

مجلة جامعة البعث

سلسلة العلوم الطبية والصحية



مجلة علمية محكمة دورية

المجلد 45 . العدد 11

1445 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
م. هلا معروف

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

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

الاتصال بالعنوان التالي:

رئيس تحرير مجلة جامعة البعث

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

. هاتف / فاكس : 963 31 2138071 ++

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

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

ISSN: 1022-467X

شروط النشر في مجلة جامعة البعث

الأوراق المطلوبة:

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

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

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

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

آ . إذا كان المرجع أجنبياً:

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

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

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

. بعد الكنية والاسم وسنة النشر يضاف عنوان البحث وتتبعه فاصلة، اسم المجلد ويوضع تحته خط وتتبعه فاصلة . المجلد والعدد (كتابية 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 (40000) ل.س أربعون ألف ليرة سورية عن كل بحث لكل باحث يريد نشره في مجلة جامعة البعث.
- 2- دفع رسم نشر (100000) ل.س مئة 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 (6000) ل.س ستة آلاف ليرة سورية رسم موافقة على النشر من كافة الباحثين.

المحتوى

الصفحة	اسم الباحث	اسم البحث
28-11	د. عبد الوهاب نور الله	تقييم سريري و شعاعي لبتر اللب باستخدام الـ MTA على الأرحاء الموقتة المصابة بالتهاب لبّي غير ردود عند الأطفال غير المتعاونين
42- 29	د. احمد القاسم د. أديب الزين محمد نور هدلة	دراسة انتشار الكيتوزس عند الأبقار في المنطقة الوسطى من سورية
78-43	سها سعديه د. فريال نظامي	تأثير تقنيات الاسترخاء على التعب عند مرضى القصور الكلوي المزمن الخاضعين للتحال الدموي
102-79	د. موفق جنيد د. سلوى الدبس صفوان المصطفى	دراسة مورفولوجية لتأثير سمية أحد مركبات السلفا على الكلية عند الأرانب
142-103	د. هيفاء العلي د. عيسى السلوم ماريا طعمه	تطوير طريقة استشراب سائل عالي الأداء لتحديد ومراقبة المشاركة (بريغبالين، ميثيل كوبالامين، ألفا ليبونيك أسيد) كمواد دوائية أولية ومستحضرات دوائية (كيسولات)

تقييم سريري و شعاعي لبتر اللب باستخدام الـ MTA على الأرحاء المؤقتة المصابة بالتهاب لبّي غير ردود عند الأطفال غير المتعاونين

د. عبد الوهاب نورالله*

الملخص:

الهدف: تشكل معالجة الأرحاء المؤقتة المصابة بالتهاب لب غير ردود تحدياً جدياً لأطباء أسنان الأطفال خصوصاً عند الأطفال غير المتعاونين. هدفت هذه الدراسة لتقييم بتر اللب باستخدام الـ MTA سريرياً و شعاعياً على الأرحاء المؤقتة المصابة بالتهاب لب غير ردود عند الأطفال غير المتعاونين.

المواد و الطرق: شملت عينة البحث على 49 رحي مؤقتة عند مجموعة من 43 طفلاً تراوحت أعمارهم بين (4.7 - 8.2) سنة، جميع الأرحاء في العينة مصابة بالتهاب اللب غير الردود. تم اجراء بتر اللب العنقي لها باستخدام الـ MTA و تمت مراقبتها سريرياً و شعاعياً بعد اسبوع، ثلاثة أشهر و ستة أشهر.

النتائج: تراجع الألم في المتابعة الأولى بعد اسبوع من المعالجة بنسبة (71%) و في المراقبة الثانية بنسبة (77.5%) و في الثالثة (98%). أظهرت المتابعة الأولى و الثانية أن هذه المعالجة قد حققت درجة عالية من النجاح السريري بلغت (97%)، في حين أن النجاح الشعاعي سبب انخفاضاً في نسبة النجاح الكلية (75.51%).

الخلاصة: تشير نتائج هذه الدراسة إلى أن بتر اللب على الأسنان المؤقتة المصابة بالتهاب لب غير ردود باستخدام الـ MTA يمكن أن يكون خياراً عملياً ناجحاً سريرياً و شعاعياً كبديل لاستئصال اللب الجذري في كثيرٍ من الحالات، خصوصاً عند الأطفال غير المتعاونين.

كلمات مفتاحية: التهاب اللب غير الردود، الأرحاء المؤقتة، بتر اللب، سلوك طفل غير تعاوني

*أستاذ مساعد في قسم طب أسنان الأطفال، كلية طب الأسنان، جامعة تشرين

abdulnourallah@tishreen.edu.sy

Clinical and radiographic assessment of coronal pulpotomy using MTA for symptomatic primary molars in uncooperative children

Dr. Abdul Wahab Nourallah*

Abstract:

Objective: Treating primary molars with irreversible pulpitis represents a serious challenge for pediatric dentists, especially in uncooperative children. This study aimed to evaluate pulpotomy using MTA, clinically and radiographically on primary molars with irreversible pulpitis in uncooperative children.

Materials and methods: The research sample included 49 primary molars in a group of 43 children whose ages ranged between (4.7 - 8.2) years. All molars in the sample were diagnosed with irreversible pulpitis. All molars underwent cervical pulpotomy using MTA and were followed-up clinically and radiographically after one week, three months and six months.

Results: Pain decreased in the first, second and third follow-up by (71%), (77.5%), and (98%) respectively. The first and second follow-up showed that this treatment achieved a high degree of clinical success (97%), while radiographical success caused a decrease in the overall success rate to about (75.51%).

Conclusions: The results of this study indicate that pulpotomy on primary teeth with irreversible pulpitis using MTA can be a practical and successful option, clinically and radiographically, as an alternative to pulpectomy in many cases, especially in uncooperative children.

Keywords: irreversible pulpitis, primary molars, pulpotomy, uncooperative child behavior

*Associate Professor, Pediatric Dentistry Department, Faculty of Dentistry, Tishreen University. abdulnourallah@tishreen.edu.sy

المقدمة Introduction:

تكتسب الأسنان المؤقتة أهمية خاصة أثناء مرحلة الطفولة، التي تتميز بارتفاع معدلات النمو و الاحتياجات الغذائية عند الطفل، حيث تلعب الأسنان المؤقتة، علاوة على دورها التجميلي و مساهمتها في تطور اللفظ، دوراً فيزيولوجياً أساسياً في عملية المضغ وفي توجيه بزوغ الأسنان الدائمة، و كذلك في تطور الفكين بشكل طبيعي وفي الصحة العامة للأطفال(1). حيث يؤسس الفقد المبكر للأسنان المؤقتة لحصول سوء الإطباق ومشاكل جمالية وظيفية ومشاكل في النطق، لذلك يعد الهدف الرئيسي في المعالجة الترميمية و اللبية عند الأطفال هو الحفاظ على صحة و سلامة النسيج السنية و استعادة وظيفتها الفيزيولوجية و الجمالية. (2)

بسبب الانتشار الواسع لنخر الأسنان، يواجه أطباء أسنان الأطفال تحديات متزايدة للتعامل مع حالات نخور الأسنان المؤقتة الواسعة و ما يمكن أن تسببه من تدهم و ضياع في النسيج الصلبة، مترافقة مع إصابات لبية متنوعة و متعددة الشدة، يعقد تدبيرها عدم تعاون الطفل (3) (4). تتوفر للطبيب خيارات علاجية مختلفة لتدبير الإصابات اللبية المختلفة، مثل استخدام التغطية اللبية المباشرة، أو بتر اللب، أو الاستئصال.(3)

في بعض الأحيان تشير الأعراض والعلامات السريرية إلى إصابة اللب بالتهاب غير ردود حيث يُعد حينها استئصال اللب هو الخيار المُقترح في مثل هذه الحالات، لكنه في الواقع هو علاج معقد و يستغرق وقتاً طويلاً، و يتطلب تعاوناً من الطفل، حيث يعتبر

سلوك الطفل و تعاونه عاملان هامان يمكن أن يؤثرًا على إمكانية تطبيق المعالجة و درجة نجاحها، خصوصاً و أن الطفل المصاب بالتهاب لب غير ردود يعاني من آلام عفوية غالباً تجعل تعاونه خلال المعالجة مشكوكاً به.(5)(6) بالإضافة إلى تعقيدات المعالجة القنيوية فإن أن عملية استئصال اللب القنيوي و تحضير أقتية جذور الأسنان المؤقتة مفتوح على العديد من الاختلاطات و المضاعفات و التي قد تصل إلى قلع السن المؤقت أو أذية برعم السن الدائم بسبب تجاوز المبرد أو المواد المستخدمة في حشي الأقتية(7). كل هذه العوامل تجعل من تدبير الأسنان المؤقتة المصابة لبياً والحفاظ عليها حتى موعد تبديلها الفيزيولوجي مهمة صعبة.(8)(9) لمساعدة الأطباء في التغلب على هذه التحديات و تقليل الحاجة إلى المعالجات القنيوية الصعبة، طورت العديد من المواد ذات التراكيب الحيوية و التي تهدف من خلال خواصها الحيوية و الدوائية إلى علاج اللب الحي في حالات التهابات غير الردودة كبديل لاستئصال اللب القنيوي، حيث أثبتت الدراسات وجود علاقة ضعيفة بين الحالة النسيجية لللب (خصوصاً الجذري) و درجة الأعراض التي يشكو منها المريض (10).

يُعد الـ MTA مستحضراً واسع الاستخدام في علاج اللب الحيوي بسبب قدرته على الحفاظ على حيوية اللب و تحفيز تكوين الأنسجة الصلبة في علاج بتر اللب.(8) حيث بينت الدراسات الاستخدام الناجح لمستحضر الـ MTA في بتر اللب الجزئي أو العنقي للأسنان الدائمة الفتية ذات الانكشافات النخرية (11)، و في الأسنان الدائمة في حالات

التهاب اللب الغير ردود (12) (13)، و أيضاً كبديل للفورموكريزول في بتر لب الأسنان المؤقتة (14). (15) حيث يمكن أن تنتج جسراً عاجياً في فترة زمنية قصيرة مع احتمالية تموت و التهاب أقل في النسيج اللبي (16) بالتالي تقدم MTA نجاحاً سريرياً وشعاعياً ونسيجياً عالياً(17). إلا أن استخدامه في بتر اللب العنقي، بهدف معالجة التهاب اللب غير الردود على الأرحاء المؤقتة و خصوصاً عند الأطفال غير المتعاونين و الذين يشكل عدم تعاونهم إضافة كبيرة لصعوبة المعالجة القنيوية، لم تقترح من قبل إلا على الأرحاء الدائمة العرضية. (11)

الهدف Aim of the study: هدفت هذه الدراسة السريرية إلى تقييم نجاح بتر اللب العنقي على الأرحاء المؤقتة المصابة بنخر عميق والتي يُستطب فيها استئصال اللب القنيوي بسبب الآلام المثارة المتطاولة أو التهاب اللب غير الردود باستخدام الـ MTA عند الأطفال غير المتعاونين (سلبى حسب فرانكل).

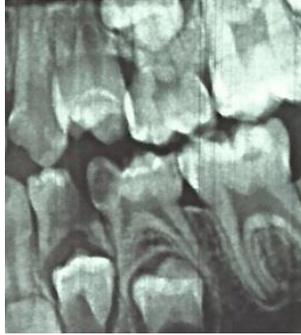
المواد والطرائق Materials and Methods:

تألّفت العينة من 49 رضى مؤقتة عند 43 طفلاً من الأصحاء بعمر تراوح بين (4.7 - 8.2) سنة لديهم نخور عاجية عميقة على رضى مؤقتة أو أكثر و قابلة للترميم (شرط عدم توضعها معاً في نفس نصف القوس السنية) (الصورة رقم -1)، و يبدون اعراض التهاب لب غير ردود و يستطب اجراء المعالجة اللبية القنيوية لها، لكن بسبب عدم

تقييم سريري و شعاعي لبتر اللب باستخدام الـ MTA على الأرحاء المؤقتة المصابة بالتهاب لبني غير ردود عند الأطفال غير المتعاونين

تعاون هؤلاء الأطفال (تصنيف سلوك جميع الأطفال في العينة سلبي حسب تصنيف فرانكل) و ضرورة اجراء المعالجة، تم اجراء بتر اللب الحي باستخدام الـ MTA و تحت العزل باللفافات القطنية دون تركيب الحاجز المطاطي. حيث تم غسل السن و التجويف النخري بمحلول هيبوكلوريت الصوديوم 2.5% NaOCl قبل البدء بتجريف النخر بعد تخدير السن ناحياً (تم الانتظار لمدة 15 دقيقة بعد الحقن لكل المرضى بغية اعطاء فرصة لبلوغ التأثير الفعال للمحلول المخدر).

صورة رقم (1): صورة شعاعية تشخيصية للرحتين المؤقتتين 75 - 65 من ضمن الأرحاء المشمولة بعينة البحث وتظهران نخراً عاجياً عميقاً و طول جذور مناسب.



ثم تم تجريف النخر و اجراء بتر اللب التاجي الحي بالطريقة التقليدية و من ثم ايقاف النزف بالضغط (لمدة 2 - 10 دقيقة) بكرية قطنية مشبعة بـ 2.5% NaOCl و وضع حشوة قاعدية من Grey MTA (Angelus, Londrina, Brazil) ثم تم وضع قطنة رطبة و اغلاق السن بإسمنتت IRM و بعد اسبوع تم وضع الترميم النهائي و تمت مراقبة

الحالات سريريًا بعد أسبوع، و سريريًا و شعاعياً بعد ثلاثة أشهر وبعد ستة أشهر من المعالجة. حيث اعتبر وجود الألم على المضغ أو وجود الشفوفية الشعاعية حول الذروية/البين الجذرية أو الامتصاص الداخلي/الخارجي أو أي من علامات التمثوت اللبي أو وجود الناسور هي من علامات فشل المعالجة. الصورة رقم (2) تظهر مثلاً عن بعض حالات الفشل.

صورة رقم (2): صورة سريرية لحالة فشل بحدوث ناسور كنتيجة للتموت اللبي التالي للمعالجة.



النتائج Results:

أجريت هذه الدراسة السريرية على عينة شملت على 49 رحي مؤقتة عند 43 طفلاً من الأصحاء بعمر تراوح بين (4.7 - 8.2) سنة (Mean = 6.9, SD = 0.82)،

الجدول رقم (1)

تقييم سريري و شعاعي لبتر اللب باستخدام الـ MTA على الأرحاء المؤقتة المصابة بالتهاب لبني غير ردود عند الأطفال غير المتعاونين

الجدول رقم (1): يبين مدى و عمر أفراد العينة و توزع الأسنان في الفكين.

الأسنان في الفك السفلي	الأسنان في الفك العلوي	الانحراف المعياري	المتوسط	أدنى عمر	أعلى عمر	عدد الأطفال	عدد الأسنان	
21	28	0.82	6.9	4.7	8.2	43	49	العينة

كانت جميع الأسنان المصابة قبل الجلسة الأولى تبدي آلاماً عفوية ليلية دامت لفترة أكثر من ساعة في الليلة (أو أكثر) التي سبقت موعد الجلسة الأولى، أو تبدي آلاماً متارة تستمر بعد زوال المثير، مما يؤكد إصابتها بدرجة من التهاب اللب غير الردود والتي يُستطب فيها إجراء استئصال اللب القنيوي. بعد التأكد من صحة الاستطباب بالتصوير الشعاعي و الذي أظهر عدم وجود أي امتصاص داخلي أو امتصاص أكثر من ثلث طول الجذر في الأسنان المشمولة بالعينة، و بسبب صعوبة الإجراءات العلاجية الجذرية عند هؤلاء المرضى غير المتعاونين تمت معالجتهم ببتر اللب العنقي باستخدام الـ MTA و مراقبة الأعراض و العلامات السريرية و الشعاعية بعد أسبوع من المعالجة و بعد ثلاثة و ستة أشهر.

في المتابعة الأولى بعد اسبوع من المعالجة تم استجواب المرضى فيما يخص الإجراءات العلاجية المطبقة، كما تم فحص المرضى سريرياً أبلغ المرضى عن تراجع الألم العفوي أو المتطاوّل بعد زوال المثير في (N = 35) سنأً (حوالي 71%)، في حين أفاد الباقون

بأنهم ما زالوا يشعرون ببعض الألم المثار غالباً و لكنه يزول خلال مدة قصيرة بعد زوال المثير (غالباً بعد الطعام) في (N = 14) سناً. في المتابعة الثانية بعد ثلاثة أشهر تم استجواب المرضى و فحصهم سريرياً و شعاعياً، حيث تبين حدوث تراجع الشعور بالألم بشكل أكبر إذ عبر المرضى عن بقاء الألم بشكل طفيف فقط في (N = 11) سناً (77.55%)، في حين أظهر التصوير الشعاعي وجود الشفوقية الشعاعية في (N= 8) سناً و وجود امتصاص لبني داخلي في اللب الجذري لأربعة أسنان فقط (N = 4).

أظهرت المتابعة الثالثة سريرياً و شعاعياً بعد ستة أشهر بقاء بعض الألم خصوصاً على المضغ في حالة واحدة فقط و غيابه في باقي الحالات (98%)، في حين أظهر التصوير الشعاعي عدم حدوث أي شفوقية شعاعية أو امتصاص في حالات أخرى غير المكتشفة في المتابعة الثانية.

يمكن القول بأن بتر اللب باستخدام الـ MTA على الأرحاء المؤقتة العرضية عند الأطفال غير المتعاونين في هذه الدراسة قد حقق درجة عالية من النجاح السريري بلغت (97%)، في حين أن النجاح الشعاعي سبب انخفاض نسبة النجاح الكلية إلى (75.51%). تم جمع النتائج و عرضها في الجدول رقم (2).

تقييم سريري و شعاعي لبتر اللب باستخدام الـ MTA على الأرحاء المؤقتة المصابة بالتهاب لبني غير ردود عند الأطفال غير المتعاونين

الجدول رقم (2): يبين النتائج السريرية و الشعاعية للدراسة في المتابعات الثلاث.

جلسة المعالجة	بعد أسبوع	بعد 3 أشهر	بعد 6 أشهر	حالات الفشل	حالات النجاح	نسبة النجاح
وجود الألم عفوي/ متناول	14	11	1	1	48	%97.9
الشفوفية الشعاعية	-	8	8	12	37	%75.51
الامتصاص الداخلي/ الخارجي	-	4	4			

المناقشة Discussion:

من الناحية السريرية، يمكن اعتبار الأسنان المؤقتة المصابة بنخر عاجي عميق و المصابة بالتهاب لب غير ردود هي أسناناً ما زالت تملك نسيجاً لبياً حياً إلى درجة كبيرة، و يمكن التعويل جزئياً أو كلياً على قدرة هذا النسيج اللبي (أقله في المراحل المبكرة من الإصابة) على إظهار قدراته الدفاعية و الشفائية إذا ما تهيئت له البيئة المناسبة و المتضمنة ازالة السبب و وضع الضمادات الفعالة و المقبولة حيويًا، و التي يمكن لها مساعدة اللب عبر آليات متعددة على الشفاء، بما تملك من تقبل حيوي عالي و مواداً محفزة للشفاء و ربما مضادة للبكتريا و الالتهاب معاً. (17) (18)

يعتبر سلوك الطفل غير التعاوني عاملاً معقداً للمعالجات اللبية القنيوية (7)، حيث تحتاج مثل تلك المعالجات لطبيب ذو خبرة جيدة، و في حالات كثيرة لا يتوفر ذلك مما يؤدي لقلع السن و بالتالي مواجهة عواقب الفقد المبكر على تطور الإطباق و اللفظ و بزوغ الأسنان الخلف. (19)

هدفت هذه الدراسة السريرية و الشعاعية لتقييم مدى نجاح بتر اللب العنقي باستخدام الـ MTA على الأرحاء المؤقتة و المصابة بالتهاب لب غير ردود عند الأطفال غير المتعاونين (سلوك سلبي حسب فرانكل). حيث شملت العينة (N = 49) رضى مؤقتة موجودة عند (43) طفلاً صحيحاً، بعمر متوسط قدره (6.9 ± 0.82)، كما توزعت الأرحاء المشمولة بالعينة بين الفك العلوي و الفك السفلي لأطفال العينة.

عند جلسة المعالجة الأولى كان لدينا 49 سناً مصابة بالتهاب لب غير ردود، ولا توجد على أي منها شفافية شعاعية ولا يوجد أي امتصاص داخلي أو خارجي، حيث تراجع الألم في (حوالي 71% من الحالات. و بعد ثلاثة اشهر لوحظ انخفاض عدد الأسنان التي ما زالت تبدي بعض الألم إلى 11 (حوالي 78%)، حيث أظهرت الصور الشعاعية أن 8 منها تبدي شفافية شعاعية و أن أربع أسنان تظهر امتصاصاً داخلياً أو خارجياً مرضياً.

بعد 6 اشهر لوحظ بقاء سناً واحداً فقط بيدي أماً وثمانية أسنان تظهر شفافية شعاعية و 4 لديها امتصاص داخلي أو خارجي مرضي.

تقارب نسبة انخفاض الألم بعد اسبوع على المعالجة في هذه الدراسة تلك النتائج التي وصل إليها (Memarpour M, et al.2016) و كانت حوالي(62%) بعد سبعة أيام من المعالجة، في حين لم يشترك في جلسات المتابعة التالية في دراسته من الألم سوى حالة واحدة فقط، (علماً أنه استخدم مزيج ماءات الكالسيوم الغني CEM لتغطية مقاطع اللب و لم يستخدم الـ MTA كما في الدراسة الحالية).

