أو المصابات بالداء السكري بعد الثلث الأول للحمل ، وهذا ما يقترح بأن السيطرة على قيم السكر خلال فترة تكوين المضغة عامل مهم وأساسي لمنع حدوث التشوهات.

في دراسة<sup>(12)</sup> تبين أن تواتر التشوهات الولادية كانت تتناسب طردياً مع نسبة الخضاب الغلوكوزي لدى الأم في الثلث الأول للحمل مع العلم أن المستويات الطبيعية

$$HGA_{1c} > 8\% .$$

$$(3,4\% \text{ شذوذات مع } HGA_{1c} > 8,5\% \text{ و } 22,4\% \text{ مع } HGA_{1c} < 8,5\% )$$

### ملاحظة هامة:

يمكن لقياس الخضاب الغلوكوزي أن يعطي فكرة عن الأجنة غير الطبيعية بالداء السكري الصريح ولكنه غير حساس بالداء السكري الحملي.

وبدراسة<sup>(12)</sup> تبين أن هناك تناسب طردي بين زيادة سرعة الجريان عبر العضلة القلبية الجنينية وارتفاع قيمة HGA<sub>1c</sub> الوالدي.

### الآلية الامراضية (10.8)

ارتفاع سكر الدم لدى الأم يسبب ارتفاع السكر لدى الجنين وخاصة في الثلث الأول للحمل حيث لايمر الأنسولين الأموي للجنين كما أن الجنين بدوره لا يفرز الأنسولين حتى الأسبوع الحملي 12 ، وبذلك يكون لارتفاع السكر الجنيني الدور الأهم بحدوث الشذوذات الخلقية في فترة تشكل الأعضاء التي تمتد بين الأسبوعين الحاملين 1-10 .

بعد الثلث الأول للحمل يؤدي ارتفاع السكر الجنيني لفرط أنسولين جنيني ، وبالتالي يقوم الكبد بقتص السكر وتركيب الغليكوجين والدهون كما تزيد من تركيب البروتينات ، وبذلك يحدث فرط تصنيع في جزر البنكرياس وزيادة خلايا  $\beta$  البنكرياسية الذي يزيد وزن المشيمة وأعضاء الجنين عدا الدماغ : ضخامة قلبية ،زيادة سيتوبلازما خلايا الكبد،تكوّن دم خارج النقي.

كما أن فرط الأنسولين وارتفاع قيم السكر يؤديان إلى حماض عند الجنين وبالتالي ارتفاع نسبة الاملاص.

فصل المشيمة فجأة لحظة الولادة يؤدي إلى انقطاع تسريب الغلوكوز إلى الوليد دون أن يؤثر في فرط الأنسولين الذي يسبب نقص سكر الوليد ويخفف من انحلال الشحوم خلال الساعات الأولى من الولادة.

حالات فرط الأنسولين سجّلت عند أطفال الأمهات السكريات وخاصة عند من هنّ معتمدات على الأنسولين دون وجود أصداد أنسولين ،وهذه المجموعة لديها مستوى عال

من الأنسولين حين الصيام أكثر من الأطفال العاديين بالرغم من وجود نفس قيمة السكر لدى الاثنين، ويستجيبون لإعطاء الجلوكوز بارتفاع سريع للأنسولين وإعطاء الأرجنين تحسنت الاستجابة للأنسولين وزادت سرعة انخفاض السكر مقارنةً مع الأطفال الأصحاء، وبالمقابل أنقصت من سرعة استهلاك السكر على الصيام ومستوى الحموض الدسمة، الحرّة الخفيفة عند أطفال الأمهات السكريات المعتمدات على الأنسولين والتي تعكس فرط الأنسولين.

بالرغم من أن فرط الأنسولين يعدّ المسبب الأساسي لنقص السكر فإن الاستجابة المتناقصة لكل من الجلوكاكون والأبنفرين يمكن أن تكون عاملاً مشاركاً بنقص السكر، في حين أن الكورتيزول وهرمون النمو يبقيان بمستويات طبيعية.

ما زال اضطراب التطور الجنيني بارتفاع السكر موضع جدل، حيث وجد أن ارتفاع السكر عند الأم يؤدي لارتفاعه عند الجنين، وهذا يسمح بزيادة تشكّل O<sub>2</sub> الأساسي في مقدرات أنسجة الجنين والتي تؤدي إلى تشكّل "هيدروبيروكسيد مع تثبيط للبروستاسيكلين، وان النواتج الزائدة من الترومبوكسان والبروستاغلاندينات الأخرى تؤدي لتمزق أوعية الأنسجة الآخذة بالتطور، ولدعم هذه النظرية أجريت دراسة على الفئران حيث تمّ إضافة مثبط بروتاغلاندين إلى جنين فأرة مما أدى إلى منع حدوث الاعتلال المضغي المحدث بالسكر.

للقاية من حدوث التأثيرات الماسخة لارتفاع السكر على الجنين يجب أن يكون مستوى السكر لدى الحامل السكرية مضبوطاً خلال فترة تشكّل المضغة وتكوين الأعضاء.

الاختلالات الجنينية للداء السكري خلال الحمل<sup>(7)</sup>

جدول رقم ( 4 ) الاختلالات الجنينية للداء السكري خلال الحمل

طرق المراقبة	الاختلالات الجنينية
الفحص المتكرر بالأموح فوق الصوتية قبل الولادة.	العرطلة الجنينية مع رضوض الولادة
البزول الأمنيوسي لتحديد نضج رئتي الجنين.	تأخر نضج الأعضاء: الرئة، الكبد، الجهاز العصبي، المحور النخامي الدرقي
$\alpha$ -فيتوبروتين والوالدي قبل الأسبوع 22، HGA1c شهرياً حيث يعاير بالزيارة الأولى أثناء الحمل ويفضل التخطيط له بشكل باكر بالثلث الأول ، ويجرى فحص دقيق بالأموح فوق الصوتية للبحث عن التشوهات عندما تبدي الحوامل مستويات مرتفعة بشكل مستمر (<8,5%)، تصوير قلب الجنين بالأموح فوق الصوتية، البزل الأمنيوسي والاستشارة الوراثية حسب الضرورة.	التشوهات الخلقية: القلبية الوعائية آفات الأنبوب العصبي متلازمة التراجع الذيلي
التصوير بالأموح فوق الصوتية المتكرر كل 4 أسابيع، اختبار عدم الاجهاد واختبار التحريض بالأوكسيتوسين، النشاط الحركي الطبيعي كل أسبوع أو أسبوعين.	تحدد النمو داخل الرحم: موت الجنين داخل الرحم شذوذات نظم القلب الجنيني صغر حجم الجنين نسبة لعمر الحمل

عوامل الخطورة<sup>(12)</sup>

إن الحالات التالية ربما تترافق مع زيادة خطورة على ولدان الأمهات السكريات:

• **الصف الأمومي للداء السكري:**

في الداء السكري الحلمي والصف A المعالج بالحمية فقط: اختلالات نادرة للولدان.

الصف A المعالج بالأنسولين و B -C -D :جنين عرطل بحال الضبط  
السيء.

الحمل مع مرض (كلوي، وعائي، شبكي، قلبي ) : نسبة الخطورة عالية جدا"  
على الجنين.

#### • Hemoglobin A1C :

ارتفاع المستويات خلال الثلث الأول للحمل يحمل خطورة عالية للتشوهات  
الخلقية<sup>(12)3</sup>.

#### • الحمض الكيتوني السكري:

يتطور عند النساء المعتمدات على الأنسولين ويشكل خطورة على الأم والجنين  
وقد يؤدي إلى ولادة باكرة.

#### • المخاض الباكر: يزيد RDS .

#### • عدم نضج رئتي الجنين :

الحامل السكرية بالأسبوع 36 أو بعده يجرى لها بزل سائل أمنيوسي لتقييم  
نضج رئتي الجنين مع العلم أن النسبة الطبيعية 0.2 ل  
Lecithin/Sphingomyelin ربما لا تعبر عن نضج رئتي وليد الأم السكرية  
في الوقت الذي يعدّ فيه وجود phosphatidylglycerol في السائل  
الأمنيوسي معبراً عن نضج الوظيفة التنفسية.

#### مقاربة الداء السكري خلال فترة الحمل والولادة (9,7)

#### فريق تدبير الداء السكري:

يتطلب تدبير الداء السكري خلال الحمل مقاربة المريضة من قبل فريق كامل بحيث  
يعمل على تثقيف المريضة، إجراء التقييم والتدخلات الطبية التمريضية، وضع  
الاستراتيجيات التي تهدف إلى تحقيق السواء السكري لدى الأم، والوقاية من تألم الجنين  
والوليد.

في الحالات المثالية يضم الفريق كلاً من المريضة، أخصائي التوليد، ممرضة سريرية مختصة، أخصائي بالتغذية، أخصائي اجتماعي نفسي، وأخصائي بأمراض الوليد.

إن أهم التطورات التي طرأت على تدبير الداء السكري أثناء الحمل هو جعل المريضة جزءاً فعالاً من خطة العلاج عند وضع استراتيجيات التدبير.

### تحقيق السواء السكري:

لقد تمّ تأكيد أهمية السيطرة المحكمة على الاستقلاب قبل الحمل وأثناءه لتخفيف نسبة التشوهات الخلقية، المراضة حول الولادة، والوفيات حول الولادة.

يمكن تنظيم الحمية، الأنسولين، والرياضة بالشكل الملائم لتحقيق السواء السكري.

كذلك بالإضافة لضبط أرقام السكر خلال فترة الحمل يجب الحفاظ على تراكيز طبيعية للشحوم الثلاثية والحموض الدسمة الحرة عند الأم ، وذلك لأن هناك علاقة مباشرة بين زيادة الشحوم الجينية (العرطلة الجينية) وزيادة التراكيز البلاسمية للمركبات السابقة لدى الأم .

### الحمية:

تحتسب الحاجات الحرورية حسب الوزن المثالي للجسم (30 حرّة/كغ للمريضات اللواتي تبلغ أوزانهن 80-120 % من وزن الجسم المثالي، 35-40 حرّة/كغ للمريضات اللاتي تقل أوزانهن عن 80 % من وزن الجسم المثالي)

تتوزع الحمية على السكريات بنسبة 50 %، البروتينات بنسبة 20 %، والدهن بنسبة

20 %، ينبغي كذلك أن تكون الحمية غنية بالألياف.

يقسم الوارد الحروري إلى 25 % عند الإفطار، 30 % عند الغذاء، و15 % كوجبة خفيفة عند العشاء (للمريضات اللواتي يأخذن الأنسولين).

**ملاحظة:** تعدّ البدانة الوالدية عاملاً أكثر أهمية من الغلوكوز والشحوم الثلاثية والحموض الدسمة الحرة في تطور العرطلة الجنينية.

### المعالجة:

لا يوصى بإعطاء خافضات السكر الفموية خلال الحمل وهذا يشمل الجيل الأول من السلفونيل يوريا، ذلك أنها تعبر مشيمة المرأة الحامل وقد تمتلك تأثيرات مشوهة، كما أنها قد تؤدي لنقص السكر عند الجنين ولكن يمكن إعطاء خافضات السكر الفموية التي لا تصل إلى الدوران الجنيني (مثل الغليبيريد) والذي يعدّ دواء من الجيل الثاني للسلفونيل يوريا بكميات مدروسة، حيث استعملت بنجاح لمعالجة الداء السكري الحلمي بعد الثلث الأول.

لقد تبين بدراسة حديثة شملت 75 امرأة في تكساس مع داء سكري حلمي استعملن الغليبيريد كخط أول للمعالجة أن ما يزيد عن 80% منهن تم تحقيق سواء سكري مع ولادة أطفال بإنذار جيد جداً.

بالنسبة للميتفورمين، بينت بعض الدراسات أنه لا يعبر المشيمة ويستعمل بشكل أساسي لمعالجة العقم عند النساء ذوات المبيض المتعدد الكيسات اللواتي يعانين بدورهن من المقاومة لعمل الأنسولين، وبينت دراسات أن استعماله عند النساء مع مبيض متعدد الكيسات ينقص من فقد الأجنة في الثلث الأول للحمل.

يشيع استعمال الأنسولين للمحافظة على السواء السكري في السيدات الحوامل.

إن الحوامل مع داء سكري بضبط معقول لغلوكوز الدم بحيث لا يتجاوز (سكر الدم الصيامي 100 مغ/دل) والتراكيز الأخرى لسكر الدم (130 مغ/دل) يلدن أطفالاً بأوزان وصفات شكلية مشابهة لولدان الحوامل غير السكريات.

## الرياضة:

تشجّع الحوامل السكريات على ممارسة الرياضة لمدة نصف ساعة بعد الوجبات، ويعدّ استعمال الدراجة الثابتة أو إجراء التمارين الخفيفة أو المعتدلة الشدّة أمراً ضرورياً.

## توقيت الولادة:

إن التطورات التي طرأت على تدبير المريضة السكرية، مثل السيطرة الاستقلالية المحكمة، مراقبة نضج رئتي الجنين، وطرق تقييم الجنين قد أظهرت جميعها الحاجة للولادة الباكّرة

(قبل الأسبوع 37 من الحمل) في السكريات من الحوامل.

إذا كانت حالة الأم مستقرة و سكر الدم ضمن الحدود الطبيعية، وأشارت دراسة الجنين إلى النمو المستمر لجنين سليم، فمن الممكن تأجيل الولادة حتى تمام الحمل والبدء العفوي للمخاض.

أما إذا لم تتحقق هذه الظروف فالولادة الباكّرة تصبح مستطبة.

ينبغي ألا ننسى أن نسبة الرضوض الولادية في كل من الأم والجنين تزداد في حالة الأجنة العرطلة، ولذلك فالولادة القيصرية الانتخابية تؤخذ بعين الاعتبار في الأجنة الكبيرة جداً

(أكبر من 4000 غ) أو حين يفشل عنق الرحم في الاستجابة لطرق التحريض المعتادة.

## التدبير أثناء الولادة:

يتطلب تدبير الأم السكرية أثناء الولادة تحقيق السواء السكري خلال المخاض للمحافظة على مستويات السكر في المصل بين 80-120 مغ/دل .



يوصى بالمراقبة المستمرة لتنظيم القلب الجنيني بواسطة الأمواج فوق الصوتية في جميع المريضات السكريات.

**ملاحظة:** يُعدّ تقديم المشورة حول منع الحمل جزءاً هاماً من العناية الإجمالية بالمريضة، وخاصةً في المريضة السكرية، وعند وجود إصابة وعائية متقدمة يوصى بمنع الحمل الدائم في حال موافقة المريضة على ذلك.

### وليد الأم السكرية (3,2)

إن الضبط الجيد للداء السكري خلال الحمل قد حسّن من إنذار الولدان.

إن ولدان الأمهات المصابات بالداء السكري قبل الحمل، أو اللواتي يطورن سكري حملي، لهن صفات متشابهة خاصةً العرطلة ونسبة المراضة العالية، وهذا وتعدّ نسبة الوفيات عالية عند هؤلاء خاصةً بعد الأسبوع الحولي 32، وتتناسب نسبة فقد الأجنة خلال الحمل مع الضبط السيئ للداء السكري الوالدي وخاصة حدوث الحمض الكيتوني، وكذلك يؤثر الضبط السيئ على زيادة نسبة التشوهات الخلقية.

تزداد نسبة الوفيات لأكثر من خمسة أضعاف عند ولدان الأمهات السكريات مقارنة بولدان غير السكريات وذلك على امتداد فترة الحمل.

ما يميز هذا الوليد هو الميل للبدانة نتيجة زيادة شحوم الجسم وضخامة الأحشاء مع وجوه منتفخة ومحمّرة يشبهون من عولجوا بالستيرويدات.

هؤلاء الأطفال ربما يكونون ذو وزن طبيعي أو ناقص خاصةً إذا كانت الولادة مبكرة أو ترافقت مع مرض وعائي، وتميل حالة هؤلاء الأطفال لليقظة مع فرط الاستثارة خلال الأيام الثلاثة الأولى من الحياة مع أنّه يمكن أن يحدث نقص مقوية- وسن- ضعف رضاعة، أو أي من التأثيرات الناجمة عن نقص السكر، والظهور لهذه العلامات يوجه نحو نقص السكر، في حين أن الظهور المتأخر يوجّه لنقص الكلس، أو ربما ترافق الاضطرابان معاً.

الاضطرابات عند وليد الأم السكرية:

**الاضطرابات الاستقلابية (Metabolic Disorders):**

● نقص السكر (Hypoglycemia) (12,7)

يتطور عند حوالي 25-50% من ولدان الأمهات السكريات قبل الحمل ، و 15-25% من ولدان الأمهات مع سكري حملي، ولكن مع ذلك تبدي نسبة قليلة أعراض نقص السكر.

الملاحظ أن امكانية نقص السكر عند الوليد تزداد عندما يكون سكر دم الحبل السري أو سكر الدم الصيامي عند الأم بمستويات عالية.

أسباب نقص السكر عند وليد الأم السكرية:

- زيادة استعمال الجلوكوز
- نقص انحلال الغليكوجين (الأنسولين)
- البدء المتأخر لاستعمال الجلوكاكون (الأنسولين)
- نقص الحموض الدسمة والأجسام الكيتونية (نقص انحلال الشحوم بسبب الأنسولين)

التركيز الأخفض لسكر الدم الوليدي يكون عادة خلال 1-3 ساعات من الولادة والتصحيح التلقائي يمكن أن يبدأ خلال 4-6 ساعات.

وفقاً لدراسة<sup>(9)</sup> إن قطع الجلوكوز عبر المشيمة مع ارتفاع الأنسولين يؤدي لنقص السكر الذي يشاهد خلال 1-2 ساعة من الولادة.

يقبل حدوث هذا الاختلاط عند ولدان الأمهات اللواتي تم السيطرة على السكر لديهن خلال الحمل وفترة المخاض والولادة، وحدث نقص السكر عند الولادة يمكن أن يؤدي إلى

اختلاطات عصبية، وسبات، ولهذا يوضع الوليد في الحاضنة منذ الولادة مع مراقبة السكر حتى استقرار الوضع.

وقد عرّف نقص السكر بانخفاض قيمة السكر عن 35 مغ/دل عند تمام الحمل أو الخدج.

إن نقص السكر عند صغيري الحجم نسبة لعمر الحمل (SGA) يكون بسبب نقص مخازن الغليكوجين ويأتي خلال فترة 6-12 ساعة من الولادة.

### ● نقص الكالسيوم (Hypocalcemia)<sup>(12)</sup>

لقد سجّل حدوث عدم تصنّع أو نقص تصنّع بالغدد جارات الدرق عند وليد الأم السكرية، وبالتالي عوز بهرمون جارات الدرق مما يؤدي لنقص كالسيوم الدم عند الوليد.

لقد شوهد نقص الكلس >7مغ/دل في 50 % من الولدان وذلك خلال أول ثلاثة أيام من الحياة<sup>(12)4</sup>.

وفي دراسات أخرى<sup>(12)5</sup> وجد أن انخفاض وظيفة جارات الدرق عند هؤلاء الأطفال ترافق مع نقص كلس المصل وارتفاع قيم الفوسفور، وقصور جارات الدرق هذا ممكن أن يترافق مع:

1. الخداج

2. الاختناق حول الولادة

### ● نقص المغنيزيوم (Hypo Magnesemia)<sup>(12)</sup>: في دراسة<sup>(12)6</sup> شملت 56 حالة

وليد أم سكرية منذ الولادة حيث لوحظ في هذه الدراسة أن 38 % من الولدان لديهم مستوى المغنيزيوم > 1.5 مغ/دل خلال أول ثلاثة أيام من الحياة وهذا الانخفاض له علاقة مع:

1. صغر عمر الأم
2. مستوى السكر عند الأم
3. الخداج

إن انخفاض مستوى المغنيزيوم الملاحظ عند ولدان الأمهات السكريات ترافق مع نقص مغنيزيوم الأم ، وكذلك سجل حدوثه عند الوليد مترافقا" مع نقص مستوى الكلس الكلي والمشرّد وزيادة الفوسفور وانخفاض في وظيفة الغدد جارات الدرق.

**الاضطرابات القلبية التنفسية (Cardiorespiratory Disorders) (12.3,2)**

● **الاختناق حول الولادة (Perinatal Asphyxia):**

يحدث عند حوالي 25 % من الولدان ،ربما بسبب الخداجة، أو الولادة القيصرية، أو نقص الأكسجة داخل الرحم الناجم عن المرض الوعائي الوالدي، أو بسبب العرطلة.

● **متلازمة الشدة التنفسية (RDS) وداء الأغشية الهلامية (HMD):**

تراجعت نسبة الحدوث لـ 3% فقط بسبب التدبير الجيد خلال الحمل<sup>(12)7</sup>.

يحصل هذا الاضطراب غالبا" بسبب الولادة الباكرة أو نقص السورفكتانت أو الولادة القيصرية الانتخابية.

يلاحظ عوز السورفكتانت في الأصناف A , B , C حيث أن فرط الأتسولين يتدخل في عملية نضج الرئتين عن طريق معاكسة عمل الكورتيكوزول<sup>(12)8</sup>.

تزيد الولادة القيصرية من متلازمة الشدة التنفسية بسبب نقص إنتاج البروستاغلاندين وزيادة المقاومة الوعائية الرئوية<sup>(12)9</sup>.

## أسباب أخرى للشدة التنفسية:

- تسرع التنفس العابر: خاصة بعد الولادة القيصرية.
- اعتلال العضلة القلبية الضخامي.

(12,5,3,2) *(Hematologic Disorders)* الاضطرابات الدموية● فرط البيلروبين (Hyperbilirubinemia):

خطورة حدوث فرط البيلروبين عند وليد الأم السكرية أعلى من الولدان لأمهات طبيعيات وهناك عدة أسباب لحدوث هذا الاختلاط ومنها:

- الخداج

- كثرة الكريات الحمر

- العرطلة

- نقص السكر

● احمرار الدم وفرط اللزوجة (Polycythemia and Hyperviscosity):

كثرة الكريات الحمر بالتعريف عندما يكون تركيز الخضاب < 20 غ/دل أو الهيماتوكريت < 65 % .

بينت إحدى الدراسات<sup>(10)</sup> أن ارتفاع السكريحت على انتاج الاريثروبويتين الجنيني ،ومن

المحتمل أن يتواسط نقص الأكسجة المزمن داخل الرحم حدوث هذا الاضطراب .

من العواقب الممكنة: حمamy وعائية، إقفار ، خثرة الوريد الكلوي، اليرقان، احتشاء الأعضاء الانتهائية مثل الدماغ والكليتين.

### ● خثرة الوريد الكلوي (Renal Venous Thrombosis):

نادرة الحدوث ويجب الشك بها عند وجود كتلة مجسوسة بالخاصرة مع بيلة دموية ونقص صفيحات، وتنتج عن فرط اللزوجة أو انخفاض الضغط أو التخثر المنتشر داخل الأوعية وتشخص عادة بالايكو ،وقد دلت الإحصائيات على أنها تزداد حوالي ثلاثة أضعاف بالمقارنة مع الوليد الطبيعي.

#### *الاضطرابات الوظيفية والشكلية:*

### *(Morphologic and Functional Problems)*

### ● العرطلة الولادية (Macrosomia) (12,9,7)

إن وجود العرطلة الولادية ليست بنادرة عند الأمهات المصابات بالداء السكري من الأنماط A, B, C و ينبغي أن يتم البحث عنها في هذه الحالات.

أظهرت الدراسات التي أجريت خلال الـ 25 سنة الماضية أن 21% من الولدان بوزن ولادة أكبر من ( 4540 غ ) هم ولدان لأمهات غير مضبوطات سكر الدم خلال الحمل ولذلك يبقى كبر حجم الجنين هو التحدي الأهم للسريين في الحمل السكري.

بالتعريف فأى وليد بوزن يتجاوز الـ 90% من الوزن المثالي الموافق للعمر الحلمي أو بوزن < 4000 غ هو عرطلة وكذلك زيادة محيط البطن عن 75% بين الأسبوعين الحملين 33 - 29 مع زيادة نسبة محيط البطن/الرأس في الثلث الثالث للحمل وتحدث بنسبة 15- 45 % من الحمول السكرية، وهذا الحجم الزائد ساهم في زيادة حدوث الأذيات الولادية في أكثر الدراسات .

خلال الثلث الأول والثاني من الحمل يصعب التمييز بين الأجنة السكرية وغير السكرية بالايكو ، وبدراسة<sup>(10)</sup> تبين أن أجنة الأمهات السكريات لديهم محيط رأس طبيعي حتى لو كان هناك ارتفاع قيم السكر الوالدي ، أما نمو محيط البطن فيبدأ بالزيادة في الأسبوع

32 (نمو محيط الحوض  $\approx 1,36$  سم/أسبوع وهذا يزيد تقريباً  $0,9$  سم/أسبوع عن الطبيعي).

وبدراسة<sup>(9)</sup> تبين أن معدل سرعة النمو الذي يبدأ خلال الحياة الجنينية في الحمل السكري يمكن أن يمتد إلى فترة الطفولة حيث أن 50% من ولدان الأمهات السكريات لديهم وزن يقارب الـ 90% من الوزن الموافق للعمر الحلمي عند الولادة، وفي عمر 8 سنوات لديهم وزن يزيد عن 10% من الأطفال الطبيعيين.

وبدراسة<sup>(9)</sup> تبين أن ارتفاع السكر لدى الأم يحث على فرط الأنسولين عند الجنين والذي بدوره يزيد من سرعة النمو، وعادة يلاحظ فرط النمو عند الجنين في الأسبوع الحلمي 26-27 وربما هذا يعود لتشكل مستقبلات الأنسولين في هذه المرحلة، ويمكن أن يكون للأنسولين دور بإنقاص تحلل البروتين.

الملاحظ أيضاً أن عامل النمو المشابه للأنسولين - I (IGF-1) له دور بالعرطلة الجنينية وربما كان له دور بزيادة الكتلة العضلية أكثر من الأنسولين.

وللعرطلة علاقة بمستوى السكر عند الأم في الثلث الثاني والثالث من الحمل حيث أن العرطلة 20% عند ارتفاع سكر الدم بعد الطعام بساعتين لأكثر من 120 مغ/دل و 30% عند ارتفاع سكر الدم عن 160 مغ/دل بعد الطعام بساعة .

أجريت دراسة<sup>(10)</sup> :

- استمرار الجنين بتخزين السكر من دوران الأم حتى لو انخفض مستوى السكر عند الأم خلال الليل.
- نادراً ما يزيد سكر الدم عند الأم بعد ساعتين من تناول الطعام عن 120 مغ/دل و 130 مغ/دل بعد ساعة.
- ارتفاع سكر الدم الوالدي يزيد سكر الدم الجنيني الذي يؤدي بدوره لفرط أنسوليني حيث يقوم الأنسولين بتخزين العناصر الغذائية التي تعبر المشيمة مما يؤدي للعرطلة.

**ملاحظة:** ولدان الأمهات السكريات قد يعانون من البدانة في مراحل متأخرة من الحياة ، وخاصة الذين يعانون من العرطلة الولادية.

بما أن البدانة التي تتطور عند الأطفال المولودين لأمهات سكريات ترتبط بتركيز الأنسولين في السائل الأمنيوسي خلال الحياة الجنينية ، فيعدّ إفراز الأنسولين من الخلايا البنكرياسية الجنينية عاملاً قد يكون هاماً في تطور البدانة.

**ملاحظة هامة:** قد يكون وليد الأم السكرية صغيراً نسبة لعمر الحمل (SGA) وهذا يلاحظ عند الأمهات مع أمراض قلبية أو كلوية أو شبكية وقد نلاحظ الخداجة مع زيادة حدوث الشدة الجنينية أو حتى موت الجنين ، وهذا يشاهد عادة مع الأنماط D,E, F بتصنيف وايت.

### ● الأذية الولادية (Birth Injury):

ربما تؤدي العرطلة إلى عسرة تخليص الكتفين، وربما نلاحظ كسور الترقوة والعضد، شلل ارب دوشين ،شلل العصب الحجابي ،ونادراً أذية بالجهاز العصبي المركزي.

### ● العيوب الخلقية (Congenital Malformations) (10.7.3,2)

تحدث العيوب الخلقية عند وليد الأم السكرية بنسبة 6-9% أي أكثر ب 2-4 أضعاف من وليد غير السكرية ،وهذه النسبة تختلف بشكل واسع من دراسة لأخرى وقد لوحظت زيادة هذه النسبة لدى ولدان أمهات السكري الصريح خاصة اللواتي احتجن للأنسولين أثناء الحمل، أما خطر حدوث العيوب الخلقية عند ولدان أمهات السكري الحلمي فكان موضع خلاف، وهذه التشوهات الخلقية مسؤولة عن أكثر من 50% من الوفيات حول الولادة.

وما زالت الأسباب الأكيدة لحدوث هذه التشوهات غامضة وقد وضعت عدة فرضيات بناءً على دراسات فيزيولوجية:

- الخلل في تنظيم حل الغليكوجين في الفترة بعد التعشيش.
- ارتفاع سكر الدم عند الأم ولهذا علاقة مع قيم الخضاب الغلوكوزي.



- ارتفاع الكيتونات الدموية عند الأم والشحوم الثلاثية والحموض الأمينية متفرعة السلسلة.
- الإصابة الوعائية الوالدية وقصور المشيمة.
- نقص سكر الدم عند الأم إلا أن الدليل على ذلك ضعيف جداً.
- دور الأنسولين الخارجي المطبق للعلاج أثناء الحمل.
- خافضات سكر الدم الفموية، حيث يفضل تجنبها خلال الحمل مع أنه لم يثبت تأثيرها المشوه.
- نقص مغنزيوم الدم عند الأم، حيث وجد انخفاض في قيم المغنزيوم المصلي وارتفاع  $HGA_{1c}$  في الحالات التي انتهت بالإسقاط أو بعيوب خلقية عند الوليد.
- الوراثة، وقد استبعد دورها في إحداث التشوهات الخلقية حيث لم تحدث زيادة في نسبة العيوب عن الطبيعي عند ولدان الآباء السكريين والأمهات الطبيعيات.
- تحدث العيوب الخلقية الكبرى بشكل باكر خلال فترة الحمل ولذلك يستبعد دور الأنسولين الجنيني المفرط كعامل مسبب.

#### أهم التشوهات الخلقية عند وليد الأم السكرية:

##### ● الكولون الأيسر الصغير الولادي (الكولون الكسول):

تشوه عابر يتظاهر بتناذر انسداد معوي سفلي، تطبل بطن، عدم إفراغ العقي، اقياء صفراوي وتنحسن وظيفة الكولون تدريجياً بشكل عفوي. السبب الحقيقي لهذه الحالة غير معروف، وقد يكون هناك حاجة للخزعة للتفريق عن الكولون العرطل.

##### ● تشوهات الأنيوب العصبي:

أهم العيوب الخلقية العصبية المركزية تشمل: استسقاء الرأس، الشوك المشقوق، القيلة السحائية، غياب الدماغ، وقد اختلفت نسبة الحدوث من دراسة لأخرى، ولكنها أجمعت

على زيادة نسبة حدوثها عند ولدان الأمهات مع سكري غير مضبوط خلال الثلث الأول للحمل.

### ● العيوب الخلقية الكلوية:

منها استسقاء الكليتين أو ضمورهما، وقد ترافق هذا التشوه مع عيوب الأنبوب العصبي المركزي.

### ● العيوب الهيكلية:

غياب العجز، القدم القفداء الروحاء، زيادة نسبة حدوث خلع الورك ثنائي الجانب.

### ● العيوب القلبية<sup>(1,3,4,6,10)</sup>

هذه العيوب الخلقية محط دراسة موسعة عند معظم الباحثين، حيث أثبتت معظم الدراسات أن اعتلال العضلة القلبية الضخامي يصادف بنسبة 30% من ولدان الأمهات السكريات.

تعبير اعتلال العضلة القلبية الضخامي يشير لزيادة ثخانة العضلة القلبية وبشكل عام تكون الثخانة الحاجزية أكثر وضوحاً من الجدار الخلفي.

يمكن أن تحدث الضخامة القلبية حتى قبل الأسبوع 20 من الحمل مع زيادة متسارعة لنمو قلب الجنين في الثلثين الثاني والثالث من الحمل مقارنة مع الأجنة لحوامل غير سكريات .

يلاحظ في الاعتلال الضخامي عادة زيادة سرعة الجريان عبر الصمامات الأذينية البطينية وكذلك عبر مخارج البطينات .

من المتابعة تبين أن اعتلال العضلة القلبية الضخامي يتطور بغض النظر عن تحقيق السواء السكري خلال الحمل.

ساعد تخطيط القلب الكهربائي وتصوير القلب بالايكو دوبلر الملون بوصف وجود تسمك في العضلة القلبية مع ضخامة حاجزية، خاصة" مع وجود عرطلة ولادية.

بحال وجود اعتلال العضلة القلبية الضخامي (HCM) قد يلاحظ انسداد بمخرج البطين الأيسر

(وأحيانا" البطين الأيمن) ،فإذا كان هناك انسداد بمخرج البطين الأيسر يشار لهذه الحالة باعتلال العضلة القلبية الضخامي الانسدادي ،وبحال عدم وجود الانسداد يكون الاعتلال غير انسدادى.

الانسداد بمخرج البطين الأيسر يترافق عادة مع حركة أمامية انقباضية للصمام التاجي يمكن إثبات وجودها بالايكو القلبي وفي حال وجود هذا الانسداد بالمخرج ربما يتطور قصور بالبطين الأيسر في الأيام الأولى بعد الولادة .

يترافق القصور التاجي عادة مع اعتلال العضلة القلبية الضخامي ،وخاصة عندما يحدث توسع بالبطين الأيسر حيث يمكن سماع نفخة قصور هذا الصمام.

من المعروف أن الضخامة القلبية تكون غير متناظرة وأول ما تشمل الحاجز البطيني، كما أن فرط الأنسولين عند الجنين يؤدي مباشرة إلى الضخامة القلبية، حيث أظهر<sup>(9)</sup> وجود زيادة في الكتلة العضلية تبلغ الضعفين في القروود الجنينية ذات الأنسولين الدموي المفرط، ومن المعلوم أن عضلة القلب لديها وفرة من المستقبلات الأنسولينية.

لقد أبدى الفحص المجهرى مساحات من ضخامة الألياف في الحاجز البطيني والتي لا تتناسب مع الجدر البطينية الحرة، وكذلك تكون البطينات أصغر حجماً" مما يجب.

هناك دراسة بينت أن كل 5 أطفال من أصل 24 لديهم عائق في البطين الأيسر وذلك بسبب تراكم الوريقة الأمامية للصمام التاجي على الحاجز داخل البطيني المتضخم خلال الانقباض .

لدى كثير من الولدان لا تظهر أعراض تعود لاعتلال العضلة القلبية الضخامي (HCM)، ويظهر بفحص البعض وجود نفخة مخرج البطين الأيسر على طول الحافة اليسرى للقص، وقلة تتطور لديهم ضائقة تنفسية مع تسرع تنفس (80-100 مرة/د) تعزى على الأغلب لضعف امتلاء البطين الأيسر لا إلى انسداد المخرج ويمكن أن نلاحظ زيادة في عدد ضربات القلب (<160 ضربة/د).

من المهم الالتفات للقصة الحملية أثناء مقاربة وليد مع اعتلال ضخامي التي تظهر عادةً أم مع داء سكري معتمد على الأنسولين أو سكري حملي.

بعض الولدان ، وخاصة الذين يعانون من الاختناق حول الولادة ربما يعانون من قصور قلب احتقاني شديد مباشرة بعد الولادة، حيث أن الضخامة القلبية والضائقة التنفسية ربما تستمر عند هؤلاء ، وعادة يكونون ناقصي سكر وكالسيوم البلازما.

**ملاحظة:** يشاهد قصور القلب الاحتقاني عند 5-10% من ولدان الأمهات السكريات.

**CXR-** يمكن أن تبدي زيادة طفيفة بالعلامات الوعائية الرئوية بسبب الاحتقان الوريدي الرئوي .

**ECG-** يكون تخطيط القلب الكهربائي غير نوعي، ولكن قد يلاحظ تطاول فترة

QT (ثانوي لنقص الكالسيوم) أو علامات ضخامة البطين الأيمن أو الأيسر أو كليهما.

**Echocardiogram-** بالايكو القلبي قد نلاحظ ما يلي:

- يكون الحاجز بين البطينين وبشكل غير متناسب أثنى من الجدار الحر للبطين الأيسر، ولكن الجدر الحرة للبطينات تكون أثنى من الطبيعي، مع العلم أن درجة الضخامة الحاجزية غير المتناظرة لا علاقة لها مع شدة الداء السكري الأمومي.

- ازدياد شدة القلوصية للبطين الأيسر مع الانسداد بالمخرج الذي يظهر عند حوالي 50% من الولدان مع اعتلال ضخامي.
  - نادراً ما يكون البطين الأيسر متوسعاً مع نقص في قلوصيته.
- يعدّ اعتلال العضلة الضخامي عند وليد الأم السكرية مرضاً عابراً يزول عفويًا في غضون 6-12 شهراً من الولادة وغالباً حوالي الشهر الثالث، أما زوال أعراض الاعتلال فيمكن توقعه خلال 2-4 أسابيع.
- أما بالنسبة للعلاج فيستطب أحياناً البروبرانولول لمعاكسة الانسداد بالمخرج في الحالات بالغة الأعراض مع توخي الحذر لاحتمال حدوث نقص سكر الدم، مع الابتعاد عن الديجوكسين أو مقويات القلوصية لأنها يمكن أن تقاوم من انسداد مخرج البطين الأيسر.
- التشخيص التفريقي لاعتلال العضلة القلبية الضخامي عند الوليد:
- قد يكون موروث ذي وراثة جسدية سائدة ناجم عن طفرات بجينات معينة مسؤولة عن ترميز بروتينات الساركوم القلبي.
  - أدواء خزن الغليكوجين: النمط الثاني (داء بومب).
  - اضطراب المتقدرات: متلازمة كيرناس-سيير kernas-sayer.s.
  - عوز الكارنيتين الجهازية.
  - متلازمة نونان .
  - متلازمة كوستيللو: متلازمة التشوهات المتعددة، معظم الحالات فرادية غير موروثية.
  - تطبيق الستيروئيدات للمرض الرئوي المزمن عند الخدج .
  - قصور الدرق الخلقي.
  - التناذر الكظري التناسلي الفاقد للملح مع ارتفاع بوتاسيوم البلازما: ضخامة قلبية مع نقص قلوصية.
  - أدواء عديدات السكريد المخاطية: متلازمة هورلر وهنتر.

- قد تلاحظ الضخامة الحاجزية عند الولدان منخفضي وزن الولادة مفرطي سكر الدم الذين يتلقون التغذية الوريدية (يمكن حل هذه المشكلة بالحفاظ على مستويات طبيعية لسكر الدم بانقاص معدل التسريب الوريدي للغلوكوز).
  - سجل حديثاً اعتلال عضلة قلبية ضخامي HCM عابر عند الولدان مع ضائقة جنينية حادة وأذية حول الولادة.
- بشكل مبدئي بيدي الأيكو وظيفة انقباضية وانبساطية شاذة للبطين الأيسر مع ثخانة طبيعية لجداره، ثم لاحقاً تحدث ضخامة هذا البطين بين اليومين الثاني والسابع من الحياة وتتناول بداية الحاجز بين البطينات ثم تمتد للجدار الخلفي للبطين الأيسر، ولكن في جميع الحالات تختفي بين الشهرين الأول والخامس. من المعتقد أن الضائقة الجنينية الحادة مع إقفار العضلة القلبية تسبب هذه الضخامة.
- الإنداز هنا جيد مقارنة بالضخامة البدئية التي تصيب الولدان.

**ملاحظة:** قد يكون اعتلال العضلة القلبية الضخامي له دور بالوفيات المفاجئة في الفترة المتأخرة من الحمل.

كذلك وبعيداً عن اعتلال العضلة القلبية الضخامي ، يزداد وقوع أمراض القلب البنيوية بنسبة

3-4 أضعاف زيادة عما يشاهد عند عموم الولدان حيث تشاهد بنسبة <8,5% من ولدان الأمهات السكريات، وهذه تتضمن بشكل أساسي ما يلي:

تبادل منشأ الأوعية الكبيرة TGA ، الجذع الشرياني، رتق مثلث الشرف، تضيق برزخ الأبهر COA، البطين الأيمن ثنائي المخرج، البطين الأيسر ناقص التصنع،

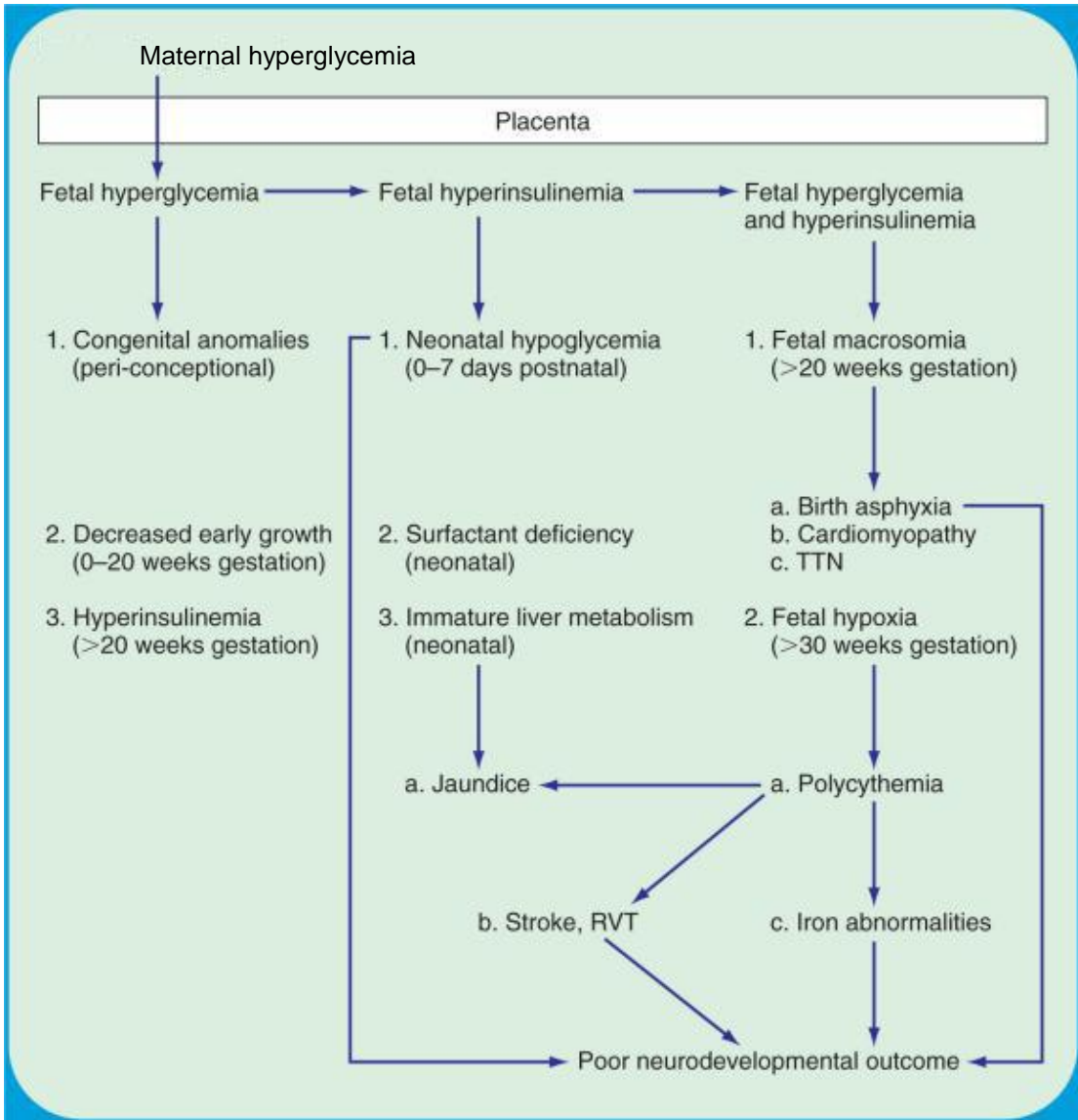
وكذلك يلاحظ بقاء ارتفاع التوتر الرئوي المستمر عند الوليد PPHN .

**ملاحظة:** المستويات العالية لـ HGA<sub>1C</sub> في الفترة البكرة للحمل ترافقت مع زيادة نسبة التشوهات القلبية الخلقية.



Larg-plump,plethoric infant of a gestational diabetic mother

شكل رقم ( 1 ) وليد الأم السكرية<sup>(3)</sup>

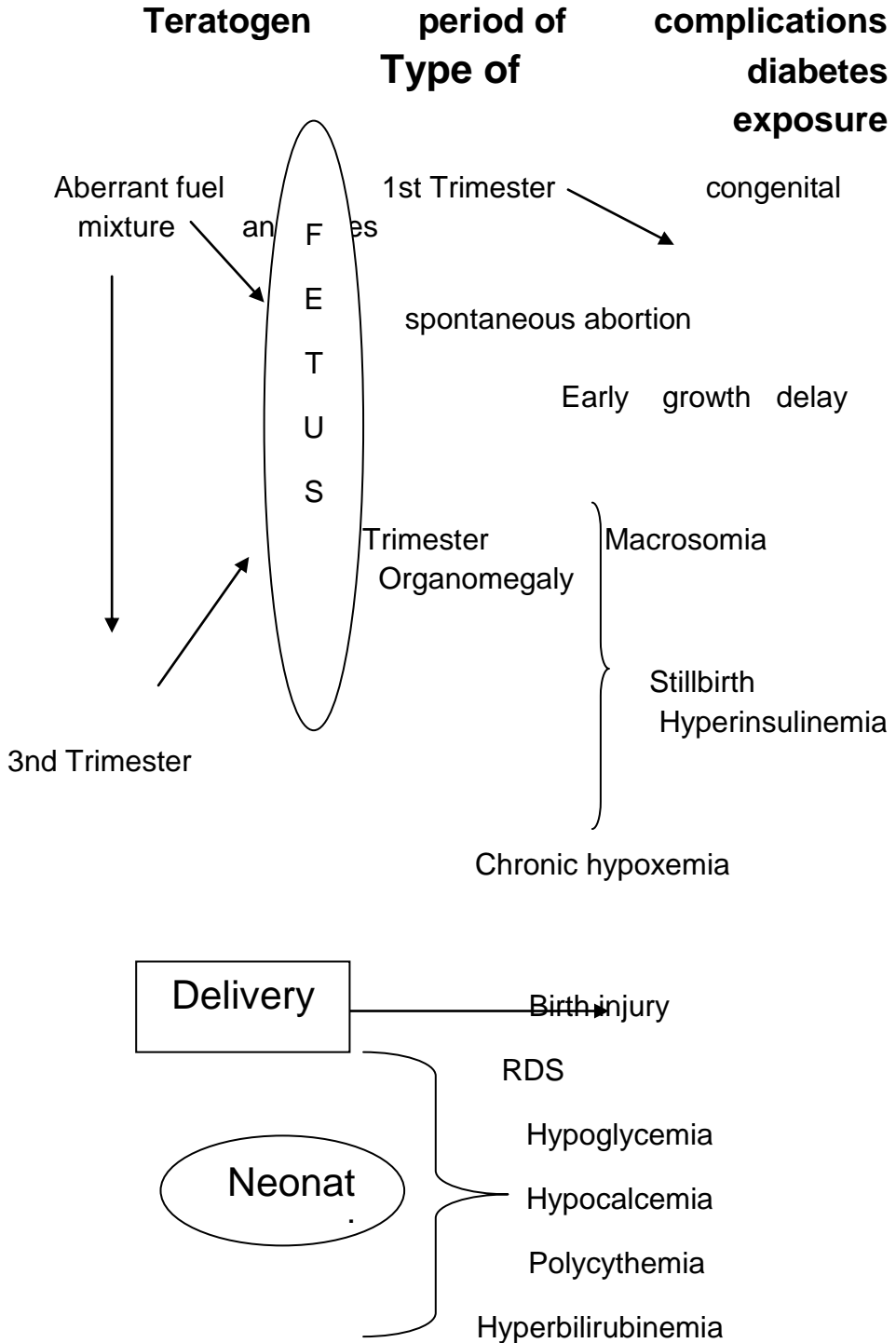


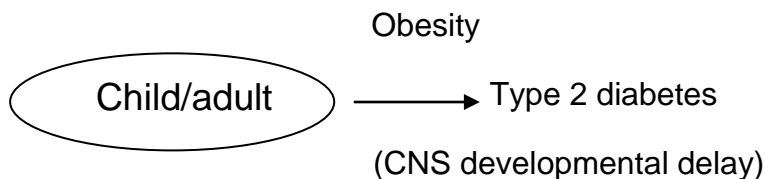
The fetal and neonatal events attributable to fetal hyperglycemia(column 1) , fetal hyperinsulinemia(column 2) , or both in synergy(column 3) .

RVT,renal vein thrombosis.

مخطط رقم ( 1 ) تأثير ارتفاع السكر الوالدي في الجنين والوليد<sup>(3)</sup>







Diagrammatic representation of the multiple deleterious effects of the pregnancy of adiabetic patient on the offspring,during various periods of fetal and postnatal life.

مخطط رقم ( 2 )<sup>(11)</sup>

جدول رقم ( 5 ) اعتلال العضلة القلبية الضخامي<sup>(1)</sup>

Clinical features	Hypertrophic Cardiomyopathy
cause	-Inherited (AD in 30-60% ) -Sporadic (new mutation)
Hemodynamic Dysfunction	-Diastolic dysfunction(with normal systolic function) (abnormal stiff LV with impaired ventricular filling)
Echo(morphology)	-Thickened LV (and occasionally RV)wall. -Small or normal LV chamber dimension. -Supernormal LV contractility. -HOCM and/or ASH.
Doppler	-Reduced relaxation pattern.
Treatment	-β-Adrenoreceptor blockers , calcium antagonists, (Digitalis/catechols and nitrates contraindicated). -(Diuretics may worsen symptoms).

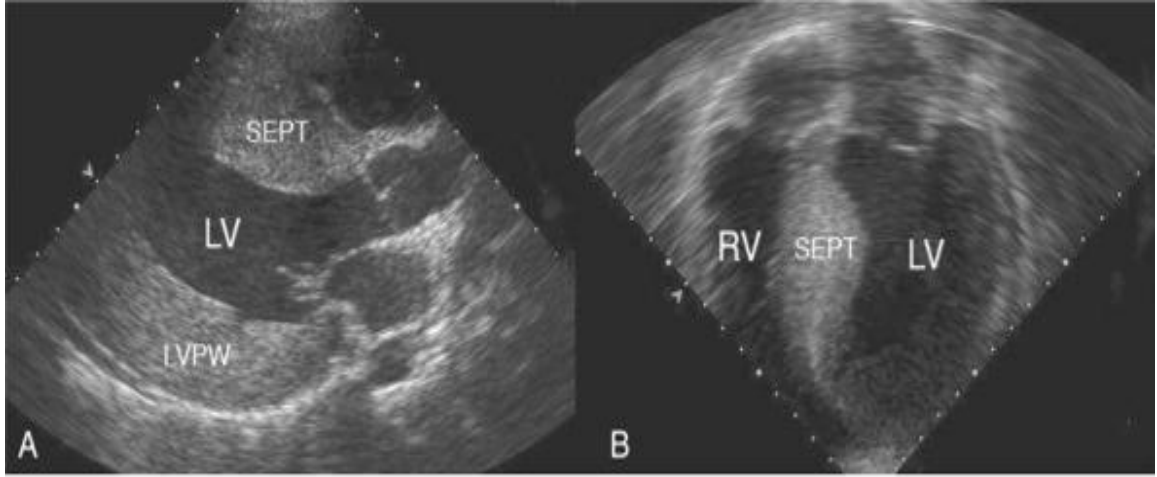
AD,autosmal dominant-ASH,asymmetrical septal hypertrophy- HOCM,hypertrophic obstructive Cardiomyopathy-LV,left ventricle-RV,right ventricle.



Pathologic specimen of hypertrophic cardiomyopathy.

Note the markedly thickened septum and left ventricular posterior wall.

شكل رقم ( 2 ) عينة تشريحية مرضية لاعتلال عضلة قلبية ضخامي<sup>(1)</sup>



### **Echocardiograms demonstrating hypertrophic cardiomyopathy.**

A, parasternal long-axis view of a patient with severe concentric left ventricular hypertrophy. B, four chamber view of a patient with asymmetric septal hypertrophy  
LV, left ventricle- LVPW, left ventricular posterior wall-

RV, right ventricle- SEPT, septum.

شكل رقم ( 3 ) صورة إيكو قلبي لاعتلال عضلة قلبية ضخامي<sup>(1)</sup>

### القسم العملي

#### هدف الدراسة:

الهدف من الدراسة هو استقصاء ولدان الأمهات السكريات من الناحية القلبية بإجراء إيكو قلب لمعرفة نسبة شيوع الآفات القلبية وتحديد نوعيتها. كذلك يهدف البحث لتحديد وجود علاقة تربط بين الداء السكري عند الأم ودرجة ضبط الداء السكري خلال الحمل مع نسبة توارد المشكلة القلبية عند الطفل.

#### أهمية الدراسة:

تأتي أهمية هذه الدراسة بدرجة أولى من كثرة توارد الإصابة القلبية عند وليد الأم السكرية، فلا بد من كشفها بشكل باكر ومعرفة إنذارها وفيما إذا كانت بحاجة لمتابعة مستقبلية أو لا.

تعدّ هذه الدراسة هامة أيضاً لمساعدتها في بيان دور الضبط المحكم للداء السكري خلال الحمل في منع تطور المشاكل القلبية والشذوذات الخلقية الأخرى عند الوليد.

#### عينة الدراسة:

شملت عينة الدراسة 46 وليد لأم سكرية وذلك من خلال اجراء ايكو قلبي للولدان كطريقة للبحث واستخلاص النتائج مع التركيز بشكل كبير على إثبات وجود الداء السكري عند الأم الذي لا يعدّ معضلة تشخيصية في حال كان الداء السكري مثبت قبل الحمل، وفيما يخص الداء السكري الحلمي تم الاعتماد على القصة الحملية للأم وأنها بالفعل لديها سكري حلمي مشخص ومتابع من قبل الأطباء المختصين بالأمراض الغدية والنسائية ( حيث تم الاعتماد على وجود تقارير طبية مختومة من الزملاء الأطباء مع الطلب أيضاً التحاليل المخبرية المشخصة للحالة المرضية لدى الحامل ) وهذا تم اعتماده أيضاً بخصوص الداء السكري قبل الحمل، مع العلم أنه تم الاستثناء لكثير من الولدان وعدم إدخالهم بالدراسة بالرغم من القصة الحملية الموجهة من خلال ارتفاع قيم سكر الدم عند الأم، أو حتى الولدان مع صفات شكلية مشابهة لوليد الأم السكرية وكذلك وجود العرطلة الوليدية، وأكثر من ذلك كشف موجودات قلبية بالأيكو تتناسب مع ما يشاهد عند وليد الأم

السكريّة، ولكنّ لسوء الحظ لم يتم إثبات الداء السكري عند الأمّ الذي قد يكون داء سكري حَملي وذلك بسبب غياب الإشراف الطّبي خلال الحمل.

#### مكان الدراسة ومدتها:

تمت هذه الدراسة في مشفى حلب الجامعي ومشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي وذلك خلال الفترة الممتدة من الشهر العاشر 2006 حتى الشهر العاشر 2007 .

#### الدراسة المقارنة:

تم الرجوع إلى دراستين: إحداهما أجريت في دمشق عام 2000 وشملت 60 حالة ووليد لأم سكريّة، والأخرى في بريطانيا امتدت بين عامي 1995-2000 وشملت 609 حالة ووليد لأم سكريّة.

#### الدراسة الإحصائية:

للقوف على القيم الإحصائية لبعض النتائج في بحثنا، فقد درست هذه النتائج بأسلوب إحصائي

عن طريق حساب قيمة  $p$  في دراستنا بناءً على النتائج المشاهدة واعتماد اختبار ستودنت  $T$

حيث أنه وبحال كانت قيمة  $P > 0.05$  فإنها تعتبر ذات دلالة إحصائية مهمة .