في نهاية المتابعة الثانية (6 أشهر) في الدراسة الحالية بلغ عدد حالات الفشل السريري حالة واحدة فقط و بالتالي تكون نسبة النجاح السريري للمعالجة مساوية لـ 97.9% و هي نسبة تقارب مع نتيجة دراسة (Alnassar et al.2023)(21) حيث كانت نسب النجاح السريرية لديهم عند استخدام الـ MTA في بتر اللب للأرحاء المؤقتة العرضية 95% (و المقدره بعد سنة من المعالجة)، مع العلم أنها أجريت على الأطفال المتعاونين و تحت الحاجز المطاطي، في حين أجريت هذه الدراسة على الأطفال غير المتعاونين. كذلك الحال مع نتائج دراسة (Memarpour M, et al.2016) حيث كانت نسب النجاح عند استخدام CEM في بتر اللب للأرحاء المؤقتة العرضية 92.8% (9)

أما بالنسبة للتقييم الشعاعي فكان عدد حالات الفشل هو 12 وعدد حالات النجاح هو

37 وبالتالي نسبة النجاح الشعاعي هي 75.51%

تتقارب هذه النتيجة مع نتيجة دراسة (الشاعر وزملاؤه، 2023) حيث كانت نسب النجاح

الشعاعية 72.7% عند استخدام هلام الصبار كمادة مغطية لمقاطع اللب و 80% عند

استخدام الفورموكريزول و ذلك في سياق بتر اللب للأسنان المؤقتة العرضية (22)

كما تتقارب نتائج هذه الدراسة مع نتيجة دراسة (عويد و زملاؤه، 2023) حيث كانت

نسب النجاح الشعاعية في دراستهم حوالي 80% وذلك عند استخدام ليزر ديود في سياق

بتر اللب للأسنان المؤقتة العرضية. (23)

تختلف نتيجته هذه الدراسة مع نتائج دراسة (Alnassar et al. 2023) حيث كانت نسب

النجاح الشعاعية فيها عند استخدام ال MTA في بتر اللب للأرجاء المؤقتة العرضية

100% وقد يعزى ذلك الى أن أطفال عينة هذه الدراسة جميعهم مصنفين إيجابي

وابجابي مطلق حسب فرانكل مما سمح بتطبيق تيجان ستانلس ستيل لجميع الأطفال بعد

انتهاء المعالجة أي فصل السن عن المؤثرات الخارجية التي قد تكون سبباً في فشل

الحالة. (21)

بشكل عام وحسب نتائج الدراسة الحالية لاحظنا تقارب نسب نجاح استخدام ال MTA

في بتر اللب للأرجاء المؤقتة العرضية مع نسب نجاح استئصال اللب الكامل المستتبة

عادةً في مثل هذه الحالات و التي تتراوح بين (70% - 90%) كما أفادت دراسة (Barcelos et al., 2012) (24)، و هذا يمنح الطبيب خياراً إضافياً أقل تعقيداً لمعالجة الأسنان المؤقتة المصابة بالتهاب لب غير ردود.

الخلاصة Conclusions:

تدعم نتائج هذا البحث مع نتائج العديد من الدراسات المشابهة المنشورة حديثاً، الافتراض الذي قامت عليه هذه الدراسة بأن بتر اللب على الأسنان المؤقتة المصابة بالتهاب لب غير ردود بالـ MTA يمكن أن يكون خياراً عملياً ناجحاً سريرياً و شعاعياً كبديل لاستئصال اللب الجذري في كثيرٍ من الحالات (خصوصاً عند الأطفال غير المتعاونين)، و الذي كان يُعد الخيار الوحيد المتاح أمام الطبيب في مثل هذه الحالات.

التوصيات و المقترحات Recommendations and Suggestions:

في حدود نتائج هذه الدراسة نوصي باستخدام بتر اللب العنقي بالـ MTA على الأرحاء المؤقتة المصابة بالتهاب لب غير ردود خصوصاً عند الأطفال غير المتعاونين. كما نقترح اجراء دراسات أوسع و على عينة أكبر و بفترات متابعة تمتد لأكثر من سنة مرفقة مع دراسة نسيجية و مناعية لللب المتبقي بعد البتر لمعرفة آليات الشفاء اللبي في مثل هذه الحالات.

المراجع:

1. Patrícia Corrêa-Faria , Paulo A Martins-Júnior, Raquel G Vieira-Andrade, Fernanda Oliveira-Ferreira, Leandro S Marques, Maria L Ramos-Jorge. "Developmental defects of enamel in primary teeth: prevalence and associated factors." *International Journal of Paediatric Dentistry* 23.3 (2013): 173-179.
2. M E Evangelista, G P Brancher, A F Borgatto, M Bolan, C M Santana, M Cardoso . "Premature loss of primary molars: impact on the oral health-related quality of life of schoolchildren." *European Archives of Paediatric Dentistry* 23.6 (2022): 911-918.
3. Hiroshi Miyashita, Helen V Worthington, Alison Qualtrough, corresponding author and Alphons Plasschaert . "Pulp management for caries in adults: maintaining pulp vitality." *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016.11 (2016).
4. Smaïl-Faugeron, V, Glenney, A. M., Courson, F., Durieux, P., Muller-Bolla, M , & Chabouis, H. F. (2018). Pulp treatment for extensive decay in primary teeth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 31(5), CD003220.
5. Alzoubi, H, Bshara, N, Alkurdi, S, Droubi, L, Katbeh, I, & Kosyreva, T. "Leen Droubi. Clinical and Radiographic Evaluation of Using White Portland Cement and MTA in Pulpotomy Primary Anterior Teeth: A Randomized, Split-Mouth." *Controlled Clinical Trial with* 12 (2021): 4195-4200.
6. Fuks, Anna B., A. R. I. Kupietzky, and Marcio Guelmann. "Pulp therapy for the primary dentition." *Pediatric dentistry*. Elsevier, 2019. 329-351.

7. Pinheiro, S. L, Araujo, G, Bincelli, I, Cunha, R, & Bueno, C. "Evaluation of cleaning capacity and instrumentation time of manual, hybrid and rotary instrumentation techniques in primary molars." *International Endodontic Journal* 45.4 (2012): 379-385.
8. James A Coll, N Sue Seale, Kaaren Vargas, Abdullah A Marghalani, Shahad Al Shamali, Laurel Graham. "Primary tooth vital pulp therapy: a systematic review and meta-analysis." *Pediatric dentistry* 39.1 (2017): 16-123.
9. Memarpour, M, Fijan, S, Asgary, S, & Keikhaee, M. "Calcium-enriched mixture pulpotomy of primary molar teeth with irreversible pulpitis. A clinical study." *The open dentistry journal* 10 (2016): 43.
10. Ricucci, D, Siqueira, Jr., J. F, Li, Y, & Tay, F. R. "Vital pulp therapy: histopathology and histobacteriology-based guidelines to treat teeth with deep caries and pulp exposure." *Journal of dentistry* 86 (2019): 41-52.
11. Barrieshi-Nusair, Kefah Mahmood, and Muawia Abdulla Qudeimat. "A prospective clinical study of mineral trioxide aggregate for partial pulpotomy in cariously exposed permanent teeth." *Journal of Endodontics* 32.8 (2006): 731-735.
12. Koli, B, Chawla, A, Logani, A, Kumar, V, & Sharma, S. "Combination of nonsurgical endodontic and vital pulp therapy for management of mature permanent mandibular molar teeth with symptomatic irreversible pulpitis and apical periodontitis." *Journal of endodontics* 47.3 (2021): 374-381.
13. Qudeimat, M. A, Alyahya, A, Hasan, A. A, & Barrieshi-Nusair, K. M. "Mineral trioxide aggregate pulpotomy for permanent molars with clinical signs indicative of irreversible pulpitis: a

- preliminary study." *International endodontic journal* 50.2 (2017): 126-134.
14. Simancas Pallares, Miguel, Antonio José Díaz Caballero, and Luz Maida Luna. "Mineral trioxide aggregate in primary teeth pulpotomy. A systematic literature review." (2010).
15. Po-Yen Lin, Hsueh-Szu Chen, Yu-Hsiang Wang, Yu-Kang Tu. "Primary molar pulpotomy: a systematic review and network meta-analysis." *Journal of Dentistry* 42.9 (2014): 1060-1077.
16. Oguntebi, Bamiduro R., Timothy Heaven, Arthur Clark, Frank Pink. "Quantitative assessment of dentin bridge formation following pulp-capping in miniature swine." *Journal of endodontics* 21.2 (1995): 79-82.
17. Ricucci, D., Loghin, S. and Siqueira Jr, J.F., 2014. Correlation between clinical and histologic pulp diagnoses. *Journal of endodontics*, 40(12), pp.1932-1939.
18. Hahn, C.L. and Liewehr, F.R., 2007. Update on the adaptive immune responses of the dental pulp. *Journal of Endodontics*, 33(7), pp.773-781.
19. McDougal, R. A. , Delano, E. O. , Caplan, D. , Sigurdsson, A. , & Trope, M. (2004). Success of an alternative for interim management of irreversible pulpitis. *The Journal of the American Dental Association*, 135(12), 1707–1712
20. T M Oliveira, A B S Moretti, V T Sakai, N Lourenço Neto, C F Santos, M A A M Machado, R C C Abdo "Clinical, radiographic and histologic analysis of the effects of pulp capping materials used in pulpotomies of human primary teeth." *European Archives of Paediatric Dentistry* 14 (2013): 65-71.
21. Ibrahim Alnassar, Mohamed Altinawi, Mohammad Salem Rekab, Hasan Alzoubi, and Anas Abdo. "Evaluation of the

efficacy of mineral trioxide aggregate and bioceramic putty in primary molar pulpotomy with symptoms of irreversible pulpitis (a randomized controlled trial)." *Clinical and Experimental Dental Research* 9.2 (2023): 276-282.

22. عيسى الشاعر، أ. د. مهدي لفلوف، and أ. د. أحمد المنديلي. "بتر اللب الحي على الأسنان المؤقتة المصابة بالتهاب لب باستخدام هلام الصبار دراسة سريرية شعاعية." *مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية* 39.1 (2023).

23. احمد عويد، أ. د. شذى قوشجي، and د. عمر حماده. "دراسة سريرية شعاعية لتقييم فعالية ليزر الديود في بتر اللب العرضي على الأرحاء المؤقتة." *مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية* 39.2 (2023).

24. Barcelos, R, Tannure, P. N, Gleiser, R, Luiz, R. R, & Primo, L. G. (2012). The influence of smear layer removal on primary tooth pulpectomy outcome: A 24-month, double-blind, randomized, and controlled clinical trial evaluation. *International Journal of Paediatric Dentistry*, 22(5), 369–381

دراسة انتشار الكيتوزس عند الأبقار في المنطقة الوسطى من سورية

احمد القاسم¹أديب الزين²محمد نور هدلة³

الملخص

أجريت هذه الدراسة لتحديد مدى انتشار الكيتوزس تحت السريري والسريري عند الأبقار في المنطقة الوسطى من سوريا اعتماداً على تركيز البيتاهايدروكسي زيداوات BHB كما تم دراسة تأثير الكيتوزس على بعض المؤشرات الكيمياء حيوية في الدم عند الحيوانات المصابة وهي (الغلوكوز، AST، ALT).

حيث تم إجراء هذه الدراسة على 200 رأس من الأبقار في الفترة الواقعة ما بين 2021/6/5 إلى 2022/2/16 إذ تم جمع عينات الدم من الأبقار الولادة حديثاً في مناطق مختلفة من ريفي حمص وحماة .

أظهر نتائج التحليل الاحصائي للدراسة نسبة انتشار عالية للكيتوزس تحت السريري والسريري عند الأبقار في المنطقة الوسطى إذ بلغ 35%، 7.5% على التوالي ، كما أظهرت النتائج وجود انخفاض معنوي ($P>0.05$) في تركيز الغلوكوز عند الأبقار المصابة بالكيتوزس تحت السريري (43.28 mg/dl) والسريري (35.79 mg/dl) مقارنة مع الأبقار الغير مصابة (70.74 mg/dl).

كذلك أظهرت النتائج وجود ارتفاع معنوي عند مستوى ($P>0.05$) في تركيز انزيم AST عند الأبقار المصابة بالكيتوزس تحت السريري (107.2 U/L) والسريري (149.24 U/L) مقارنة مع الأبقار الغير المصابة (75.4 U/L).

كما وجد ارتفاع معنوي عند مستوى ($P>0.05$) في تركيز انزيم ALT عند الأبقار المصابة بالكيتوزس تحت السريري (34.91U/L) والسريري (39.66 U/L) مقارنة مع الأبقار الغير المصابة (25.47 U/L).

الكلمات المفتاحية: الكيتوزس تحت السريري، الأبقار

(1) استاذ مساعد - قسم امراض الحيوان - كلية الطب البيطري - جامعة حماة.

(2) استاذ مساعد - قسم امراض الحيوان - كلية الطب البيطري - جامعة حماة.

(3) طالب دراسات عليا (دكتوراه) - قسم امراض الحيوان - كلية الطب البيطري جامعة حماة.

Study of the Prevalence of Subclinical Ketosis in the Central Region of Syria

AHMAD AL-KASEM¹

ADEIB AL-ZAIN²

M.NOUR HADLA³

Abstract

This study was conducted to determine the prevalence of subclinical and clinical ketosis in cows in the central region of Syria, depending on the concentration of beta-hydroxybutyrate (BHBA). The effect of ketosis on some biochemical indicators in the blood of affected animals (glucose, AST, ALT) was also studied. This study was conducted on 200 heads of cows in the period between 5/6/2021 to 16/2/2022, as blood samples were collected from newly born cows in different areas of the countryside of Homs and Hama. The results of the statistical analysis of the study showed a high prevalence of subclinical and clinical ketosis among cows in the middle region, reaching 35% and 7.5%, respectively. The results also showed that there was a significant decrease ($P>0.05$) in the glucose concentration of cows infected with subclinical ketosis (43.28 mg/dl) and clinical (35.79 mg/dl) compared with non-infected cows (70.74 mg/dl). The results also showed that there was a significant increase ($P>0.05$) in the concentration of AST enzyme in cows infected with subclinical ketosis (107.2 U/L) and clinical (149.24 U/L) compared with uninfected cows (75.4 U/L).

There was also a significant increase ($P>0.05$) in the concentration of ALT enzyme in cows infected with subclinical ketosis (34.91 U/L) and clinical (39.66 U/L) compared to non-infected cows (25.47 U/L).

Key Words: ketosis, cows

1) Assistant Professor – Department of Animal Diseases- Faculty of Veterinary Medicine - university of Hama.

2) Assistant Professor – Department of Animal Diseases- Faculty of Veterinary Medicine- university of Hama.

3) Postgraduate Student (PHD) - Department of Animal Diseases- Faculty of Veterinary Medicine- university of Hama.

المقدمة:

تعد تربية الأبقار من الروافد الهامة في الاقتصاد العالمي لما توفره من منتجات ذات قيمة اقتصادية كبيرة وكذلك لما تمتاز به هذه المنتجات من قيمة غذائية عالية حيث أن لتربية أبقار الحليب دوراً مهماً وأساسياً في تطور ونمو اقتصاد العديد من بلدان العالم ومنذ القدم، (FAO, 2002) ، فهي المصدر الرئيسي للحليب في العالم ، وقد قادت هذه الميزة كثيراً من الباحثين إلى دراسة الأمراض و العوامل التي تؤثر في زيادة إنتاج ونوعيته حيث تتسبب الأمراض في خسائر مادية كبيرة من خلال انخفاض الإنتاج وزيادة تكاليف العلاج، إن ما يقارب 75% من الأمراض تحدث عند الأبقار الحلوب خلال الشهر الأول من الولادة (LeBlan,2010).

يعد فرط كيتون الجسم (الكيتوزس) (Ketosis, HyperKetonemia) في أبقار الحليب واحد من أكثر المشاكل شيوعاً وتحدث في جميع انحاء العالم حيثما وجدت فيها تربية الحيوانات، وهي واحدة من اكثر الاضطرابات الاستقلابية تكررًا في المجترات (Bendent *et al.*,2019).حيث تخضع معظم ابقار الحليب في الفترة الانتقالية لتغيرات فيزيولوجية وهرمونية واستقلابية مختلفة ، علاوة على امكانية التغيير في التغذية ومكان التربية احياناً، والتي بدورها يمكن ان تزيد من خطورة حدوث الأمراض، كما انه خلال بداية الرضاعة وبدء انتاج الحليب يزداد احتياج الابقار الى كمية كبيرة من الغلوكوز ، وعدم توازن التغذية في هذه الفترة قد يؤدي إلى حدوث توازن سلبي للطاقة في الجسم مما يزيد من خطر حدوث فرط كيتون الجسم وتأثر صحة الحيوان (Mair *et al.*,2016).

ينتج الكيتوزس عن اضطراب استقلاب الكربوهيدرات والدهون ويتميز بزيادة الاجسام الكيتونية كالأسيونات Acetone; Ac والاسيتواسينات Acetoacetate; AcAc وبيتا هيدروكسي زداوات β -hydroxy butyric acid; BHB عن مستوياتها الطبيعية التي تبلغ 2% و 28% و 70% على التوالي (Dar et al., 2014). وقد يكون الكيتوزس أولاً عندما يكون المسبب لحدوثه اختلال عملية الهضم أو الاستقلاب نتيجة لنقص سكر الغلوكوز الجاهز Avialable glucose بينما تؤدي زيادة الطلب على مصادر الطاقة، خصوصاً في المدة الأخيرة من الحمل والمرحلة الأولى من الرضاعة، إلى تحريك الدهون من مخازنها مؤدية بذلك إلى زيادة عملية تصنيع الغلوكوز في الكبد من مصادر غير كربوهيدراتية (Orsolya et al., 2003) و بدلاً من الاعتماد على Propionic acid مصدراً لتجهيز الغلوكوز يكون المصدر البديل لتصنيع الغلوكوز هو gluconeogenesis أي تصنيع الغلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية كالأحماض الدهنية و الكوليسترول، إلا إن هذا المصدر يؤدي إلى زيادة الطلب على خلاص الاوكزالاات Oxaloacetate الذي يعد العامل الرئيسي لتكوين الأجسام الكيتونية وحصول دورة الحمض ثلاثي الكاربوكسيل Tricarboxylic acid cycle; TCA الذي يتواجد بتركيز عالٍ في الحليب أثناء المدة من 6-10 أسابيع بعد الولادة ليشارك بصورة رئيسة في الدورة (Illek et al., 1997).

يشخص الكيتوزس في المجترات باستخدام العديد من الاختبارات الكيمياء حيوية لقياس الاجسام الكيتونية (في الغالب بيتا هيدروكسي زداوات) في السوائل الفيزيولوجية للجسم، حيث يبلغ تركيز البيتا هيدروكسي زداوات في مصل دم الابقار السليمة أقل من 1000 ميكرومول/لتر وفي الابقار المصابة بالكيتوزس السريري تزيد عن 1200 ميكرومول/لتر، ويعتبر هذا التركيز هو العتبة لتشخيص مرض الكيتوزس تحت السريري

عند الابقار، بينما يبلغ تركيز بيتاهايدروكسي زبداوات في مصل دم الأبقار المصابة بالكيروز السريري أعلى من 2900 ميكرومول/ليتر (Dokovic *et al.*, 2019).

أهداف الدراسة:

نظراً لقلّة المعلومات الوبائية عن مدى انتشار الكيروز تحت السريري في ابقار الحليب في سورية قمنا بهذه الدراسة التي تهدف إلى تقييم انتشار الكيروز تحت السريري في المنطقة الوسطى من سورية وتقييم بعض المؤشرات الكيميائية في الأبقار المصابة.

المواد وطرق العمل:

اجريت هذه الدراسة على 200 رأس من ابقار الحليب في الفترة الواقعة ما بين 2021/6/5 الى 2022/2/16 حيث تم جمع عينات الدم من ابقار حديثة الولادة في مناطق مختلفة من ريفي مدينة حماة وحمص حيث وذلك بأخذ عينة دم بمقدار 10 مل من الوريد الوداجي باستخدام محاقن طبية عقيمة بعد حلاقة المنطقة والتعقيم بالكحول الأيثيلي 70% في فترة الصباح وقبل تناول الحيوان للعليقة، ووضعت عينات الدم في انابيب معقمة غير حاوية على مانع تخثر، و ثم وضعت ضمن حاوية تحتوي على ثلج لنقلها الى المخبر، حيث ثقلت العينات بسرعة /3000/ دورة في الدقيقة في المثقلة لمدة 5-10 دقائق بغية الحصول على مصل دم نقي، ثم تم وضعه في انابيب اختبار / Eppendorf / وحفظت في الثلجة عند درجة 20 درجة مئوية تحت الصفر لحين اجراء الاختبارات البيوكيميائية المطلوبة. إذ تم إجراء الاختبارات في مخبري وظائف الاعضاء ومخبر الكيمياء الحديثة والبيولوجية الجزيئية في كلية الطب البيطري جامعة حماه.

الاختبارات الكيمياء حيوية Biochemical Tests :

تم إجراء قياس تركيز حمض البيتا هيدروكسي زبداءات (BHBA) في مصل الدم باستخدام جهاز المطياف الضوئي (spectrophotometer) و حسب تعليمات الشركة المصنعة باستخدام كيت جاهز من شركة (Randox LRD).

كما تم قياس تركيز سكر الدم و الأسبارتات ناقلة الأمين (AST) والالانين ناقلة الأمين (ALT) باستخدام جهاز المطياف الضوئي (spectrophotometer) و حسب تعليمات الشركة المصنعة باستخدام كيتات جاهزة من شركة (Biosystem).

تم اعتماد نقاط القطع لتشخيص الكيتوزس تحت سريري بأن يكون تركيز BHBA في مصل الدم أعلى من 1.2 مليمول/ليتر وشخصت الحالات التي بلغ فيها تركيز BHBA أعلى من 2.9 مليمول/ليتر على أنها حالات كيتوزس سريري (Dokovic *et al.*,2019).

التحليل الإحصائي:

تم استخدام برنامج البرنامج الإحصائي الجاهز (Origin pro 7) في حساب النسب المئوية و المتوسطات الحسابية والخطأ المعياري وحساب الفروق المعنوية عند مستوى $(p \leq 0.05)$.