جدول رقم (6) جدول ستودنت

t-Table for Estimating p Values  
(1-tailed testing)

P	df																							
	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24				
0.500	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
0.450	0.132	0.131	0.130	0.130	0.129	0.129	0.129	0.128	0.128	0.128	0.128	0.128	0.128	0.127	0.127	0.127	0.127	0.127	0.127	0.127	0.127	0.127	0.127	0.127
0.400	0.267	0.265	0.263	0.262	0.261	0.260	0.260	0.259	0.259	0.258	0.258	0.258	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.257	0.256	0.256	0.256	0.256	0.256
0.350	0.408	0.404	0.402	0.399	0.398	0.397	0.396	0.395	0.394	0.393	0.393	0.392	0.392	0.392	0.391	0.391	0.391	0.391	0.391	0.390	0.390	0.390	0.390	0.390
0.300	0.559	0.553	0.549	0.546	0.543	0.542	0.540	0.539	0.538	0.537	0.536	0.535	0.534	0.534	0.533	0.533	0.533	0.532	0.532	0.532	0.532	0.532	0.531	0.531
0.250	0.727	0.718	0.711	0.706	0.703	0.700	0.697	0.695	0.694	0.692	0.691	0.690	0.689	0.688	0.688	0.687	0.686	0.686	0.686	0.685	0.685	0.685	0.685	0.685
0.200	0.920	0.906	0.896	0.889	0.883	0.879	0.876	0.873	0.870	0.868	0.866	0.865	0.863	0.862	0.861	0.860	0.859	0.858	0.858	0.858	0.857	0.857	0.857	0.857
0.150	1.156	1.134	1.119	1.108	1.100	1.093	1.088	1.083	1.079	1.076	1.074	1.071	1.069	1.067	1.066	1.064	1.063	1.061	1.061	1.060	1.059	1.059	1.059	1.059
0.100	1.476	1.440	1.415	1.397	1.383	1.372	1.363	1.356	1.350	1.345	1.341	1.337	1.333	1.330	1.328	1.325	1.323	1.321	1.319	1.319	1.318	1.318	1.318	1.318
0.095	1.516	1.478	1.451	1.432	1.418	1.406	1.397	1.389	1.383	1.377	1.373	1.369	1.365	1.362	1.359	1.357	1.354	1.352	1.350	1.349	1.349	1.349	1.349	1.349
0.090	1.558	1.517	1.489	1.469	1.454	1.442	1.432	1.424	1.417	1.411	1.406	1.402	1.398	1.395	1.392	1.389	1.387	1.385	1.383	1.381	1.381	1.381	1.381	1.381
0.085	1.602	1.559	1.529	1.508	1.492	1.479	1.468	1.460	1.453	1.447	1.441	1.437	1.433	1.429	1.426	1.424	1.421	1.419	1.417	1.415	1.415	1.415	1.415	1.415
0.080	1.649	1.603	1.572	1.549	1.532	1.518	1.507	1.498	1.490	1.484	1.478	1.474	1.469	1.466	1.462	1.459	1.457	1.454	1.452	1.450	1.450	1.450	1.450	1.450
0.075	1.699	1.650	1.617	1.592	1.574	1.559	1.548	1.538	1.530	1.523	1.517	1.512	1.508	1.504	1.500	1.497	1.494	1.492	1.489	1.487	1.487	1.487	1.487	1.487
0.070	1.753	1.700	1.664	1.638	1.619	1.603	1.591	1.580	1.572	1.565	1.558	1.553	1.548	1.544	1.540	1.537	1.534	1.531	1.529	1.526	1.526	1.526	1.526	1.526
0.065	1.810	1.754	1.715	1.687	1.666	1.650	1.636	1.626	1.616	1.609	1.602	1.596	1.591	1.587	1.583	1.579	1.576	1.573	1.570	1.568	1.568	1.568	1.568	1.568
0.060	1.873	1.812	1.770	1.740	1.718	1.700	1.686	1.674	1.664	1.656	1.649	1.642	1.637	1.632	1.628	1.624	1.621	1.618	1.615	1.612	1.612	1.612	1.612	1.612
0.055	1.941	1.874	1.830	1.797	1.773	1.754	1.738	1.726	1.715	1.706	1.699	1.692	1.686	1.681	1.677	1.672	1.669	1.665	1.662	1.660	1.660	1.660	1.660	1.660
0.050	2.015	1.943	1.895	1.860	1.833	1.812	1.796	1.782	1.771	1.761	1.753	1.746	1.740	1.734	1.729	1.725	1.721	1.717	1.714	1.711	1.711	1.711	1.711	1.711
0.045	2.098	2.019	1.966	1.928	1.899	1.877	1.859	1.844	1.832	1.821	1.812	1.805	1.798	1.792	1.786	1.782	1.777	1.773	1.770	1.767	1.767	1.767	1.767	1.767
0.040	2.191	2.104	2.046	2.004	1.973	1.948	1.928	1.912	1.899	1.887	1.878	1.869	1.862	1.855	1.850	1.844	1.840	1.835	1.832	1.828	1.828	1.828	1.828	1.828
0.035	2.297	2.201	2.136	2.090	2.055	2.028	2.007	1.989	1.974	1.962	1.951	1.942	1.934	1.926	1.920	1.914	1.909	1.905	1.900	1.896	1.896	1.896	1.896	1.896
0.030	2.422	2.313	2.241	2.189	2.150	2.120	2.096	2.076	2.060	2.046	2.034	2.024	2.015	2.007	2.000	1.994	1.988	1.983	1.978	1.974	1.974	1.974	1.974	1.974
0.025	2.571	2.447	2.365	2.306	2.262	2.228	2.201	2.179	2.160	2.145	2.131	2.120	2.110	2.101	2.093	2.086	2.080	2.074	2.069	2.064	2.064	2.064	2.064	2.064
0.020	2.757	2.612	2.517	2.449	2.398	2.359	2.328	2.303	2.282	2.264	2.249	2.235	2.224	2.214	2.205	2.197	2.189	2.183	2.177	2.172	2.172	2.172	2.172	2.172
0.015	3.003	2.829	2.715	2.634	2.574	2.527	2.491	2.461	2.436	2.415	2.397	2.382	2.368	2.356	2.346	2.336	2.328	2.320	2.313	2.307	2.307	2.307	2.307	2.307
0.010	3.365	3.143	2.998	2.896	2.821	2.764	2.718	2.681	2.650	2.624	2.602	2.583	2.567	2.552	2.539	2.528	2.518	2.508	2.500	2.492	2.492	2.492	2.492	2.492
0.005	4.032	3.707	3.499	3.355	3.250	3.169	3.106	3.055	3.012	2.977	2.947	2.921	2.898	2.878	2.861	2.845	2.831	2.819	2.807	2.797	2.797	2.797	2.797	2.797
0.001	5.893	5.208	4.785	4.501	4.297	4.144	4.025	3.930	3.852	3.787	3.733	3.686	3.646	3.610	3.579	3.552	3.527	3.505	3.485	3.467	3.467	3.467	3.467	3.467
0.0005	6.869	5.959	5.408	5.041	4.781	4.587	4.437	4.318	4.221	4.140	4.073	4.015	3.965	3.922	3.883	3.850	3.819	3.792	3.768	3.745	3.745	3.745	3.745	3.745
0.0001	9.678	8.025	7.063	6.442	6.010	5.694	5.453	5.263	5.111	4.985	4.880	4.791	4.714	4.648	4.590	4.539	4.493	4.452	4.415	4.382	4.382	4.382	4.382	4.382
0.00005	11.178	9.082	7.885	7.120	6.594	6.211	5.921	5.694	5.513	5.363	5.239	5.134	5.044	4.966	4.897	4.837	4.784	4.736	4.693	4.654	4.654	4.654	4.654	4.654
0.00001	15.547	12.032	10.103	8.907	8.102	7.527	7.097	6.765	6.501	6.287	6.109	5.959	5.832	5.722	5.627	5.543	5.469	5.402	5.343	5.290	5.290	5.290	5.290	5.290
0.000005	17.897	13.555	11.215	9.783	8.827	8.150	7.647	7.261	6.954	6.706	6.502	6.330	6.184	6.058	5.949	5.854	5.769	5.694	5.626	5.566	5.566	5.566	5.566	5.566
0.000001	24.771	17.830	14.241	12.110	10.720	9.752	9.043	8.504	8.082	7.743	7.464	7.233	7.036	6.869	6.723	6.597	6.485	6.386	6.297	6.218	6.218	6.218	6.218	6.218

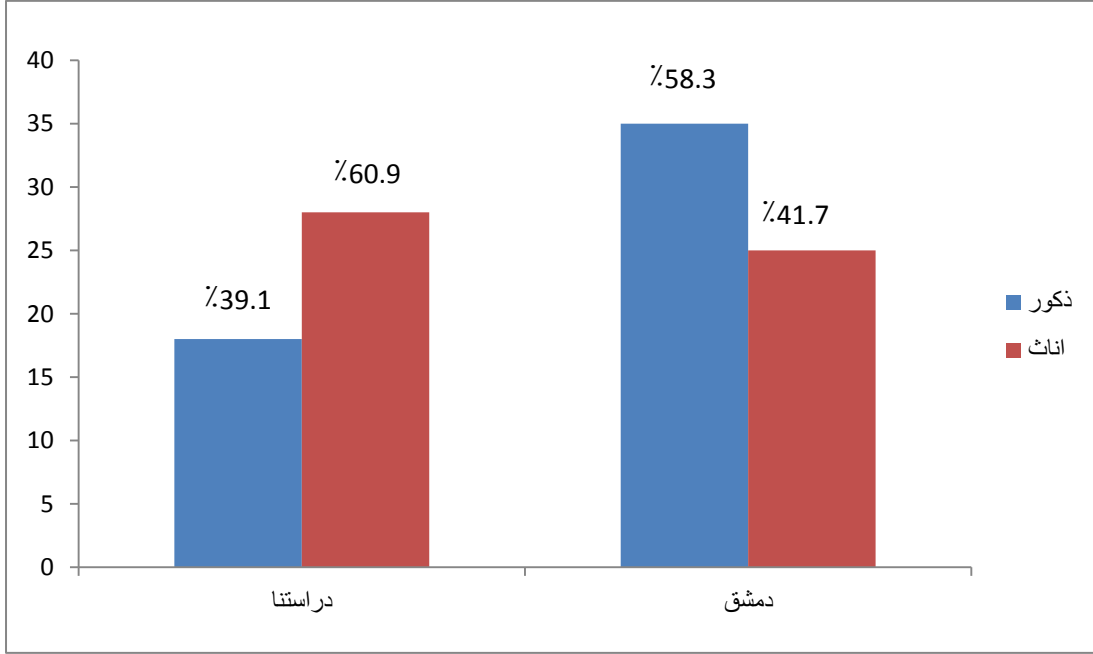
نتائج الدراسة العملية ومناقشتها ومقارنتها مع الدراسات الأخرى:

• توزيع الحالات حسب الجنس:

لقد شملت الدراسة لدينا 18 ذكراً و 28 أنثى، أما في دمشق فكان عدد الذكور 35 والإناث 25

جدول رقم ( 7 ) توزيع الحالات حسب الجنس

الجنس	ذكور	إناث
دراستنا	46/18 (%39,1)	46/28 (%60,9)
دمشق	60/35 (%58,3)	60/25 (%41,7)



مخطط رقم ( 3 ) توزيع الحالات حسب الجنس



لم يلاحظ من خلال الدراسات العالمية زيادة نسبة الشيعو المرتبط بالجنس لوليد الأم السكرية .

• توزع الحالات حسب العرطة الولادية:

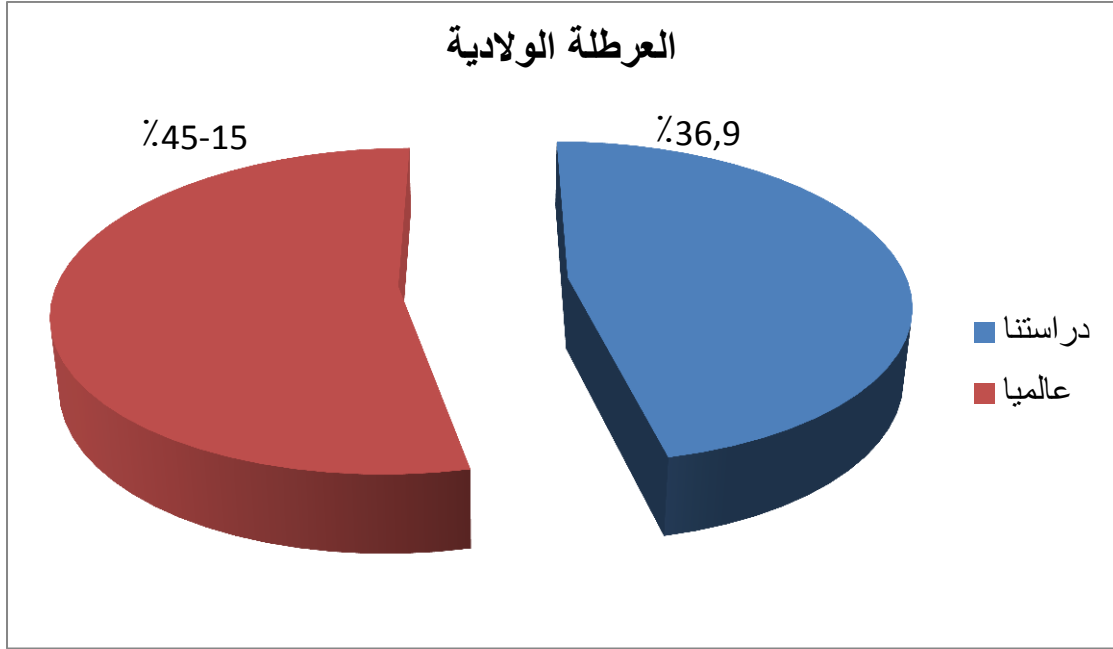
بالاعتماد على التعريف بأن أي وزن للمولود يتجاوز 90% من الوزن المثالي الموافق للعمر الحلمي فقد تم تحديد 17 حالة وليد أم سكرية مع عرطة ولادية، وذلك بالرجوع للجدول التالي:

جدول رقم ( 8 ) الوزن 10% و 90% الموافق للعمر الحلمي<sup>(11)</sup>

الوزن 90% الموافق للعمر الحلمي (غ)	الوزن 10% الموافق للعمر الحلمي (غ)	العمر الحلمي (أسبوع)
1350-1200	875-750	28
1600-1350	1000-875	29
1800-1600	1125-1000	30
2000-1800	1250-1125	31
2250-2000	1450-1250	32
2500-2250	1600-1450	33
2800-2500	1750-1600	34
3150-2800	1900-1750	35
3500-3150	2100-1900	36
3750-3500	2300-2100	37
4000-3750	2625-2300	38
4150-4000	2800-2625	39
4250-4150	2900-2800	40
4350-4250	3000-2900	41

بالتالي فإن نسبة الولدان مع عرطة ولادية لمجمل عينة الدراسة هي: (36,9%)

وهذا يتوافق مع الدراسات العالمية حيث تشاهد العرطلة عند حوالي 15-45% من ولدان الأمهات السكريات.



مخطط رقم ( 4 ) نسبة العرطلة الولادية عند وليد الأم السكرية

• توزيع الحالات حسب نمط الداء السكري عند الأم:

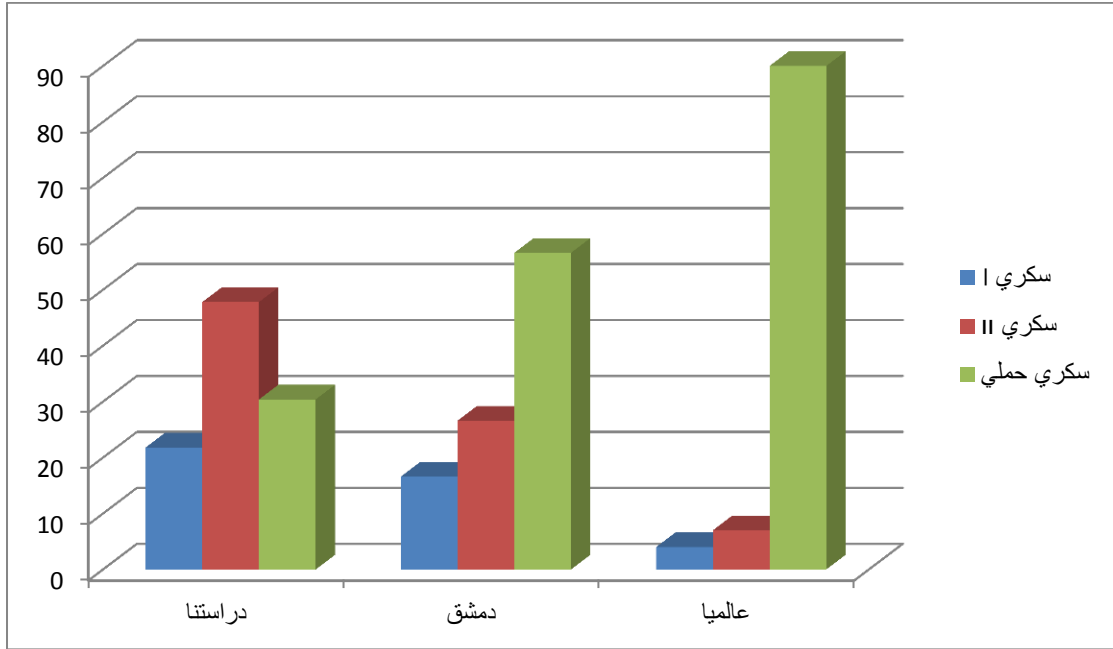
لقد توزعت الحالات حسب نمط الداء السكري عند الأم في دراستنا والدراسات الأخرى وفقاً للجدول التالي:

جدول رقم ( 9 ) التوزيع حسب نمط الداء السكري الأمومي

الدراسة	سكري نمط 1	سكري نمط ٦٦	سكري حملي
دراستنا	46/10 ( 21,8% )	46/22 ( 47,8% )	46/14 ( 30,4% )
دمشق	60/10 ( 16,6% )	60/16 ( 26,6% )	60/34 ( 56,6% )
عالمياً	4%	7%	90%

يلاحظ في دراستنا أن الداء السكري الحملي لم يشكل النسبة الأكبر من الحمول السكرية عكس الإحصائيات العالمية التي تبين أن السكري الحملي يشاهد عند حوالي 5% من مجمل الحمول وما يقارب 90% من مجمل الحمول السكرية وربما كان ذلك بسبب نقص المتابعة خلال فترة الحمل .

لا بد من التنويه أن السكري الحملي المشاهد للمرة الأولى في الحمل ربما يكون داء سكري من النمط الثاني.

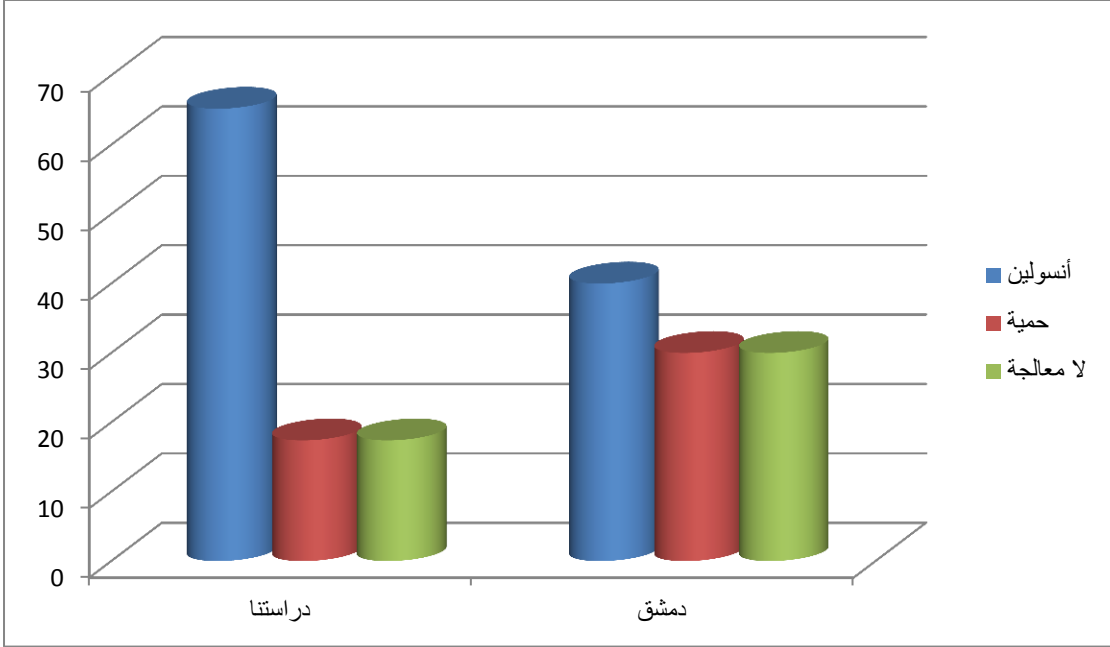


مخطط رقم ( 5 ) التوزيع حسب نمط الداء السكري الأمومي

• توزيع الحالات حسب نمط المعالجة خلال الحمل:

• جدول رقم ( 10 ) التوزيع حسب نمط المعالجة

الدراسة	أنسولين	حمية	لا معالجة
دراستنا	46/30 ( 65,2 % )	46/8 ( 17,4 % )	46/8 ( 17,4 % )
دمشق	60/24 ( 40 % )	60/18 ( 30 % )	60/18 ( 30 % )



مخطط رقم ( 6 ) التوزع حسب نمط المعالجة

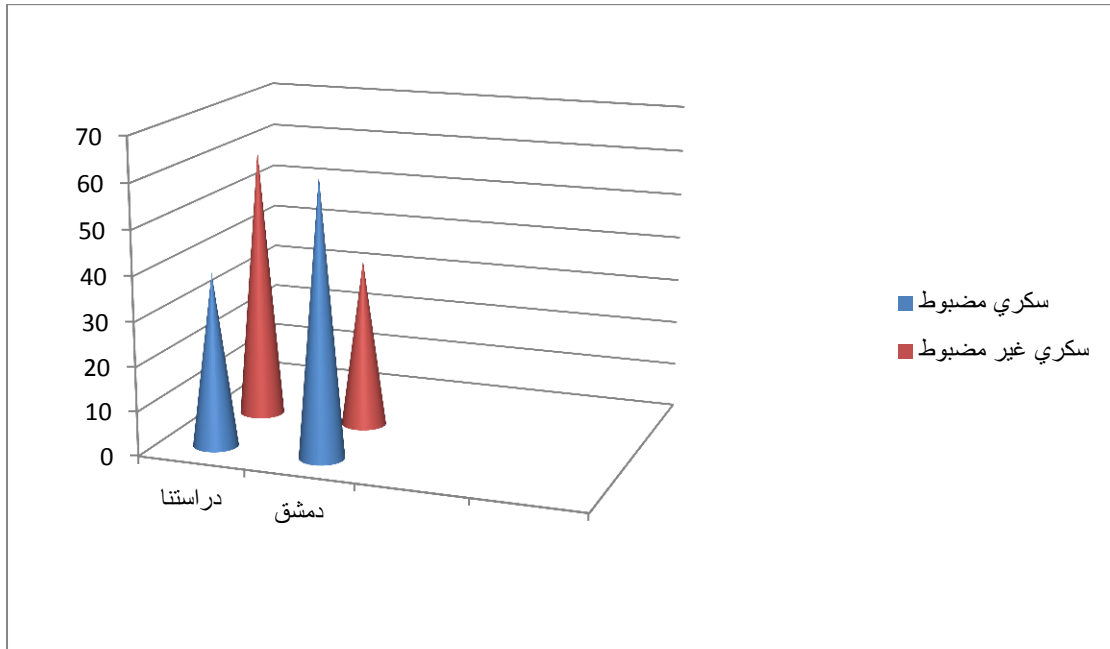
• التوزع حسب الضبط السكري خلال الحمل:

جميع الحوامل السكريات في عينة الدراسة كنّ يتابعن أرقام السكر الدموي خلال الحمل وبذلك تم الاعتماد على أرقام السكر التي لم تتجاوز 130مغ/دل في تقرير الضبط السكري خلال الحمل، وكان هناك صعوبة في الاعتماد على أرقام السكر الصيامي التي ينبغي أن لا تتجاوز 100 مغ/دل لنقول أن السكري مضبوط وذلك لعدم تقصيرها لدى عدد لا بأس به من النساء في دراستنا.

لقد تم إيجاد أن 28 حالة كانت غير مضبوطة مقابل 18 حالة مضبوطة في دراستنا، وفي الدراسة المقارنة بدمشق 37 حالة مضبوطة مقابل 23 حالة غير مضبوطة.

جدول رقم ( 11 ) التوزع حسب الضبط السكري

الدراسة	سكري مضبوط	سكري غير مضبوط
دراستنا	46/18 (39,1%)	46/28 (60,9%)
دمشق	60/37 (61,6%)	60/23 (38,4%)



مخطط رقم ( 7 ) التوزع حسب الضبط السكري

• التوزع حسب نسبة المشاكل القلبية لدى وليد الأم السكرية:

يعدّ تقصي المشاكل القلبية هنا موضوع البحث الأساسي في دراستنا، وتضم المشاكل القلبية

أمراض القلب الخلقية واعتلال العضلة القلبية الضخامي وبعض المشاكل الأخرى مثل القصورات الصمامية وزيادة الجريان الدموي عبر لمعة الأوعية الكبيرة.

قبل التفصيل في بيان المشاكل القلبية التي لاحظناها بدراستنا من المفيد ذكر القيم الطبيعية

لمقاييس التراكيب القلبية المختلفة بالإيكو القلبي وذلك حسب الوزن ومساحة سطح الجسم من خلال الجدول التالي:

جدول رقم ( 12 ) القيم الطبيعية لمقاييس الإيكو القلبي

BW(kg)	3	5	8
BSA(m <sup>2</sup> )	0.24	0.34	0.45
IVS(mm)	4.5	4.5	5
	3.5-5	4-5.5	4.5-6
LVPW(mm)	4	4.5	5
	3.5-5	4-5	4-6
AO(mm)	12	13	15
	10-14	11-16	12-17
LA(mm)	18	20	21
	15-21	16-23	17-25
LVDD(mm)	21	25	28
	18-23	22-27	24-31
LVSD(mm)	14	16	17
	12-17	13-19	14-21
LV mass(g)	17	27	37
	13-22	19-35	27-48

Normal M-mode Echocardiographic measurements

BW,body weight- BSA,body surface area- IVS,intraventricular septum-LVPW,left ventricular posterior wall-AO,aorta-LA,left atrium-LVDD,left ventricular diastolic dimension-LVSD,left ventricular systolic dimension.

• نسبة اعتلال العضلة القلبية الضخامي لمجمل عينة الدراسة:

تم تحديد 19 وليد أم سكرية مع اعتلال ضخامي من مجمل عينة الدراسة وذلك اعتماداً على سماكة الحاجز بين البطينين بنهاية الانبساط وتراوحت القياسات بين قيمة أدناها 5 ملم وأعلىها 13 ملم ويكون المتوسط الحسابي Mean للعينة السابقة هو: 7,3 .  
ولتكون النتائج أكثر دقة نقوم بحساب الانحراف المعياري (SD) Standard Deviation  
(  
للعينة المرضية السابقة .

بداية نحسب التباين Variance من المعادلة  $Variance = \sum(x - \text{mean})^2 / n - 1$  (مجموع مربعات الفروق عن المتوسط/ العدد-1) وهنا تم أخذ  $n-1$  وليس  $n$  لأن البحث يتم على مجموعة صغيرة من المجتمع وليس المجتمع كاملاً.

وحسب المعادلة السابقة نجد  $Variance = 5.441$

الآن الانحراف المعياري وقيمه الجذر التربيعي للتباين  $SD = \sqrt{\text{variance}}$  يكون  
2,3 .

بالتالي تكون النتائج أكثر موضوعية ضمن المجال  $SD \pm \text{mean} \pm 7,3$  .  
2,3 .

ولبيان العلاقة الرابطة بين اعتلال العضلة القلبية الضخامي لدى الوليد مع الداء السكري لدى الأم حيث أن 19 وليد لديهم اعتلال ضخامي أي بنسبة 41,3% من عينة الدراسة لدينا تمت المقارنة مع العينة الشاهد وهي دراسة أجريت في استراليا عام 2003 وشملت 568 وليد حي لأم غير سكرية حيث لوحظ أن 3 منهم فقط لديهم اعتلال عضلة قلبية ضخامي أي بنسبة 0,5% .

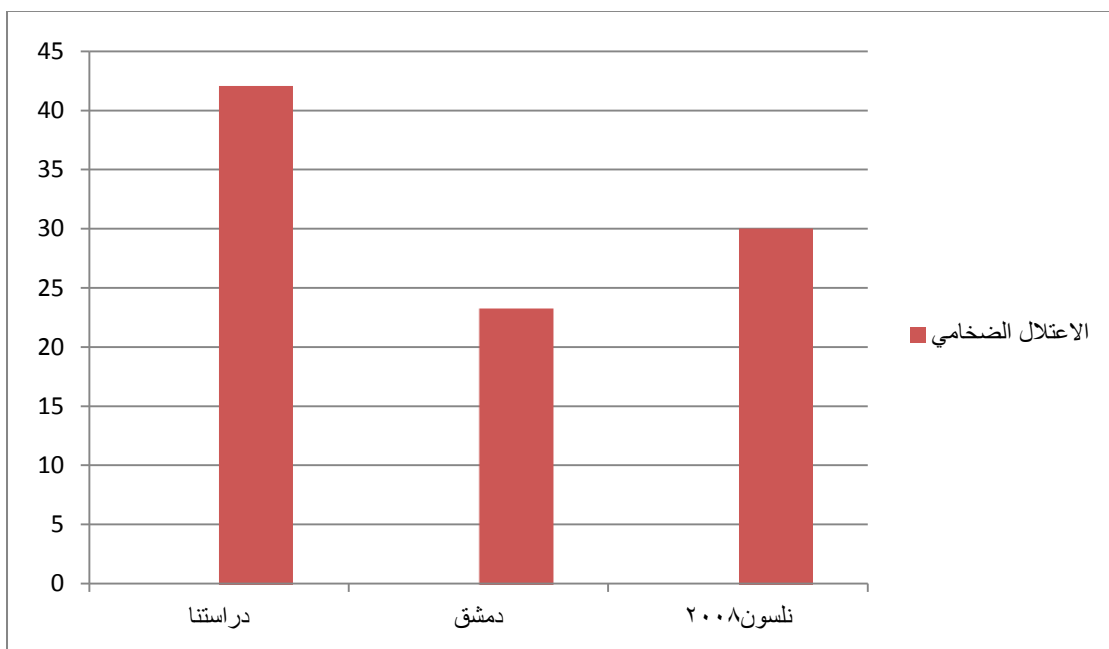
وبحساب قيمة P نجدها تساوي 0,005 وهي  $> 0,05$  الأمر الذي يؤكد الارتباط القوي بين الداء السكري لدى الأم وإصابة وليدها باعتلال العضلة القلبية الضخامي وأنه ليس مجرد صدفة.

جدول رقم(13)اعتلال العضلة القلبية الضخامي لدى ولدان الأمهات السكريات وغير السكريات

النسبة	العينة الدروسة
46/19(3,41%)	اعتلال العضلة القلبية الضخامي لدى ولدان الأمهات السكريات بدراستنا
3/568(0,5%)	اعتلال العضلة القلبية الضخامي لدى ولدان الأمهات غير السكريات باستراليا
0,005	P value

جدول رقم ( 14 ) نسبة الاعتلال الضخامي لمجمل عينة الدراسة

الاعتلال الضخامي	الدراسة
46/19 ( 3,41% )	دراستنا
60/14 ( 3,23% )	دمشق
30%	نلسون 2008



مخطط رقم ( 8 ) مقارنة الاعتلال الضخامي مع الدراسات الأخرى

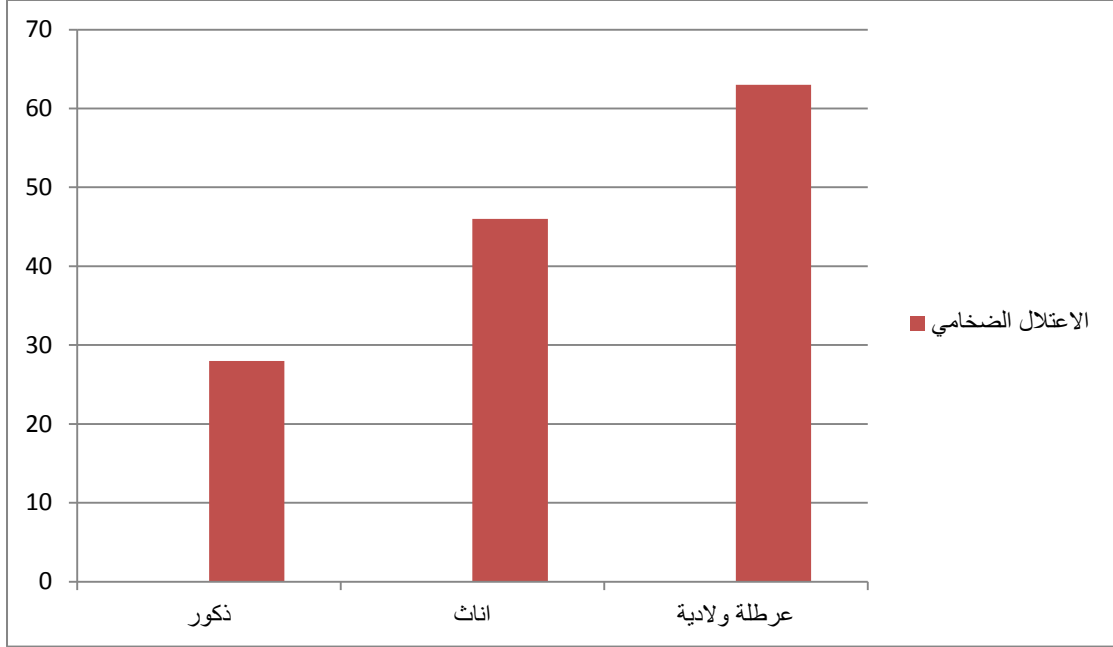


• توزيع الاعتلال الضخامي حسب الجنس والعرضة الولادية:

لوحظ 6 ذكور و 13 أنثى مع اعتلال ضخامي، والحقيقة أنه من خلال الدراسات لم يثبت سيطرة الاعتلال الضخامي عند جنس معين. تبين أيضاً أنه من أصل 17 وليد مع العرضة كان لدى 11 منهم اعتلال عضلة قلبية ضخامي أي بنسبة 64,7% و 29 وليد دون عرضة كان لدى 8 منهم الاعتلال الضخامي أي بنسبة 27,6% بالتالي  $P = 0,06$  بالتالي ليس هناك من رابط بين وجود العرضة لدى الوليد وإصابته باعتلال العضلة القلبية الضخامي. ولمعرفة الرابط بين جنس المولود وتواجد الاعتلال الضخامي لديه نجد بحساب قيمة P أنها تساوي 0,3 دلالة أن تواجد الاعتلال الضخامي لدى مولود الأم السكرية سواء ذكر أو أنثى هو مجرد صدفة.

جدول رقم ( 15 ) توزيع الاعتلال الضخامي حسب الجنس والعرضة الولادية

المشكلة القلبية	ذكر	أنثى	عرضة ولادية	لا عرضة ولادية
الاعتلال الضخامي	18/6 (%33,3)	28/13 (%46,4)	17/11 (%64,7)	29/8 (%27,6)
P value	0,3		0,06	



مخطط رقم ( 9 ) توزع الاعتلال الضخامي حسب الجنس والعرطلة الولادية

• توزع الاعتلال الضخامي حسب نمط الداء السكري:

شوهده أن هناك 4 ولدان لديهم اعتلال ضخامي مع الداء السكري من النمط الأول و12 وليداً مع الداء السكري من النمط الثاني و3 ولدان مع الداء السكري الحملي. وبحساب قيمة P لكل نمط من أنماط الداء السكري خلال الحمل وترافقه مع اعتلال العضلة القلبية الضخامي لدى الوليد نجد:

$$P = 0,45 \text{ الداء السكري النمط الأول}$$

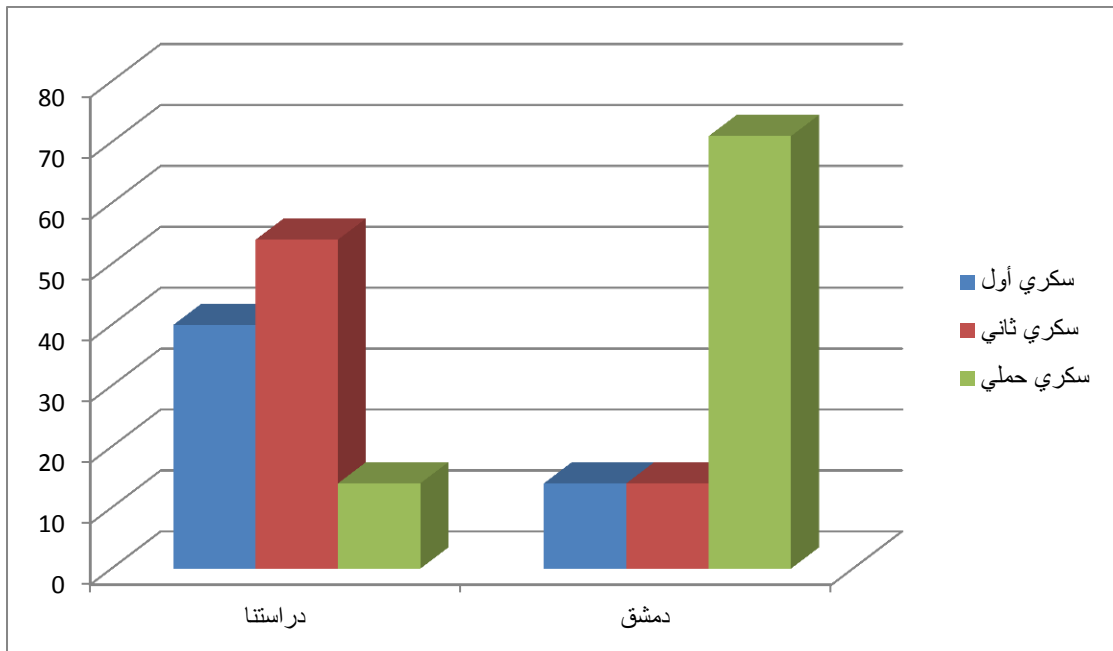
$$P = 0,15 \text{ الداء السكري النمط الثاني}$$

$$P = 0,15 \text{ الداء السكري الحملي}$$

نلاحظ أن توزع الاعتلال الضخامي حسب أنماط الداء السكري عشوائي بدون رجحان لصالح أي من هذه الأنماط.

جدول رقم ( 16 ) توزيع الاعتلال الضخامي حسب نمط الداء السكري

الاعتلال الضخامي	سكري نمط أول	سكري نمط ثان	سكري حملي
دراستنا	سكري نمط أول ( 40% ) 10/4	سكري نمط ثان ( 54,5% ) 22/12	سكري حملي 14/3 ( 21,4% )
دمشق	14,2%	14,2%	71,1%
P value (دراستنا)	0,45	0,15	0,15



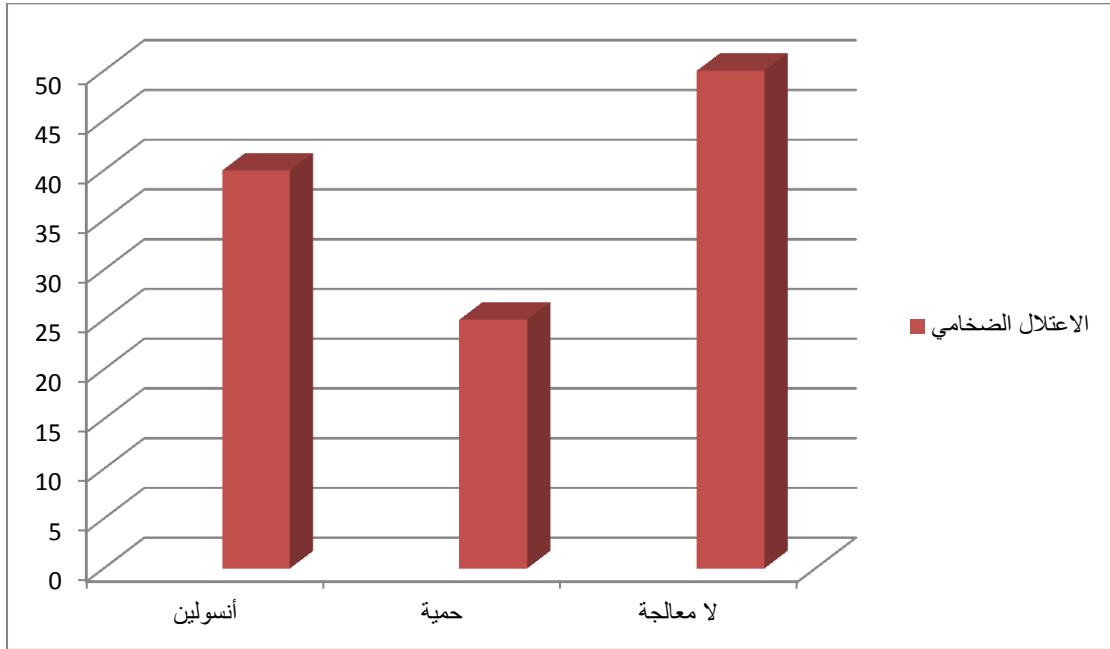
مخطط رقم ( 10 ) توزيع الاعتلال الضخامي حسب نمط الداء السكري

• توزيع الاعتلال الضخامي حسب نمط المعالجة:

لم يلاحظ من خلال الدراسات العالمية وجود علاقة تربط بين الاعتلال الضخامي عند الوليد وطريقة العلاج المتبعة خلال الحمل وهذا ما لاحظناه بدراستنا حسب قيمة P والملاحظة الهامة هنا أن اعطاء الحامل السكرية الأنسولين لا يقي الوليد من اعتلال العضلة القلبية الضخامي لأن المهم هو الضبط الجيد للسكري خلال الحمل بأي طريقة كانت.

جدول رقم ( 17 ) توزيع الاعتلال الضخامي حسب نمط المعالجة

المشكلة القلبية	أنسولين	حمية	لا معالجة
الاعتلال الضخامي	30/12 (%40)	8/2 (%25)	8/5 (%62,5)
P value	0,45	0,3	0,15



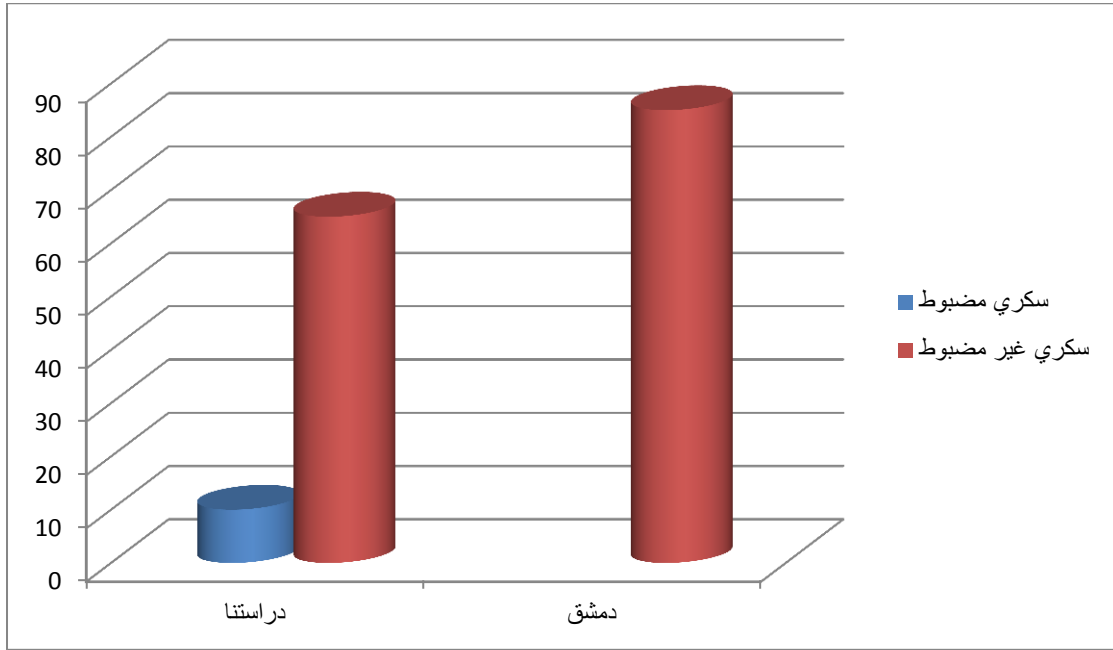
مخطط رقم ( 11 ) توزيع الاعتلال الضخامي حسب نمط المعالجة

• توزيع الاعتلال الضخامي حسب الضبط السكري:

لاحظنا أن القسم الأعظم من الولدان مع اعتلال ضخامي كانوا لأمهات بسكري غير مضبوط خلال الحمل ولييان العلاقة الرابطة بين السكري غير المضبوط خلال الحمل وتطور اعتلال العضلة القلبية الضخامي لدى الوليد نجد قيمة P تساوي 0,03 وهي أقل من 0,05 الأمر الذي يؤكد دور السكري غير المضبوط خلال الحمل في تطور اعتلال العضلة القلبية الضخامي لدى الوليد.

جدول رقم (18) توزيع الاعتلال الضخامي حسب الضبط السكري

سكري غير مضبوط	سكري مضبوط	الاعتلال الضخامي
26/17 (65,38%)	20/2 (10%)	دراستنا
85,5%		دمشق



مخطط رقم ( 12 ) توزيع الاعتلال الضخامي حسب الضبط السكري

**ملاحظة: ملاحظة:** تم تحديد زيادة الجريان عبر مخرج البطين الأيسر في بعض الحالات دون أن يكون هناك انسداد واضح في المخرج ذو أهمية بحيث يحتاج لمتابعة لاحقة.

• نسبة أمراض القلب الخلقية لمجمل عينة الدراسة:

كما ذكرنا سابقاً تلاحظ هذه الشذوذات بنسبة 3-4 أضعاف زيادة عن ما يشاهد لدى عموم الولدان، وفي بعض الدراسات تبين أنها تلاحظ بنسبة  $8,5\%$  من ولدان الأمهات السكريات.

في دراستنا لاحظنا 17 وليداً مع مرض قلبي خلقي مع العلم أنه تم استثناء بعض الحالات مثل:

وليد خديج مع قناة شريانية سالكة، القناة الشريانية السالكة خلال 15 ساعة من الولادة، حيث أنه في الحالات السابقة يمكن ملاحظة القناة الشريانية الوظيفية بشكل طبيعي. بذلك تكون نسبة الإصابة بالمرض القلبي الخلقي لدى وليد الأم السكرية بدراستنا 46/17 (36,9%).

في دمشق كانت النسبة 60/22 (36,6%).

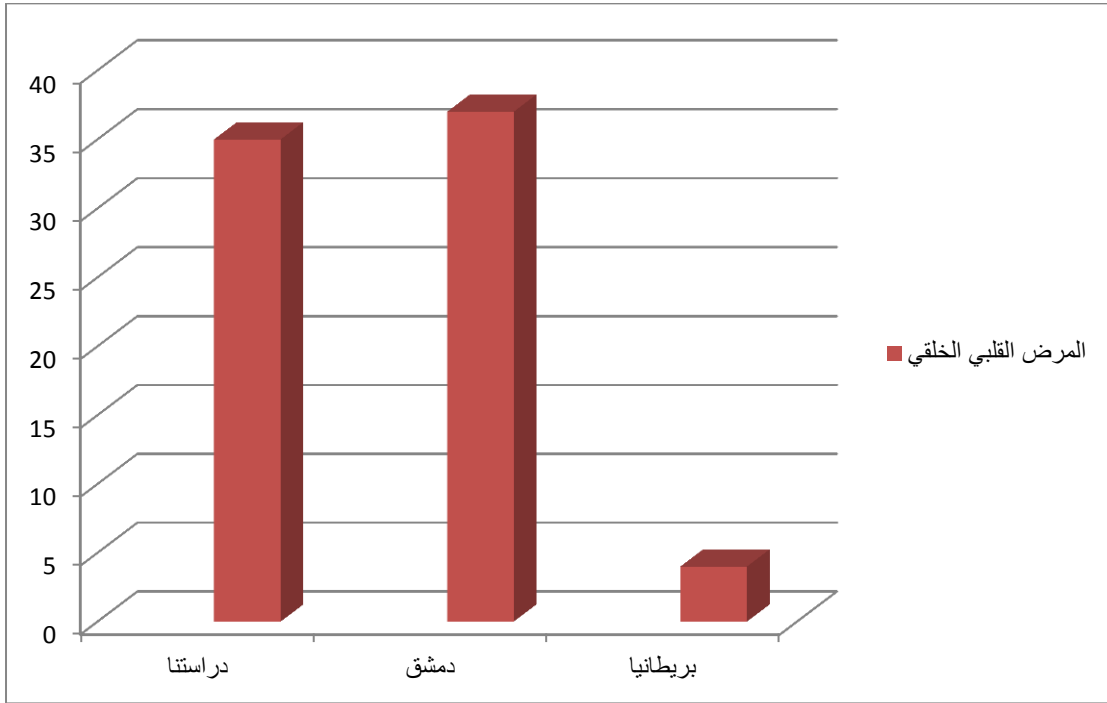
أما الدراسة التي أجريت في بريطانيا فكانت النسبة 609/22 (3,6%) والحقيقة أن سبب انخفاض النسبة بالمقارنة مع دراستنا ودراسة دمشق ربما يعود لسببين: الأول أن هذه الدراسة أجريت على الأطفال خلال السنة الأولى من العمر أي امتدت لما بعد عمر الوليد وبالتالي يمكن التوقع أن بعض الشذوذات تكون قد تراجعت مثل VSD ASD.

الثاني ربما يكون بسبب الضبط الجيد للداء السكري خلال الحمل في بريطانيا وخاصة في الثلث الأول للحمل حيث أنه كما ذكرنا سابقاً تتناسب الأمراض القلبية الخلقية في الزيادة طرداً مع المستويات العالية لـ  $HGA_{1C}$  في الثلث الأول للحمل، وهذا الضبط الجيد لأرقام السكر قد يكون بسبب توفر المراكز الطبية المختصة والاهتمام الأكبر من قبل الأهل.

جدول رقم ( 19 ) توزيع المرض القلبي الخلقي لمجمل عينة الدراسة

الدراسة	نسبة المرض القلبي الخلقي لمجمل عينة الدراسة
دراستنا	46/17 (36,9%)
دمشق	60/22 (36,6%)
بريطانيا	609/22 (3,6%)

على اعتبار أن نسبة شيوع أمراض القلب الخلقية بين الولدان الأحياء بشكل عام هي 0,8% وبالمقارنة مع توزيع المرض القلبي الخلقي بين ولدان الأمهات السكريات نجد أن P تساوي 0,005 الأمر الذي يدل على الترابط القوي بين وجود الداء السكري لدى الحامل وإصابة الوليد بالمرض القلبي الخلقي.



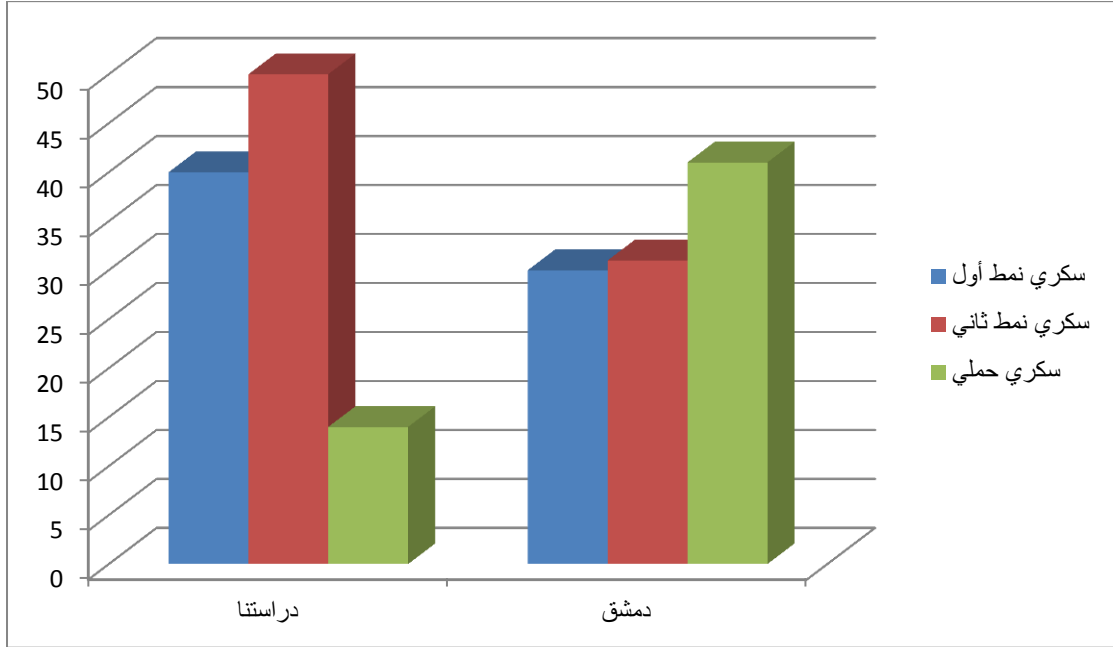
مخطط رقم ( 13 ) توزيع المرض القلبي الخلقي لمجمل عينة الدراسة

• توزيع المرض القلبي الخلقي حسب نمط الداء السكري الأمومي:

جدول رقم ( 20 ) توزيع المرض القلبي الخلقي حسب نمط الداء السكري

الدراسة	المرض القلبي الخلقي مع سكري نمط أول	المرض القلبي الخلقي مع سكري نمط ثان	المرض القلبي الخلقي مع سكري حملي
دراستنا	10/4 (%40)	22/11 (%50)	14/2 (%14,2)
P value	0,45	0,15	0,15
دمشق	10/3 (%30)	16/5 (%31,25)	34/14 (%41,1)

نلاحظ من خلال الجدول وحسب قيمة P في دراستنا عدم وجود علاقة رابطة بين الداء السكري من أي نمط كان خلال الحمل واصابة الوليد بالمرض القلبي الخلقي فتوزع هذا الشذوذ بين ولدان الأمهات السكريات عشوائياً بمعزل عن نمط الداء السكري لدى الأم. يجب الانتباه أن بعض حالات السكري الحملي قد يكون داء سكري من النمط الثاني لم يتم الالتفات له سابقاً.



مخطط رقم ( 14 ) توزيع المرض القلبي الخلقي حسب نمط الداء السكري

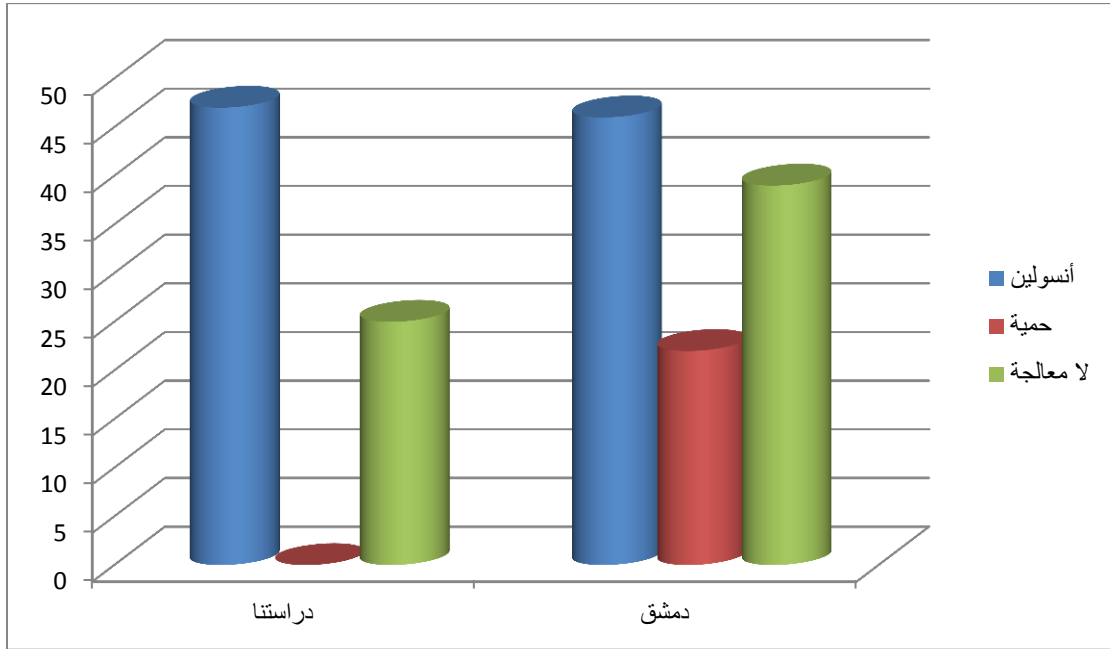


• توزيع المرض القلبي الخلقي حسب نمط المعالجة:

جدول رقم ( 21 ) توزيع المرض القلبي الخلقي حسب نمط المعالجة

لا معالجة	حمية	أنسولين	الدراسة
8/2 (25%)	-----	30/15 (50%)	دراستنا
0,3		0,1	P value
18/7 (38,9%)	18/4 (22,2%)	24/11 (45,8%)	دمشق

من الجدول السابق نجد أن توارد المرض القلبي الخلقي لدى وليد الأم السكرية لا علاقة له باستعمال الأنسولين للمعالجة خلال الحمل على اعتبار أن قيمة  $P < 0,05$  وكذلك عدم المعالجة خلال الحمل لا تزيد من توارد مرض القلب الخلقي لدى الوليد لأن المهم هو الضبط الجيد للسكري خلال الحمل بغض النظر عن أسلوب التدبير المتبع.