النتائج:

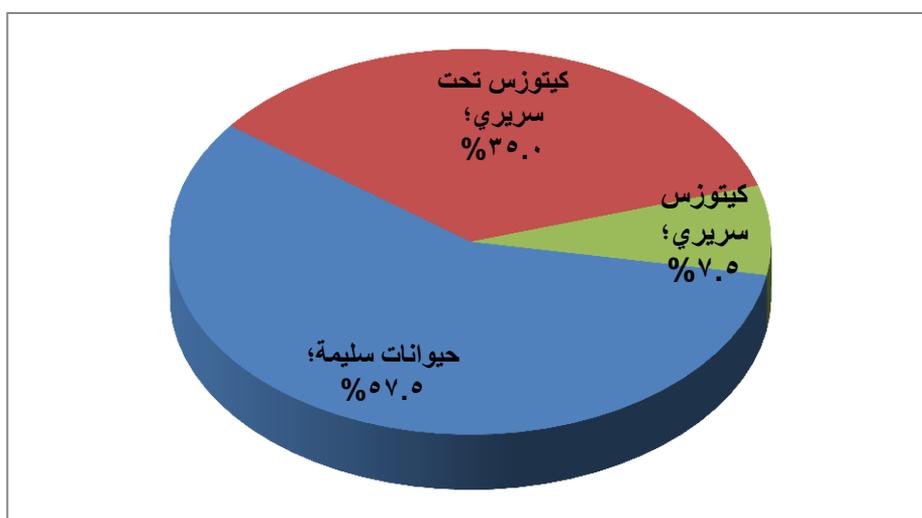
تظهر النتائج الموضحة في الجدول رقم (1) والمخطط رقم (1) نسبة انتشار الكيتوزس عند الأبقار في المنطقة الوسطى من سورية بالأعتماد على تركيز BHB في مصل الدم، حيث بلغت نسبة انتشار الكيتوزس تحت السريري 35%، كما بلغت نسبة انتشار الكيتوزس السريري 7.5%، في حين بلغت نسبة الحيوانات التي كان فيها تركيز

الـBHB أقل من 1.2 ميليمول/ لتر 57.5% والتي عدت كمجموعة شاهد للمقارنة، كما يوضح الجدول رقم (1) نتائج اختبار قياس تركيز BHB إذ بلغ 0.77، 1.56، 3.61 ميليمول/ لتر في كل من الحيوانات السليمة والمصابة بالكيتوزس تحت السريري والمصابة بالكيتوزس السريري على التوالي.

الجدول رقم (1): يبين نسبة انتشار الكيتوزس عند الأبقار في المنطقة الوسطى

من سورية

النسبة المئوية	عدد الحالات	BHB±SD mmol/l	نقاط القطع	
57.5%	115/200	0.77±0.136	BHB < 1.2	سليم
35%	70/200	1.56±0.133	1.2 < BHB >2.9	كيتوزس تحت سريري
7.5%	15/200	3.61±0.463	BHB > 2.9	كيتوزس سريري



مخطط رقم (1): يبين نسبة انتشار الكيتوزس عند الأبقار في المنطقة الوسطى من سورية

كما أظهرت نتائج الاختبارات الكيمياحيوية في الحيوانات المصابة وجود فروق معنوية عند مستوى $p \leq 0.05$ ما بين الحيوانات المصابة بالكيتوزس ومجموعة الحيوانات غير المصابة (الشاهد)، إذ تبين النتائج انخفاض في مستوى تركيز الغلوكوز في كل من الأبقار المصابة بالكيتوزس تحت السريري والكيتوزس السريري مقارنة مع مجموعة الشاهد.

كما تبين النتائج ارتفاع في قيم كل من AST و ALT في كل من الأبقار المصابة بالكيتوزس تحت السريري والكيتوزس السريري مقارنة مع مجموعة الشاهد. (جدول رقم 2)

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

المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري			
كيتوزس سريري	كيتوزس تحت سريري	سليم (الشاهد)	
^c 35.79 \pm 3.1	^b 43.28 \pm 5.91	^a 70.74 \pm 9.39	Glu mg/dl
^c 149.24 \pm 13.51	^b 107.2 \pm 7.81	^a 75.4 \pm 9.06	AST U/L
^c 39.66 \pm 1.61	^b 34.91 \pm 2.38	^a 25.47 \pm 2.86	ALT U/L

تشير الأحرف المختلفة في الصف الواحد الى وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية ($p \leq 0.05$)

المناقشة:

الكيتوزس هو اضطراب استقلابي في الابقار الحلوب يحدث بسبب زيادة تركيز الأجسام الكيتونية في الدم، ويرتبط عادة بإنتاج الحليب العالي وتوازن الطاقة السلبي، ويعد الكيتوزس تحت السريري أحد أهم الأمراض شيوعاً وتحدث عادة في مراحل الرضاعة

الأولى وتسبب أضراراً مادية كبيرة لإنتاج الحليب وكذلك فإنها تمثل أمراضاً أخرى تؤثر سلباً على صحة وانتاج الحيوان (Deniz *et al.*,2020).

بينت نتائج الدراسة الحالية وجود نسبة انتشار عالية للكيروزس في المنطقة الوسطى من سورية بالاعتماد على تركيز حمض البيتا هيدروكسي زيداوات BHBA في المصل وبالمقارنة مع نتائج الأبحاث الأخرى فقد أشار (Duffield,2000) إلى ما يقرب من 40% من أبقار الحليب في أمريكا الشمالية لديها درجات مختلفة من الكيروزس خلال الاسابيع الاولى بعد الولادة، كما نجد أن دراستنا الحالية متقاربة مع ما وجدته Brunner وآخرون (2019) في الصين إذ بلغت نسبة انتشار الكيروزس تحت السريري 32.9% كما بلغت في أوكرانيا 39%، كما أنها متقاربة مع ما وجدته (Voyvoda & Erdogan 2010) في تركيا إذ بلغ معدل انتشار الكيروزس تحت السريري 33.3%.

كما إن نتائج هذه الدراسة مرتفعة مقارنة مع نتائج (Vince *et al.*,2017) في كرواتيا إذ بلغ معدل انتشار الكيروزس تحت السريري والكيروزس السريري 15.8% ، 1.07% على التوالي، وكذلك فإن نتائج هذه الدراسة أعلى مما وجدته (Senturk *et al.*,2016) في تركيا إذ بلغ معدل انتشار كل من الكيروزس تحت السريري 22.3% ، وهي أخفض مما وجدته النسبة للكيروزس السريري 9.7% على التوالي.

كما أنها كانت منخفضة مقارنة مع ما وجدته (Berger *et al.*,2014) في كل من ألمانيا و هولندا وفرنسا إذ بلغ معدل انتشار الكيروزس تحت السريري 43% ، 46% ، 53% على التوالي، في حين وجد (Al-Gorabi *et al.*,2010) أن نسبة انتشار الكيروزس تحت السريري في العراق بلغ 59% حسب اختبار Roos test و 65% حسب اختبار Rothera test كما وجد (Mohammed &Mohsin,2013) في العراق في محافظة البصرة 97%.

ويعود الاختلاف في نسبة انتشار الكيتوزس مقارنة مع الدراسات الأخرى الى اختلاف المنطقة الجغرافية والموسم وسلالة الحيوانات والإدارة واختلاف معدل انتاج الحليب واختلاف نظم التغذية والتربية والعنبة المستخدمة في التشخيص ونوع العينة .

كما أوضحت نتائج هذه الدراسة وجود انخفاض واضح في تركيز الغلوكوز في الدم عند الأبقار التي شخصت بإصابتها بالكيتوزس تحت السريري والسريبي مقارنة مع الأبقار التي شخصت بإنها غير مصابة بالكيتوزس واتفقت هذه النتيجة مع دراسة كل من (Gonzal *et al.*, 2011; Mohebbi *et al.*,2019; Paramesh *et al.*,2020) والسبب في ذلك يعود الى أن الأبقار قد تعاني من توازن الطاقة السلبي خلال فترة الرضاعة المبكرة والتي تكون متطلبات الطاقة أعلى حيث يرتفع انتاج سكر اللاكتوز، وعلى الرغم من الجهود التعويضية ينخفض تركيز الغلوكوز في الدم، مما يؤدي الى الإجهاد الاستقلابي وتعبئة الدهون في مخازن الجسم (Vince *et al.*,2017; Marutsova *et al.*,2019).

كما لوحظ ارتفاع في تركيز كل من ALT، AST في الدم في الحيوانات التي شخصت بإنها مصابة بالكيتوزس تحت السريري والسريبي مقارنة مع الحيوانات التي شخصت بإنها غير مصابة وقد اتفقت هذه الدراسة مع دراسة (Sevinc *et al.*,2001) إذ اخبروا عن ارتفاع قيم AST في الحيوانات المصابة بالكيتوزس كما أنها اتفقت مع (Ghanem *et al.*,2016) إذ أشار الى ارتفاع قيم ALT في الحيوانات المصابة بالكيتوزس مقارنة مع الحيوانات غير المصابة .

و يفسر ارتفاع هذه الانزيمات بسبب حدوث الضرر الكبدي الناجم عن تراكم الشحوم بسبب توازن الطاقة السلبي الذي يؤثر على الوظيفة الكبدية ومن ضمنها هذا الأنزيمات.

الاستنتاجات:

- 1) ارتفاع معدل انتشار الكيتوزس تحت السريري في المنطقة الوسطى من سورية.
- 2) انخفاض تركيز الغلوكوز في مصل دم الأبقار المصابة بالكيتوزس مقارنة مع السليمة.
- 3) ارتفاع تركيز كل من AST و ALT في الحيوانات المصابة بالكيتوزس مقارنة مع السليمة.

التوصيات:

- 1) اجراء اختبارات الكشف عن الكيتوزس تحت السريري خاصة بشكل دوري وخاصة في الفترة الأنتقالية في مزارع الأبقار.
- 2) دعم الأبقار الحلوب بالعلائق المتوازنة لتجنب حدوث توازن الطاقة السلبي.
- 3) دراسة عوامل الخطورة المساهمة في الإصابة بالكيتوزس.
- 4) أداء دراسة جدوى اقتصادية لمعرفة الخسائر الناجمة عن المرض.

:References المراجع

1. **Al-Gorabi B.J., J.A.A. Al-Sa'aidi and S.H. Ali. 2010.** Survey about subclinical Ketosis of Cows in Al-Diwaniya city. Al-Qadisiyah Journal of Veterinary Medicine Sciences. (4th international) Scientific Conference
2. **Benedet, A., Manuelian, C.L., Zidi, A., Penasa, M. and De Marchi, M., 2019.** Invited review: β -hydroxybutyrate concentration in blood and milk and its associations with cow performance. *Animal*, 13(8),.1676_1689.
3. **Berge, A.C. and Vertenten, G., 2014.** A field study to determine the prevalence, dairy herd management systems, and fresh cow clinical conditions associated with ketosis in western European dairy herds. *Journal of dairy science*, 97(4), .2145-2154.
4. **Brunner, N., Groeger, S., Canelas Raposo, J., Bruckmaier, R.M. and Gross, J.J., 2019.** Prevalence of subclinical ketosis and production diseases in dairy cows in Central and South America, Africa, Asia, Australia, New Zealand, and Eastern Europe. *Translational animal science*, 3(1), .84-92.
5. **Dar, K.H., Ansari, M.M., Tantary, H.A., Baba, M.A. and Ashraf ,I. (2014).** Studies on efficacy of therapeutic protocols in for ketosis in dairy cows. *Int. J. Vet. Sci.*, 3(3): 147-150.
6. **Deniz, AB., Aksoy, K. and Metin, M., 2020.** Transition period and subclinical ketosis in dairy cattle: association with milk production, metabolic and reproductive disorders and economic aspects. *Medycyna Weterynaryjna*, 76 (9),. 495-502.
7. **Doković, R., Ilić, Z., Kurčić, V., Petrović, M., Cincović, M., Petrović, M.P. and Caro-Petrović, V., 2019.** Diagnosis of subclinical ketosis in dairy cows. *Biotechnology in Animal Husbandry*, 35(2), .111-125.
8. **Duffield, T., 2000.** Subclinical ketosis in lactating dairy cattle. *Veterinary clinics of north america: Food animal practice*, 16(2), .231-253.
9. **FAO. (2002).** Bulletin of statistics. Agriculture. Vol.3, P.11-13.
10. **Ghanem, M.M., Mahmoud, M.E., Abd El-Raof, Y.M. and El-Attar, H.M., (2016).** Efficacy of different cow side tests for diagnosis of ketosis in lactating cows. *BVMJ*, 31(2), .225-30.

11. **González, F.D., Muiño, R., Pereira, V., Campos, R. and Bedito, J.L., 2011.** Relationship among blood indicators of lipomobilization and hepatic function during early lactation in high-yielding dairy cows. *Journal of veterinary science*, 12(3), p.251.
12. **Illek, J.; Sindelar, M ; Sedlakova D.; & Pechova, A.(1997).** Concentration of Citric Acid in milk of High –Yielding Dairy Cows With Sub clinical Ketosis, EAAP.48th. Annual Meeting, Vienna.
13. **LeBlanc, S., 2010.** Monitoring metabolic health of dairy cattle in the transition period. *Journal of reproduction and Development*, 56(S), .S29-S35.
14. **Mair, B., Drillich, M., Klein-Jöbstl, D., Kanz, P., Borchardt, S., Meyer, L., Schwendenwein, I. and Iwersen, M., 2016.** Glucose concentration in capillary blood of dairy cows obtained by a minimally invasive lancet technique and determined with three different hand-held devices. *BMC veterinary research*, 12(1), .1-11.
15. **Marutsova, V.J., Marutsov, P.D. and Binev, R.G., (2019).** Evaluation of some blood liver parameters in cows with subclinical and clinical ketosis. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 22(3), .314- 321.
16. **Mohammed J. J. and Mohsin R. K., 2013.** A Study Of Subclinical Ketosis In Cows In Basra Province, *Bas. j. vet. Res.* Vol.12,No.2;81-89
17. **Mohebbi, M. R., Lotfollahzadeh,S., and ., Sadegh, M. M.,2019.** Evaluation of Negative Energy Balance in Dairy Cows in Qom Province, and its Relationship with Periparturient Diseases. *Dairy and Vet. Sci. J.* 10(2),.1-3.
18. **Orsolya, B.; Sandor, T.; and Laszlo, V .(2003).** Concentration of citrate and ketone bodies in cows raw milk., *periodica polytechnic SER. CKEM. ENG.* Vol. 46 , No. 1-2 PP 93-104.
19. **Paramesh, S.C., Kumar, M.A., Ramesh, P.T., Upendra, H.A., Narayanaswamy, M. and Manjunath, K.P., 2020.** Haematological and biochemical changes in subclinical ketosis affected cross bred cows in and around Bangalore.

20. Şentürk, S., Cihan, H., Mecitoğlu, Z., Catik, S., Demir Akgül, G., Kasap, S. And Topal, O., 2016. Prevalence of ketosis in dairy herds in Marmara, Aegean and Mediterranean regions of Turkey.
21. Sevinc M, ; Basoglu A, ; Birdane FM. ; (2001) Liver function- in dairy cows with fatty liver. Rev Med Ve 152: 297-300.
22. Vince, S., Đuričić, D., Valpotić, H., Gračner, D., Folnožić, I., Špoljarić, B., Sobiech, P. and Samardžija, M., 2017. Risk factors and prevalence of subclinical ketosis in dairy cows in Croatia. Veterinarski arhiv, 87(1), .13-24.
23. Voyvoda, H. and Erdogan, H., 2010. Use of a hand-held meter for detecting subclinical ketosis in dairy cows. Research in veterinary science, 89(3), .344-351.

تأثير تقنيات الاسترخاء على التعب عند مرضى القصور الكلوي المزمن الخاضعين للتحال الدموي

طالبة الماجستير: سها سعيده كلية التمريض - جامعة تشرين

اشراف الدكتورة: فريال نظاملي

الملخص

المقدمة: يعتبر التعب واحد من أكثر الأعراض شيوعاً عند مرضى القصور الكلوي المزمن الخاضعين للتحال الدموي، وله تأثير هام على حياة هذه الفئة من المرضى بمختلف جوانبها البدنية والنفسية والاجتماعية.

الهدف: تقييم تأثير تقنيات الاسترخاء على التعب عند مرضى القصور الكلوي المزمن الخاضعين للتحال الدموي.

مواد وطرق البحث: تم إجراء دراسة شبه تجريبية على عينة ملائمة قوامها 60 مريض. تم تقسيمها عشوائياً إلى ثلاث مجموعات: مجموعتان تجريبيتان ومجموعة ضابطة تركت لروتين المستشفى، حيث تم تطبيق تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي، والتنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي على المجموعات التجريبية، وقد تم تقييم التعب باستخدام مقياس شدة التعب (FSS) وذلك قبل البدء بتطبيق التقنيات، بعدها طبقت التقنية مرة واحدة يومياً لمدة أسبوعين وتم تقييم التعب في نهاية كل أسبوع.

النتائج: بينت النتائج أن تطبيق تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي وحدها، وتقنيتي التنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي معا قد خفضت شدة التعب بشكل هام

بعد أسبوع وبعد أسبوعين من تطبيقها، مقارنة مع روتين المستشفى إذ لم يحدث تغيير في شدة التعب. مع عدم وجود فروق ذات دلالة مهمة إحصائياً في مستوى وشدة التعب بين المجموعتين التجريبيتين، إلا أنه وجد في مجموعة التنفس العميق والاسترخاء العضلي التدريجي مع فرق ذو دلالة مهمة جداً إحصائياً نهاية الأسبوع الثاني بالنسبة للمرضى الذين كان لديهم مستوى التعب متوسطاً وذلك عند مقارنة مستوى التعب في المجموعة ومتوسط درجته بين اوقات قياسه الثلاث.

الخاتمة والتوصيات: يمكن لتطبيق تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي مع أو بدون التنفس العميق أن يخفف شدة التعب عند مرضى القصور الكلوي المزمن الخاضعين للتحال الدموي، وينصح باستخدامهما من قبل مقدمي الرعاية الصحية لهذه الفئة من المرضى.

الكلمات المفتاحية: تقنيات الاسترخاء، الاسترخاء العضلي التدريجي، التنفس العميق، التعب، القصور الكلوي المزمن، التحال الدموي.

Effect of Relaxation Techniques on Fatigue among Chronic Renal Failure Patients Undergoing Hemodialysis

Abstract

Introduction: Fatigue is one of the most common symptoms in chronic renal failure patients undergoing Hemodialysis. It has an important impact on the physical, psychological and social forms of life.

Research goal: Evaluate the impact of relaxation techniques on the fatigue level in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis.

Research materials and methods: A quasi-experimental study was conducted on a convenience sample of 60 patients who were randomly divided into three groups: two experimental and a control group, fatigue was evaluated using the fatigue severity scale (FSS) before starting the application of techniques. Technique was applied once daily for two weeks then fatigue was evaluated at the end of each week. Where progressive muscle relaxation technique, and of both deep breathing and progressive muscle relaxation have been implemented.

Results: The results showed that the application of progressive muscle relaxation technique and both of deep breathing technique with the progressive muscle relaxation has reduced the severity of fatigue after a week and after two weeks, compared with the hospital routine. With no significant differences in the level and intensity of fatigue between the two experimental groups, but found in the deep breathing group and the progressive muscle relaxation

together a very important significant difference at the end of the second week for patients who had a medium fatigue level. When comparing the level of fatigue in the group and its average level is among the three measurement times.

Conclusion and recommendations: Applying progressive muscle relaxation technique with or without deep breathing can reduce fatigue in chronic dialysis patients, and is advised to be used by health care providers for this category of patients.

Key words: relaxation techniques, progressive muscle relaxation, deep breathing fatigue, chronic renal failure, hemodialysis.

المقدمة

يعد القصور الكلوي المزمن (Chronic Renal Failure (CRF مشكلة صحية عالمية متزايدة الانتشار [1]، حيث يصنف على أنه السبب الثاني عشر للوفاة والسابع عشر للإعاقة عالمياً [2]، في الولايات المتحدة بلغ عدد المصابين ب CRF ٧٨٠ ألفاً، ٧١% منهم يعالج بالتحالو و٢٩% معالج بزرع الكلى [3,4]. وفي الشرق الأوسط بلغ معدل انتشار أمراض الكلى المزمنة (Chronic Kidney Disease (CKD ٤٣٠ شخص لكل مليون نسمة. [5]

يصنف CRF على أنه المرحلة الخامسة من CKD حيث يفقد الشخص ٩٠% من وظائف الكلى. [6] ويمكن أن يحدث لأي سبب يؤدي إلى تخرب بنية ووظيفة الكلية الطبيعية، وتعتبر أكثر الأمراض المسببة: ارتفاع ضغط الدم، السكري، التهاب كبيبات الكلى، انسداد المسالك البولية، الكلى متعددة الكيسات (٣ كيسات أو أكثر). [7] قد يكون CRF غير عرضي في المراحل المبكرة، ومع تقدم الحالة تدريجياً تظهر الأعراض في المراحل الرابعة والخامسة، ويمكن أن تشمل (ضعف عام، قমে، غثيان، قيء، اضطراب حركة الأمعاء، صداع، شحوب، اضطرابات النوم، انخفاض القدرات العقلية، حكة، تورم القدمين والكاحلين، تشنج عضلي، فقدان الرغبة الجنسية، ارتفاع ضغط الدم، زلة تنفسية، وألم صدري). [8,9]

تتمثل الآلية الرئيسية في تطور المرض انخفاض عدد النفرونات الوظيفية تحت تأثير العوامل الضارة واستبدالها بنسيج ليفي. [10] وتشمل عوامل الخطورة للإصابة (العمر فوق ٦٠ سنة، الجنس، العرق، العوامل الوراثية والاستقلابية، البيلة البروتينية)، كما ترتبط زيادة الوزن والتدخين بتطور CKD. [11,12]

تحدث مضاعفات المرض بمسار بطيء خلال فترة زمنية طويلة وتشمل عدة أجهزة من الجسم ومن تلك المضاعفات تصلب الشرايين، فقر الدم، قصور القلب، تنفس

كوسماول، التهاب رئئ، نزف هضمي، متلازمة تلمل الساقين، اختلاجات وتغيرات في السلوك. [13،12،11]

يتطلب تشخيص CRF تراجع وظائف الكلى لمدة ٣ أشهر أو أكثر، ويدل على تلف الكلى (البيلة البروتينية، الخزعة غير الطبيعية)، أو معدل الترشيح الكبيبي GFR أقل من ٦٠ مل/د/1.37 م. [10،6]

تتضمن خيارات العلاج التحال بنوعيه (الدموي والبريتواني)، وزرع الكلى، إضافة إلى العلاج المحافظ. ويعتبر التحال الدموي العلاج التخيفي الأكثر شيوعا. [15،14،11] يعاني مرضى التحال من أعراض متعددة يعتبر التعب أشيعها حدوثا، إذ تتراوح نسبة المرضى الذين يعانون من التعب ٦٠ - ٩٧%. ويعد التعب ظاهرة متعددة الأبعاد والعوامل وله أسباب متنوعة لازالت حتى اليوم غير معروفة بشكل دقيق. [16]

تشمل تداخلات علاج التعب عند مرضى التحال الطرق الدوائية كالأيبوتين ول - كارنيتين والمكملات الغذائية، والطرق غير الدوائية كتقنيات الاسترخاء المتنوعة، ومن ضمنها الاسترخاء العضلي التدريجي والتنفس العميق. [17،10]

تعتبر تلك التقنيات شائعة للحصول على استجابة استرخاء طبيعية للجسم تتميز بتنفس أبطأ، ضغط دم أخفض، معدل ضربات قلب أقل، حيث يصل الشخص إلى حالة من الراحة العميقة بالممارسة المنتظمة لتلك التقنيات. [20،19،18]

تعتمد تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي على معرفة الفرق بين حالة توتر العضلات واسترخائها في الجسم، والقدرة على التحكم بها. [21،18] بينما تعتبر تقنية التنفس العميق من المهارات التمريضية الأساسية وأساليب العلاج المجربة وتمثل جزءا من استراتيجية الرعاية الشاملة في التعامل مع الشكاوى المختلفة من ضمنها التعب. [22]

أهمية الدراسة

نظراً لكون التعب العرض الأكثر شيوعاً الذي يعاني منه مرضى التحال الدموي، وبسبب تأثيره على مختلف جوانب حياتهم (الجسدية والنفسية والعقلية)، ونظراً لدور التمريض المهم والأساسي كممارس سريري ضمن فريق الرعاية الصحية لمرضى التحال من خلال القيام بالتدخلات لتطبيق العلاج بالتحال والوقاية أو التخفيف من مضاعفاته ومن ضمنها التعب، إضافة إلى دوره من خلال البحث العلمي عبر المشاركة أو القيام بدراسات تهدف إلى تحسين جودة الرعاية التمريضية المقدمة، ودوره المهم في تعليم المرضى الاستراتيجيات المناسبة للتعامل مع تلك المشاكل اعتماداً على الأدلة المسندة بالبرهان، فقد تم إجراء هذه الدراسة لتقييم تأثير تقنية Progressive Muscle Relaxation (PMR)، و تقنية التنفس العميق و PMR معاً، على التعب عند مرضى القصور الكلوي المزمن الخاضعين للتحال الدموي.

هدف البحث:

تقييم تأثير تقنيات الاسترخاء على التعب عند مرضى القصور الكلوي المزمن الخاضعين للتحال الدموي.

فرضيات لبحث:

1. المجموعة التي سيطبق عليها تقنية التنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي سوف تبدي مستوى أقل من التعب عن المجموعة الضابطة.
2. المجموعة التي سيطبق عليها تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي سوف تبدي مستوى أقل من التعب عن المجموعة الضابطة.

3. المجموعة التي سيطبق عليها تقنية التنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي سوف تبدي مستوى أقل من التعب عن المجموعة التي سيطبق عليها تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي وحده.

مواد البحث وطرائقه:

تصميم البحث: البحث شبه تجريبي.

مكان وزمان البحث: أجريت هذه الدراسة في قسم غسيل الكلى في مستشفى تشرين الجامعي في محافظة اللاذقية، في الفترة الواقعة بين ١/١٠/٢٠٢١ ولغاية ٣١/٥/٢٠٢٢
العينة: أجريت هذه الدراسة على عينة قوامها ٦٠ مريضا ممن يخضعون لجلسات التحال الدموي المنتظم لمدة لا تقل عن ستة أشهر من كلا الجنسين ممن تتراوح أعمارهم بين ٢٠ و ٦٠ سنة، تم اختيارها بالطريقة الملائمة وتقسيمها بالطريقة العشوائية البسيطة للمرضى المتواجدين يوميا إلى مجموعتان تجريبيتان ومجموعة ضابطة، تكون كل منها من ٢٠ مريض، خضعت المجموعة التجريبية الأولى لتقنية الاسترخاء العضلي التدريجي والثانية لتقنية التنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي بينما تركت الضابطة لروتين المستشفى.

أدوات البحث:

1. الأداة الأولى: تم تطويرها من قبل الباحثة اعتمادا على المراجع ذات الصلة بالبحث، [4,6,23] وهي عبارة عن استبيان مكون من جزأين:

a. الجزء الأول البيانات الديموغرافية (العمر، الجنس، مستوى التعليم، المهنة، الحالة الاجتماعية)

b. الجزء الثاني بيانات الحالة الصحية والتاريخ الطبي وتتضمن: (مدة المرض، تاريخ العلاج بالتحال، المشاكل المرتبطة بالجلسة، الأمراض المزمنة، مستوى الخضاب، الأدوية، التدخين والكحول، الحمية)

2. الأداة الثانية: مقياس شدة التعب (Fatigue Severity Scale) FSS

يستخدم هذا المقياس لقياس شدة التعب لدى مرضى الأمراض المزمنة تم تطويره من قبل Krupp وآخرون عام 1989، وتمت ترجمته إلى اللغة العربية من قبل رجال عام 2015. [24]

وهو عبارة عن استبيان مكون من تسع عبارات تكشف شدة أعراض التعب يتم الإجابة عليها باستخدام مقياس ليكرت المتدرج من الرقم 1: غير موافق بشدة إلى الرقم 7: موافق بشدة حيث تتراوح درجات المقياس بين 9: لا يشعر المريض بتعب إلى 63: يشعر بتعب شديد، إذ يشير مجموع الدرجات الأعلى إلى مستوى أعلى من التعب وذلك اعتماداً على ما يشعر به. جمع الدرجات والحصول على النتيجة النهائية حيث تشير القيم 9-35 إلى عدم وجود التعب، 36-63 إلى وجود التعب، ثم تقسيم النتائج إلى ثلاث مستويات (خفيف 36-44) (متوسط 45-53) (شديد 54-63). [22]

طرائق البحث:

1. تم الحصول على الموافقة من أجل تطبيق البحث بعد توجيه خطاب رسمي من كلية التمريض في جامعة تشرين إلى إدارة مستشفى تشرين الجامعي.
2. تم تطوير الأداة الأولى المستخدمة من قبل الباحثة بعد استعراض المراجع ذات الصلة بموضوع البحث عرضت على ثلاثة خبراء في كلية التمريض بجامعة تشرين للتأكد من صدق محتواها، وملاءمتها لغرض الدراسة، وتم إجراء التعديلات اللازمة وفق مقترحاتهم.
3. القيام بدراسة استرشادية (Pilot study) اشتملت 5 مرضى، لضمان الموضوعية والوضوح وموثوقية جدوى أداة الدراسة وتم استبعادهم لاحقاً من عينة البحث، حيث كانت قيمة ألفا كرونباخ (0,83).
4. تم توزيع المرضى المتواجدين في كل يوم على المجموعات A و B و C والاختيار وفق العينة المتاحة.

5. تم الحصول على الموافقة الشفهية من المرضى بعد شرح الهدف من الدراسة، والالتزام بالحفاظ على سرية وخصوصية معلومات المريض والتأكيد على المشاركين بأن المشاركة طوعية ولديهم حق الانسحاب من الدراسة في أي وقت.
6. تم جمع المعلومات الديموغرافية والصحية من المجموعتين التجريبيتين والمجموعة الضابطة بواسطة الأداة الأولى.
7. تم اختيار المرضى ممن تتوافر فيهم:
 - إمكانية التواصل (لديه هاتف محمول شخصي او لدى أحد أفراد العائلة المقربين أو هاتف أرضي).
 - عدم وجود إعاقة وظيفية (عضلية هيكلية).
 - عدم وجود مرض نفسي.
 - ليس لديهم سوابق لأعراض انخفاض ضغط الدم.
8. تم شرح إجراءات تنفيذ التقنية للمرضى وأحد أفراد الأسرة المقربين لأول مرة أثناء تواجدهم في وحدة التحال الدموي في المستشفى، والقيام بتدريبهم عليها حتى تم التأكد من إتقانها واعتبرت الجلسة تدريبية.
9. تم البدء بتنفيذ التقنية في الجلسة التالية في المستشفى بعد تقييم التعب عند مرضى كل من المجموعتين التجريبيتين والضابطة باستخدام FSS.
10. تم تنفيذ التقنية بتوجيه من الباحثة بعد نصف ساعة من بدء جلسة التحال الدموي.
11. تم تطبيق تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي على المجموعة التجريبية A لمدة 10 دقائق، وتطبيق تقنية التنفس مع الاسترخاء العضلي التدريجي على المجموعة التجريبية B لمدة 15 دقيقة، حيث كانت مدة التنفس العميق 5 دقائق. بينما ترك مرضى المجموعة الضابطة C لروتين المشفى.

مرحلة الإجراء:

أولاً_ تقنية التنفس العميق:[25,26]

- 1- الجلوس بوضعية مريحة شبه جلوس في السرير أو الكرسي أو وضعية الاستلقاء في السرير مع وسادة واحدة تحت الرأس والكتفين وثنى الركبتين لإرخاء عضلات البطن.
- 2- وضع إحدى اليدين أو كلاهما على البطن، أسفل الأضلاع مباشرة.
- 3- التنفس بعمق من خلال الأنف حوالي 4 - 5 عدات، مع إبقاء الفم مغلقاً.
- 4- التركيز على الشعور بارتفاع البطن قدر الإمكان وتجنب تقوس الظهر.
- 5- الزفير ببطء دون نفخ الخدين مع شد عضلات البطن أثناء الزفير لتعزيز فعالية الزفير. والعد إلى سبعة أثناء الزفير.
- 6- يتم إجراء التمرين لمدة 5 دقائق.

ثانياً_ تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي: [12]

- 1- الجلوس بوضعية مريحة والقدمين على الأرض.
- 2- شد عضلات القبضة اليمنى مع التركيز على الشعور بالشد.
- 3- إرخاء عضلات القبضة اليمنى مع مقارنة الفرق في الشعور عند الانتقال من حالة الشد إلى حالة الاسترخاء.
- 4- تكرار نفس الخطوات بالنسبة لقبضة اليد اليسرى.
- 5- شد وإرخاء كل من القبضتين اليمنى واليسرى.
- 6- تركيز الانتباه على الشعور بالاسترخاء.

- 7- شد العضلات في كلتا القبضتين والذراعين، ثم إرخاء العضلات بشكل كامل مع تركيز الانتباه مجددا على الشعور بشد العضلات واسترخائها
 - 8- بشكل تدريجي يتم شد وإرخاء كل مجموعة عضلية في الجسم (الكتفين، عضلات الفك والجبين، الرقبة، عضلات الصدر والظهر العلوية، المعدة وعضلات الظهر السفلية، الأرداف والفخذين، الساقين، القدمين)
 - 9- يتم إجراء التمرين لمدة 10 دقائق على الأقل.
- ثالثا-تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي مع تمارين التنفس العميق:
- تم إجراء تقنية التنفس العميق لمدة 5 دقائق يليها مباشرة تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي لمدة 10 دقائق على الأقل، حيث تراوحت مدة التطبيق 15-20 دقيقة.
- 12.تم تطبيق التقنية من قبل المرضى يوميا لمرة واحدة لمدة أسبوعين في وقت تم تحديده بما يناسب كل مريض، حيث تم في المنزل بتوجيه الباحثة هاتفيا مع وجود الفرد المدرب من العائلة، وأيام جلسات التحال بإشراف مباشر من الباحثة.
 - 13.تم تقييم التعب في نهاية الأسبوع الأول ثم في نهاية الأسبوع الثاني.
 - 14.تم استبعاد المرضى الذين لم يتمكنوا من الالتزام.
 - 15.تم جمع البيانات ثم ترميزها وتفريغها وتنظيمها في جداول ثم تحليلها باستخدام برنامج spss v22.
 - 16.تم استخدام الاختبارات الإحصائية التالية:
- التكرار (N)، والمتوسط الحسابي (M)، والانحراف المعياري، (SD) والنسبة المئوية (%).

- اختبار كاي تربيع (χ^2) لدراسة الاختلاف بين الخصائص الديموغرافية والصحية للعينة بين مجموعات الدراسة.
- اختبار كيدال تاو (Kendal tau) للمتغيرات الترتيبية لدراسة العلاقة بين مستويات التعب في مجموعات الدراسة.
- اختبار التجانس الهامشي (H, Marginal Homogeneity test) لمقارنة مستويات التعب بين مراحل قياسه في كل مجموعة.
- اختبار شابيرو ويلك (shapiro-wilk test) لاختبار التوزيع الطبيعي لمتغيرات التعب.
- اختبار تي-ستيوذنت (paired sample T-test) للبيانات المزدوجة لمقارنة الفروق في متوسط درجة التعب بين أوقات قياسه في كل مجموعة.
- اختبار تي-ستيوذنت (Independent sample T-test) للعينات المستقلة لمقارنة الفروق في متوسط درجة التعب بين المجموعات.
- الفروق عند عتبة الدلالة ($p \text{ value} \leq 0.05$) اعتبرت هامة إحصائياً. وأشير إليها برمز (*)
- الفروق عند عتبة الدلالة ($p \text{ value} \leq 0.01$) اعتبرت هامة جداً إحصائياً. وأشير إليها برمز (**)

النتائج Results

الجدول رقم (1) توزع المرضى بين مجموعات الدراسة تبعاً لخصائصهم الديموغرافي، والمقارنة بينها.

χ^2 p	مجموعة ضابطة N=20		مجموعة التنفس مع الاسترخاء N=20		مجموعة الاسترخاء N=20		فئات المتغير	المتغير
	%	N	%	N	%	N		
2.217 0.928	5	1	15	3	10	2	29 – 20	العمر بالسنوات
	35	7	40	8	35	7	39 – 30	
	35	7	20	4	25	5	49 – 40	
	25	5	25	5	30	6	60 – 50	
1.214 0.682	55	11	40	8	55	11	ذكر	الجنس
	45	9	60	12	45	9	أنثى	
6.344 0.344	25	5	30	6	35	7	أساسي	مستوى التعليم
	50	10	40	8	20	4	ثانوي	
	20	4	25	5	45	9	جامعي	
	5	1	5	1	0	0	عالي	
3.053 0.838	40	8	40	8	45	9	موظف	المهنة
	20	4	15	3	30	6	عمل حر	
	15	3	10	2	5	1	متقاعد	
	25	5	35	7	20	4	ربة منزل	
2.728 0.918	15	3	25	5	20	4	عازبة/ة	الحالة الاجتماعية
	75	15	60	12	70	14	متزوج/ة	
	10	2	10	2	5	1	أرمل/ة	
	0	0	5	1	5	1	مطلق/ة	

χ^2 : يشير إلى اختبار كاي مربع (Ch, 2Chi square). P: مستوى الدلالة.

يبين الجدول رقم 1 توزع المرضى بين مجموعات الدراسة تبعاً لخصائصهم الديموغرافية، والمقارنة بينها، حيث أظهرت النتائج أن النسبة الأعلى لأفراد العينة في المجموعات الثلاثة كانوا بالعقد الثالث من العمر (35% في مجموعة الاسترخاء، 40% في مجموعة التنفس مع الاسترخاء، 35% في المجموعة الضابطة)، وشكلت الإناث النسبة الأعلى 60% في مجموعة التنفس مع الاسترخاء بينما شكل الذكور النسبة الأعلى في المجموعتين الباقيتين (55% في مجموعة الاسترخاء، 55% في المجموعة الضابطة)، أما بالنسبة للمستوى التعليمي فقد كانت النسبة الأعلى 45% للمرضى من حملة الإجازة الجامعية في مجموعة الاسترخاء، بينما كانت النسبة الأعلى 40% و50% بمستوى تعليمي ثانوي في مجموعتي التنفس مع الاسترخاء والضابطة على التوالي. فيما يتعلق بالمهنة شكل المرضى الموظفون النسبة الأعلى (45% في مجموعة الاسترخاء، 40% في مجموعة التنفس مع الاسترخاء، 40% في المجموعة الضابطة)، وبالنسبة للحالة الاجتماعية فقد كانت النسبة الأعلى للمرضى متزوجون (70% في مجموعة الاسترخاء، 60% في مجموعة التنفس مع الاسترخاء، 75% في المجموعة الضابطة) ونلاحظ عدم وجود أهمية احصائية للاختلاف في توزع الخصائص الديموغرافية للمرضى في مجموعات الدراسة الثلاثة إذ أن مستوى الدلالة كان أكبر من 0.05.

الجدول رقم (2) توزيع المرضى بين مجموعات الدراسة تبعاً للحالة الصحية، والمقارنة بينها

χ^2 P	مجموعة ضابطة N=20		مجموعة التنفس مع الاسترخاء N=20		مجموعة الاسترخاء N=20		فئات المتغير	المتغير
	%	N	%	N	%	N		
3.093 0.591	0	0	0	0	5	1	1 >	مدة القصور الكلوي بالسنوات
	35	7	20	4	30	6	3 -1	
	65	13	80	16	65	13	3 <	
1.602 0.572	25	5	10	2	15	3	12-6 شهر	مدة العلاج بالتحال الدموي
	75	15	90	18	85	17	12 ≤ شهر	
-	30	6	20	4	25	5	انخفاض ضغط	المشاكل المرتبطة بالجلسة#
	20	4	25	5	20	4	ارتفاع ضغط	
	10	2	5	1	0	0	غثيان	
	15	3	10	2	0	0	إقياء	
	10	2	0	0	5	1	ضيق تنفس	
	45	9	35	7	30	6	تقلصات عضلية	
	5	1	5	1	5	1	هبوط سكر	
	25	5	30	6	25	5	لا يوجد	

χ^2 : يشير إلى اختبار كاي مربع (Ch, 2Chi square). P: مستوى الدلالة. #: توجد أكثر من

إجابة للمريض.

يبين الجدول رقم 2 توزيع المرضى بين مجموعات الدراسة تبعاً للحالة الصحية لديهم، والمقارنة بينها، حيث أظهرت النتائج أن النسبة الأعلى لأفراد العينة في المجموعات الثلاثة كانوا يشكون من القصور الكلوي منذ أكثر من 3 سنوات بنسبة (65% في مجموعة الاسترخاء. 80% في مجموعة التنفس مع الاسترخاء 65% في المجموعة الضابطة)، وأن مدة علاجهم بالتحال كانت منذ أكثر من سنة بنسبة (85% في مجموعة الاسترخاء، 90% في مجموعة التنفس مع الاسترخاء، 75% في المجموعة الضابطة)، وفيما يتعلق بالمشاكل المرتبطة بجلسة التحال فقد كانت النسبة الأعلى للمرضى لديهم تقلصات عضلية بنسبة (30% في مجموعة الاسترخاء، 35% في مجموعة التنفس مع الاسترخاء، 45% في المجموعة الضابطة)

ونلاحظ عدم وجود أهمية احصائية للاختلاف في توزيع المرضى حسب الغسيل الكلوي

الحالة الصحية في مجموعات الدراسة الثلاثة إذ أن مستوى الدلالة كان أكبر من 0.05.

تأثير تقنيات الاسترخاء على التعب عند مرضى القصور الكلوي المزمن الخاضعين للتحال الدموي

الجدول رقم (3) توزيع المرضى بين مجموعات الدراسة تبعاً للتاريخ المرضي، والمقارنة بينها

χ^2 P	مجموعة ضابطة N=20		مجموعة التنفس مع الاسترخاء N=20		مجموعة الاسترخاء N=20		فئات المتغير	المتغير
	%	N	%	N	%	N		
-	45	9	25	5	25	5	سكري	الأمراض المزمنة#
	85	17	85	17	75	15	ارتفاع ضغط	
	5	1	5	1	20	4	كلوية	
	5	1	10	2	0	0	قلبية	
	0	0	0	0	5	1	ربو	
	0	0	10	2	5	1	ذئبة حمامية	
0.033	9		9.1		8.9		M	مستوى الخضاب
0.967	1.042		1.162		0.973		SD	
-	100	20	100	20	100	20	نعم	تناول الأدوية
	0	0	0	0	0	0	لا	
-	90	18	85	17	95	19	قلبية	إذا نعم ما نوعها؟
	20	4	35	7	20	4	تنفسية	
	20	4	15	3	0	5	هضمية	
	95	19	95	19	100	20	هرمونية	
	100	20	100	20	100	20	مكملات غذائية	
	25	5	0	0	10	2	خافضات سكر	
-	0	0	0	0	0	0	نعم	شرب الكحول
	100	20	100	20	100	20	لا	
-	40	8	40	8	40	8	نعم	التدخين
	60	12	60	12	60	12	لا	
4.661 0.311	15	3	45	9	30	6	نعم	الالتزام بالحمية
	40	8	25	5	40	8	لا	
	45	9	30	6	30	6	جزئياً	

χ^2 : يشير إلى اختبار كاي مربع (Ch,2Chi square). P: مستوى الدلالة. #: توجد أكثر من إجابة للمريض

يبين الجدول رقم 3 توزع المرضى بين مجموعات الدراسة تبعاً لتاريخهم المرضي، والمقارنة بينها، حيث أظهرت النتائج أن النسبة الأعلى لأفراد العينة في المجموعات الثلاثة لديهم سوابق ارتفاع ضغط الدم بنسبة (75% في مجموعة الاسترخاء، 85% في مجموعة التنفس مع الاسترخاء، 85% في المجموعة الضابطة)، وأن متوسط خضابهم يبلغ 9 تقريباً في المجموعات الثلاثة، وكان جميعهم 100% يتناول الأدوية، وبالتحديد المكملات الغذائية بالدرجة الأولى، فالهرمونية فالفلبية. كما أن جميعهم لا يتناولون الكحول. كما أن النسبة الأعلى منهم 60% في المجموعات الثلاثة كانوا لا يدخنون، وتباينت النسبة الأعلى للمرضى في المجموعات الثلاثة من حيث الالتزام بالحمية الغذائية الموصوفة لهم فكان 40% من مجموعة الاسترخاء لا يلتزمون بها، بينما 45% في مجموعة التنفس مع الاسترخاء كانوا ملتزمين، أما 45% منهم في المجموعة الضابطة كانوا ملتزمين بالحمية الموصوفة جزئياً.