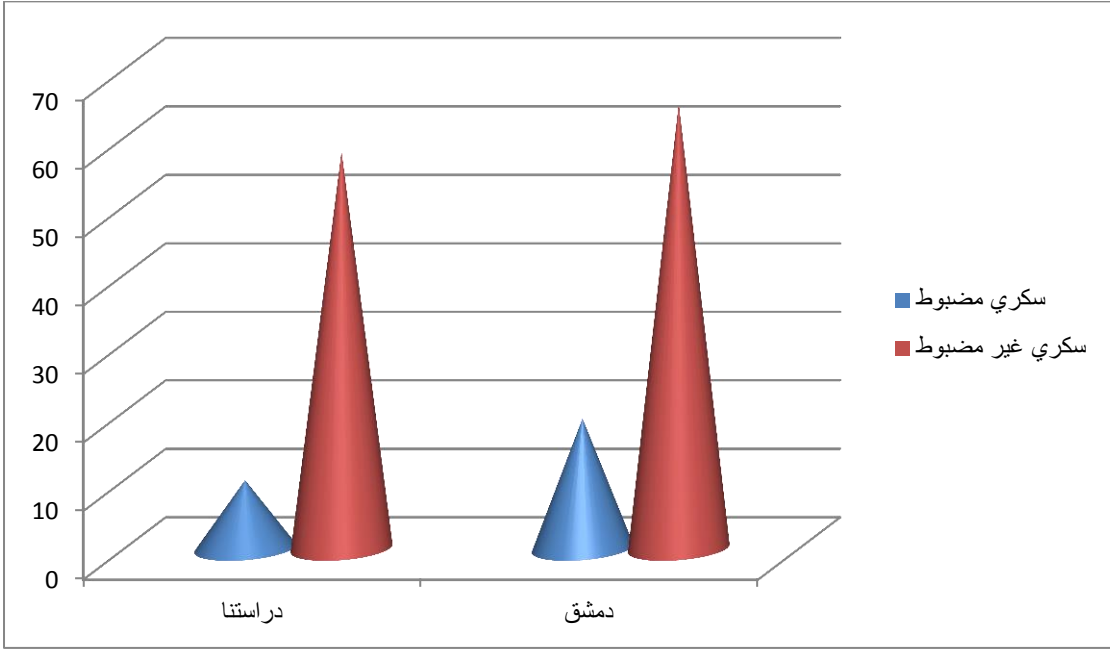
مخطط رقم ( 15 ) توزيع المرض القلبي الخلقي حسب نمط المعالجة

• توزيع المرض القلبي الخلقي حسب الضبط السكري:

لا بد من التأكيد على أهمية الضبط الجيد للداء السكري أثناء الحمل وخاصة بالثلث الأول للحمل لتفادي إصابة الوليد بالمرض القلبي الخلقي ولمعرفة أهمية هذا الضبط نجد بحساب قيمة P المرتبطة بالداء السكري غير المضبوط لدى الحامل وتأثيره بوجود المرض القلبي الخلقي لدى الوليد أنها تساوي 0,045 وهي >0,05 وبهذا يكون عدم الضبط الجيد للداء السكري خلال الحمل ذو دور بإصابة الوليد بالمرض القلبي الخلقي.

جدول رقم ( 22 ) توزيع المرض القلبي الخلقي حسب الضبط السكري

الدراسة	سكري مضبوط	سكري غير مضبوط
دراستنا	20/2 (10%)	26/15 (57,7%)
دمشق	37/7 (19%)	23/15 (65,2%)



مخطط رقم ( 16 ) توزيع المرض القلبي الخلقي حسب الضبط السكري

• توزع كل مرض قلبي خلقي معين لمجمل عينة الدراسة:

لاحظنا في دراستنا أن الفتحة بين الأذنين شكلت النسبة الأكبر للمرض القلبي الخلقي، في حين أن الدراسة التي أجريت في دمشق كانت السيطرة لبقاء القناة الشريانية. أما الدراسة التي أجريت في بريطانيا فالنسبة الأكبر للمرض القلبي الخلقي كانت للفتحة بين البطينين.

**ملاحظة:** تم تحديد 12 حالة وولد أم سكرية مع فتحة بين الأذنين وكانت حالتان مع قطر <5 ملم والبقية بقطر >5 ملم ويمكن لبعض الحالات بقطر >5 ملم أن تتراجع بالمتابعة اللاحقة.

جدول رقم ( 23 ) توزع المرض القلبي الخلقي المعين لمجمل عينة الدراسة

المرض القلبي الخلقي	دراستنا	دمشق	بريطانيا
الفتحة بين البطينين	(%17,4) 46/8	(%5)60/3	(%0,9)609/6
الفتحة بين الأذنين	(%26) 46/12	(%5)60/3	(%0,16)609/1
بقاء القناة الشريانية	(%21,7)46/10	(%16,6)60/10	-----
تبادل منشأ الأوعية	(%2,2)46/1	(%1,6)60/1	(%0,5)609/3
رباعي فالوت	-----	(%1,6)60/1	(%0,32)609/2
الجدع الشرياني	-----	-----	-----
البطين الوحيد	(%2,2)46/1	-----	-----
بطين أيسر ناقص التصنع	(%2,2)46/1	-----	-----
بقاء الدوران الجنيني	(%2,2)46/1	(%5)60/3	-----
خلل الحاجز الأذيني البطيني	-----	-----	(%0,16)609/1
البطين الأيمن ثنائي المخرج	(%2,2)46/1	-----	(%0,16)609/1
رتق التاجي	-----	-----	-----
رتق مثلث الشرف	-----	-----	-----
رتق الرئوي	-----	-----	(%0,32)609/2
رتق الأبهر	-----	-----	-----
التضييق الأبهر	-----	-----	-----
التضييق الرئوي	(%8,7)46/4	-----	(%0,5)609/3
تضييق برزخ الأبهر	-----	-----	(%0,5)609/3

• توزع كل مرض قلبي خلقي لمجمل الإصابة القلبية:

جدول رقم ( 24 ) توزع كل مرض قلبي خلقي لمجمل الإصابة القلبية

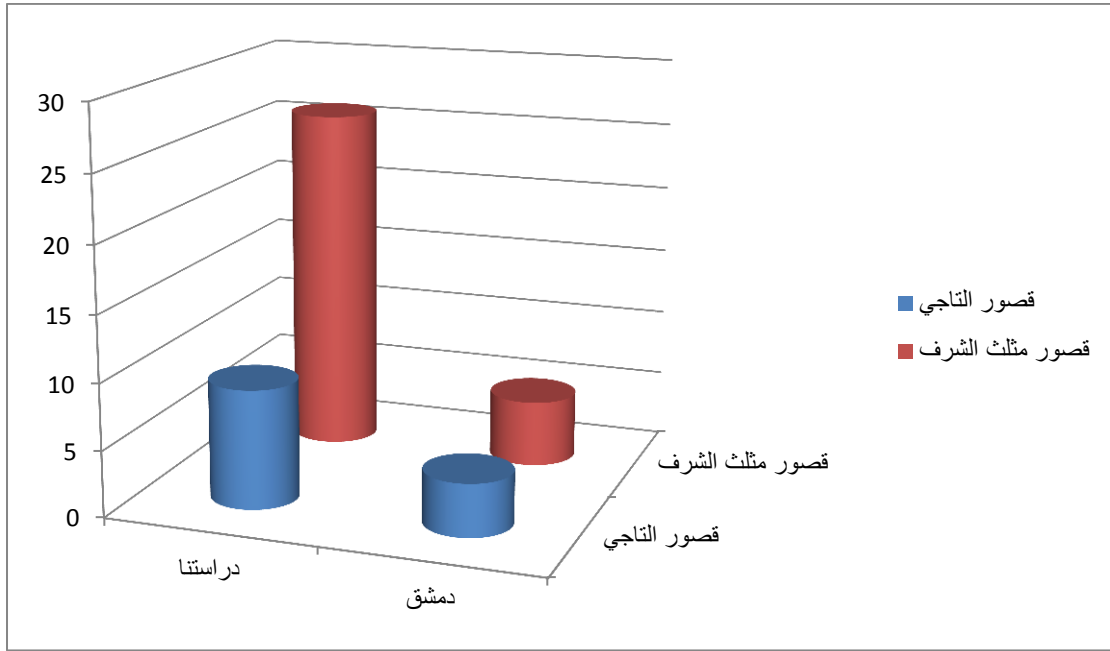
المرض القلبي الخلقي	دراستنا	دمشق	بريطانيا
الفتحة بين البطينين	( 47%) 17/8	(%13,6)22/3	(%27,2)22/6
الفتحة بين الأذنين	( 70%) 17/12	(%13,6)22/3	(%4,5)22/1
بقاء القناة الشريانية	(%58,8)17/10	(%45,4)22/10	-----
تبادل منشأ الأوعية	(%5,8)17/1	(%4,5)22/1	(%13,6)22/3
رباعي فالوت	-----	(%4,5)22/1	(%9)22/2
الجدع الشرياني	-----	-----	-----
البطين الوحيد	(%5,8)17/1	-----	-----
بطين أيسر ناقص التصنع	(%5,8)17/1	-----	-----
بقاء الدوران الجنيني	(%5,8)17/1	(%13,6)22/3	-----
خلل الحاجز الأذيني البطيني	-----	-----	(%4,5)22/1
البطين الأيمن ثنائي المخرج	(%5,8)17/1	-----	(%4,5)22/1
رتق التاجي	-----	-----	-----
رتق مثلث الشرف	-----	-----	-----
رتق الرئوي	-----	-----	(%9)22/2
رتق الأبهر	-----	-----	-----
التضييق الأبهر	-----	-----	-----
التضييق الرئوي	(%25)16/4	-----	(%13,6)22/3
تضييق برزخ الأبهر	-----	-----	(%13,6)22/3

• توزع القصورات الصمامية الأذينية البطينية لمجمل عينة الدراسة:

في دراستنا لاحظنا أن هناك 12 وليداً مع قصور عابر في الصمام مثلث الشرف و4 ولدان مع قصور في الصمام التاجي ووليدتين مع زيادة جريان الدم عبر لمعة الأبهر، بالمقابل في دمشق كان هناك 3 ولدان مع قصور مثلث الشرف ووليدان مع قصور التاجي.

جدول رقم ( 25 )توزع القصورات الصمامية الأذينية البطينية لمجمل عينة الدراسة

الدراسة	قصور الصمام التاجي	قصور مثلث الشرف
دراستنا	46/4 (8,7%)	46/12 (26%)
دمشق	60/2 (3,3%)	60/3 (5%)



مخطط رقم ( 17 ) توزع القصورات الصمامية الأذينية البطينية لمجمل عينة الدراسة

• العيوب الخلقية الكبرى:

وجدنا في دراستنا ثلاثة ولدان مع عيوب خلقية كبرى هي:

- رتق شرح مع تراكب الأبهري على الحاجز بين البطينين
- قيلة سحائية قفوية مع بطين أيسر وحيد
- استسقاء كلوي

بذلك تكون نسبة العيوب الخلقية الكبرى بدراستنا 3/46(5,6%) وهذا يتوافق مع الإحصائيات العالمية 6-9% .

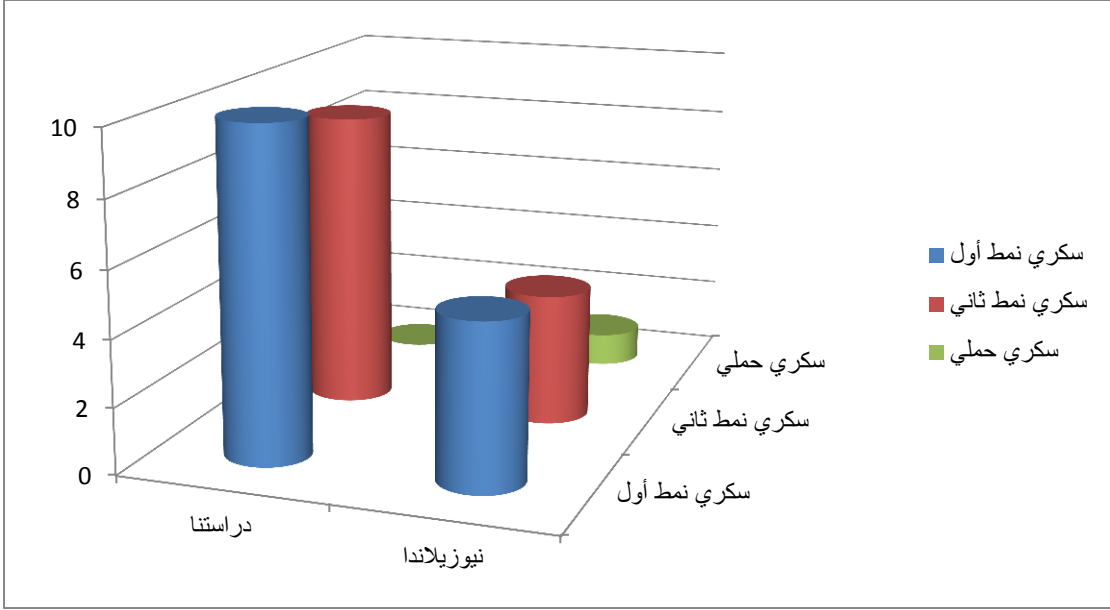
الملاحظ أن الولدان الثلاثة كان لديهم عرطلة ولادية وأمهااتهم كن بداء سكري غير مضبوط بدرجة عالية منذ بداية الحمل مع حالتي سكري نمط ثان 2/22(9%) وحالة سكري نمط أول

10/1(10%) وعدم وجود هذه العيوب مع السكري الحمل الذي يتطور بعد فترة تشكل الأعضاء.

بدراسة أجريت في نيوزيلاندا تبين أن نسبة العيوب الخلقية الكبرى مع السكري من النمط الأول هي 4,6% ومع السكري ومن النمط الثاني 4,4% ومع السكري الحمل 1,4%.

جدول رقم ( 26 ) توزع العيوب الخلقية الكبرى حسب النمط السكري

الدراسة	سكري نمط أول	سكري نمط ثاني	سكري حملي
دراستنا	10/1(10%)	22/2(9%)	-----
نيوزيلاندا	4,6%	4,4%	1,4%



مخطط رقم ( 18 ) توزع العيوب الخلقية الكبرى حسب النمط السكري

#### نتائج الدراسة:

- ❖ النسبة الأكبر للداء السكري بدراستنا كانت للسكري من النمط الثاني 47,8% في حين أنه عالمياً يكون الداء السكري الحملي هو الأشيع حيث يشكل ما يقارب 90% من الحمل السكري وفي دراستنا شكل السكري الحملي نسبة 30,4%.
- ❖ تقارب نسبة حدوث العرطة الولادية لدى ولدان الأمهات السكريات بين دراستنا 36,9% والدراسات العالمية 15-45%.
- ❖ تقارب نسبة حدوث اعتلال العضلة القلبية الضخامي لدى الولدان بين دراستنا 41,3% والدراسات العالمية 30%.
- ❖ النسبة المرتفعة للإصابة بأمراض القلب الخلقية حيث شوهدت بنسبة 36,9% بين الولدان بدراستنا، وهذا يتوافق مع ما هو مذكور عالمياً حيث تلاحظ بنسبة <8,5% من ولدان الأمهات السكريات.



- ❖ العلاقة القوية الرابطة بين وجود الداء السكري لدى الأم وإصابة وليدها باعتلال العضلة القلبية الضخامي وأنه ليس مجرد صدفة.
- ❖ العلاقة القوية الرابطة بين وجود الداء السكري لدى الأم وإصابة وليدها بالمرض القلبي الخلقي وأنه ليس مجرد صدفة.
- ❖ توزع اعتلال العضلة القلبية الضخامي والمرض القلبي الخلقي بين ولدان الأمهات السكريات عشوائي حسب نمط الداء السكري الوالدي.
- ❖ توزع اعتلال العضلة القلبية الضخامي بين ولدان الأمهات السكريات حسب الجنس عشوائي دون الرجحان للذكور أو الإناث .
- ❖ لا دور واضح لأسلوب العلاج المتبع للحامل السكرية في وقاية الجنين من الإصابة باعتلال العضلة القلبية الضخامي أو المرض القلبي الخلقي لأن المهم هو الضبط المحكم للداء السكري خلال الحمل بأي طريقة كانت.
- ❖ التأثير الكبير للداء السكري غير المضبوط خلال الحمل في إصابة الوليد باعتلال العضلة القلبية الضخامي أو المرض القلبي الخلقي.
- ❖ لوحظ أن الولدان مع العرطلة ازدادت لديهم بعض الاختلافات مقارنة بالولدان دون عرطلة مثل: اعتلال العضلة القلبية الضخامي الذي شوهد بنسبة 64,7% بين الولدان مع العرطلة وبنسبة 27,6% بين الولدان دون عرطلة، كذلك الشذوذات الخلقية الكبرى ترافقت جميعها مع العرطلة، كذلك شوهد أن نسبة كبيرة من الولدان مع العرطلة تم الاستشفاء لديهم باستطباب نقص سكر الدم أو التأذي حول الولادة.
- ❖ وجود المرض القلبي الخلقي عند الولدان الثلاثة الذين تم تحديد الشذوذات الخلقية الكبرى لديهم.
- ❖ النسبة المتقاربة لحدوث العيوب الخلقية الكبرى لدى الولدان بدراستنا 6,5% مقارنة بالدراسات العالمية 6-9% مع ملاحظة أن أمهات الولدان الثلاثة كن بداء سكري غير حملي وغير مضبوط بدرجة عالية

منذ بداية الحمل حيث أن أرقام السكر لديهم في غالبية الأوقات <200مغ/دل، وكذلك الولدان الثلاثة كان لديهم عرطلة شديدة <4000غ.

#### التوصيات:

- ❖ ضرورة معايرة سكر الدم ونسبة الخضاب الغلوكوزي لدى كل فتاة مقبلة على الزواج وكذلك خصوصا" في المراحل الباكرة للحمل أي مرحلة تكون المضغة وتشكل الأعضاء من أجل التداخل السريع للحفاظ على مستوى سكر دم صيامي لا يتجاوز 100 مغ/دل أو سكر الدم بأي وقت خلال اليوم لا يتجاوز 130 مغ/دل وكذلك مستوى HGA<sub>1C</sub> >8% على امتداد فترة الحمل وخاصة بالثلث الأول لمنع حدوث الشذوذات الخلقية الكبرى وأمراض القلب الخلقية المثبت وقوعها بالداء السكري غير المضبوط بالثلث الأول للحمل واعتلال العضلة القلبية الضخامي على امتداد فترة الحمل خاصة بعد الثلث الأول للحمل.
- ❖ لمنع حدوث العرطلة الجنينية لا بد من الحفاظ على مستويات طبيعية لتراكيز الشحوم الثلاثية والحموض الدسمة الحرة بدم الأم.
- ❖ من المهم جداً ضبط البدانة لدى الأم وعدم كسب وزن شديد خلال الحمل لأن البدانة الوالدية تعتبر العامل الأكثر أهمية بتطور العرطلة الجنينية.
- ❖ أهمية تقصي الداء السكري الحلمي بين الأسبوعين 24 - 28 من الحمل بالاعتماد خاصة على عوامل الخطورة السابق ذكرها.
- ❖ أهمية الفحص المتكرر للجنين بالأمواج فوق الصوتية لتحديد التشوهات الخلقية وكذلك العرطلة الجنينية لتقرير التداخل بعملية قيصرية أثناء الولادة لتلافي الأذية حول الولادة وعقابيلها.
- ❖ أثناء الولادة يفضل تحقيق مستوى سكر دموي لدى الأم بين 80 - 120 مغ/دل مع مراقبة نظم القلب الجنيني بشكل متواصل لتحديد التألم الجنيني

- والتدخل الإسعافي بعملية قيصرية انتخابية بحال حدوثه ولا بد في جميع الأحوال من وجود طبيب أطفال أثناء الولادة.
- ❖ بعد الولادة يفضل قبول جميع ولدان الأمهات السكريات على الأقل للمراقبة لفترة 24 ساعة.
- ❖ ضرورة إجراء إيكو قلبي لكل طفل ولید أم سكرية لتحديد وجود أو عدم وجود المشاكل القلبية المختلفة ومقارنتها ووضع الأهل بكل التفاصيل.
- ❖ ضرورة إعادة إجراء الإيكو القلبي في مراحل لاحقة بحال وجود مشكلة قلبية وهذا بالتأكد يعود لتقدير طبيب الأطفال المختص بالأمراض القلبية.

## References:

Fundamentals of Pediatric cardiology 1st edition 2006.

1-

2 -Oski's pediatric, 4 edition 2006.

3 - Nelson textbook of pediatrics 18<sup>th</sup> edition.

4- Pediatric cardiology for practitioners myung k.park  
5<sup>th</sup> edition 2008.

5- Rudolph's pediatrics 2003.

6- Moss and Adams:(Heart disease in infants,  
children, and adolescents) 2008.

7- NMS(obstetrics and Gynecology) sixth edition 2008.

8- Journal of the royal society of medicine 2001.

9- CFP.MFC PubMed central.

10- Heart on line( maternal diabetes and the fetal  
heart) 2006.

11- Essentials of pediatrics 2006.

12- Neonatology 2004:

Miller 1981<sup>(1)</sup>, Gardiner and Colleagues<sup>(2)</sup>, Yinnen  
1984<sup>(3)</sup>, Rossen and Tsang<sup>(4)</sup>, Tsang 1979<sup>(5)</sup>, Tsang  
and Korks<sup>(6)</sup>, Frantz and Epstein 1979<sup>(7)</sup>, Smith 1975<sup>(8)</sup>,  
Csaba 1978<sup>(9)</sup>.

## دراسة فيزيوكيميائية وجراثومية على الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل

باسم بطاح\*\* أنس رجب\*

### الملخص

تم استخلاص الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل من ثمار القرنفل الجافة بطريقة الجرف ببخار الماء، وتم تحديد نسبته المئوية والتي كانت تساوي 8.3 % من وزن الثمار الجافة.

تم دراسة الثوابت الفيزيوكيميائية للزيت العطري الطيار لثمار نبات القرنفل المستخلص وهي قرينة الانكسار، الكثافة، رقم الحموضة، الحموض الدسمة الحرة، رقم التصبن، الرقم اليودي، رقم البيروكسيد.

تم دراسة و تقييم الفعالية المضادة للجراثيم للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل ضد سلالات جرثومية معزولة سريريا متعددة المقاومة على أكثر من صاد حيوي (الكليسيَّة الرئويَّة *Klebsiella pneumoniae* ، الزائفة الزنجارية *Pseudomonsa aeruginosa*، العَدِيَّة الرئويَّة *streptococcus pneumoniae*). حيث تم تقييم التأثير المضاد الجرثومي لزيت ثمار القرنفل على وسط صلب وعلى وسط سائل. أظهرت السلالات الجرثومية المدروسة حساسية جيدة على الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل بتراكيز تتراوح ما بين 25% و 100% في وسط صلب. كما تم تقييم الفعالية المضادة للجراثيم للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل عن طريق تحديد التركيز المثبط الأدنى (MIC) minimum inhibitory concentration ضد السلالات الجرثومية

(الكليسيَّة الرئويَّة *Klebsiella pneumoniae* والرَّائفة الرُّنْجاريَّة *Pseudomonas aeruginosa* والعقدِيَّة الرئويَّة *Streptococcus pneumoniae*) وكانت ( 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ، 25  $\mu\text{g/ml}$ ، 6.25  $\mu\text{g/ml}$ ) على التوالي. وقد أثبتت النتائج فعالية عالية للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل ضد سلالات جرثومية مقاومة على الأدوية معزولة سريريا. كما أن هناك حاجة لإجراء المزيد من الدراسات لتقييم فعاليته على مكروبات أخرى وتقييم السمية الخلوية و الجرعة الفعالة داخل الجسم الحي *In vivo*.

**الكلمات المفتاحية:** ثمار القرنفل، الزيت العطري الطيار، دراسة فيزيوكيميائية، الفعالية المضادة للجراثيم، سلالات جرثومية مقاومة.

\* أستاذ مساعد في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية، كلية الصيدلة، الجامعة السورية الخاصة  
[anasrajab@gmail.com](mailto:anasrajab@gmail.com)

\*\* مدرس في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة، كلية الصيدلة، الجامعة السورية الخاصة  
[basem.battah.sc@hotmail.com](mailto:basem.battah.sc@hotmail.com)

# Physicochemical and bacteriological study on essential oil of the clove fruits

Basem Battah , Anas rajab

## Abstract

The essential oil of the clove fruits was extracted by distilled water, and the percentage was determined, which was equal to 8.3% of the weight of the dry fruits. The following physicochemical properties of the essential oil of the clove fruits were studied: refractive index, density, acidity value, free fatty acids, saponification value, iodo number and peroxide number.

The antibacterial activity of clove fruits essential oil was evaluated and studied against multi drug resistance bacterial strains (MDR) clinically isolated (*Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonsa aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*). The antimicrobial activity was evaluated on solid and liquid medium. The bacterial strains showed a good sensitivity on clove fruit essential oil with concentration between (25-100)% on solid medium. Also, the antibacterial activity was determined by calculating the minimal inhibitory concentration of the clove fruit essential oil against MDR clinically isolated strains (*Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonsa aeruginosa*, *streptococcus pneumoniae*) and were (6.25 µl/ml ، 25µ/ml ،6.25µ/ml) respectively. The obtained results demonstrated a significant effect of clove fruit essential oil against MDR clinically isolated bacteria. More studies are needed to evaluate the activity of clove fruit essential oil against other microorganisms, cytotoxic effect and the *in vivo* effective dose.

**Keywords:** clove fruits, essential oil, physicochemical, anti-bacterial activity, resistant bacerial strains.

## 1. المقدمة:

القرنفل من الفصيلة الآسية *Myrtaceae* ، اسمه العلمي *Eugenia caryophyllata* ويسمى بالإنكليزية *clove* ، واسمه اللاتيني *Syzygium aromaticum* ، الجزء المستعمل الثمار والتي يطلق عليها بالتسمية الشائعة بأكباش القرنفل [1-3] ، ويعرض الشكل رقم 1 شكل ثمار القرنفل الجافة.



الشكل رقم (1): ثمار القرنفل الجافة

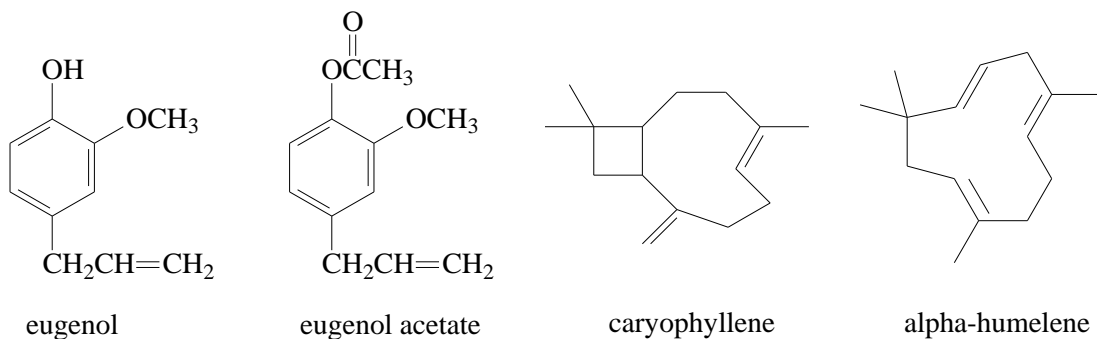
نبات القرنفل شجرة دائمة الخضرة ، لها شكل مخروطي، مزهرة، ذات زهر رباعي الأجزاء، ولها رائحة عطرية قوية، يبلغ متوسط ارتفاع شجرة القرنفل من ثمانية إلى إثني عشر متراً ، لون ثمارها أحمر ويتحول إلى البني بعد جفافها. تستخدم ثمارها المجففة كمنكهات في الكثير من الأطعمة، وهي واحدة من أقدم وأشهر التوابل المعروفة كبهارات، بالإضافة إلى تأثيراتها الطبية الكثيرة والمفيدة [4,5,6]. حيث وصف القرنفل بأنه خافض للحرارة، مطهر، معقم للمعدة، يشفي من القروح وآلام الرأس، يحمي من الأوبئة، يساعد على الهضم، يسكن آلام الأسنان، يخفف الالتهابات التحسسية، ينبه القلب والمعدة [1;3;6,9,10,12-14]. وقد تبين حديثاً أن مغلي القرنفل مع الشاي الأحمر يساعد على الشفاء من سرطان الرئة والربو وحساسية الصدر والسعال المزمن ، كما ويساعد بالإقلاع عن التدخين [6] .

هناك عدة طرائق عملية من أجل استخلاص زيت ثمار القرنفل، ولعل أهمها: الجرف ببخار الماء *percolation with water vapor* ، والاستخلاص بالمُحلات العضوية عند درجة غليان المُحل *Extraction by Organic Solvents* باستخدام جهاز سوكسيليه *Soxhlet* ، والاستخلاص بطريقة النقع بالمُحلات العضوية عند درجة حرارة الغرفة [5;6;7,9;10,15].



يتوقف تركيب الزيت العطري لثمار القرنفل على العامل الوراثي للنبات، كما يتأثر بعدة عوامل بيئية وفيزيولوجية مثل: عمر النسيج (النضج) والمناخ والتربة وظروف التخزين وكذلك طريقة الاستخلاص؛ ويكون الفارق في تركيب الزيوت العطرية كميّاً أكثر منه نوعياً [8].

يحتوي الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل على العديد من المكونات الكيميائية أهمها: الأوجينول eugenol والكاروفيلين caryophyllene وأوجينول أسيتات eugenol acetate وألفا هيوميلين  $\alpha$ -humelene (كاري أوفيلين  $\alpha$ - caryophyllene) [11,2]. والشكل رقم 2 يبين الصيغ الكيميائية المنشورة للمكونات الرئيسية للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل.



الشكل رقم (2): الصيغ الكيميائية المنشورة للمكونات الرئيسية للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل.

تبلغ نسبة الأوجينول في الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل ما بين 84-80 % ، وللأوجينول خواصاً معقمة، ويستخدم بشكل شائع في العيادات السنية وذلك لخواصه المضادة للبكتيريا المسببة لأمراض الفم وتسوس الأسنان، حيث يستخدمه أطباء الأسنان لتعقيم الفجوات والجذور السنية أثناء علاجها [7,11].

الأوجينول هو المكون الرئيسي للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل، ويسمى حسب التسمية الدولية 4-أليل 2-ميتوكسي فينول، وهو مركب ذو رائحة مميزة، صيغته الجزيئية  $C_{10}H_{12}O_2$  وكتلته المولية 164,201462 غ/مول، درجة غليانه 253° م

وكثافته 1,06 كغ/ل، وهو قابل للذوبان في الإيثانول وثنائي كلورو ميثان، وقليل الذوبان في الماء والكلوروفورم [11,16].

تعد معالجة الإنتانات الجرثومية متعددة المقاومة على المضادات الحيوية من التحديات الصعبة التي تواجه العاملين في المجال الصحي وتظهر أهمية هذه المشكلة بشكل خاص في المشافي، حيث يشكل مرضى المشافي المصابين بإنتانات جرثومية حوالي 15% من مرضى المشافي، هؤلاء المرضى هم أكثر عرضة للإصابة بإنتانات مقاومة على الأدوية، حيث يكون استعمال المضادات الحيوية متكرراً، ومن الممكن أن يكون المرضى مثبتين مناعياً [17]، حيث يؤدي فشل معالجة الإنتانات الجرثومية إلى زيادة معدل الوفيات والإمراضية. هنالك العديد من الأنواع الجرثومية التي من الممكن أن تكون سببا لحالات المقاومة منها الكليسيَّة الرئويَّة *Klebsiella pneumoniae* والرئيفة الزنجارية *Pseudomona aeruginosa* من سلبيات الغرام والمكورات العفديَّة الرئويَّة *streptococcus pneumoniae* من إيجابيات الغرام [18]. تعد جراثيم الكليسيَّة الرئويَّة *Klebsiella pneumoniae* من الأسباب الرئيسية لإنتانات المشافي المكتسبة [19]، و تشكل جراثيم الكليسيَّة الرئويَّة *Klebsiella pneumoniae* متعددة المقاومة تهديداً رئيسياً بشكل خاص عند كبار السن والمثبتين مناعياً [20،21]. والأكثر من ذلك تعد جراثيم المكورات العفديَّة *Streptococcus pneumoniae* السبب الرئيسي لذات الرئة المكتسبة بالمشافي [22]، كما يمكن لجراثيم الرئيفة الزنجارية *Pseudomona aeruginosa* والتي هي من سلبيات الغرام أن تسبب إنتانات للمجاري التنفسية والمجاري البولية والحروق والجروح والتي من الممكن أن تكون إنتانات معدنة وصعبة المعالجة [23].

طورت هذه الجراثيم العديد من آليات المقاومة ضد المضادات الحيوية والتي جعلت من علاجات أمراض الإنتانات الجرثومية أكثر تعقيدا مما دعا إلى الحاجة الملحة لإيجاد علاجات بديلة لمواجهة هذه المشكلة وزيادة فعالية المضادات الحيوية المستخدمة لضبط أفضل للإنتانات الجرثومية [24،25].

الزيوت العطرية الأساسية هي عبارة عن زيوت طيارة غير منحلة بالماء ومنحلة بالمحلات العضوية مثل الإيثانول والكحول. تحتوي الزيوت العطرية الأساسية على العديد من المكونات التي من الممكن أن لها تأثير مضاد جرثومي عبر آليات غير نوعية مثل التداخل مع الغشاء الدهني lipid membrane للخلية الجرثومية مؤدياً إلى موت الخلية واستهداف مضخات قذف الدواء efflux pump ، مما يجعل هذه الزيوت فعالة تجاه السلالات المقاومة والسلالات المشكلة للبيوفيلم Biofilm المقاوم على المضادات الحيوية [26].

ولأجل ما سبق تم في هذا البحث تقييم الفعالية المضادة للجراثيم لزيت ثمار القرنفل بتركيز مختلفة ضد سلالات جرثومية معزولة سريراً متعددة المقاومة على المضادات الحيوية.

## 2. هدف البحث Aim of the Research :

يهدف البحث إلى:

- استخلاص الزيت العطري الطيار لثمار نبات القرنفل باستخدام طريقة الجرف ببخار الماء، وتحديد نسبته بالنسبة لوزن الثمار، ودراسة ثوابته الفيزيائية والكيميائية.
- دراسة الفعالية المضادة للجراثيم للزيت العطري الطيار أو الزيت الأساسي لثمار القرنفل ضد سلالات جرثومية متعددة المقاومة على المضادات الحيوية معزولة سريراً.

## 3. مواد وطرائق البحث Materials and Methods of Research :

### 1.3. أدوات البحث Equipment :

- مخبر دوّار من إنتاج شركة Normschliff نموذج VV1، من صنع ألمانيا.
- ميزان الكتروني حساس بدقة 0.05mg من إنتاج شركة Sartorius نموذج ED224S ، من صنع ألمانيا.
- جهاز قياس قرينة الانكسار من إنتاج شركة ERWEKA السويسرية.

### 2.3. مواد البحث materials :

كبريتات الصوديوم اللامائية 99.8% من انتاج شركة ميرك الألمانية، يوديد البوتاسيوم 99.7% وهيدروكسيد الصوديوم 99.5% من انتاج شركة lab scane الايرلندية، ايتانول 99.9% وثنائي إيتيل إيتير 99.9% من انتاج شركة ميرك الألمانية.

### 3.3. الاختبارات والتحليل Tests and Analysis :

#### 1.3.3. استخلاص الزيت العطري الطيار من ثمار القرنفل بطريق الجرف ببخار الماء:

تم وزن 100 غ من ثمار القرنفل المطحونة ثم نعتت في الماء المقطر لمدة ساعة وجرفت ببخار الماء حتى نفاذ الزيت من العينة المدروسة. بعد ذلك تم استخلاص الزيت العطري من القطارة المائية باستخدام ثنائي إيتيل إيتير، ثم بخرت القطارة الإيتيرية باستخدام المبخر الدوار تحت ضغط منخفض عند درجة الحرارة 30-40°C للحصول على الزيت العطري الطيار لثمار نبات القرنفل. ثم جفف الزيت الناتج بكبريتات الصوديوم اللامائية sodium sulphate anhydrate . تم حساب نسبة الزيت العطري الطيار بالنسبة إلى وزن الثمار.

#### 2.3.3. تحديد الخصائص الفيزيائية والكيميائية للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل:

تم تحديد الخصائص الفيزيائية والكيميائية للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل المستخلص بطريقة الجرف ببخار الماء، حيث تم حساب وتحديد الخصائص التالية [4,7,14]:

#### 1.2.3.3. قياس قرينة الانكسار Refractive Index :

تم قياس قرينة الانكسار للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل عند درجة الحرارة 20°C وذلك باستخدام جهاز قياس قرينة الانكسار من انتاج شركة ERWEKA ، ثم طبقت علاقة التصحيح التالية من أجل الاختلاف بدرجة الحرارة:

$$n^T = n^{T_1} - (T - T_1) F \quad , \quad T_1 < T$$

$$n^T = n^{T_1} - (T_1 - T) F \quad , \quad T_1 > T$$

حيث: F معامل التصحيح ويساوي 0.00035

$T_1$  درجة الحرارة عند القياس.

T تساوي  $20C^{\circ}$

### 2.2.3.3. الكثافة Density:

تم قياس كثافة الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل بنسب وزن الزيت إلى وزن الماء المقطر وذلك باستخدام دوارق حجمية volume flasks سعة 10 مل عند درجة الحرارة  $20C^{\circ}$  ، ثم طبقت علاقة التصحيح التالية من أجل الاختلاف بدرجة الحرارة:

$$d^T = d^{T_1} - (T - T_1) K \quad , T_1 < T$$

$$d^T = d^{T_1} - (T_1 - T) K \quad , T_1 > T$$

حيث K معامل التصحيح ويساوي 0.00068

$T_1$  درجة الحرارة عند القياس.

T تساوي  $20C^{\circ}$

### 3.2.3.3. رقم الحموضة acid value والحموض الدسمة الحرة free fatty acids:

رقم الحموضة هو عدد مليغرامات هيدروكسيد البوتاسيوم اللازمة لتعديل حموضة غرام واحد من الزيت.

تم حساب الحموضة الحرة للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل بحل 10 غ من الزيت في 50 مل مزيج يحوي حجوماً متساوية من الإيتانول وثنائي إيثيل إيتير. ثم تم معايرة المزيج الناتج بمحلول هيدروكسيد البوتاسيوم في الإيتانول (0.1M) بوجود مشعر الفينول فتالئين الإيتانولي 1% ، ثم حسبت النسبة المئوية للحموضة في الزيت من العلاقة التالية [4,7,14]:

$$\text{رقم الحموضة الحرة} = a M N / 10 P$$

حيث:

a : الحجم المستهلك من محلول هيدروكسيد البوتاسيوم في الإيتانول 0.1M مقدر بالملييلتر ،

N : تركيز محلول هيدروكسيد البوتاسيوم في الإيتانول وتساوي 0.1M ،

P : كتلة الزيت مقدره بالغرام ، M : الوزن الجزيئي للحمض الدسم ويساوي 282 غ/جزء (الوزن الجزيئي لحمض الزيت).

كما تم تعيين الحموض الدسمة الحرة والتي تساوي نصف قيمة رقم الحموضة [4,7,14].

### 4.2.3.3 : رقم التصبن Saponification value

رقم التصبن هو عدد مليغرامات هيدروكسيد البوتاسيوم اللازمة لتصبن غرام واحد من الزيت. ولتحديده تمت إضافة 25 مل من محلول هيدروكسيد البوتاسيوم في الإيتانول 0.5M إلى 2 غ من الزيت، ثم سخن تحت التقطير المرتد لمدة ساعة واحدة. تم معايرة المزيج وهو ساخن بمحلول حمض كلور الماء 0.5M بوجود مشعر الفينول فتالئين الإيتانولي 1%. وقد أجريت تجربة شاهدة اعتمدت على معايرة هيدروكسيد البوتاسيوم 0.5M بحمض كلور الماء 0.5M ، وتم حساب رقم التصبن من العلاقة التالية [4,7,14]:

$$\text{رقم التصبن} = 56.1 N (a - b) / P$$

حيث :

b: الحجم المستهلك من HCl لمعايرة الفائض من هيدروكسيد البوتاسيوم مقدرًا بالميليلتر.

a: الحجم المستهلك من HCl لمعايرة هيدروكسيد البوتاسيوم في التجربة الشاهدة مقدرًا بالميليلتر.

N: تركيز HCl مقدرًا بالنظامية.

P: كتلة عينة الزيت مقدرًا بالغرام.

### 5.2.3.3 : الرقم اليودي Iodo number

تم وزن 2 غ من الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل في دورق حجمي سعته 250 مل، ثم أضيفت لها 20 مل من محلول اليود و 10 مل من محل رابع كلور الكربون ، وتمت تغطية الدورق بإحكام، وترك في الظلام لمدة نصف ساعة. ومن ثم تم إضافة 17 مل من يوديد البوتاسيوم (15%) مع المزج الشديد و 100 مل من الماء المقطر. تم غلي المزيج ثم برد ، ومن ثم تمت معايرته بمحلول ثيوكيريتات الصوديوم

0.1M بوجود مشعر النشاء. تم إجراء التجربة الشاهدة على عينة خالية من الزيت المدروس [4,7,14].

### 6.2.3.3. رقم البيروكسيد Peroxide number :

تم وزن 2 غ من الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل في دورق حجمي سعته 250 مل، ثم أضيفت لها 15 مل من خليط حمض الخل الثلجي والكلورفورم (2:3) و 2 مل من يوديد البوتاسيوم 15 % ، وحرك المزيج جيداً ، ثم تم معايرة المزيج بمحلول ثيو كبريتات الصوديوم 0.1M بوجود مشعر النشاء [4,7,14].

### 3.3.3. عزل السلالات الجرثومية:

تم أخذ 50 عينة دم من مشفى الأطفال بدمشق لمصابين بإنتان دم، ثم زرعت على الأوساط الزرعية الملائمة، ثم عزلت السلالات الجرثومية المدروسة (الكليسيلا الرئويّة *Klebsiella pneumoniae* ، الزائفة الرنجرية *Pseudomona aeruginosa* ، العفديّة الرئويّة *Streptococcus pneumoniae*) باستخدام الأوساط الانتقائية والطرائق الميكروبيولوجية التقليدية.

### 4.3.3. حساسية السلالات الجرثومية ضد المضادات الحيوية باستعمال اختبار قرص الانتشار

#### : disk diffusion test

تم تقييم حساسية السلالات الجرثومية (الكليسيلا الرئويّة *Klebsiella pneumoniae* ، الزائفة الرنجرية *Pseudomona aeruginosa* ، العفديّة الرئويّة *Streptococcus pneumoniae*) ضد مجموعة من المضادات الحيوية شائعة الاستعمال ضد هذه السلالات وهي: gentamicin و amikacin و ampicillin و vancomycin ، وذلك باستعمال قرص Kriby bauer (Bioanalyse) ، وتم تحديد الحساسية بقياس قطر منطقة التثبيط لكل مضاد حيوي ضد السلالات المدروسة [27].

### 5.3.3. تحديد الفعالية المضادة للجراثيم للزيت العطري الطيار لزيت ثمار القرنفل على وسط صلب:

تم تقييم الفعالية المضادة للجراثيم باستعمال طريقة انتشار بئر - آغار agar - well . تم تحضير وسط Mueller-Hinton Agar (BiomerieuxFrance) صلب ضمن أطباق بتري. تم زرع السلالات الجرثومية المذكورة سابقاً (الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumoniae* ، الزائفة الزنجارية *Pseudomona aeruginosa* ، العفديّة الرئوية *streptococcus pneumoniae*)، ومن ثم تم قطع بئر من الوسط الصلب 6mm باستعمال cork borer عقيم وملئ هذا البئر بـ 20 ميكروليتر من زيت العطري الطيار لثمار القرنفل بتركيز مختلفة (100% - 50% - 25% - 5%). تمت قراءة النتائج بعد الحضان لمدة 24 ساعة بدرجة حرارة 37 درجة مئوية.

### 6.3.3. تحديد الفعالية المضادة للجراثيم للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل في وسط سائل:

تم تقييم الفعالية المضادة للجراثيم للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل ضد السلالات الجرثومية: (الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumoniae* ، الزائفة الزنجارية *Pseudomona aeruginosae* ، العفديّة الرئوية *streptococcus pneumoniae*) في وسط المرق المغذي السائل LB broth (Tmmedia, India) مع DMSO (sigma aldrich) بنسبة 10% بدرجة حرارة 37 درجة مئوية. تم تحضير سلسلة متناقصة التراكيز من الزيت العطري الطيار لزيت ثمار القرنفل وفق التراكيز: (100, 0, 1.56, 3.125, 6.25, 12.5, 25, 50) µl/ml وتم زرع المحلول الجرثومي لكل سلالة من السلالات بتركيز  $5 \times 10^3$  CFU/ml وتركها للنمو بتماس مع الجراثيم بدرجة حرارة 37 درجة مئوية. بعد 24 ساعة تم قراءة النتائج و تحديدها باستعمال مقايصة microplate alamarblue و التي تعتمد على مبدأ أكسدة - إرجاع . حيث أن إرجاع مركب الريساسورين أزرق اللون في الخلايا الحية يحوله إلى المركب المتألق اليزوروفين أحمر اللون و يمكن اعتبار التركيز المثبط الأدنى أو الأصغري MIC بأنه



أدنى تركيز لا يتغير فيه لون المشعر alamar blue من اللون الأزرق إلى اللون الأحمر [28].

#### 4.3. النتائج والمناقشة:

##### 1.4.3. استخلاص الزيت العطري الطيار من ثمار القرنفل بطريق الجرف ببخار الماء:

تم استخلاص الزيت العطري الطيار من ثمار القرنفل بطريقة الجرف ببخار الماء، فكانت نسبته تساوي 8.3 % من وزن الثمار (كل 100 غ ثمار جافة تحوي على 8.3 غ زيت عطري طيار).

##### 2.4.3. تحديد الخصائص الفيزيائية والكيميائية للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل:

تم قياس قرينة الانكسار والحموضة ورقم الحموضة وقرينة التصبن والرقم اليودي ورقم البيروكسيد، ويبين الجدول رقم 2 أهم الخصائص الفيزيائية والكيميائية المقاسة للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل.

الجدول (2): الخصائص الفيزيائية والكيميائية للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل

1.5310	قرينة الانكسار Refractive Index ( $n_d^{20}$ )
1.132	الكثافة density g/cm <sup>3</sup> ( $d^{20}$ )
0.22	رقم الحموضة acid value (KOH/g)
0.11	الحموض الدسمة الحرة free fatty acids
161	قرينة التصبن Saponification Value (KOH/g)
0.96	رقم البيروكسيد Peroxide number
93.19	الرقم اليودي Iodo number

### 3.4.3. التأثير المضاد الجرثومي للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل clove fruit essential oil

ضد سلالات جرثومية معزولة سريريا على وسط صلب:

تم التحري عن الفعالية المضادة للجراثيم للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل على وسط صلب

(Mueller-Hinton agar) ضد ثلاثة سلالات جرثومية معزولة سريريا (الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumoniae* ، الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* ، العفديّة الرئوية *streptococcus pneumoniae*) ومتعددة المقاومة على مجموعة من المضادات الحيوية (vancomycin, ampicillin, amikacin, gentamicin) حيث أظهرت جراثيم الكليسيلا الرئوية مقاومة على كل من (vancomycin , ampicillin, gentamicin) و حساسية على amikacin وجراثيم الزائفة الزنجارية مقاومة على كل من (ampicillin , gentamicin) وحساسة على كل من (amikacin و vancomycin)، بينما أظهرت العفديّة الرئوية مقاومة على كل من (ampicillin, amikacin, gentamicin) وحساسة على vancomycin ، كما تعد هذه الجراثيم من الجراثيم التي من الممكن أن تقوم بتشكيل الفلم الحيوي Biofilm و الذي يعد شكل من أشكال المقاومة الجرثومية على المضادات الحيوية والذي يقلل من فعالية هذه الأدوية [29]. تم قياس منطقة التثبيط inhibiting zone على وسط صلب باستعمال تراكيز مختلفة من زيت ثمار القرنفل كما هو موصوف في الجدول رقم (5). أظهرت النتائج فعالية ملحوظة للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل ضد الجراثيم سلبية الغرام والجراثيم إيجابية الغرام كما هو موضح بالجدول رقم(5). لوحظ بأن التراكيز الفعالة للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل ضد السلالات الجرثومية الثلاثة على وسط صلب تتراوح ما بين 25% و 100%. حيث أظهرت التراكيز 25% و 50% و 100% للزيت فعالية أقل تجاه جراثيم الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumoniae* من فعاليته ضد جراثيم كل من الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* والعفديّة الرئوية *streptococcus pneumoniae* ، حيث كان قطر منطقة التثبيط لجراثيم الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumoniae* يساوي (15mm) عند استعمال تركيز 25 % و

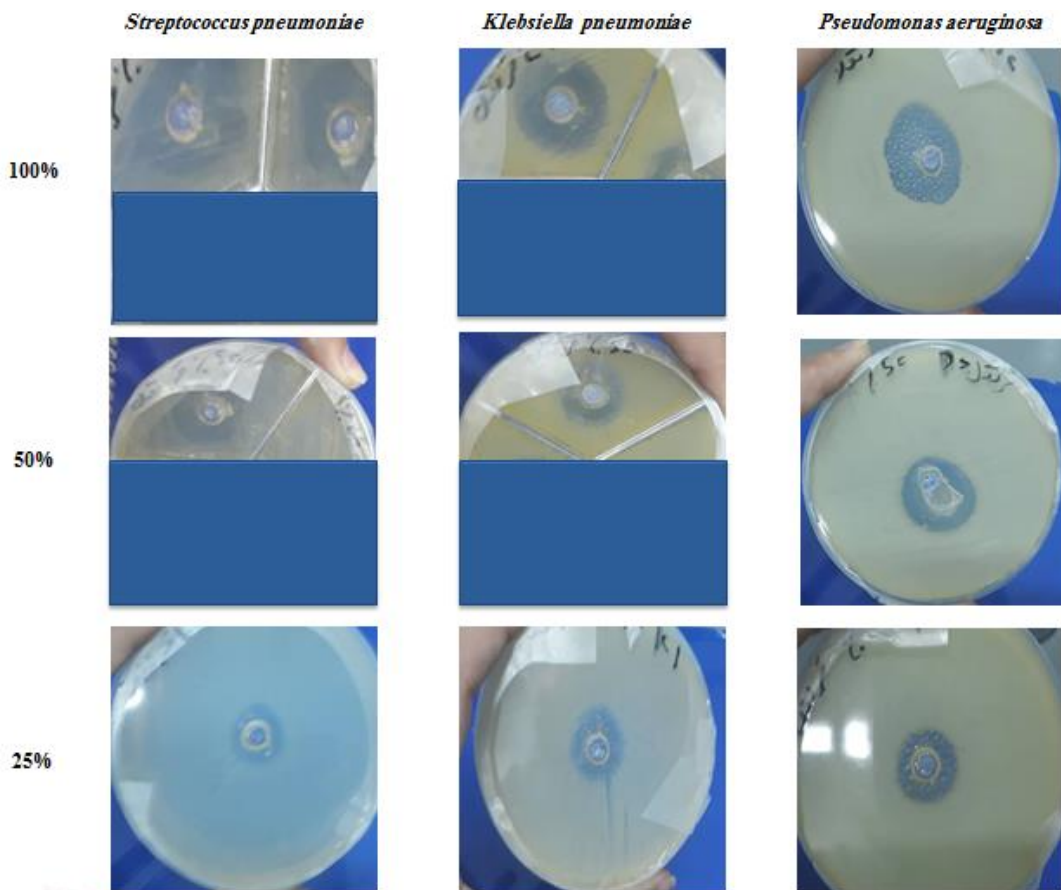
(20mm) عند استعمال التراكيز 50% و 100% من الزيت. بينما كان قطر منطقة تثبيط النمو لجراثيم الزئافئة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* يساوي (20mm) عند استعمال التراكيز 25% و 50% ويساوي (30mm) عند استعمال التركيز 100%. وكان أيضا قطر منطقة التثبيط لجراثيم العفديّة الرئويّة *Streptococcus pneumoniae* يساوي (17mm) عند استعمال تركيز 25% من الزيت، ويساوي (20mm) عند استعمال التركيز 50% من الزيت ويساوي (30mm) عند استعمال التركيز 100% من الزيت كما هو موضح في الشكل رقم (3).

تتفق نتائج هذه الدراسة مع دراسة Dulal وزملائه [30]، حيث أظهرت تلك الدراسة فعالية ملحوظة للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل على وسط صلب ضد جراثيم الزئافئة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* عند تطبيق تراكيز مختلفة من الزيت تتراوح ما بين 25% و 50%، حيث تراوح قطر منطقة التثبيط ما بين (17mm - 24mm) وكانت هذه الفعالية أقوى من فعالية الزيت ضد جراثيم الكليسيلا الرئويّة *Klebsiella pneumoniae* عند تطبيق نفس التراكيز المذكورة، حيث تراوح قطر منطقة التثبيط ما بين (14mm-16mm). أظهرت دراسة Dulal أيضا فعالية ملحوظة مثبتة للنمو الجرثومي على وسط صلب ضد مجموعة أخرى من الجراثيم (العنقوديّة الذهبية *Staphylococcus aureus*، العفديّة المقيحة *Streptococcus pyogenes*). كما تتفق أيضا نتائج دراستنا هذه مع دراسة أخرى [31] والتي أظهرت فعالية ملحوظة للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل ضد جراثيم الكليسيلا الرئويّة *Klebsiella pneumoniae* وجراثيم الزئافئة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* مع فعالية تثبيطية ضد جراثيم الزئافئة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* أقوى من فعاليته ضد جراثيم الكليسيلا الرئويّة *Klebsiella pneumoniae* وأظهرت الدراسة أيضا فعالية ضد جراثيم الإشريكية القولونية *Escherichia coli*. أظهرت النتائج فعالية زيت ثمار القرنفل ضد جميع السلالات المدروسة. ومن الممكن أن يكون الأوجينول والمركبات الفينولية هي المسؤولة عن فعالية الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل المضادة للجراثيم [32]. حيث يتداخل كل من الأوجينول والمركبات الفينولية مع الجدار الخلوي الفوسفوليبيدي للجراثيم

و يزيد من نفوذيته و بالتالي موت الجرثوم. كما تعد هذه المكونات مسؤولة أيضاً عن تمسخ البروتينات الجرثومية [33]. و هذا ما يفسر نتائج الدراسة وفعالية الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل ضد العديد من السلالات الجرثومية من إيجابيات الغرام ومن سلبيات الغرام وحتى السلالات متعددة المقاومة على أكثر من صاد حيوي.

الجدول رقم (5) : التأثير المضاد الجرثومي لزيت ثمار القرنفل الأساسي أو الطيار clove fruit essential oil على وسط صلب (Mueller-Hinton agar). تم زرع السلالات الجرثومية الثلاثة المعزولة سريياً (الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumoniae* ، الرائفة الرئويّة *Pseudomonas aeruginosa*، العفديّة الرئويّة *Streptococcus pneumoniae*) على وسط صلب و على تماس مع تراكيز مختلفة من زيت ثمار القرنفل الأساسي (5%, 10%, 25%, 50%, 100%). تم الحصول على النتائج بقياس منطقة التثبيط بعض حضان الجراثيم المزروعة على وسط صلب لمدة 24 سا بدرجة حرارة 37 درجة مئوية.

Concentration of clove fruit essential oil V/V	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
100%	25 mm	30 mm	20 mm
50%	20 mm	20 mm	20 mm
25%	17 mm	20 mm	15 mm
10%	0 mm	0 mm	0 mm
5%	0 mm	0 mm	0 mm



الشكل رقم (3): يوضح الشكل نتائج اختبار فعالية زيت القرنفل بتركيز مختلفة (100% - 50% - 25%) على وسط صلب تجاه السلالات الجرثومية المدروسة سريريا (الكليسيَّة الرئويَّة *Klebsiella pneumoniae* ، الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* ، العفديَّة الرئويَّة *Streptococcus pneumoniae*).