ونلاحظ عدم وجود أهمية احصائية للاختلاف في التاريخ الصحي للمرضى في مجموعات الدراسة الثلاثة إذ أن مستوى الدلالة كان أكبر من 0.05.

الجدول رقم (4) مقارنة مستوى التعب ومتوسط درجته بين أوقات قياسه في مجموعة الاسترخاء العضلي التدريجي

H/P ₃	H/P ₂	H/P ₁	بعد أسبوعين		بعد أسبوع		قبل		مقياس التعب	مجموعة الدراسة
			%	N	%	N	%	N		
1 0.317	2.530 0.016 *	2.333 0.031 *	55	11	55	11	35	7	لا يوجد تعب	الاسترخاء
			30	6	25	5	35	7	تعب خفيف	
			15	3	20	4	25	5	تعب متوسط	
			0	0	0	0	5	1	تعب شديد	
T 0.126	T 0.003 **	t 0.005 **	34.3±8.497		34.8±8.764		38.5±9.462		M±SD	

t: (paired t test) للعينات المزدوجة، H: اختبار التجانس الهامشي

P1: قيمة P Value بين المرحلتين "القبلي وبعد أسبوع"

P2: قيمة P Value بين المرحلتين "القبلي وبعد اسبوعين"

P3: قيمة P Value بين المرحلتين "بعد أسبوع وبعد اسبوعين"

** :p value ≤ 0.01 ، * :p value ≤ 0.05

يبين الجدول رقم 4 توزع المرضى في مجموعة الاسترخاء العضلي التدريجي تبعاً لمستوى التعب لديهم قبل وبعد أسبوع من تطبيق التقنية ثم بعد أسبوعين من ذلك، حيث أظهرت النتائج أن النسبة الأعلى للمرضى 35% كان لديهم تعب خفيف أو لا يشكون من التعب قبل تطبيق التقنية والنسبة الباقية كان لديهم تعب شديد بنسبة 5%، و25% لديهم تعب متوسط، وبعد أسبوع من تطبيق التقنية ازدادت نسبة المرضى الذين لا يعانون من التعب لتصل 55% وغابت نسبة التعب الشديد بينما انخفضت نسبة التعب المتوسط الى 20% وكان هذا الاختلاف بين النسب ذو دلالة مهمة احصائياً ($P= 0.031$)، أما بعد أسبوعين بقيت النسبة الأعلى للمرضى 55% الذين لا يشكون من التعب وانخفضت نسبة التعب المتوسط إلى 15% فقط، وكان هذا الاختلاف ذو دلالة مهمة احصائياً ($P= 0.016$) مقارنةً مع قبل تطبيق التقنية، ولم يكن ذلك ذو دلالة مهمة احصائياً ($P= 0.317$) مقارنةً مع بعد أسبوع من تطبيق التقنية.

بالتالي يمكن القول بأن تطبيق تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي على مرضى الغسيل الكلوي قد خفض بشكل مهم شدة التعب لديهم بعد أسبوع وبعد اسبوعين من تطبيقها.

الجدول رقم (5) مقارنة مستوى التعب ومتوسط درجته بين أوقات قياسه في مجموعة التنفس العميق

مع الاسترخاء العضلي التدريجي

H/P ₃	H/P ₂	H/P ₁	بعد أسبوعين		بعد أسبوع		قبل		مقياس التعب	مجموعة الدراسة
			%	N	%	N	%	N		
1 0.317	2.183 *0.029	2 *0.046	45	9	45	9	30	6	لا يوجد تعب	التنفس مع الاسترخاء
			40	8	35	7	35	7	تعب خفيف	
			15	3	20	4	25	5	تعب متوسط	
			0	0	0	0	10	2	تعب شديد	
t *0.049	T 0.004 **	t **0.005	34.1±9.162		35.7±9.746		40.3±11.464		M±SD	

t: اختبار (paired t test) للعينات المزدوجة، H: اختبار التجانس الهامشي

P1: قيمة P Value بين المرحلتين "القبلي وبعد أسبوع"

P2: قيمة P Value بين المرحلتين "القبلي وبعد اسبوعين"

P3: قيمة P Value بين المرحلتين "بعد أسبوع وبعد اسبوعين"

**p value ≤0.01، *p value ≤0.05

يبين الجدول رقم 5 توزع المرضى في مجموعة التنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي تبعاً لمستوى التعب لديهم قبل وبعد أسبوع من تطبيق التقنية ثم بعد أسبوعين من ذلك، حيث أظهرت النتائج أن النسبة الأعلى للمرضى 35% كان لديهم تعب خفيف قبل تطبيق التقنية والنسبة الباقية كان لديهم تعب شديد بنسبة 10%، و25% لديهم تعب متوسط، وبعد أسبوع من تطبيق التقنية أصبحت النسبة الأعلى للمرضى يعانون من التعب 45% وغابت نسبة التعب الشديد وانخفضت نسبة التعب المتوسط الى 20% وكان هذا الاختلاف بين النسب ذو دلالة مهمة احصائياً (P = 0.046)، أما بعد أسبوعين بقيت النسبة الأعلى للمرضى 45% لا يشكون من التعب وانخفضت نسبة التعب المتوسط إلى 15% فقط وكان هذا الاختلاف ذو دلالة مهمة جداً

تأثير تقنيات الاسترخاء على التعب عند مرضى القصور الكلوي المزمن الخاضعين للتحال الدموي

إحصائياً ($P= 0.029$) مقارنةً مع قبل تطبيق التقنية، ولم يكن ذلك ذو دلالة مهمة إحصائياً ($P= 0.317$) مقارنةً مع بعد أسبوع من تطبيق التقنية.

بالتالي يمكن القول بأن تطبيق تقنية التنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي على مرضى الغسيل الكلوي قد خفض بشكل مهم شدة التعب لديهم بعد أسبوع وبعد اسبوعين من تطبيقها.

الجدول رقم (6) مقارنة مستوى التعب ومتوسط درجته بين أوقات قياسه في المجموعة الضابطة

H/P ₃	H/P ₂	H/P ₁	بعد أسبوعين		بعد أسبوع		قبل		مقياس التعب	مجموعة الدراسة
			%	N	%	N	%	N		
-	1 0.317	1 0.317	25	5	25	5	30	6	لا يوجد تعب	الضابطة
			25	5	25	5	20	4	تعب خفيف	
			35	7	35	7	35	7	تعب متوسط	
			15	3	15	3	15	3	تعب شديد	
t 0.591	T 0.460	T 0.735	42.4±11.820		42.2±11.601		42.1±11.919		M±SD	

t: اختبار (paired t test) للعينات المزدوجة، H: اختبار التجانس الهامشي

P1: قيمة P Value بين المرحلتين "القبلي وبعد أسبوع"

P2: قيمة P Value بين المرحلتين "القبلي وبعد اسبوعين"

P3: قيمة P Value بين المرحلتين "بعد أسبوع وبعد اسبوعين"

:p value ≤0.05* ،:p value ≤0.01**

يبين الجدول رقم 6 توزيع المرضى في المجموعة الضابطة تبعاً لمستوى التعب لديهم قبل وبعد أسبوع من تطبيق تقنيات الدراسة ثم بعد أسبوعين من ذلك، حيث أظهر أن النسبة الأعلى للمرضى 35% كان لديهم تعب متوسط قبل تطبيق التقنية و15% تعب شديد، وقد حافظت هذه النسب على وضعها بعد أسبوع من الدراسة ثم بعد أسبوعين، مما يدل على عدم تأثير روتين الرعاية المقدم للمرضى في تخفيض مستوى التعب لديهم.

الجدول رقم (7) مقارنة مستوى التعب ومتوسط درجته بين المجموعة الضابطة ومجموعة الاسترخاء العضلي التدريجي في أوقات قياسه الثلاثة

τ p	مجموعة الاسترخاء		المجموعة الضابطة		مستوى التعب	التوقيت
	%	N	%	N		
0.145 0.331	35	7	30	6	لا يوجد تعب	قبل
	35	7	20	4	تعب خفيف	
	25	5	35	7	تعب متوسط	
	5	1	15	3	تعب شديد	
t/p 1.058/0.297	38.5±9.462		42.1±11.919		M/SD	
0.343 *0.023	55	11	25	5	لا يوجد تعب	بعد أسبوع
	25	5	25	5	تعب خفيف	
	20	4	35	7	تعب متوسط	
	0	0	15	3	تعب شديد	
t/p 2.276/0.029*	34.8±8.764		42.2±11.601		M/SD	
0.369 *0.014	55	11	25	5	لا يوجد تعب	بعد أسبوعين
	30	6	25	5	تعب خفيف	
	15	3	35	7	تعب متوسط	
	0	0	15	3	تعب شديد	
t/p 2.488/0.017*	34.3±8.497		42.4±11.820		M/SD	

τ : اختبار كيندال تاو، t: اختبار تي لعينتين مستقلتين، P: p value. **, p value ≤ 0.01 . *, p value ≤ 0.05

يبين الجدول رقم 7 مقارنة مستوى التعب ومتوسط درجته بين المجموعة الضابطة ومجموعة الاسترخاء العضلي التدريجي في أوقات قياسه الثلاثة، حيث أظهر عدم وجود فروق ذات دلالة هامة احصائياً ($P > 0.05$) في مستوى وشدة التعب بين المجموعتين قبل تطبيق التقنية، بينما كانت شدة ومستويات التعب لدى المرضى في مجموعة الاسترخاء أخفض منها وبشكل مهم إحصائياً في المجموعة الضابطة بعد أسبوع ($P=0.023$) من تطبيق التقنية، ثم بعد أسبوعين من تطبيقها ($P=0.014$).

مما يدل على تحقق الفرضية الأولى القائلة بأن: "المجموعة التي سيطبق عليها تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي سوف تبدي مستوى أقل من التعب عن المجموعة الضابطة.

الجدول رقم (8) مقارنة مستوى التعب ومتوسط درجته بين المجموعة الضابطة ومجموعة التنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي في أوقات قياسه الثلاثة

T P	مجموعة التنفس مع الاسترخاء		المجموعة الضابطة		مستوى التعب	التوقيت
	%	N	%	N		
0.089 0.601	30	6	30	6	لا يوجد تعب	قبل
	35	7	20	4	تعب خفيف	
	25	5	35	7	تعب متوسط	
	10	2	15	3	تعب شديد	
t/p 0.433/0.668	40.3±11.135		42.1±11.919		M/SD	
0.299 *0.049	45	9	25	5	لا يوجد تعب	بعد أسبوع
	35	7	25	5	تعب خفيف	
	20	4	35	7	تعب متوسط	
	0	0	15	3	تعب شديد	
t/p 1.933/0.051*	35.7±9.746		42.2±11.601		M/SD	
0.325 *0.031	45	9	25	5	لا يوجد تعب	بعد أسبوعين
	40	8	25	5	تعب خفيف	
	15	3	35	7	تعب متوسط	
	0	0	15	3	تعب شديد	
t/p 2.482/0.018*	34.1±9.162		42.4±11.820		M/SD	

τ: اختبار كيندال تاو، t: اختبار تي لعينتين مستقلتين، P: p value.

يبين الجدول رقم 8 مقارنة مستوى التعب ومتوسط درجته بين المجموعة الضابطة ومجموعة التنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي في أوقات قياسه الثلاثة، حيث أظهر عدم وجود فروق ذات دلالة هامة احصائياً ($P > 0.05$) في مستوى وشدة التعب بين المجموعتين قبل تطبيق التقنية، بينما كانت شدة ومستويات التعب لدى

المرضى في مجموعة التنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي أخفض منها وبشكل مهم إحصائياً في المجموعة الضابطة بعد أسبوع ($P=0.049$) من تطبيق التقنية، ثم بعد أسبوعين من تطبيقها ($P=0.031$).

مما يدل على تحقق الفرضية الثانية القائلة بأن: "المجموعة التي سيطبق عليها تقنية التنفس مع الاسترخاء العضلي التدريجي سوف تبدي مستوى أقل من التعب عن المجموعة الضابطة.

الجدول رقم (9) مقارنة مستوى التعب ومتوسط درجته بين مجموعة الاسترخاء العضلي التدريجي ومجموعة التنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي في أوقات قياسه الثلاثة

τ p	مجموعة التنفس مع الاسترخاء		مجموعة الاسترخاء		مستوى التعب	التوقيت
	%	N	%	N		
0.067 0.685	30	6	35	7	لا تعب	قبل
	35	7	35	7	خفيف	
	25	5	25	5	متوسط	
	10	2	5	1	شديد	
t/p 0.602/0.551	40.3±11.135		38.5±9.462		M/SD	
0.072 0.707	45	9	55	11	لا تعب	بعد أسبوع
	35	7	25	5	خفيف	
	20	4	20	4	متوسط	
	0	0	0	0	شديد	
t/p 0.290/0.773	35.7±9.746		34.8±8.764		M/SD	
0.077 0.694	45	9	55	11	لا تعب	بعد أسبوعين
	40	8	30	6	خفيف	
	15	3	15	3	متوسط	
	0	0	0	0	شديد	
t/p 0.072 /0.943	34.1±9.162		34.3±8.497		M/SD	

τ : اختبار كيندال تاو، t: اختبار تي لعينتين مستقلتين، P: p value.

يبين الجدول رقم 9 مقارنة مستوى التعب ومتوسط درجته بين مجموعة الاسترخاء العضلي التدريجي ومجموعة التنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي في أوقات قياسه الثلاثة، حيث أظهر عدم وجود فروق ذات دلالة مهمة احصائياً ($P > 0.05$) في مستوى وشدة التعب بين المجموعتين قبل تطبيق التقنية، وبعد تطبيقها أيضاً.

مما يدل على عدم تحقق الفرضية الثالثة القائلة بأن: "المجموعة التي سيطبق عليها تقنية التنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي سوف تبدي مستوى أقل من التعب عن المجموعة التي سيطبق عليها تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي وحده".

المناقشة Discussion

يعرف التعب على أنه شعور شخصي بإرهاق مستمر وشديد بدني وعقلي أو كليهما يمكن أن يؤدي إلى أعراض تشمل: انخفاض التركيز، الضيق، اضطرابات النوم، الاضطرابات العاطفية وانخفاض القدرة على أداء الأنشطة اليومية لذا فإنه يرتبط بانخفاض نوعية الحياة وانخفاض معدلات البقاء على قيد الحياة. [12]

أجريت الدراسة الحالية لتقييم تأثير تقنيات الاسترخاء على التعب عند مرضى القصور الكلوي المزمن الخاضعين للتحال الدموي حيث تم تطبيق تقنية PMR وتقنية PMR والتنفس العميق معاً، على المجموعتين التجريبيتين، وتركت المجموعة الضابطة لروتين المشفى. بينت نتائج الدراسة عدم وجود أهمية إحصائية بين مجموعات الدراسة فيما يتعلق بالبيانات الديمغرافية وبيانات الحالة الصحية وهذا يعني أن المرضى في مجموعات الدراسة الثلاث لديهم نفس الخصائص.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن تطبيق تمرين PMR أدى إلى خفض نسبة التعب بعد أسبوع وبعد أسبوعين من تطبيق التمرين وكان هذا الاختلاف في النسب ذا دلالة مهمة إحصائياً وذلك مقارنة مع نسبته قبل تطبيق التقنية، ومقارنة بالمجموعة الضابطة.

وافقت هذه النتيجة Ghozhadi وآخرون، عام 2022 في دراسة أجراها لتأثير تقنية PMR على التعب والألم ونوعية الحياة عند مرضى التحال في أنها تقلل من التعب، إضافة إلى أنها أدت إلى تقليل الألم وتحسين نوعية الحياة. [27]

كما اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع Ovayolu و Serin، عام 2020 حيث أظهرت أن متوسط درجة التعب الكلي قد انخفض في المجموعة التجريبية بعد تطبيق PMR على مرضى التحال، بينما لم يلاحظ تغيير في المجموعة الضابطة وذلك باستخدام مقياس بايبر لتقييم التعب. [28]

وافقت Amini وآخرون، عام 2016 هذه النتائج، إذ وجدت أن PMR قلل بشكل ملحوظ من التعب باستخدام مقياس Rhoten ولكن خالفت نتائج الدراسة الحالية وفقا لمقياس Piper حيث لم تكن النتائج ذات دلالة مهمة إحصائياً. [23]

يمكن أن يعزى هذا الاختلاف إلى استخدام مقاييس مختلفة الخصائص لتقييم التعب.

في دراسة أخرى ل Nasutin و Seregar، عام 2016 ظهرت نتائج اتفقت مع النتائج الحالية، حيث وجد فرق كبير بين متوسط التعب قبل وبعد تطبيق PMR وكان لها أثر إيجابي بعد شهر واحد. [14]

كانت الدراسات السابقة القليلة فقط هي التي تم إيجادها مشابهة للبحث الحالي، وإن الدراسات التالي ذكرها لم تقيم تأثير تقنية PMR مباشرة على التعب إلا أنها تدعم نتيجة الدراسة الحالية كونها قيمت تأثير PMR على عوامل لها دور مهم في حدوث التعب، إذ إن القلق والتوتر، أعراض الاكتئاب واضطراب نموذج النوم من العوامل النفسية والسلوكية التي تساهم في حدوثه. وبالتالي فإن ما يؤدي إلى تخفيفها يؤدي إلى تخفيف التعب.

فقد وجدت Sanad وآخرون، عام 2023 أن PMR قد حسنت بشكل كبير نموذج النوم عند مرضى التحال. [25]

كما بينت Rosdiana، عام 2021 فعالية استخدام PMR مع العلاج العطري بالخزامى لتخفيف الأرق عند مرضى التحال الدموي. [29]

وأظهرت نتائج بحث قام به Hudiyawati، عام 2019 أن تطبيق تقنية PMR لمدة أسبوعين مرتين في اليوم كان فعالا في تقليل مستويات القلق والتوتر وأعراض الاكتئاب عند مرضى التحال الدموي. [30]

في دراسة أخرى ل Ary، عام 2019 لتأثير تقنية PMR على مستويات القلق لدى مرضى الكلى المزمن الخاضعين للتحال بينت النتائج فروقا ذات دلالة مهمة إحصائيا وكان لها دور فعال في تقليل مستوى القلق. [31]

في هذه الدراسة أظهرت نتائج تطبيق تقنية التنفس العميق و PMR معا، انخفاض مستوى التعب بعد أسبوع من تطبيق التقنية مقارنة مع قبل التطبيق، كما أظهرت اختلافا ذو دلالة مهمة جدا إحصائيا بعد أسبوعين وذلك مقارنة مع قبل التطبيق، بينما لم يحدث تغيير في مستويات التعب في المجموعة الضابطة.

تدعم هذه النتيجة فرضية البحث أن المجموعة التي سيطبق عليها تقنية التنفس العميق مع PMR سوف تبدي مستوى أقل من التعب عن المجموعة الضابطة.

وجدت أيضا دراسات قليلة مشابهة إلا أنها استخدمت تقنية التنفس العميق فقط، حيث وافقت Moussa وآخرون، عام 2022 هذه النتائج حيث أظهرت أن استخدام الأنواع المختلفة من تمارين التنفس تعمل على تقليل التعب وتحسين القدرة الوظيفية. [32]

اتفقت Hamid، عام 2020 أيضا مع الدراسة الحالية فقد بينت أن مستوى التعب قد انخفض بشكل كبير بعد أربعة أسابيع من استخدام التنفس العميق وذلك اعتمادا على مقياس FAS. [5]

وجد Sutinah و Azhari، نتائج مشابهة في أن التنفس العميق خفض مستوى التعب عند المجموعة التجريبية مقارنة بالضابطة. [4]

يمكن تفسير النتائج السابقة بأنه فيزيولوجيا التنفس ببطء وعمق يحفز الجهاز العصبي السمبتاوي وبالتالي زيادة إفراز النور أدرينالين والإندروفين، انخفاض معدل النبض وزيادة تمدد الرئتين بالتالي تحسين التهوية وزيادة تركيز الاكسجين والتخلص من ثاني أكسيد الكربون مما يساهم في تعزيز إنتاج الجسم للطاقة ويؤدي بالنتيجة إلى تخفيف أعراض التعب.[33,34]

بمقارنة مستوى التعب ومتوسط درجته بين المجموعتين التجريبيتين في أوقات قياسه الثلاثة، تبين عدم وجود فروق ذات دلالة مهمة إحصائياً بين المجموعتين. وهذا لا يوافق فرضية البحث بأن المجموعة التي سيطبق عليها تقنية التنفس العميق مع ال PMR سوف تبدي مستوى أقل من التعب عن المجموعة التي سيطبق عليها PMR وحده.

رغم أن التنفس بعمق وراحة يدخل ضمن تقنية PMR فإن التنفس قد يكون أقل مدة أو فعالية أو كليهما كون التركيز يكون موجهاً على شد واسترخاء العضلات، لذا تم إضافة تقنية التنفس العميق على حدة يليها PMR للسماح بالقيام بإجراء التنفس العميق على النحو الأمثل قبل وأثناء القيام ب PMR، هذا بدوره يزيد نسب الأوكسجين ويعزز الاسترخاء وإنتاج الجسم للطاقة وبالتالي تقليل مستوى التعب. إلا إنه يمكن تفسير عدم وجود فروق مهمة بين نتائج المجموعتين التجريبيتين إلى أن متوسط قيمة الهيموغلوبين الذي سيحمل الأوكسجين لدى المرضى منخفض (9 غ/دسل) وهو الحد الأدنى الذي أوصت به إرشادات تحسين أمراض الكلى (9 – 11.5 غ/دسل). [35]

من خلال النتائج السابقة يتبين أن تقنيات استرخاء PMR والتنفس العميق قد أثبتت فعاليتها في تخفيف التعب لدى مرضى القصور الكلوي المزمن الخاضعين للتحال الدموي، وعليه يمكن اعتمادها وتعليمها للمرضى ومقدمي الرعاية الصحية وتشجيعهم على تطبيقها كوسائل مساعدة لتخفيف التعب.

الاستنتاجات Conclusion

أظهرت نتائج الدراسة الحالية أن:

1. تطبيق تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي على مرضى التحال الدموي قد خفض بشكل هام شدة التعب لديهم بعد أسبوع وبعد اسبوعين. بينما لم يبدي تغيرا هاما في مستوى التعب لدى المجموعة الضابطة.
2. تطبيق تقنية التنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي على مرضى التحال الدموي قد خفض بشكل هام شدة التعب لديهم بعد أسبوع وبعد اسبوعين. بينما لم يحدث تغير هام في مستوى التعب لدى المجموعة الضابطة.
- لا يوجد اختلاف هام في مستوى التعب عند المقارنة بين تطبيق تقنية الاسترخاء العضلي التدريجي وتطبيق التنفس العميق مع الاسترخاء العضلي التدريجي.

محددات الدراسة Limitations

- صعوبة في الحصول على الموافقات من قبل أفراد العينة لتطبيق التقنيات وانسحاب عدد منهم من الدراسة.

التوصيات Recommendation

1. تطبيق تقنيات الاسترخاء العضلي التدريجي والتنفس العميق لتدبير التعب عند مرضى القصور الكلوي المزمن الخاضعين للتحال الدموي.
2. إجراء محاضرات تثقيفية وجلسات تدريبية للكادر التمريضي المسؤول عن رعاية مرضى القصور الكلوي المزمن الخاضعين للتحال الدموي وتشجيعهم على تعلمها وتطبيقها على المرضى.
3. إجراء المزيد من الدراسات المشابهة على عينات أكبر، لفترات زمنية أطول، وباستخدام أدوات قياس التعب الأخرى مع مراعاة اختيار أدوات القياس بحيث تكون ملائمة اعتمادا على الدراسات المرتبطة.

المراجع References

1. WASEL N, 2019 -Chronic and Acute Renal Failure. Faculty of Medicine. Hama University RBCsPharmaHama4t.Retrievedfrom:
<https://hamauniv.edu.sybb>
2. World Health Organization2015 - Health Report Comprehensive Coverage Research Retrieved from:
<http://www.who.int>
3. Human Resources Development Fund 2017 - Accommodation Services for Persons with Chronic Kidney Disease, Kingdom of Saudi Arabia. Retrieved from: [http://www.hrdf.org.sa/media/PDF/Chronic kidney disease.pdf](http://www.hrdf.org.sa/media/PDF/Chronic%20kidney%20disease.pdf)
4. AZHARI T2020 The Effects of relaxation breathing on fatigue in Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Hemodialysis, Malahayati international of nursing and health science,3(1):15-21. Retrieved from: <http://ejournalmalahayati.ac.id/index.php/nursing/article/view/2335.pdf>
5. HAMED L and ABDELAZIZTH2020Effect of Deep Breathing Exercise Training on Fatigue' Level among Maintenance Hemodialysis,Egyptian Journal of Health Care,11;(4)Retrieved from: https://ejhc.journals.ekb.eg/article_169731_7e6a9de0b1583879a35173fe467487d5.pdf
6. ZADEH H, KIANI M, BOUYA F, ZARIE M 2017 compairing the effects of relaxation techniques and inhalation aromatherapy on fatigue in Patients undergoing hemodialysis, Complementary therapies in clinical practice 31(2018)210-214. Retrieved from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1744388117302426?via%3Dihub>

7. HAMMAD I and ABDLRAZAQ H 2004 - Internal diseases, Syria, Directorate of Publications .
8. RAMAI,P and LOBO, D 2021Supportive Therapy for Fatigue in Hemodialysis Patients,IJHSR.11(7) Retrieved from:https://www.ijhsr.org/IJHSR_Vol.11_Issue.7_July2021/IJHSR-Abstract.050.html
9. VAIDYAS, and AEDDUL, N 2022 Chronic Renal Failure, StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) Retrieved from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>
10. JOHN, T and PETER, D 2015 -Handbook for dialysis5Eds.Wolters Kluwer Health
11. BRUNNER and SUDDARTH, 2010-Textbook of Medical surgical nursing.Wolters Kluwer,12th Ed.NewYork - London Buenos Aires - Hong Kong - Sydney – Tokyo, pdf. page 591-594
12. BONNER, A.CALTABIANO, M and Belundp, 12013. Quality of life, fatigue and activity in Australian with chronic kidney disease: Alongitudinal study. Nursing and Health Science.15(3):360-367 Retrieved from: . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23480135/>
13. Kidney Disease Statistics for the United States. Fast Facts on Kidney Disease Last Reviewed September 2021. Retrieved from : <http://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/kidney-disease>
14. SERGAR, Chf and Nasution, Rizki.(2016). Progressive muscle relaxation techniques effectiveness against difference of fatigue level of patients Undergoing

- Hemodialysis in Medan. Atlantis-press. Volume 81.
Retrieved from: <https://www.atlantis-press.com/proceedings/icosop-16/25873551>
15. L, GREGG et al. (2021). Fatigue in CKD Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment. CJASN 16(9):p 1445-1455. Retrieved from: https://journals.lww.com/cjasn/fulltext/2021/09000/fatigue_in_ckd_epidemiology_pathophysiology_and.24.aspx
16. JOSHUA, B. KHAKHA, D and MAHAGAN, S. (2012) Fatigue and depression and sleep problems among hemodialysis patients in a tertiary care center. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation 23 (4), 729-735 Retrieved from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22805385/>
17. MEGAHED, A and Ahmad, N . (2021). Characteristics of ESRD Patients who have been on Long-term Hemodialysis Therapy in Egypt: A Clinical Approach. Recent Developments in Medicine and Medical Research 8 p30-41 Retrieved from: <https://doi.org/10.9734/bpi/rdmmr/v8/2671E>
18. CORLESS, G. Executive Editor, Harvard Heart Letter. (2022, February). Six relaxation techniques to reduce stress. Retrieved from: <https://www.health.harvard.edu/mind-and-mood/six-relaxation-techniques-to-reduce-stress>
19. DUNFORD, E and T, M. (2010). Relaxation and mindfull in pain: a review. 4(1):18–22. Retrieved from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590063/>

20. Relaxation Techniques: What You Need to Know. Last Updated: June2021. Retrieved from: <https://www.nccih.nih.gov/health/relaxation-techniques-what-you-need-to-know>
21. عباس، إيمان وآخرون. (٢٠١٨). تأثير تمرينات الاسترخاء على بعض المؤشرات البيوكيميائية ومستوى الإنجاز لسباحي ٥٠ متر حرة. مجلة كلية التربية الرياضية العدد ٣٣ نوفمبر ٢٠١٨ ص ١٧١_١٩٠. تم استرجاعها من: <https://search.emarefa.net/ar/detail/BIM-1163228>
22. SHAHID, A. WILKINSON, K. MARCO, SH and SHAPIRO, C. (2011, January). fatigue severity scale (fss). In Stop, That and One Hundred other sleep scales cpp. Retrieved from: <https://oa.mg/work/2249424809>
23. AMINI, E. GOUDARZI, I. MASOUDI, R. AHMADI, A and MOMENI A. (2016). Effect of progressive muscle relaxation and aerobic exercise on Anxiety, sleep quality and fatigue in Patients with Chronic renal failure Undergoing Hemodialysis. International journal of pharmaceutical and clinical research. 8(12):1634-1639. Retrieved from: www.ijpcr.com.pdf
24. رحال، علاء. (2016). تأثير تدليك الظهر وتدليك اليد والقدم على التعب لدى مرضى السرطان الخاضعين للعلاج الكيميائي. رسالة ماجستير، قسم تمرريض الحالات الحرجة-أورام. كلية التمريض، جامعة تشرين: سوريا.
25. APPENZELLER, O. LAMOTTE, J AND COON , A.(2022).Introduction to Clinical Aspects of the Autonomic Nervous System (6th Edition). Vol 2 P 455-517 Retrieved from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323960113000127>

26. KOZIER, J. ERB, G. AUDEREY, B AND SNYDER, SH. Fundamental of Nursing, concepts, process, and practice. 7th edition.p230. pdf
27. KHAZAEI, G. (2022). The Effect of Progressive Muscle Relaxation Technique on Fatigue, Pain and Quality of Life in Dialysis Patients: A Clinical Trial Study. Evidence Based Care Journal. 12(4):7_16 Retrieved from: https://ebcj.mums.ac.ir/article_21119.html
28. MOUSSA, E. SAYED, A. DONIA, A AND EL-HASSEEB, G. (2022).Effect of Different Types of Deep Breathing Training on Functional Capacity and Fatigue Level in Hemodialysis Patients. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 89(1) P 4692-4696 Retrieved from: https://journals.ekb.eg/article_260020.html
29. ROSDIANA, IAND CAHYATI, Y. (2021). The effect of the progressive muscle relaxation combined with lavender aromatherapy on insomnia of hemodialysis patients. Enferm Nefrol. 24(1):39-46 Retrieved from: <https://doi.org/10.37551/S2254-28842021004>
30. HUDIYAWATI, D. MUHLISIN A AND NORMALA I. (2019).Effectiveness of progressive muscle relaxation in reducing depression, anxiety and stress among haemodialysis patients attending a public hospital at Central Java Indonesia. IIUM Medical Journal Malaysia 18 (3) Retrieved from: <https://journals.iium.edu.my/kom/index.php/imjm/article/view/185>
31. ASTUTI, A. A AND ANDREW, J. (2017). Effect of progressive muscular relaxation on anxiety levels in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis in the general hospital of tugurejo semarang,

- indonesia. Belitung Nursing Journal. 3(4):383-389.
Retrieved from:
<http://belitungraya.org/BRP/index.php/bnj>
32. MOUSSA, E. SAYED, A. DONIA, A AND EL-HASSEEB, G. (2022). Effect of Different Types of Deep Breathing Training on Functional Capacity and Fatigue Level in Hemodialysis Patients. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 89(1) P 4692-4696 Retrieved from:
https://journals.ekb.eg/article_260020.html
33. BRIAN, P. PharmD. (2023) Vadadustat Noninferior to Long-Acting ESA for Anemia in Hemodialysis Patients. Retrieved from:
<http://www.pathophys.org/category/nephrology/>
34. CAUTION, JR, GRODEN, J. (1985). Relaxation techniques. A practical handbook for adults, children and special education. Barcelona: Martinez Roca. Retrieved from:
<https://ar.sainte-anastasie.org/articles/meditacin-y-relajacin/la-relajacin-muscular-progresiva-de-jacobson.html>
35. DAUGIRDAS, JOHN T AND BLAKE, PETER G AND ING, TODD S. (2015). Handbook for dialysis 5Eds. Faculty bookshelf. Pdf Retrieved from:
<https://hsrc.himmelfarb.gwu.edu/books/23>

دراسة مورفولوجية لتأثير سمية أحد مركبات السلفا على الكلية عند الأرانب

طالب الماجستير: صفوان المصطفى

كلية الطب البيطري - جامعة حماه

إشراف الأستاذ الدكتور: موفق شريف جنيد + د. سلوى الدبس

المخلص:

أجريت هذه الدراسة على (24) أرنباً بالغاً، بهدف معرفة تأثير تراكيز مختلفة من السلفاكنيوكساليين (50 - 100) مغ/كغ على نسيج الكلية عند الأرانب، استخدمت (4) مجموعات، حيث ضمت كل مجموعة (6) أرانب، تركت المجموعة الأولى كشاهد طبيعي، بينما جُرعت المجموعات الأخرى بالسلفاكنيوكساليين، قدم للمجموعة الأولى ماء وعلف فقط (شاهد)، في حين جُرعت المجموعة الثانية من السلفاكنيوكساليين بجرعة (50) مغ/كغ، والمجموعة الثالثة جُرعت بجرعة (100) ملغ/كغ من السلفاكنيوكساليين، والمجموعة الرابعة جُرعت بجرعة (100) مغ/كغ من السلفاكنيوكساليين ثم جُرعت فموياً بمركب بيكربونات الصوديوم لمدة يومين متتاليين بجرعة مقدارها (100) مغ/كغ من وزن الجسم. أظهرت النتائج وجود تغيرات نسيجية تمثلت بوجود تنكس ببعض نبيبات الكلية، وتوسع بمحفظة بومان، وضمور بالكبيبات، وذلك عند الأرانب المعاملة بجرعات مختلفة من مركب السلفاكنيوكساليين (50-100) مغ/كغ وزن حي، مقارنةً مع مجموعة الشاهد .

الكلمات المفتاحية: السلفاكنيوكساليين، كلية، أنابيب كلوية، كبيبة كلوية، تنكس، نخر.

*طالب ماجستير - قسم التشريح - كلية الطب البيطري - جامعة حماة .

** أستاذ - قسم التشريح - كلية الطب البيطري - جامعة حماة .

Morphological Study of The Effect of Toxicity of One of The Sulfa Compounds on The Kidneys of Rabbits

Abstract

This study was conducted on (24) adult rabbits, and aimed to know the effect of different concentrations of sulfaquinoxaline (50-100) mg/kg on the kidney tissue of rabbits. (4) groups were used, where each group included (6) rabbits, the first group was left. As a natural control, while the other groups were dosed with sulfaquinoxaline, the first group was given food and water only (control), while the second group was given sulfaquinoxaline at a dose of (50) mg/kg, the third group was given a dose of (100) mg/kg of sulfaquinoxaline, and the fourth group was given a dose of (100) mg/kg of sulfaquinoxaline, then an oral dose of sodium bicarbonate for two consecutive days at a dose of (100) mg/kg of body weight. The results showed the presence of histological changes represented by the presence of degeneration of some renal tubules, expansion of Bowman's capsule, and atrophy of the glomeruli, in rabbits treated with different doses of sulfaquinoxaline (100-50) mg / kg body weight, compared with the control group.

Key words: Sulphaquinoxaline, Kidney, Renal Tubules, Glomerulus, Degeneration, Necrosis.

* Master student – Department of Anatomy – Faculty of Veterinary Medicine – Hama University.

** Professor - Department of Anatomy - Faculty of Veterinary Medicine - Hama University.

1-المقدمة Introduction:

- مركب السلفاكوينوكساليين (Sulfaquinoxaline) هو أحد أفراد عائلة السلفوناميدات (Sulfonamides) التي اكتشفت عام (1935) والتي تعد من أهم الصادات الحيوية، تضم هذه العائلة العديد من المشتقات الكيميائية الاصطناعية عضوية المنشأ، في السنوات الأخيرة ازداد الإقبال على دراسة الصادات الحيوية، وهناك العديد من الدراسات والتقارير التي أشارت إلى التأثيرات العلاجية للسلفوناميدات كصادات حيوية وكصادات للكوكسيديا، وكذلك كإصابات للإسهالات، وبعد مركب السلفاكوينوكساليين الأكثر استخداماً من بين هذه المركبات (Mor ,F.,et al., (2012)، حيث يستخدم هذا المركب كصاد لبعض الأولي و بعض أنواع الجراثيم التي تصيب كلاً من الجهاز التنفسي والهضمي والعصبي (Varagic ,V. M.,& (Milosevic ,M. P.,2009). يستخدم مركب السلفاكوينوكساليين في علاج الكوكسيديا Coccidiosis كمرض طفيلي، وهي أحد أكثر الأمراض الحقلية أهمية فيما يتعلق بنسب الخسائر الإقتصادية التي تسببها في الإنتاج الحيواني على مستوى العالم، وخصوصاً في مجال تربية الدواجن، وقد قدرت الخسائر المنسوبة إلى كوكسيديا الطيور بنحو (1,5) مليار دولار في السنة (Duquette, P. , 2005)) ، ولهذا السبب كان لمركب السلفاكوينوكساليين دوراً مهماً في الإستخدامات الطبية البيطرية، لأن هذا المركب له فعالية تثبيط الكوكسيديا، وعلاج الإصابة بها عند الدواجن، كما أنه استخدم لأغراض الوقاية من الكوكسيديا، حيث أن مفهوم الوقاية من الكوكسيديا في الدجاج عن طريق إضافة الأدوية إلى العلف بغرض الوقاية، تم وصفه لأول مرة في عام (1948)، وقد شمل استخدام السلفاكوينوكساليين، وهو أول مادة مضافة لعلف الدواجن (Chapman, H.D. , 2009) ، ويفيد السلفاكوينوكساليين في علاج الإسهالات الناتجة عن الإصابة بالمكورات العنقودية

والباستريلا (Preusch ,P.C., et al., 1989)، كما يستخدم في الأدوية المبيدة للقوارض (Begent, L.A. et al. , 2001)، كما استخدم السلفاكينوكسالين في الدواجن لتعزيز وتحسين معدلات النمو (Bani-Asadi ,F.Z., et al., 2021)، ويستخدم مركب السلفاكينوكسالين بشكل متكرر في علاج التهابات المسالك البولية التي تسببها الجراثيم (Ronald, A. , 2003)، وعلاج الإلتهابات المعوية التفرجية كالإتهاب القولون والتهاب الأمعاء (Varagic ,V. M.,& Milosevic ,M. P.,2009) وأظهرت الدراسات أن للسلفاكينوكسالين تأثير على نسيج الكلية، ففي دراسة قام بها الباحث (Amine ,B., et al., 2020) وزملاؤه وجدوا أن إعطاء مركب السلفاكينوكسالين لدجاج اللحم بجرعة مقدارها (1 غ / ليتر من ماء الشرب لمدة (28) يوم، أدى لوجود تنكس مائي (Hydro Degeneration) في بعض الأنابيب، وأظهرت النبيبات الملتهبة وجود بعض المناطق المتتكسة مع نقاط نخر. وفي تجربة أجراها الباحث (Odigie, B.E., 2013) وجد أن إعطاء مركب السلفاكينوكسالين للفئران البيضاء بجرعة مقدارها (4 مغ/كغ وزن حي لمدة (21) يوم عن طريق الفم أدى إلى ظهور نخر في بعض الخلايا الكلوية. وفي دراسة قام بها الباحث (Shao, B., et al., 2005) وزملاؤه وجدوا أن إعطاء مركب السلفاكينوكسالين بجرعة مقدارها (0.05%) لكل طن علف للدجاج لمدة /4 أسابيع أدى إلى وجود تنكس في بعض ظهارات الأنابيب مع نخر (Necrosis). كما لوحظ في دراسة قام بها الباحث (Salem ,D. A., et al., 2000) وزملاؤه أن إعطاء مركب السلفاكينوكسالين لدجاج اللحم بتركيز (1 غ، 2 غ، 8 غ) / ليتر ماء، أدى إلى وجود حالات تنكس (Degeneration) مع نخر في ظهارة بعض الأنابيب. وفي دراسة قام بها الباحث (Faddoul , G . P., et al., 1966) وزملاؤه على الدجاج فوجدوا أن إعطاء مركب السلفاكينوكسالين عن طريق العلف بجرعة مقدارها

(0.4%) لكل طن من العلف لمدة (28) يوم، أدى إلى تنكس في بعض أنابيب الكلية.

2- أهداف البحث Objectives :

- معرفة تأثير تراكيز مختلفة من السلفاكوينوكساليين (50-100) مغ/كغ على نسيج كلية الأرانب .
- معرفة تأثير إعطاء بيكربونات الصوديوم بعد إعطاء مركب السلفاكوينوكساليين بتركيز (100) مغ/كغ على نسيج الكلية .

3- مواد وطرائق البحث Materials and Methods :

- **حيوانات الدراسة:** أجري البحث على (24) أرنباً بالغاً، متوسط وزنها يتراوح ما بين (1000-1900) غ، جمعت من الأسواق المحلية. تمت التربية ضمن شروط صحية وظروف ملائمة لإجراء البحث، واستمرت التجربة لمدة (7) أيام . وضعت الأرانب داخل حجرات خاصة مصنوعة من الإسمنت العازل للرطوبة والمقاوم لدرجات البرودة، مزودة بمعالف ومشارب لتوفير العلف والماء بشكل حر، حيث وضع كل (6) أرانب في حجرة، مع مراعاة المساحة اللازمة للأرنب الواحد (40-50سم) . مع توفير درجة حرارة جيدة ونظام إضاءة 12 ساعة إنارة و 12 ساعة تعقيم. كما تم تغذية الأرانب على علف دواجن مرحلة ثانية والذي يحتوي على طاقة (3150) كيلو كالوري وبروتين خام بنسبة (21%) والمركب من (كسبة فول الصويا وذرة وزيت الصويا وفوسفات ثنائي الكالسيوم بالإضافة إلى بعض الفيتامينات والأملاح).

- **تصميم التجربة:** في البداية أعطيت الحيوانات فترة زمنية لمدة أسبوع للتأقلم مع الوسط المحيط، قسمت إلى (4) مجموعات، حيث ضمت كل مجموعة (6) أرنب قدم لها خلطة علفية متوازنة وكانت المعاملة كالتالي:
 - 1- المجموعة الأولى : هي مجموعة الشاهد جرعت فموياً محلولاً فيزيولوجي (5) مل.
 - 2- المجموعة الثانية : جرعت فموياً مركب السلفاكينوكساليين بجرعة مقدارها (50) مغ /كغ لمدة (5) أيام متتالية.
 - 3- المجموعة الثالثة : جرعت فموياً مركب السلفاكينوكساليين بجرعة مقدارها (100) مغ / كغ لمدة (5) أيام متتالية .
 - 4- المجموعة الرابعة : جرعت فموياً مركب السلفاكينوكساليين بجرعة (100) مغ /كغ لمدة (5) أيام متتالية ، ثم جرعت فموياً مركب بيكربونات الصوديوم لمدة يومين متتاليين بجرعة مقدارها (100) مغ /كغ من وزن الجسم وذلك بعد إنتهاء الأيام الخمسة.
- **جمع عينات الكلى:** جمعت عينات الكلى من حيوانات التجربة على عدة مراحل :

المرحلة الأولى كانت في اليوم الثاني من التجربة.

المرحلة الثانية كانت في اليوم الخامس من التجربة.

المرحلة الثالثة كانت في اليوم السابع من التجربة .