**4.4.3. التأثير المضاد الجرثومي للزيت العطري لثمار القرنفل على وسط سائل:**  
تم إجراء دراسة تأثير الزيت العطري لثمار القرنفل على الجراثيم في وسط سائل ويتماس مباشرة ما بين الجرثوم والزيت لما في ذلك من أهمية في تحديد التركيز المثبط الأدنى

الحد الأدنى (MIC) minimum inhibitory concentration ، حيث تم تحضير سلسلة من

التركيز المتناقصة لزيت ثمار القرنفل في المرق المغذي LB broth بوجود DMSO 10% (100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0 µl/ml) . وتم زرع السلالات الجرثومية (الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumoniae* ، الزائفة الزنجارية *Pseudomona aeruginosa* ، العفديّة الرئوية *Streptococcus pneumoniae*) بتركيز  $5 \times 10^3$  CFU/ml . وبعد مرور حوالي 24 ساعة من الحضان بدرجة حرارة 37 درجة مئوية تم تقييم فيما اذا كان هناك أي تأثير مثبط أدنى للنمو الجرثومي باستعمال معايرة microplate alamar blue [28]، وتم تحديد التركيز المثبط الأدنى (MIC) minimum inhibitory concentration و التركيز القاتل الأدنى (MBC) minimum bactericidal concentration كما هو موضح بالجدول رقم (6). حيث بينت النتائج بأن الزيت العطري الطيار لزيت ثمار القرنفل فعال ضد السلالات الجرثومية الثلاثة المدروسة (الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumoniae* ، الزائفة الزنجارية *Pseudomona aeruginosa* ، العفديّة الرئوية *Streptococcus pneumoniae*)، فكانت قيم التركيز المثبط الأدنى MIC تتراوح ما بين ( 6.25 µl/ml - 25 µl/ml ) .

وقد انفتحت نتائج دراستنا مع دراسة أخرى أجريت على مجموعة من السلالات المعزولة سريريا لجراثيم الزائفة الزنجارية *Pseudomona aeruginosa* حيث أظهرت الدراسة فعالية ملحوظة للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل ضد هذه الجراثيم و كان التركيز المثبط الأدنى MIC يتراوح ما بين ( 5 - 18 mg/ml ) [33,34]. وفي دراسة أخرى أجريت لتقييم فعالية زيت ثمار القرنفل على جراثيم الإنتانات التنفسية أثبتت الدراسة فعالية الزيت العطري الفعال لثمار القرنفل ضد جراثيم العفديّة الرئوية *Streptococcus pneumoniae* حيث كانت قيمة التركيز المثبط الأدنى MIC ( 0.06mg/ml ) [35]. أثبتت الدراسات أيضا فعالية الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل ضد جراثيم الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumoniae* والإشريكية القولونية *Escherichia coli* وكانت قيم التركيز المثبط الأدنى 0.078% حجم/حجم ضد الجرثومتين المدروستين [37]. إضافة إلى ذلك تم اثبات أن فعالية الزيت العطري الطيار لثمار

القرنفل ضد سلالات جرثومية أخرى إيجابية الغرام مثل العنقودية الذهبية *Staphylococcus aureus* حيث كانت قيم التركيز المثبط الأدنى MIC ( 0.625 mg/ml ) [36]. وقد أثبتت الدراسات السابقة فعالية ملحوظة لزيت ثمار القرنفل ضد العديد من السلالات الجرثومية المرجعية أو المعزولة سريريا ، إيجابية أو سلبية الغرام وهذا يؤكد النتائج التي تم الحصول عليها (الجدول رقم 6).

الجدول رقم (6): يظهر الجدول التركيز المثبط الأدنى MIC و التركيز القاتل الأدنى MBC لزيت ثمار القرنفل clove fruit essential oil ضد سلالات جرثومية معزولة سريريا متعددة المقاومة على الأدوية MDR ( الكلبسيلا الرئوية *Klebsiella pneumoniae* ، الزائفة الزنجارية *Pseudomonas aeruginosa* ، العنقودية الرئوية *Streptococcus pneumoniae* )

(*pneumoniae*)

Essential oil	MIC µl/ml <i>Streptococcus pneumoniae</i>	MBC µl/ml <i>Streptococcus pneumoniae</i>	MIC µl/ml <i>Klebsiella pneumoniae</i>	MBC µl/ml <i>Klebsiella pneumoniae</i>	MIC µl/ml <i>Pseudomonas aeruginosae</i>	MBC µl/ml <i>Pseudomonas aeruginosae</i>
Clove fruit essential oil.	6.25 µl/ml	12.5 µl/ml	6.25 µl/ml	12.5 µl/ml	25 µl/ml	50 µl/ml

## 5. الاستنتاجات والتوصيات:

إن قرينة الانكسار للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل تساوي 1.5310 وهو من قرينة انكسار الماء، حيث أن الزيوت العطرية الطيارة تتميز بقرائن انكسار مرتفعة. نلاحظ أن كثافة الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل تساوي  $1.132\text{g/cm}^3$  وهي أكبر من كثافة الماء، وهذا ما يفسر تجمع الزيت العطري الطيار للقرنفل أسفل ماء القطارة وذلك عند استخلاصه بطريقة الجرف ببخار الماء.

ومن خلال قيم رقم الحموضة والحموض الدسمة الحرة للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل نجد أنها كانت تساوي 0.22 و 0.11 على التوالي، وهذا يدل على أن وجود نسبة كبيرة من الحموض العضوية والحموض الدسمة الحرة في الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل.

ومن خلال قيمة قرينة التصبن 161 نستنتج وجود الحموض الدسمة وارتفاع المحتوى الكيميائي لمركبات الاستر ومشتقاتها في الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل. أما بالنسبة للرقم اليودي للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل 93.17 فهو يدل على وجود الحموض الدهنية غير المشبعة، والتي تتفاعل (الروابط غير المشبعة) مع مركبات اليود.

أما رقم البيروكسيد 0.96 للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل يدل على صلاحية الزيت لاستخدامه في المجال الغذائي، حيث أن رقم البيروكسيد في الزيت الجيد يجب أن يكون أقل من القيمة 10، وهو مقياس يعبر عن التأكسد التلقائي للزيت.

إن نسبة الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل المستخلصة بوساطة الجرف ببخار الماء تساوي 8.3% من وزن الثمار الجافة.

أظهر الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل فعالية ملحوظة مضادة لجراثيم إيجابية و سلبية الغرام معزولة سريريا و متعددة المقاومة على المضادات الحيوية سريريا



(الكليسيَّة الرئويَّة *Klebsiella pneumoniae* ، الرئيفة الرنجرية *Pseudomonsa aeruginosa* ، العفديَّة الرئويَّة *streptococcus pneumoniae*)، حيث كانت قيم التركيز المثبط الأدنى MIC تتراوح ما بين (6.25µl/ml - 25µl/ml). يوصى بإجراء دراسات فيروسية وجراثومية وفطرية أخرى للزيت العطري الطيار لثمار القرنفل للتحري عن وجود تأثير مُضادُّ له على تلك الميكروبات. كما يوصى بإجراء دراسات من أجل تقييم فعالية الزيت العطري الطيار لثمار القرنفل داخل جسم الكائن الحي *In vivo*.

## المراجع

- 1- حسن آغا محمد عصام ؛ الشماع عصام ؛ النوري محمد سمير ، 2012 ، " العقاقير وكيمياء العقاقير " ، منشورات جامعة دمشق.
- 2- الورع حسان ، 1997 ، " النباتات الطبية والعطرية " ، منشورات جامعة حلب .
- 3- سالم مختار، 1987 ، " أعشاب لكنها دواء " ، دار المريخ للنشر؛ الرياض.
- 4- محي الدين لبنية، 2012 ، " التوابل - تصنيفها ومكوناتها وفوائدها العلاجية " ، دار الصابوني للنشر والتوزيع ؛ القاهرة.
- 5 - أحمد صالح دهيمش ، 1997 ، " مفردات النباتات الطبية وطرائق المعالجة بها (الجزء الأول) " ، دار البترا؛ عمان.
- 6- الحسن شبانه ، 2016 ، " كتاب النباتات لصحة الفم والأسنان " ، مكتبة نور (مكتبة إلكترونية رقمية للكتب).
- 7- دهان محمد، 1992 ، " تكنولوجيا الزيوت " ، منشورات جامعة حلب.

- 8- Huet, R. , 1991, " Les Huilles essentielles d'agrumes Fruits " , 46(5):551576.
- 9- Choi H.S. ; Sawamura M. ; Kondo Y. , 2002 , " Jornal of Food Science (Vol.67) " , Pages : 1713-1718 .
- 10- Felix D. ; Melle. J. P. ; Routaun Boka, 1997 , " Handbook of plant and fungal toxicants", New-York.
- 11- Johnson C. B.; Kirby J. ; Naxakis G.; Pearson S. , (1999) "Substantial UV-B-mediated induction of essential oils in sweet basil (*Ocimum basilicum L.*)" , Phytochemistry , 51(4): 507–510.
- 12- Miething Holger ; Seger Volkmar, 1989 , " Separation of non-polar compounds by droplet counter-current chromatography", J.Chromatographia, 478(2), 433-7.
- 13- Wallis T. E. , 1991 , " Textbook of pharmacognosy" , Delhi-India.
- 14- Trimen. H ; Bentley. R , 1992 , " Medicinal plants " , Allied Book center, Dehradun India.
- 15- Wagner H. ; Bladt S. , 1996 , " Plant drug analysis " spreinger-verlag , Berli-Heidelberg
- 16- IUPAC, 1965 , " Standard Methods of the oils and fats" , 5th ed., Butter worth's, London.
  
- 17-Hassan Ahmed Khan FKBRM (2017) Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 478-482.
- 18- Battah B (2021) Emerging of bacterial resistance: an ongoing threat during and after the Syrian crisis. J Infect Dev Ctries 15: 179-184. 10.3855/jidc.13807 [doi.]
- 19- Yang SK, Yusoff K, Thomas W, Akseer R, Alhosani MS, Abushelaibi A, Lim SH, Lai KS (2020) Lavender essential oil induces oxidative stress which modifies the bacterial membrane permeability of

- carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*. *Sci Rep* 10: 819. 10.1038/s41598-019-55601-0 [doi];10.1038/s41598-019-55601-0 [pii.]
- 20- Podschun R, Ullmann U (1998) *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev* 11: 589-603. 10.1128/CMR.11.4.589 [doi.]
- 21- Solomon SL, Oliver KB (2014) Antibiotic resistance threats in the United States: stepping back from the brink. *Am Fam Physician* 89: 938-941. d11610 [pii.]
- 22- Acs K, Balazs VL, Kocsis B, Bencsik T, Boszormenyi A, Horvath G (2018) Antibacterial activity evaluation of selected essential oils in liquid and vapor phase on respiratory tract pathogens. *BMC Complement Altern Med* 18: 227. 10.1186/s12906-018-22] 9–91[doi];10.1186/s12906-018-2291-9 [pii.]
- 23- Kavanaugh NL, Ribbeck K (2012) Selected antimicrobial essential oils eradicate *Pseudomonas* spp. and *Staphylococcus aureus* biofilms. *Appl Environ Microbiol* 78: 4057-4061. AEM.07499-11 [pii];10.1128/AEM.07499] 11–doi.[
- 24- Battah B (2022) Mesenchymal Stem Cells: Potential Role against Bacterial Infection. *Journal of Biosciences and Medicines* 10: 97-113. 10.4236.
- 25- Palucci I, Delogu G (2018) Host Directed Therapies for Tuberculosis: Futures Strategies for an Ancient Disease. *Chemotherapy* 63: 172-180. 000490478 [pii];10.1159/000490478 [doi.]
- 26- Brozyna M, Paleczny J, Kozłowska W, Chodaczek G, Dudek-Wicher R, Felinczak A, Golebiewska J, Gorniak A, Junka A (2021) The Antimicrobial and Antibiofilm In Vitro Activity of Liquid and Vapour Phases of Selected Essential Oils against *Staphylococcus aureus*. *Pathogens* 10. pathogens10091207 [pii];10.3390/pathogens10091207 [doi.]

- 27- Jorgensen JH, Ferraro MJ (2009) Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis* 49: 1749-1755. 10.1086/647952 [doi.]
- 28- Battah B, Chemi G, Butini S, Campiani G, Brogi S, Delogu G, Gemma S (2019) A Repurposing Approach for Uncovering the Anti-Tubercular Activity of FDA-Approved Drugs with Potential Multi-Targeting Profiles. *Molecules* 24. molecules24234373 [pii];10.3390/molecules24234373 [doi.]
- 29- Gurung J, Khyriem AB, Banik A, Lyngdoh WV, Choudhury B, Bhattacharyya P (2013) Association of biofilm production with multidrug resistance among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from intensive care unit. *Indian J Crit Care Med* 17: 214-218. 10.4103/0972-5229.118416 [doi];IJCCM-17-214 [pii.]
- 30- sharaddha dulal, sujan chaudhary, chirangibi dangi, shiv nandan sah (2021) antibacterial effect of essential oils (clove oil, castor oil and ginger oil) against human pathogenic bacteria. *9 4: 250-255*. 10.3126.
- 31- P.Anandhi, M.Tharani, S.Rajeshkumar, T.Lakshmi (2022) (Antibacterial activity of cinnamon and clove oil against wound pathogens . *Journal of Population Therapeutics & Clinical Pharmacology* 28: 41-46 . 10.47750
- 32- H J Dorman, S G Deans (2000) Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *journal of applied microbiology* 88. 10.1046/j.1365-2672.2000.00969.x.
- 33- Kamel Chaieb, Hafedh Hajlaoui, Tarek Zmantar, Amel Ben Kahla-Nakbi, Mahmoud Rouabhia, Kacem Mahdouani, Amina Bakhrouf (2007) The chemical composition and biological activity of clove essential oil, *Eugenia caryophyllata* (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): a short review. *pathology research* 21: 501-506. /10.1002/ptr.2124.
- 34- Pankaj Kumar Sagar, Poonam Sharma, Rambir Singh (21 A.D.) Antibacterial efficacy of different combinations of clove, eucalyptus,

ginger, and selected antibiotics against clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. AYU journal 41: 123-129. 10.4103/ayu.AYU\_101\_19.

35- Kamilla Ács, Viktória L.Balázs1, Béla Kocsis, Tímea Bencsik, Andrea Böszörményi, Györgyi Horváth (2022) Antibacterial activity evaluation of selected essential oils in liquid and vapor phase on respiratory tract pathogens. BMC Complementary and Alternative Medicine 18. 10.1186.

36- Jian-Guo Xu, Ting Liu, Qing-Ping Hu, Xin-Ming Cao (2016) Chemical Composition, Antibacterial Properties and Mechanism of Action of Essential Oil from Clove Buds against *Staphylococcus au*. Molecules 21. 10.3390.

37- Elgio Venanda Ginting, Endah Retnaningrum, Dyah Ayu Widiasih (2021) Antibacterial activity of clove (*Syzygium aromaticum*) and cinnamon (*Cinnamomum burmannii*) essential oil against extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing bacteria. veterinary world 14: 2206-2211. 10.14202/vetworld.2021.2206-2211.

## دراسة كيميائية وجرثومية على زيت ثمار اليانسون

باسم بطاح\*\* أنس رجب\*

### الملخص

تمّ استخلاص الزيت الكلي لثمار نبات اليانسون الجافة باستخدام المحلات العضوية المختلفة بطريقة النقع، وتم تحديد المُحل الأفضل وهو الهكسان. تم دراسة الثوابت الفيزيائية والكيميائية للزيت الكلي لثمار نبات اليانسون المستخلص وهي قرينة الانكسار، الكثافة، الحموضة، رقم الحموضة، رقم التصين، الرطوبة والمواد الطيارة وطيف الامتصاص الضوئي في المجال فوق البنفسجي UV . تم استخلاص الزيت العطري لثمار اليانسون من ثمار اليانسون الجافة بطريقة الجرف ببخار الماء، وتم تحديد أهم مكوناته الكيميائية باستخدام تقانة الكروماتوغرافيا الغازية وذلك بالمقارنة مع مركبات عيارية. تم دراسة الفعالية المضادة للجراثيم للزيت العطري لثمار نبات اليانسون ضد سلالات جرثومية معزولة سريريا متعددة المقاومة على أكثر من صاد حيوي سريريا (الكليسيلا الرئويّة Klebsiella pneumonia، الزائفة الزنجارية Pseudomonsa aeruginos ، العفديّة الرئويّة ptococcus pneumonia). وتم تقييم التأثير المضاد للجراثيم للزيت العطري لثمار نبات اليانسون على الأوساط الصلبة والأوساط السائلة. ولم تظهر النتائج أي تأثير مضاد جرثومي لزيت ثمار اليانسون ضد أي من السلالات المدروسة.

الكلمات المفتاحية : ثمار اليانسون ، الزيت الكلي، الزيت العطري الطيار، الكروماتوغرافيا الغازية، استخلاص، الفعالية المضادة للجراثيم ، سلالات جرثومية.

\* أستاذ مساعد في قسم الكيمياء الصيدلانية والمراقبة الدوائية، كلية الصيدلة، الجامعة السورية الخاصة  
[anasrajab@gmail.com](mailto:anasrajab@gmail.com)

\*\* مدرس في قسم الكيمياء الحيوية و الأحياء الدقيقة، كلية الصيدلة، الجامعة السورية الخاصة  
[basem.battah.sc@hotmail.com](mailto:basem.battah.sc@hotmail.com)

## Chemical and bacteriological study on anise fruit oil

### Abstract

Several solvents for extraction of the total oil from the *Pimpinella Anisium* L. fruits were experimented, and the best solvent was determined when the fruits were soaked with organic solvents at room temperature. The hexane is considered a good solvent to extract total and oil.

The following physical and chemical properties of extracted anise oil were studied: refractive index, density, acidity, acid value, moisture, volatile substances, saponification value and absorptivity in ultraviolet UV. It was found that aniseed oil can't be used as cooking or food oil.

The volatile oil of the Anise Fruits was extracted by distilled water, and the component of volatile oils was identified qualitatively and quantitatively using gas chromatography GC by comparison with standards.

The antibacterial activity of the anise essential oil was studied on three clinically isolated bacterial strains exert multi-drug resistant patters (*Klebsiella pneumonia* , *Pseudomona aeruginos* , *ptococcus pneumonia* ). The antibacterial activity of the anise essential oil was evaluted on solid medium and in axenic culture. The obtained results showed no antibacterial activity against all studied bacterial strains.

**Keywords:** Anise fruits, volatile oil, total oil, gas chromatography, extraction, anti bacterial activity, bacterial strains.



## 1. المقدمة:

اليانسون من النباتات الطبية القديمة التي اهتم بزراعته الانسان ، حيث استخدمه قدماء المصريين والأعريق والرومان في وصفاتهم العلاجية، ووصفه عالم الطبيعة والفيلسوف اليوناني ديسقوريدس كأحد التوابل الغذائية والمساعدة على هضم وجبات الطعام الثقيلة [3,2].

يستخدم اليانسون في تركيب أدوية السعال وآلام الحلق والتهاب اللوزتين كما أنه يزيل الصداع ويبرد الطمث ويقوي ويسهل الطلق أثناء الولادة ويزيد من إدرار اللبن عند المرضعات وهو جيد لمداواة المغص وإزالة النفخة لأنه يساعد على الهضم. كما ينشط جهاز المناعة [1,4,5,6,8,9,10,11,14].

كما ثبت من الأبحاث العلمية الحديثة أن لليانسون تأثير منشط هرموني ذكري في حالة تناوله بكميات قليلة أما إذا أخذ بكثرة فإنه يقلل منها [13,14]. كما يستخدم الزيت العطري لليانسون في الصناعات الكيمائية الغذائية كمنكه مثل صناعة الشرابيات والمعجنات والساكر، ويدخل كذلك في صناعة مستحضرات التجميل [16,13].

يتوقف تركيب الزيت العطري لليانسون على العامل الوراثي للنبات، كما يتأثر بعدة عوامل بيئية وفيزيولوجية مثل: عمر النسيج (النضج) والمناخ والتربة وظروف التخزين وكذلك طريقة الاستخلاص؛ ويكون الفارق في تركيب الزيوت العطرية كميًا أكثر منه كميًا [8].

يسمى اليانسون بالإنكليزية Anise وهي كلمة مشتقة من اللاتينية Anisum، والاسم العلمي للنبات هو *Pimpinella anisum* L. وتسمى ثماره بالإنكليزية Aniseed، وهو من الفصيلة المظلية [2,5].

هناك عدة طرائق عملية من أجل استخلاص زيت اليانسون من ثماره، ولعلّ أهمها [6,9,11,12,14,15]:

- الجرف ببخار الماء percolation with water vapor .

- الاستخلاص بالمُحلات العضوية Extraction by Organic Solvents باستخدام جهاز سوكسيلييه Soxhlet عند درجة غليان المُحل أو الاستخلاص بطريقة النقع بالمُحلات العضوية عند درجة حرارة الغرفة.

تقاس الخصائص الفيزيائية والكيميائية للزيوت النباتية بقياس كل من قرينة الانكسار، الكثافة، الحموضة، رقم الحموضة، رقم التصبن، الرطوبة والمواد الطيارة، طيف الامتصاص الضوئي في المجال فوق البنفسجي UV [7,16].

أصبحت مشكلة المقاومة الجرثومية على المضادات الحيوية مشكلة جديّة منتشرة عالمياً. وتظهر أهمية هذه المشكلة بشكل خاص في المشافي، حيث يعاني 15% من مرضى المشافي من إنتانات جرثومية [18]. هنالك العديد من الأنواع الجرثومية التي من الممكن أن تكون سببا لحالات المقاومة منها الكليسيلا الرئويّة *Klebsiella pneumonia* و الزائفة الزنجارية *Pseudomona aeruginos* من سلبيات الغرام و العفديّة الرئويّة *ptococcus pneumonia* من إيجابيات الغرام [19]. طورت هذه الجراثيم العديد من آليات المقاومة ضد المضادات الحيوية والتي جعلت من علاجات أمراض الإنتانات الجرثومية أكثر تعقيدا مما دعا إلى الحاجة الملحة لإيجاد علاجات بديلة لمواجهة هذه المشكلة وزيادة فعالية المضادات الحيوية المستخدمة لضبط أفضل للإنتانات الجرثومية [20,21].

الزيوت الأساسية هي عبارة عن زيوت طيارة غير منحلة بالماء و منحلة بالمحلات العضوية مثل الإيتر والكحول. تحتوي الزيوت الأساسية على العديد من المكونات التي من الممكن أن يكون لها تأثير مضاد جرثومي عبر آليات غير نوعية مثل التداخل مع الغشاء الدسم lipid membrane للخلية الجرثومية Microorganism مؤديا إلى موت الخلية واستهداف مضخات قذف الدواء efflux pump. مما يجعل هذه الزيوت فعالة تجاه السلالات المقاومة و السلالات المشكّلة ل البيوفيلم Biofilm المقاوم على المضادات الحيوية [22].

## 2. هدف البحث Aim of the Research :

يهدف البحث إلى:

- 1- استخلاص الزيت الكلي لثمار نبات اليانسون باستخدام المحلات العضوية المختلفة بطريقة النقع، وتحديد المُحل الأفضل. ودراسة الثوابت الفيزيائية والكيميائية للزيت الكلي لثمار نبات اليانسون المستخلص.
- 2- تحديد نسبة الزيت العطري الطيار لثمار نبات اليانسون بطريقة الجرف ببخار الماء. وتحديد نسبة أهم المكونات الكيميائية الفعالة للزيت العطري الطيار لثمار نبات اليانسون.
- 3- دراسة الفعالية المضادة للجراثيم للزيت العطري الطيار لثمار نبات اليانسون ضد سلالات جرثومية معزولة سريريا متعددة المقاومة على أكثر من صاد حيوي سريريا. وتقييم التأثير المضاد للجراثيم للزيت العطري الطيار لثمار نبات اليانسون على الأوساط الصلبة والأوساط السائلة.

## 3. مواد وطرائق البحث Materials and Methods of Research :

### 1.3. أدوات البحث Equipment :

- جهاز الكروماتوغرافية الغازية من انتاج شركة Shimadzu، نموذج GC-9A (FID) ، صنع اليابان.
- مبخر دوّار من انتاج شركة Normschliff نموذج VV1، من صنع ألمانيا.

### 2.3. مواد البحث materials :

- عينات من ثمار اليانسون الناضجة تم جمعها من حقول محافظة ريف دمشق منطقة صحنايا، والتي تم جمعها في شهر أيار خلال موسم 2022 .
- المحلات: الهكسان 99.8% ، البنزن 99% ، ورابع كلور الكربون 99.8% ، إيتير البترول 99% (C<sup>o</sup> 40-60 b.p.) من إنتاج شركة Merck الألمانية.
- العيارات standards: أنيثول 99% ، أنيسالدهيد 99% إنتاج شركة Aldrich الأمريكية ، استراديول 97% إنتاج شركة Acros Organics الأمريكية ، لينالول 97% إنتاج شركة Merck الألمانية.

### 3.3. الاختبارات والتحليلات Tests and Analysis :

#### 1.3.3. استخلاص الزيت الكلي لثمار اليانسون :

تم وزن 100 غ من ثمار اليانسون المطحونة ونقعت في 250 مل من الهكسان لمدة خمسة أيام عند درجة حرارة الغرفة، وبعد الترشيح تم طرد الهكسان باستخدام المبخر الدوار عند درجة الحرارة 30-40°C وحسبت نسبة الزيت المتبقي وهي عبارة عن الزيت الكلي لثمار اليانسون . تم تكرار التجربة عدة مرات تحت نفس الشروط ثم حسبت النسبة الوسطية للزيت الكلي لثمار اليانسون.

#### 2.3.3. دراسة تأثير نوع المُحل على كمية الزيت الكلي المستخلصة من ثمار اليانسون:

تم اعادة الخطوات المتبعة في الفقرة (1.3.3)، حيث تم استخدام محلات البنزن ورابع كلور الكربون وإيتر البترول (C° 40-60 b.p.) ، وتم تحديد كمية الزيت المستخلصة من أجل كل محل.

#### 3.3.3. تحديد الخصائص الفيزيائية والكيميائية للزيت الكلي لثمار اليانسون:

تم تحديد الخصائص الفيزيائية والكيميائية لزيوت ثمار اليانسون المستخلص بطريقة النقع بالهكسان عند درجة حرارة الغرفة. حيث تم حساب وتحديد الخصائص التالية:

##### 1.3.3.3. قياس قرينة الانكسار:

تم إجراء قياس قرينة الانكسار للزيت الكلي لثمار اليانسون عند درجة الحرارة 20C° ، ثم طبقت علاقة التصحيح التالية من أجل الاختلاف بدرجة الحرارة [16]:

$$n^T = n^{T_1} - (T - T_1) F \quad , \quad T_1 < T$$

$$n^T = n^{T_1} - (T_1 - T) F \quad , \quad T_1 > T$$

حيث: F معامل التصحيح ويساوي 0.00035 ، T<sub>1</sub> درجة الحرارة عند القياس ، T تساوي 20C°

##### 2.3.3.3. الكثافة:

تم قياس كثافة الزيت الكلي لثمار اليانسون بنسب وزن الزيت إلى وزن الماء المقطر وذلك باستخدام دوارق حجمية flasks سعة 10 مل عند درجة الحرارة 20C° ، ثم طبقت علاقة التصحيح التالية من أجل الاختلاف بدرجة الحرارة [7,4]:

$$d^T = d^{T_1} - (T - T_1) K, T_1 < T$$

$$d^T = d^{T_1} - (T_1 - T) K, T_1 > T$$

حيث: K معامل التصحيح ويساوي 0.00068 ،  $T_1$  درجة الحرارة عند القياس ، T تساوي  $20C^{\circ}$

### 3.3.3.3. الرطوبة و المواد الطيارة:

تم تجفيف عينة مقدارها 20 غ من الزيت الكلي لزيت ثمار اليانسون في فرن ترتفع درجة حرارته بمعدل 10 درجات في الدقيقة حتى الدرجة  $105C^{\circ}$  ، وتركت في الفرن عند هذه الدرجة لمدة ثلاث ساعات ثم بردت بمعزل عن الهواء ، ثم أخذ وزن العينة النهائي، تم تكرار العملية السابقة حتى ثبات الوزن، وطبقت العلاقة التالية في الحساب : [16]

$$\text{الرطوبة والمواد الطيارة \%} = \text{فرق الوزن / وزن الزيت} \times 100$$

### 4.3.3.3. الحموضة ورقم الحموضة:

رقم الحموضة هو عدد مليغرامات هيدروكسيد البوتاسيوم اللازمة لتعديل حموضة غرام واحد من الزيت. وتم حساب الحموضة والحموضة الحرة للزيت الكلي لثمار اليانسون بحل 10 غ من الزيت في 50 مل مزيج يحوي حجوماً متساوية من الإيتانول وثنائي إيثيل إيتير. ثم يعاير المزيج الناتج بمحلول هيدروكسيد البوتاسيوم في الإيتانول 0.1M بوجود مشعر الفينول فتالئين الإيتانولي 1% ، ثم تحسب النسبة المئوية للحموضة في الزيت من العلاقة التالية [16]:

$$\text{الحموضة الحرة} = a M N / 10 P$$

حيث: a الحجم المستهلك من محلول هيدروكسيد البوتاسيوم في الإيتانول 0.1M مقدراً بالملييلتر، N نظامية محلول هيدروكسيد البوتاسيوم في الإيتانول وتساوي 0.1M ، P كتلة الزيت مقدرة بالغرام، M الوزن الجزيئي للحمض الدسم ويساوي 282 غ/جزيء (الوزن الجزيئي لحمض الزيت).

كما تم تعيين رقم الحموضة بتطبيق العلاقة التالية:

$$\text{رقم الحموضة} = 56.1 a N / P$$

حيث 56.1 الوزن الجزيئي لهيدروكسيد البوتاسيوم KOH

### 5.3.3.3. رقم التصين:

رقم التصين هو عدد مليغرامات هيدروكسيد البوتاسيوم اللازمة لتصين غرام واحد من الزيت. ولتحديده تمت إضافة 25 مل من محلول هيدروكسيد البوتاسيوم في الإيثانول 0.5M إلى 2 غ من الزيت، ثم سخن تحت التقطير المرتد لمدة ساعة واحدة. تم معايرة المزيج وهو ساخن بمحلول حمض كلور الماء 0.5M بوجود مشعر الفينول فتالئين الإيثانولي 1%. وقد أجريت تجربة شاهدة اعتمدت على معايرة هيدروكسيد البوتاسيوم 0.5M بحمض كلور الماء 0.5M ، وتم حساب رقم التصين من العلاقة التالية [16] :

$$\text{رقم التصين} = 56.1 N (a - b) / P$$

حيث :

b: الحجم المستهلك من HCl لمعايرة الفائض من هيدروكسيد البوتاسيوم مقدرًا بالملييلتر .

a: الحجم المستهلك من HCl لمعايرة هيدروكسيد البوتاسيوم في التجربة الشاهدة مقدرًا بالملييلتر .

N: تركيز HCl مقدرًا بالنظامية.

P: كتلة عينة الزيت مقدرًا بالغرام.

### 6.3.3.3. الامتصاص في المجال فوق البنفسجي:

تم التحديد النوعي للزيت الكلي لثمار اليانسون وذلك باستخدام تقنية الامتصاص بالمجال فوق البنفسجي لمحلول 1% من الزيت الكلي لثمار اليانسون في الإيثانول، وتمت مقارنة النتيجة مع القيم المرجعية [7].

### 4.3.3. استخلاص الزيت العطري الطيار من ثمار اليانسون بطريق الجرف ببخار الماء:

تم وزن 100 غ من ثمار اليانسون المطحونة ثم نقعت في الماء المقطر لمدة ساعة وجرفت ببخار الماء حتى نفاذ الزيت من العينة المدروسة. بعد ذلك تم استخلاص الزيت العطري من القطارة المائية باستخدام ثنائي إيثيل إيثتر، ثم بخرت القطارة الإيثرية

باستخدام المبخر الدوار تحت ضغط منخفض عند درجة الحرارة 30-40°C للحصول على الزيت العطري الطيار لثمار نبات اليانسون.

### 5.3.3. تحديد نسبة المكونات الرئيسية في الزيت العطري الطيار لثمار اليانسون:

تم إجراء التحليل الكروماتوغرافي الغازي GC على الزيت العطري الطيار وذلك بالمقارنة مع مركبات عيارية [17] وذلك بتطبيق الشروط التالية:

العمود الكروماتوغرافي Carbowax 20M , 2 mm × 2 mm

الحجم المحقون 5 ميكروليتر

الغاز الحامل الآزوت بتدفق قدره 0.5 مل/دقيقة

درجة حرارة الحاقن 200°C

درجة الحرارة البدائية 90° C يتم الحفاظ عليها لمدة 4min

درجة الحرارة النهائية 210° C يتم الحفاظ عليها لمدة 15min

سرعة التسخين 2 درجة في الدقيقة ضمن المجال 90° C - 210°

تم حساب النسبة المئوية لكل من الأنيثول والأنيسالدهيد واللينالول والإستراجول في الزيت العطري الطيار المدروس بتقنية الكروماتوغرافيا الغازية GC بالمقارنة مع مركبات عيارية، حيث تمت مقارنة المساحات العائدة لقم العينات المدروسة مع المساحات العائدة للمركبات العيارية.

### 6.3.3. حساسية السلالات الجرثومية ضد المضادات الحيوية باستعمال اختبار قرص

الانتشار

#### : disk diffusion test

تم تقييم حساسية السلالات الجرثومية (الكليسيَّة الرئويَّة Klebsiella pneumonia ، الرائفَةُ الرُّنْجاريَّة Pseudomonsa aeruginos ، العفديَّة الرئويَّة ptococcus pneumonia) ضد مجموعة من المضادات الحيوية شائعة الإستعمال ضد هذه السلالات و هي (ampicillin ، amikacin ، gentamicin) ، vancomycin ( باستعمال قرص Kriby bauer (Bioanalyse) ) ، وتم تحديد الحساسية بقياس قطر منطقة التثبيط لكل مضاد حيوي ضد السلالات المدروسة [23] .

### 7.3.3. عزل السلالات الجرثومية:

تم أخذ 50 عينة دم من مشفى المواساة للأطفال بدمشق، وتم زرع الدم على الأوساط الزرعية الملائمة، ثم عزلت السلالات الجرثومية المدروسة (الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumonia* ، الرائفئة الرنجرية *Pseudomonas aeruginosa* ، العفديئة الرئوية *ptococcus pneumonia*) باستخدام الأوساط الانتقائية والطرائق الميكروبيولوجية التقليدية.

### 8.3.3. تحديد الفعالية المضادة للجراثيم للزيت الطيار أو الأساسي essential oil على وسط صلب:

تم تقييم الفعالية المضادة للجراثيم باستعمال طريقة انتشار بئر - آغار - agar well . تم تحضير وسط Mueller-Hinton Agar (BiomerieuxFrance) صلب ضمن أطباق بتري. تم زرع السلالات الجرثومية المذكورة سابقا (الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumonia* ، الرائفئة الرنجرية *Pseudomonas aeruginosa* ، العفديئة الرئوية *ptococcus pneumonia*)، ومن ثم تم قطع بئر من الوسط الصلب 6mm باستعمال cork borer عقيم و ملئ هذا البئر ب 20 ميكروليتر من الزيت الطيار. تمت قراءة النتائج بعد الحضانة لمدة 24 ساعة بدرجة حرارة 37 درجة مئوية.

### 9.3.3. تحديد الفعالية المضادة للجراثيم للزيت الطيار في وسك سائل:

تم تقييم الفعالية المضادة للجراثيم لزيت اليانسون الطيار ضد السلالات الجرثومية التالية: (الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumonia* ، الرائفئة الرنجرية *Pseudomonas aeruginosa*، العفديئة الرئوية *ptococcus pneumonia*) في وسط المرق المغذي السائل LB broth (Tmmedia, India) مع DMSO (sigma aldrich) بنسبة 10% بدرجة حرارة 37 درجة مئوية. تم تحضير سلسلة متناقصة التراكيز من الزيت الطيار (100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0 µl/ml) ، وتم زرع المحلول الجرثومي لكل سلالة من السلالات بتركيز  $5 \times 10^3$  CFU/ml و تركها للنمو بتماس مع الجراثيم بدرجة حرارة 37 درجة مئوية. بعد 24 ساعة تم قراءة النتائج وتحديدها باستعمال مقايصة microplate alamarblue [24].



### 4.3. النتائج والمناقشة:

#### 1.4.3. استخلاص الزيت الكلي لثمار اليانسون بالنقع بالهكسان :

تم استخلاص الزيت الكلي لثمار اليانسون بواسطة الهكسان عند درجة حرارة الغرفة، وكانت تساوي 8.77 % من وزن الثمار.

#### 2.4.3. دراسة تأثير نوع المُحل على كمية الزيت الكلي المستخلصة من ثمار اليانسون:

تم حساب نسبة زيت ثمار اليانسون المستخلصة بواسطة مُحلات رابع كلور الكربون وإيتر البترول ( $C^{\circ}$  40-80 b.p.) والهكسان والبنزن، حيث تم تثبيت كلٍ من حجم المُحل ووزن الثمار، وتم عرض النتائج في الجدول رقم 1 .

الجدول (1) : تغيير نسبة الزيت الكلي المستخلصة من ثمار اليانسون مع تغيير نوع المُحل

نسبة الزيت الكلي لثمار اليانسون المستخلص % percentage of total anise oil %	المُحل solvent
8.58	tetrachloromethan
8.73	petroleum ether (b.p. 40-80 $C^{\circ}$ )
8.77	hexane
10.5	bezene

نلاحظ من الجدول (1) أن البنزن هو الأقوى من بين المُحلات المستخدمة من أجل استخلاص زيت ثمار اليانسون ثم الهكسان ثم إيتر البترول ثم رابع كلور الكربون. وبالتجربة وباستخدام الطرائق الكروماتوغرافية المختلفة تبين أن كلاً من البنزن والهكسان قادرين وبشكلٍ كلي على استخلاص المكونات الرئيسية لزيت ثمار اليانسون. لذلك يعتبر الهكسان هو المحل الأفضل من أجل عمليات الاستخلاص لزيت اليانسون من الثمار ويجب تفادي استخدام البنزن نظراً لسميته الكبيرة.

### 3.4.3. تحديد الخصائص الفيزيائية والكيميائية للزيت الكلي لثمار اليانسون:

تم قياس قرينة الانكسار والكثافة والحموضة ورقم الحموضة وقرينة التصبن ونسبة الرطوبة والمواد الطيارة وذلك بالاعتماد على الطرائق المرجعية في تحليل الزيوت [16,7,4].

فمن أجل حساب الحموضة ورقم الحموضة (فقرة 4.3.3.3). كان الحجم a المستهلك من هيدروكسيد البوتاسيوم في الإيتانول (0.1M) لمعايرة حموضة 10 غ من زيت ثمار اليانسون يساوي 1.63 مل ، ثم طبقت العلاقة المرجعية [16] :

$$\text{الحموضة الحرة} = a M N / 10 P$$

حيث P تساوي 10 غ (كتلة الزيت) ، M: الوزن الجزيئي لحمض الزيت ويساوي 282 غ/جزء ، والوزن الجزيئي M لهيدروكسيد البوتاسيوم 56.1 غ/مول ومن أجل حساب قرينة التصبن (فقرة 5.3.3.3)، كان الحجم المستهلك من حمض كلور الماء (0.5M) لمعايرة الفائض من هيدروكسيد البوتاسيوم (b) في 2 غ من الزيت الكلي لثمار اليانسون تساوي 20 مل، وأيضا كان الحجم المستهلك من حمض كلور الماء (0.5M) لمعايرة هيدروكسيد البوتاسيوم في التجربة الشاهدة يساوي 24.9 مل ، وقد تم تطبيق العلاقة المرجعية التالية [16] :

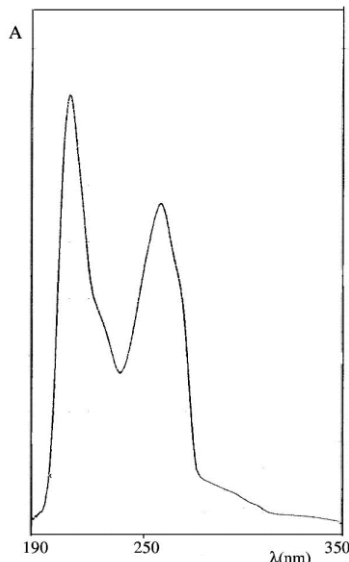
$$\text{رقم التصبن} = 56.1 N (a - b) / P$$

ويبين الجدول رقم 2 أهم الخصائص الفيزيائية والكيميائية المقاسة للزيت الكلي لثمار اليانسون.

الجدول (2): الخصائص الفيزيائية والكيميائية للزيت الكلي لثمار اليانسون

1.4961	قرينة الانكسار Refractive Index ( $n_d^{20}$ )
0.9677	الكثافة density g/cm3 ( $d^{20}$ )
0.47	الحموضة Acidity (weight / weight %)
0.94	رقم الحموضة acid value (KOH/g)
69.6	قرينة التصبن Saponification Value (KOH/g)
5.31	الرطوبة والمواد الطيارة moisture and volatile compounds (weight / weight%)

وقد أظهر طيف الامتصاص الضوئي في المجال فوق البنفسجي القمم المميزة للزيت الكلي لثمار اليانسون عند الأطوال الموجية التالية: 210 و 259 نانومتر والموضح في الشكل رقم 1 .



الشكل (1): يوضح طيف الأشعة فوق البنفسجية للزيت الكلي لثمار اليانسون

#### 4.4.3. استخلاص الزيت العطري الطيار من ثمار اليانسون بطريق الجرف ببخار الماء:

تم استخلاص الزيت العطري الطيار من ثمار اليانسون بطريقة الجرف ببخار الماء، فكانت نسبته 4.83 % من وزن الثمار.

#### 5.4.3. تحديد نسبة المكونات الكيميائية الرئيسية في الزيت العطري الطيار لثمار اليانسون:

تم إجراء التحليل الكروماتوغرافي الغازي GC على الزيت العطري الطيار لثمار اليانسون وذلك بالمقارنة مع مركبات عيارية، ويبين الجدول رقم 3 نسبة المكونات الكيميائية الرئيسية في الزيت العطري الطيار لثمار اليانسون.

الجدول (3): النسب المئوية للمكونات الكيميائية الرئيسية في الزيت العطري الطيار لثمار اليانسون

total oil %	volatile oil %	Anethole in volatile oil %	Anisaldehyde in volatile oil %	Estragole in volatile oil %	Linalool in volatile oil %
8.77	4.83	86.99	0.564	2.971	0.0211

#### 6.4.3. التأثير المضاد الجراثومي للزيت العطري الطيار اليانسون ضد سلالات جراثومية معزولة سريريا على وسط صلب:

تم دراسة الفعالية المضادة للجراثيم لزيت اليانسون الأساسي على وسط صلب Mueller-Hinton agar ضد ثلاثة سلالات جراثومية معزولة سريريا (الكليسيَّة الرئويَّة

، *Klebsiella pneumonia* ، الرائفَةُ الرُّنْجاريَّة *Pseudomonsa aeruginosa* ، العَقْدِيَّة الرئويَّة *ptococcus pneumonia* ، ومتعددة المقاومة على مجموعة من المضادات الحيوية *vancomycin* ، *ampicillin* ، *amikacin* ، *gentamicin* حيث أظهرت جراثيم الكليسيَّة الرئويَّة مقاومة على كل من *vancomycin* ، *ampicillin* ، *gentamicin* وحساسية على *amikacin* وجراثيم الرائفَةُ الرُّنْجاريَّة مقاومة على كل من *amikacin* ، *vancomycin* ، *ampicillin* ، *gentamicin* وحساسية على كل من *amikacin* ، *vancomycin* ، *ampicillin* ، *gentamicin* ، بينما أظهرت العَقْدِيَّة الرئويَّة مقاومة على كل من *amikacin* ، *vancomycin* ، *gentamicin* وحساسية على *vancomycin* . كما تعد هذه الجراثيم من الجراثيم التي

من الممكن أن تقوم بتشكيل الفلم الحيوي Biofilm والذي يعد شكل من أشكال المقاومة الجرثومية على المضادات الحيوية والذي يقلل من فعالية هذه الأدوية [25]. تم قياس منطقة التثبيط inhibiting zone على وسط صلب باستعمال تراكيز مختلفة من زيت اليانسون كما هو موصوف في الجدول رقم 4 . ولم يظهر زيت اليانسون العطري الطيار السوري أي فعالية ملحوظة مضادة للجراثيم على أية من السلالات الجرثومية المدروسة حتى باستعمال تركيز 100% من الزيت. وقد اتفقت هذه النتائج مع نتائج الباحث albulush وزملائه [26] ، حيث أظهرت نتائج دراستهم على التأثير المضاد الجرثومي لزيت اليانسون العطري الطيار عدم فعالية ضد السلالات الجرثومية الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumonia* والزائفة الزنجارية *Pseudomona aeruginos* بالإضافة إلى جراثيم المكورات العنقودية الذهبية *Escherichia coli* والإشريكية القولونية . وقد تم إجراء دراسات جرثومية على الزيت العطري الطيار لثمار اليانسون من أجل تقييم فعاليتها المضادة للجراثيم على مجموعة من الجراثيم المنقولة بالغذاء إيجابية الغرام (الليستيرية المستوحدة *Listeria monocytogenes* ، المكورات العنقودية الذهبية *staphylococcus aureus* ، العصوية الشمعية *Bacillus cereus* ) ومجموعة من الجراثيم سلبية الغرام (السلمونيلة التيفية الفأرية *Salmonella typhimurium* ، الإشريكية القولونية *Escherichia coli*) ، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة فعالية ضعيفة مضادة للجراثيم لزيت اليانسون الطيار على وسط صلب ضد كل من السلالات الجرثومية السابقة ، حيث تراوحت أقطار هالات التثبيط ما بين (8 - 10مم) ، وهذا يؤكد الفعالية الضعيفة المضادة للجراثيم لزيت اليانسون [27] . بينما أظهرت نتائج دراسة أخرى أجريت على سلالات جرثومية مرجعية (المكورات العنقودية الذهبية *staphylococcus aureus* ، الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumonia* ، الزائفة الزنجارية *Pseudomona aeruginosa* ، الإشريكية القولونية *Escherichia coli*) لتقييم فعالية زيت اليانسون المضادة للجراثيم على وسط صلب بقياس قطر هالة التثبيط فعالية معتدلة للزيت كمضاد جرثومي ، حيث كانت أقطار هالات التثبيط 15.3 مم

لجراثيم المكورات العنقودية الذهبية *staphylococcus aureus* و 17 مم لجراثيم الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumonia* و 14 ملم لجراثيم الإشريكية القولونية *Escherichia aeruginosa* و 15.5 مم لجراثيم الزائفة الزنجارية *Pseudomonsa aeruginosa* [28] ، حيث لوحظ من نتائج هذه الدراسات أن الفعالية كانت معتدلة ضد السلالات الجرثومية المرجعية وعدم فعالية ضد السلالات المعزولة التي هي أكثر فوعة من السلالات المرجعية ، وهذا أيضا يؤكد و يفسر نتائج دراستنا التي أظهرت عدم وجود أية فعالية ضد السلالات الجرثومية الأشد فوعة والمقاومة حيث أنها أكثر مقاومة على المضادات الحيوية المستعملة.

يبين الجدول رقم 4 : التأثير المضاد للجراثيم لزيت اليانسون العطري الطيار على وسط صلب

(Mueller-Hinton aga). تم زرع السلالات الجرثومية الثلاثة المعزولة سريريا (الكليسيلا الرئوية *Klebsiella pneumonia* ، الزائفة الزنجارية *Pseudomonsa aeruginosa* ، العنقودية الرئوية *ptococcus pneumonia*) على وسط صلب وعلى تماس مع تراكيز مختلفة من زيت اليانسون الأساسي ( 100% , 50% , 25% , 10% , 5%). تم الحصول على النتائج بقياس منطقة التثبيط بعد حضن الجراثيم المزروعة على وسط صلب لمدة 24 ساعة عند درجة حرارة 37 مئوية.

الجدول 4 : تأثير الزيت العطري لثمار اليانسون على السلالات الجرثومية المختلفة

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonsa aeruginosa</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Concentration of anise essential oil
<1cm	<1cm	<1cm	100%
0cm	0cm	0cm	50%
0cm	0cm	0cm	25%
0cm	0cm	0cm	10%
0cm	0cm	0cm	5%

### 7.4.3. التأثير المضاد الجرثومية للزيت العطري الطيار لثمار اليانسون على وسط

سائل:

بغرض التحري فيما إذا كان لزيت اليانسون الطيار أي تأثير مضاد جرثومي في وسط سائل و بتماس مباشر ما بين الجرثوم و الزيت ؛ تم تحضير سلسلة من التراكيز المتناقصة لزيت اليانسون في المرق المغزي LB broth بوجود محل دي متيل سلفوكسيد 10% DMSO (100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125, 1.56, 0 µl/ml). و تم زرع السلالات الجرثومية (الكليسيَّة الرئويَّة *Klebsiella pneumonia* ، الزائفة الزنجارية *Pseudomona aeruginos* ، العفديَّة الرئويَّة *ptococcus pneumonia*) بتركيز  $\approx 5 \times 10^3$  CFU/ml .

تم الحضان خلال زمن 24 ساعة عند درجة حرارة 37 مئوية، ثم تم تقييم فيما إذا كان هناك أي تأثير مثبط أدنى للنمو الجرثومي باستعمال معايرة microplate alamar blue [24].

وكانت النتيجة عدم ملاحظة أي تأثير مثبط لأي من التراكيز المستعملة على أي من السلالات الجرثومية المدروسة.

وعلى العكس من ذلك تم تحديد التركيز المثبط الأدنى في دراسة أخرى أجريت لتقييم فعالية الزيت العطري الطيار لثمار نبات اليانسون على مجموعة من السلالات الجرثومية المنقولة بالغذاء إيجابية الغرام (الليستريَّة المُستَوَّجدة *Listeria monocytogenes*، المكورات العنقوديَّة الذهبيَّة *staphylococcus aureus* ، العَصَوِيَّة الشَّمْعِيَّة *Bacillus cereus*) ومجموعة من الجراثيم سلبية الغرام (السَّلْمُونِيَّة التَّيْفِيَّة الفَأْرِيَّة *Salmonella typhimurium* ، الإِشْرِيكِيَّة القَوْلُونِيَّة *Escherichia coli*) حيث كان التأثير المثبط الأدنى لزيت اليانسون الطيار ضد هذه السلالات الجرثومية المرجعية  $\leq 1\%$  (حجم/حجم) . وهذا يؤكد أيضاً النتائج التي تم الحصول عليها بعدم فعالية زيت اليانسون على السلالات الجرثومية متعددة المقاومة عند وضع الجرثوم بتماس مباشر مع زيت اليانسون الطيار في وسط سائل.

## 5. الاستنتاجات والتوصيات:

- يعتبر الهكسان من المحلات الجيدة في استخلاص زيت اليانسون الكلي بسبب سميته المنخفضة ومردود استخلاصه العالي من نتائج دراسة الخواص الفيزيائية والكيميائية للزيت الكلي لثمار اليانسون تبين أن زيت ثمار اليانسون يعتبر دواء يستخدم في المجال الطبي ولا يمكن استخدامه كزيت غذائي على المائدة.
- إن نسبة الزيت الكلي لثمار اليانسون المستخلصة بواسطة الهكسان تساوي 8.77 % من وزن الثمار .
- إن نسبة الزيت العطري الطيار لثمار اليانسون المستخلصة بواسطة الجرف بيخار الماء تساوي 4.83 % من وزن الثمار .
- كما لم يظهر الزيت العطري الطيار لثمار اليانسون أي فعالية مضادة أو مثبطة للنمو الجرثومي في وسط صلب ووسط سائل على السلالات الجرثومية متعددة المقاومة المدروسة والمعزولة سريريا.
- كما يوصى بإجراء دراسات أخرى مستقبلية للتحري عن وجود تأثير مُضادٌ للمكروبات لهذا الزيت على مكروبات أخرى مثل الفطور والطفيليات والفيروسات.



## المراجع

- 1 - مختار سالم، 1987 ، " أعشاب لكنها دواء " ، دار المريخ للنشر؛ الرياض.
- 2 - محي الدين لبنية، 2012 ، " التوابل - تصنيفها ومكوناتها وفوائدها العلاجية " ، دار الصابوني للنشر والتوزيع ؛ القاهرة.
- 3 - المنظمة العربية للتنمية الزراعية، 2008 ، " النباتات الطبية والعطرية والسامة في الوطن العربي " ، المنظمة العربية للتنمية - جامعة الدول العربية ؛ الخرطوم .
- 4 - أحمد صالح دهيمش ، 1997 ، " مفردات النباتات الطبية وطرق المعالجة بها (الجزء الأول) " ، دار البترا؛ عمان.
- 5 - وسيم هاني الحكيم؛ محمد عصام حسن آغا؛ سعدي محمد بدوي؛ عماد صبحي القاضي؛ أحمد عبد الفتاح دركلت؛ زهير صديق الشاطر؛ ثروت إبراهيم؛ محمد قريصة؛ 2012 ، " أطلس النباتات الطبية والعطرية في الوطن العربي " ، المركز العربي للدراسات المناطق الجافة والأراضي القاحلة - أكساد ؛ دمشق.
- 6 - محمد عصام حسن آغا؛ عصام الشماع؛ محمد سمير النوري، 2012 ، " العقاقير وكيمياء العقاقير " ، منشورات جامعة دمشق.
- 7- دهان محمد، 1992 ، " تكنولوجيا الزيوت " ، منشورات جامعة حلب.

- 8- Huet, R. , 1991, " Les Huilles essentielles d'agrumes Fruits " , 46(5):551576 .
- 9- Choi H.S. ; Sawamura M. ; Kondo Y. , 2002 , " Journal of Food Science (Vol.67) " , Pages : 1713-1718 .
- 10- Felix D. ; Melle. J. P. ; Routaun Boka, 1997 , " Handbook of plant and fungal toxicants", New-York.
- 11- Gil M.I. ; Ferreres F. ; Barberan T. , 1999, " Effect of post-harvest storage and processing on the antioxidant constituents (flavonoide and vitamin C) of fresh-cut spinach " , J. Agric. Food chem. 47, pages: 2213-2217.
  
- 12- Miething Holger ; Seger Volkmar, 1989 , " Separation of non-polar compounds by droplet counter-current chromatography", J.Chromatographia, 478(2), 433-7.
  
- 13- Wallis T. E. , 1991 , " Textbook of pharmacognosy" , Delhi-India.
- 14- Trimen. H ; Bentley. R , 1992 , " Medicinal plants " , Allied Book center, Dehradun India.
- 15- Wagner H. ; Bladt S. , 1996 , " Plant drug analysis " spreinger-verlag , Berli-Heidelberg
- 16- IUPAC, 1965 , " Standard Methods of the oils and fats" , 5th ed., Butter worth's, London.
- 17- Nassani M., 2003 , " Stability Study of Pharmaceutical Products Requirements and Principles" , Journal of GXP Compliance, 7(3), 53-65.
  
- 18-Hassan Ahmed Khan FKBRM. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2017, Jan 19;478-482.

- 19- Battah B. Emerging of bacterial resistance: an ongoing threat during and after the Syrian crisis. *J Infect Dev Ctries* 2021 Mar 7;15(2):179-184.
- 20- Battah B. Mesenchymal Stem Cells: Potential Role against Bacterial Infection. *Journal of Biosciences and Medicines* 2022;10(3):97-113.
- 21- Palucci I, Delogu G. Host Directed Therapies for Tuberculosis: Futures Strategies for an Ancient Disease. *Chemotherapy* 2018;63(3):172-180.
- 22- Brozyna M, Paleczny J, Kozłowska W, Chodaczek G, Dudek-Wicher R, Felinczak A, et al. The Antimicrobial and Antibiofilm In Vitro Activity of Liquid and Vapour Phases of Selected Essential Oils against *Staphylococcus aureus*. *Pathogens* 2021 Sep 17;10(9).
- 23- Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis* 2009 Dec.1755-1749:(11)49:1
- 24- Battah B, Chemi G, Butini S, Campiani G, Brogi S, Delogu G, et al. A Repurposing Approach for Uncovering the Anti-Tubercular Activity of FDA-Approved Drugs with Potential Multi-Targeting Profiles. *Molecules* 2019 Nov 29;24(23).
- 25- Gurung J, Khyriem AB, Banik A, Lyngdoh WV, Choudhury B, Bhattacharyya P. Association of biofilm production with multidrug resistance among clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from intensive care unit. *Indian J Crit Care Med* 2013 Jul;17(4):214-218.
- 26- Sumaiya Mohammed Aslam Albulushi, Hanan Al Saidi, Nirmala Amaresh, AR Mullaicharam. Study of Physicochemical Properties, Antibacterial and GC-MS Analysis of Essential Oil of

the Aniseed (*Pimpinella anisum* Linn.) in Oman . *JOURNAL OF PHARMACOGNOSY AND PHYTOCHEMISTRY* 2014;2(4):24-33.

27- Moustafa A.El-Shenawy, Hoda H.Baghdadi, Lobna S.El-Hosseiny. Antibacterial Activity of Plants Essential Oils Against Some Epidemiologically Relevant Food-Borne Pathogens. *The Open Public Health Journal* 2015;8(1):30-34.

28-El Rasheed Ahmed Salim, Sakina Yagi, Heba Mahoud M Elyass. Histology, phytochemistry and bacterial activity of anise (*Pimpinella anisum* l.) seed and essential oil. *Bacteriology & Mycology* 2016;3(4):276-282.