• تحضير المقاطع النسيجية من عينات الكلية :

حضرت المقاطع النسيجية وفق (Luna., 1968) وفق المراحل التالية :

خضعت عينات المقاطع النسيجية لكل من المراحل الآتية :

- ❖ **الحصول على العينة :** تم أخذ قطع نسيجية من كلى الأرانب وذلك لدراسة التغيرات النسيجية المرافقة.
- ❖ **تثبيت العينة Fixation:** بعد الحصول على العينة تم تثبيتها بالفورمالين (10%) لمدة /48-72/ ساعة بدرجة الحرارة (25) مئوية للمحافظة على خلايا النسيج من التشوه .
- ❖ **غسل العينة - الإساءة Rehydration - Washing:** تم غسل العينة المأخوذة من نسيج الكلية بعد التثبيت، لإزالة بقايا المادة المثبتة على العينة وذلك باستعمال الماء الجاري لمدة / 24 / ساعة .
- ❖ **التجفيف Dehydration:** تم نزع الماء الموجود في النسيج عن طريق إمرار العينات في سلسلة متدرجة الإرتفاع في التركيز من الكحول الإيثيلي (75%- 85% - 90% - 95% - كحول 100%) ، لمنع انكماش الأنسجة، لمدة ساعتين لكل تركيز كحولي .
- ❖ **التشفيف Clearing:** تم تشفيف العينات ليتم السماح لمادة (شمع البارافين) بالدخول إلى الأنسجة، والمادة المروقة هي مادة تذوب في الكحول وشمع البارافين ومثالها الزايلول (Xylene) لمدة ثلاث ساعات.
- ❖ **الإدماج - التشريب Paraffin Embedding:** تم تشريب العينات باستخدام (مادة شمع البارافين)، وتتم هذه العملية بتمرير العينات في مزيج متساوي من (الشمع

والزليلول) بنسبة (1:1) حيث نقلت العينة إلى شمع البارافين المطلق المنصهر داخل الفرن، وكررت العملية مرتين متتاليتين لمدة (3) ساعات.

❖ **طمر العينة Embedding:** وفيها تم تكوين قالب من العينة بحيث يحيط بها مادة شمع البارافين، لتكوين طبقة متماسكة جاهزة للتقطيع بثبات أثناء مرورها على سكينه التقطيع، ووضعت العينة باستخدام ملقط على سطح ثلجي فترة قصيرة ليبرد سطحه استعداداً للتقطيع .

❖ **التشذيب :** شُذبت العينة بعد تحضير القوالب الشمعية، وذلك باستعمال شفرة حادة لتصبح العينة ذات حواف متوازية لتتطبق على حافة سكين (الميكروتوم) .

❖ **مرحلة التقطيع Sectioning:** صُب قليل من البرافين المنصهر في القالب ثم وضعت العينات فيه بشكل عامودي ثم صُب الشمع المنصهر على العينة، وتركت القوالب حتى تتصلب، قطعت العينات باستخدام المشراح اليدوي (Microtome) بسماكة (5) ميكرون، وتم الحصول على شريط متسلسل من المقاطع، وضعت على سطح ماء دافئ بدرجة حرارة (56) درجة مئوية (Flotation bath) حتى تستوي المقاطع، ثم وضعت على شرائح زجاجية.

❖ **مرحلة الصبغ Staining :** أُخضعت العينات النسيجية للخطوات التالية :

• زليلول 3 مرات لمدة (5) د.

• كحول 60%-70%-80% لمدة (5) د.

• غسيل بالماء المقطر.

• هيماتوكسلين لمدة (15) د.

• غسيل بالكحول المطلق.

• أيوزين لمدة (15) د.

• الكحول المطلق مرتين (5) د.

• زليلول 3 مرات لمدة (5) د.

❖ **عمل شريحة مستديمة** : تم تحميل القطاعات النسيجية ووضعها على شرائح زجاجية بعد الإنتهاء من عملية الصبغ، من أجل إعداد الشرائح المجهرية للحفاظ المستديم باستعمال مادة بلسم كندا، ثم وضع غطاء الشريحة بزواوية حادة (45) درجة بحذر شديد حتى لا تتكون فقاعات هوائية، وهكذا تم عمل شرائح مستديمة، بعد أن تركت لتجف في المجفف ثم فُحصت القطاعات تحت المجهر، وأخيراً تم تنظيف ووسم الشرائح، وذلك بتعليم الشريحة حيث وضعت ورقة مناسبة على طرف الشريحة دُونت عليها معلومات عن نوع النسيج والمثبت والصبغة وتاريخ التحضير.

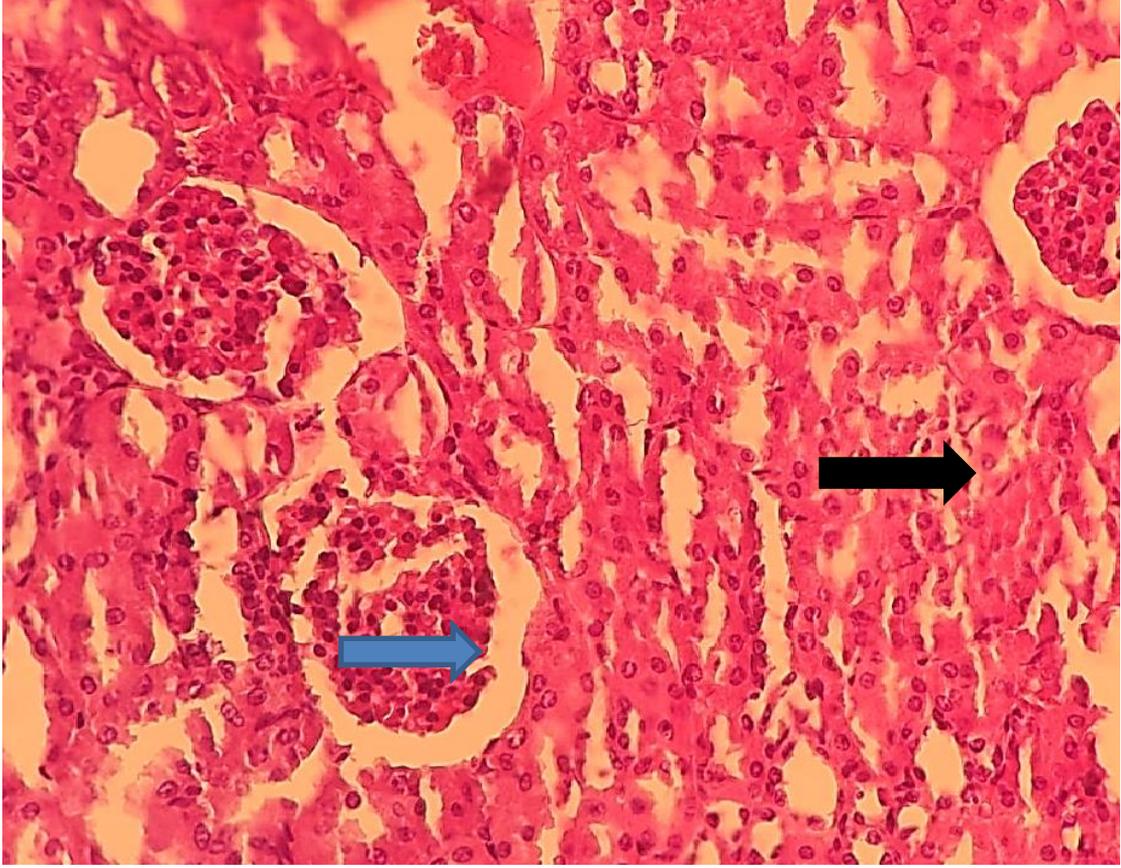
4-النتائج Results:

نتائج التغيرات النسيجية :

1- التغيرات النسيجية للكلية في مجموعات التجربة Histological Changes of the Kidneys in Experimental Groups :

أ- المجموعة الأولى مجموعة الشاهد :

تظهر الصورة (1) مقطع نسيجي مستعرض طبيعي لكلية أرنب حيث يلاحظ فيها أعداد من النفرونات الإعتيادية التي تحتوي على كيب ماليكي والتي تتكون من محفظة بومان والكبيبة الكلوية بالإضافة إلى النبيبات البولية الملتوية القريبة والبعيدة مبطنة بخلايا ظهارية مكعبة .

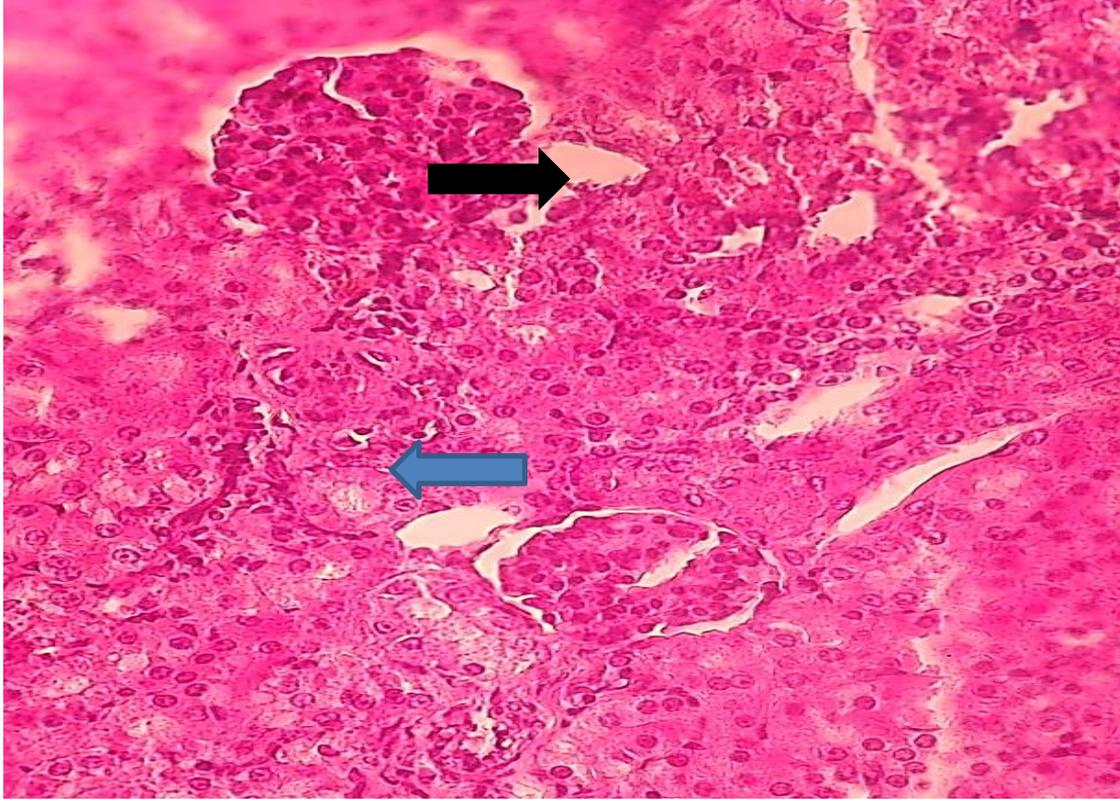


الصورة (1) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب سليم يشير السهم إلى كبيبة طبيعية ويشير السهم إلى نبيبات طبيعية (H&E $\times 400$).

ب- المجموعة الثانية المعاملة بجرعة (50) مغ/كغ من السلفاكوينوكساليين :

• اليوم الثاني من التجربة:

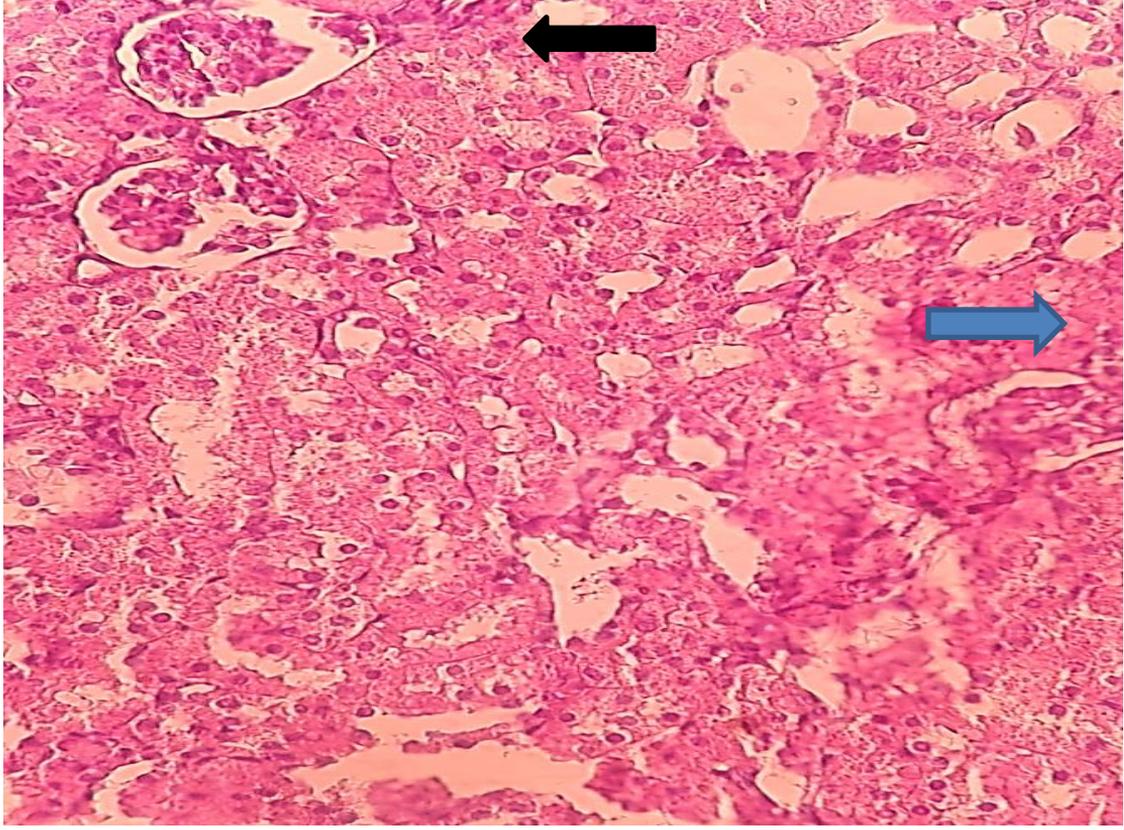
أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية خلال اليوم الثاني من التجربة تغيرات نسيجية مرضية تمثلت باحتقان الأوعية الدموية داخل الكبيبة وارتشاح بسيط للخلايا الإلتهابية.

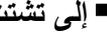


الصورة (2) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب معاملة بالسلفاكوينوكساليين بجرعة 50 مغ /كغ وذلك في اليوم الثاني من التجربة حيث يشير السهم \rightarrow إلى احتقان في الكبة الكلوية ويشير السهم إلى خلايا التهابية (H&E $\times 400$).

• اليوم الخامس من التجربة:

أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية خلال اليوم الخامس من التجربة تغيرات نسيجية مرضية تمثلت بزيادة السوائل الالتهابية بالنبيبات الكلوية، ونشتت في خلايا الكبد الكلوية.

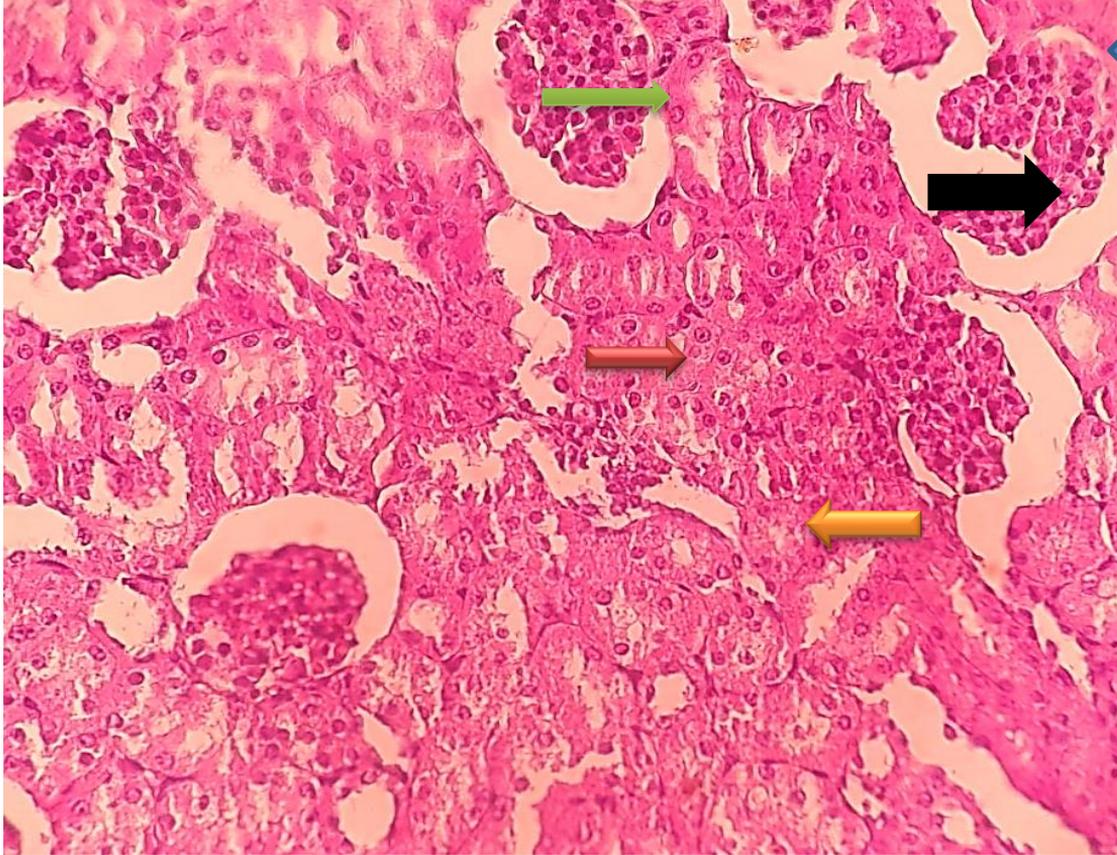


الصورة (3) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب معاملة بالسلفاكينوكساليين بجرعة 50 مغ /كغ وذلك في اليوم الخامس من التجربة حيث يشير السهم  إلى زيادة السوائل الالتهابية بالنبيبات الكلوية ويشير السهم  إلى تشتت في خلايا الكلب الكلوية (H&E × 400).

ت- المجموعة الثالثة المعاملة بجرعة (100) مغ /كغ من السلفاكوينوكساليين :

• اليوم الثاني من التجربة:

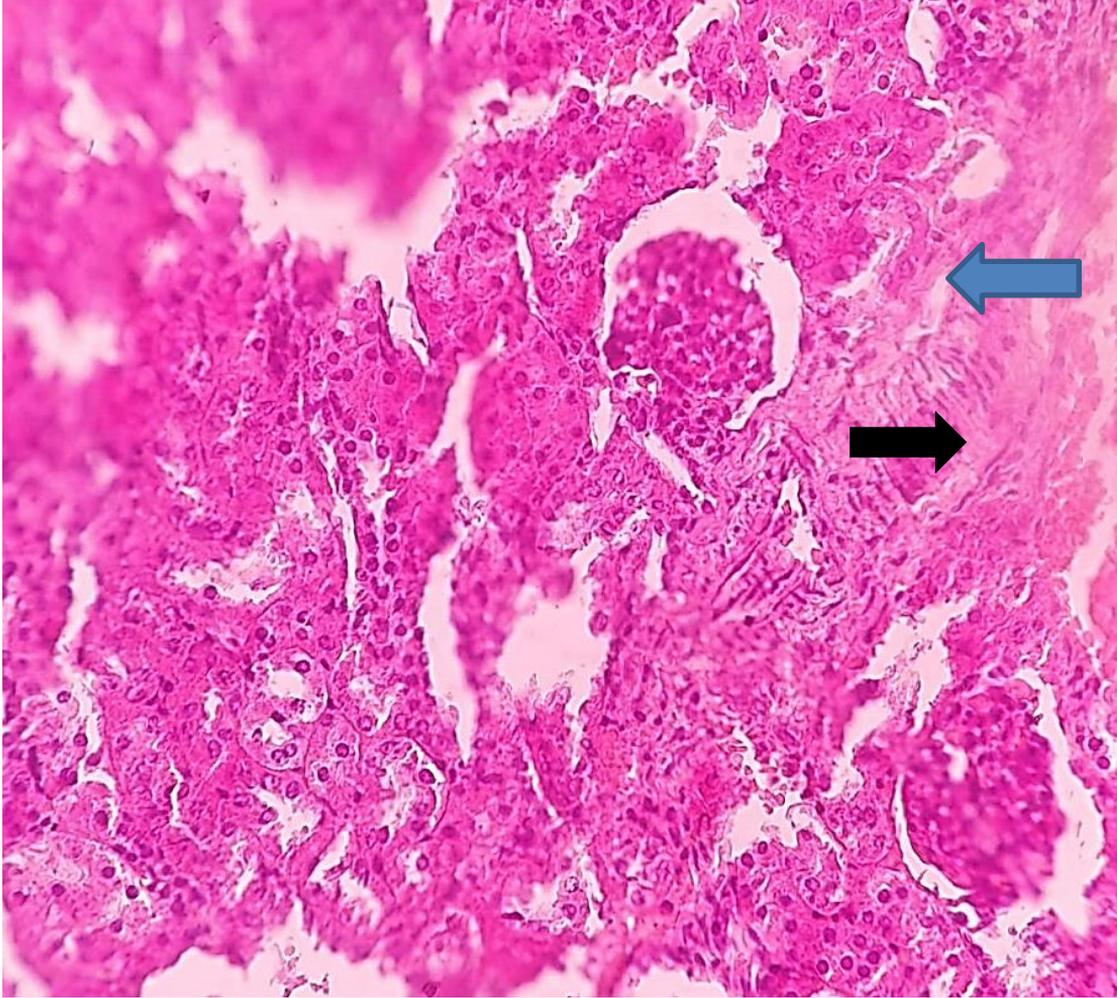
أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية خلال اليوم الثاني من التجربة تغيرات نسيجية مرضية تمثلت بضمور بسيط في الكبة الكلوية، وتوسع محفظة بومان، واحتقان الأوعية الدموية داخل الكبيبة، وارتشاح للخلايا الالتهابية، وتفجى في منطقة النبيبات الكلوية .



الصورة (4) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب معاملة بالسلفاكوينوكساليين بجرعة 100 مغ /كغ وذلك في اليوم الثاني من التجربة حيث يشير السهم → إلى توسع محفظة بومان ويشير السهم → إلى ضمور بالكبة الكلوية ويشير السهم → إلى ارتشاح خلايا التهابية بين النبيبات الكلوية كما يشير السهم → إلى احتقان الأوعية الدموية داخل الكبيبة ويشير السهم → إلى تفجى منطقة النبيبات الكلوية (H&E 400×).

• اليوم الخامس من التجربة:

أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية خلال اليوم الخامس من التجربة تغيرات نسيجية مرضية تمثلت بضمور واضح في الكبة الكلوية، وتوسع محفظة بومان، وتنكس في الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية.

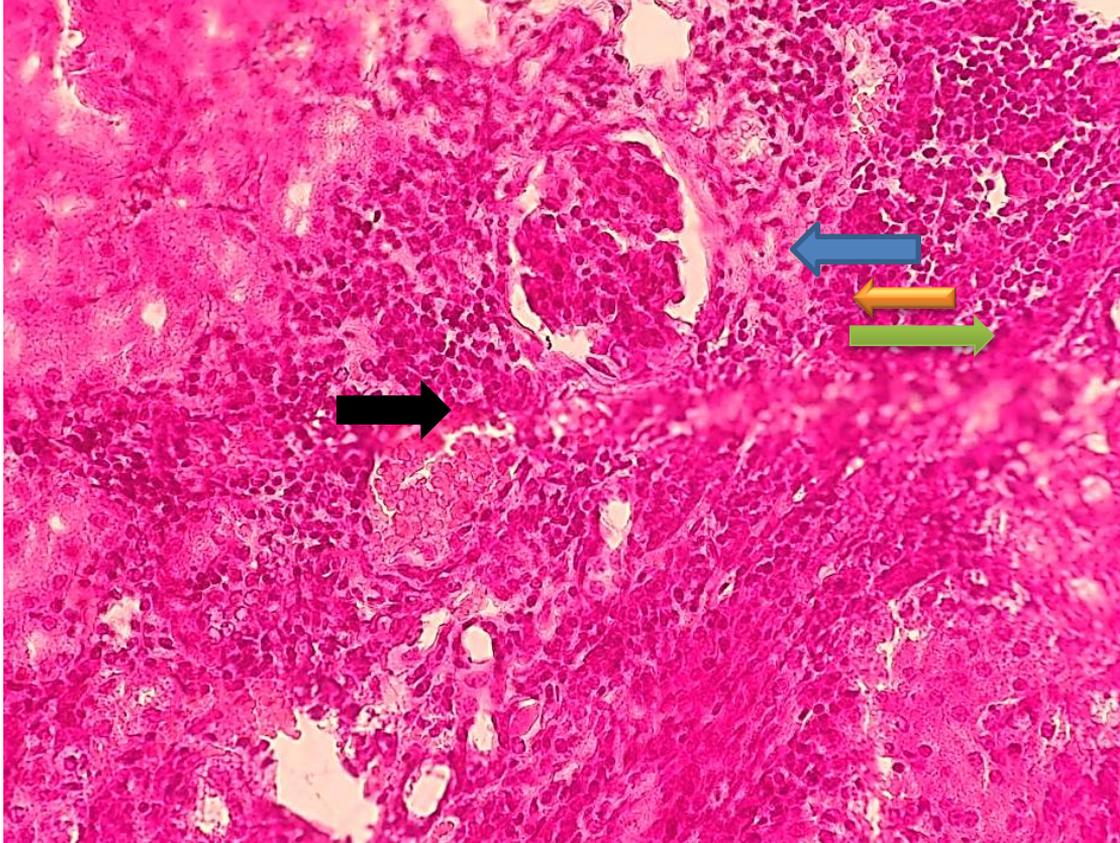


الصورة (5) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب معاملة بالسلفاكنينوكسالين بجرعة 100 مغ /كغ وذلك في اليوم الخامس من التجربة حيث يشير السهم  إلى توسع محفظة بومان ويشير السهم  إلى تنكس النيببات الكلوية (H&E 400×).

ث- المجموعة الرابعة المعاملة بجرعة (100) مغ /كغ من السلفاكوينوكساليين :

• اليوم الثاني من التجربة:

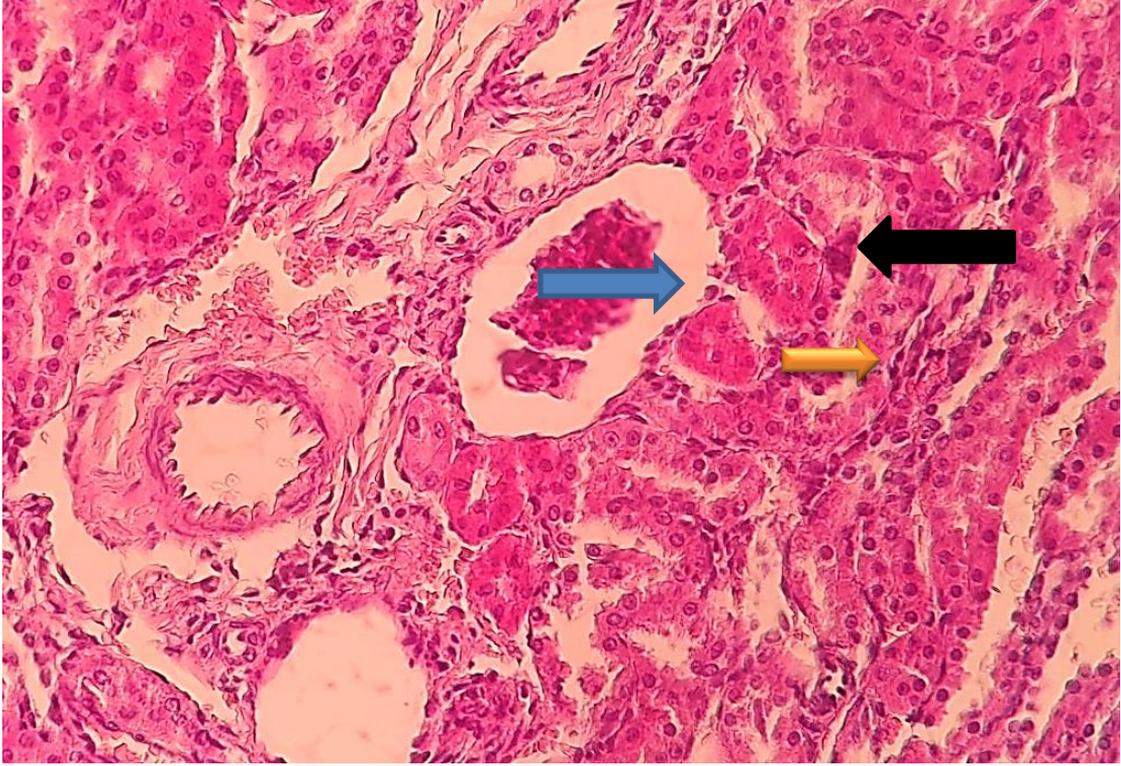
أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية خلال اليوم الثاني من التجربة تغيرات نسيجية مرضية تمثلت بارتشاحات لمفاوية بين النبيبات الكلوية، و تشتت خلوي بالكبة الكلوية، وتوسع محفظة بومان، وتوسع بالشعيرات الدموية.



الصورة (6) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب معاملة بالسلفاكوينوكساليين بجرعة 100 مغ /كغ وذلك في اليوم الثاني من التجربة حيث يشير السهم إلى ارتشاحات لمفاوية بين النبيبات الكلوية ويشير السهم إلى تشتت خلوي بالكبة الكلوية ويشير السهم إلى توسع بسيط في محفظة بومان كما يشير السهم إلى توسع بالشعيرات الدموية (H&E 400×).

• اليوم الخامس من التجربة:

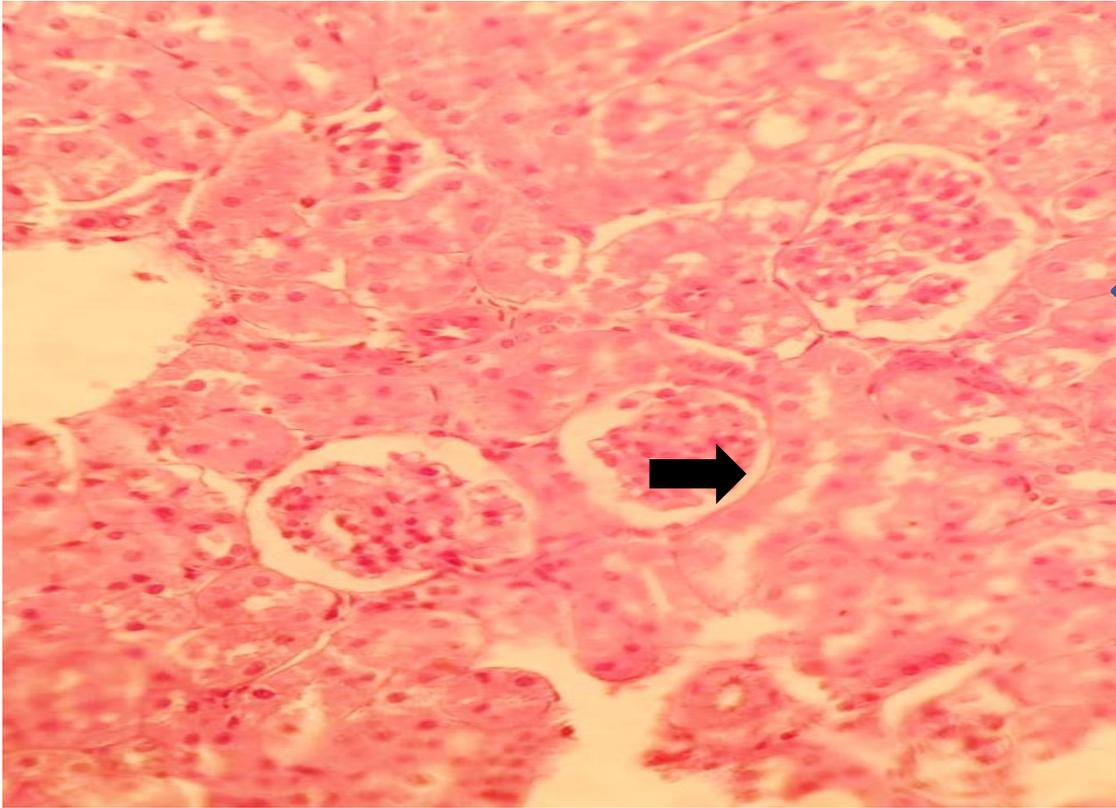
أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية خلال اليوم الخامس من التجربة تغيرات نسيجية مرضية تمثلت بضمور شديد في الكبة الكلوية، وتوسع شديد بمحفظة بومان، بالإضافة إلى توسع بالشعيرات الدموية.



الصورة (7) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب معاملة بالسلفاكينوكساليين بجرعة 100 ملغ/كغ وذلك في اليوم الخامس من التجربة حيث يشير السهم **→** إلى توسع محفظة بومان ويشير السهم **→** إلى انكماش وضمور بالكبيبة الكلوية كما يشير السهم **→** إلى توسع بالشعيرات الدموية (H&E ×400).

• اليوم السابع من التجربة:

أظهرت نتائج الفحص النسيجي للكلية خلال اليوم السابع من التجربة بعد إعطاء مادة بيكربونات الصوديوم بجرعة (100) ملغ/كغ، تغيرات نسيجية مرضية تمثلت بتراجع الضمور في الكبة الكلوية، وتراجع التوسع بمحفظة بومان .



الصورة (8) : مقطع في نسيج الكلية لأرنب معاملة بالسلفاكوينوكساليين بجرعة 100 مغ /كغ ومعاملة بالبيكربونات وذلك في اليوم السابع من التجربة حيث يشير السهم  إلى تراجع الضمور في الكبة الكلوية ويشير السهم  إلى تراجع التوسع في محفظة بومان .(H&E ×400).

5- المناقشة Dissection :

مناقشة التغيرات النسيجية :

أظهرت نتائج الفحص المجهرى تغيرات نسيجية مرضية رافقت مجاميع التجربة والمعاملة بمركب السلفاكينوكساليين وبجرعات مختلفة (50-100) مغ /كغ، وقد توافقت نتائجنا مع (Well, G.A.H., *et al.*, 2003)، و (Odigie, B. E., 2013)، و (Singh, G. N., 2017) بوجود احتقان الأوعية الدموية، وتفجي منطقة النبيبات الكلوية، وتتكس في ظهارة النبيبات الكلوية، وتوسع محفظة بومان، وضمور في الكبب الكلوية، وارتشاح خلايا التهابية.

في ضوء ما توصلت إليه نتائج دراستنا الحالية فإن هناك تغيرات نسيجية مرضية ناجمة عن تجريع السلفاكينوكساليين بجرعات قدرها (50-100) مغ /كغ يمكن إيجازها بحدوث احتقان الأوعية الدموية وتفجي منطقة النبيبات الكلوية وتتكس في ظهارة النبيبات الكلوية وتوسع محفظة بومان وضمور في الكبب الكلوية وارتشاح خلايا التهابية.

تعزى التغيرات النسيجية المرضية في الكلى إلى التأثير المباشر لمركب السلفاكينوكساليين أو نتيجة نقص الأكسجة الذي ينتج عن قلة الكريات الحمر وهذا يتفق مع الباحث (Well, G.A.H., *et al.*, 2003) كما أشار إلى أن وجود التتكس في النبيبات الكلوية يرجع لوجود فشل كلوي حاد نتيجة لتواجد السموم بالكلية. كما أشار (Well, G.A.H., *et al.*, 2003) إلى أن احتقان الشعيرات الدموية الكبيبية يعود إلى حالة الإلتهاب الحاد الذي يحول دون انسياب الدم داخل الشعيرات الدموية وتجمعه بداخلها عند الأرناب المُجرعة بمركب السلفاكينوكساليين . أشارت الأبحاث إلى حدوث تفجي في منطقة النبيبات وتتكس في بعض الظهارات الأنوبوية.

أما عن تفسير حالة التتسكس فقد أظهرت الدراسات أن التأثيرات الطويلة المدى لمركب السلفاكوينوكساليين في حيوانات التجارب تؤدي لاعتلال الكلية الكبيبي جنباً إلى جنب مع تشوهات أنبوبية وخلالية (Well, G.A.H., *et al.*, 2003)، وكانت نتائج وجود توسع بالنبيبات الكلوية وضمور الكبيبات الكلوية متوافقة مع نتيجة (Odigie, B. E., 2013) ونتيجة الباحث (Singh, G. N., 2017)، وأشار الباحث (Heidari, R., *et al.*, 2016) إلى أن سبب التغيرات النسيجية يعزى لوجود الإجهاد التأكسد (Oxidative Stress) حيث توافقت نتائجه مع نتائج الباحث (Alonso, V., *et al.*, 2009)، حيث يشكل الإجهاد التأكسدي عامل خطير يؤدي لتلف الأنسجة واختلال وظائف الأعضاء (Kannan, K., and Jain, S.K., 2000)، في حين عزى الباحث (Russinko, P.J., *et al.*, 2003) هذه التغيرات لوجود بلورات من السلفاكوينوكساليين في الكلى مما يسبب اعتلال الكلية الانسدادي (Obstructive nephropathy).

أما بالنسبة لحالة الالتهاب وارتشاح خلايا وحيدة النوى فيمكن أن يكون السبب ناجم عن إصابة النبيبات الكلوية وهذا يفسر ارتشاح العديد من الخلايا الالتهابية (Odigie, B. E., 2013).

إن تجريع مركب السلفاكوينوكساليين يسبب انخفاض في التروية الدموية مما يؤدي إلى إفراز الرينين كنتيجة لمقاومة وعائية متزايدة وبالتالي انخفاض وصول الأوكسجين إلى خلايا النبيبات الكلوية ومن ثم انخفاض إنتاج (ATP) الذي يلعب دوراً كبيراً في زعزعة الغشاء الخلوي مؤدياً إلى حدوث تنكس في النبيبات (Odigie, B. E., 2013) وهذا يتفق مع الباحث (Alonso, V., *et al.*, 2009) الذي لاحظ تنكسات في الكلية عند الحيوانات المعاملة بمركب السلفاكوينوكساليين واعتبرها من التغيرات النسيجية المرضية التي يسببها مركب السلفاكوينوكساليين.

6- الإستنتاجات Conclusions :

من خلال نتائج الدراسة نستنتج ما يلي :

- أدى تجريع مركب السلفاكينوكساليين بجرعات (50-100) مغ/كغ عند الأرناب إلى وجود تغيرات نسيجية مرضية في نسيج الكلية عند الأرناب تمثلت بوجود تنكس ببعض أنابيب الكلية، وتوسع بمحفظة بومان، وضمور بالكبيبات، وذلك عند الأرناب المعاملة بجرعات عالية من مركب السلفاكينوكساليين (50-100) مغ / كغ وزن حي، مقارنةً مع مجموعة الشاهد .
- أدى تجريع مادة بيكربونات الصوديوم ليومين متتاليين إلى تحسن في نسيج الكلية وقلل من حجم الضرر الذي سببه مركب السلفاكينوكساليين، لذلك ننصح بإعطاء البيكربونات أثناء المعالجة بمركب السلفاكينوكساليين .

7- التوصيات Recommendation :

- إجراء إختبارات دموية وبيوكيميائية لمعرفة مدى تأثر كريات الدم وعناصر الدم بهذا التغير .
- دراسة هذه التغيرات لفترة زمنية أطول من (7) أيام.

المراجع References

1. Alonso, .V, Linares, .V, Bellés, .M,. (2009). Sulfaquinoxaline induced oxidative stress: a possible mechanism of male infertility. *Reprod Toxicol.*;27:35–40.
2. Amine ,B.,& Tarek ,K.,& Riad , B.,& Soumia ,R.,& Ibtessem , L.,& Nadji ,B. (2020).Evaluation of Adverse Effects of Antibiotics on Broiler Chickens .*J. World Poult. Res.* 10(2S) pp: 145–150.
3. Bani–Asadi ,F.Z.,& Ahmadi ,M.,& Rokni ,N.,& Golestan , L.,& Shahidi ,S. A.(2021). Assessment of the Distribution and Concentration of Residual Antibiotics in Chicken Meat and Liver Samples Collected in Tehran by Liquid Chromatography and Tandem Mass Spectrometry. *E JVS*, 52,pp: 11–21.
4. Begent ,L.A.,& Hill ,A.R.,& Steventon ,G.B.,& Hutt ,A.J.,& Pallister ,C.J.,& Cowell ,D.C. (2001).Characterization and purification of the vitamin K .epoxide reductasessystemfrom rat liver. *J. Phann. Pharmacol*: pp 481–486 .
5. Chapman, H.D. (2009). A landmark contribution to poultry science prophylactic control of coccidiosis in poultry. *Poult Sci* 88:813–815.

6. Doustar, Y.A., & Feizi, D., & Mohajeri, M.H., & Khayat-Nouri, M.H., & Mohammad, M.H. (2008). Histopathological evaluation of the effect of Sulfamide Trimethoprim administration on renal tissue in broiler chickens. Islamic Azad University, Tabriz Branch, Tabriz, Iran.
7. Duquette, P. (2005). A US perspective on the current and future regulation of anticoccidial drugs and vaccines, Proceedings of the IXth International Coccidiosis Conference. Foz de Iguassu: Parana, Brazil, pp: 117-124.
8. Faddoul, G. P., & Amato, S. V., & Sevoian, M. (1966). Studies on Intolerance to Sulfaquinoxaline in Chickens. University of Massachusetts, Waltham, Massachusetts. *Fellow Avian Diseases*, Vol. 11, No. 2. Pp. 226-240.
9. Heidari, R., Esmailie, N., Azarpira, N., (2016). Effect of thiol-reducing agents and antioxidants on sulfaquinoxaline-induced hepatic injury in normotermic recirculating isolated perfused rat kidney. *Toxicol Res*. 2016;32:133-140.
10. Kannan, K., Jain, S.K. (2000). Oxidative stress and apoptosis. *Pathophysiology*;7:153-163.
11. Luna, L. G. (Ed.). (1968). *Manual of histologic methods of the armed forces institute of pathology*. McGraw-Hill, 36-95.

12. Mor ,F.,& Kocasari ,F. S.,& Ozdemir ,G. B. (2012).
Determination of Sulfonamide residues in cattle meats by the
Charm-II system and validation with high performance liquid
chromatography with fluorescence detection. Food Chemistry.
134, pp: 1645-1649.
13. Odigie, B.E. (2013). Edo State Histological effects of pre-
exposure prophylactic consumption of sulfa drugs on Liver and
Kidney of albino Wister rats . Benin City: Journal of Pharmacy
and Biological Sciences PP 14-19.
14. Preusch ,P.C.,& Hazelett ,S.E.,& Lemasters , K.K.
(1989). Sulfaquinoxaline inhibition of vitamin K epoxide and
quinone reductase. Arch. Biochem. Biophys. 269. Pp :18-24 .
15. Ronald, A. (2003). The Etiology of Urinary tract infection:
traditional and emerging pathogens, Disease-a-Month, 49(2)
pp:71-82.
16. Russinko, P.J., Agarwal, S., Choi. M,J,, (2003). Obstructive
nephropathy secondary to sulfaquinoxaline calculi.
Urology.;62:748.
17. Salem ,D. A.,& Mahmoud ,A. Z.,& Ibrahim ,Th. A.,& Abd El-
Naser , M.,& Eman , E. (2000). evaluation of prolonged
administration of sulfaquinoxaline on the hepatorenal

- performance of broiler chickens with special reference to tissue. Univ. Bull. Environ. Res. Vol. 3 No. 1:pp 2–22.
18. Shao, B., & Dong, D., & Wu, Y., Hu, J., & Meng, J., & Tu, X., & Xu, S. (2005). Simultaneous determination of 17 sulfonamide residues in porcine meat, kidney and liver by solid-phase extraction and liquid chromatography– tandem mass spectrometry. *Analytica Chimica Acta* 546: pp :174–181.
19. Singh, G. N., (2017). A Review on Drug Induced Hepatotoxicity and Its Management By Herbal Drugs. *World J. Pharmacy an Pharmaceut. Sci.* 6(8), 446–471.
20. Varagic ,V. M., & Milosevic ,M. P. (2009). *Farmakologija, Elitmedica, Beograd,* , pp. 622–627.
21. Well, G.A.H.; Hebert, C.N. and Robins, B.C. (2003). Renal cysts in pigs prevalence and pathology in slaughtered pigs from a single herd. *Vet. Rec.* 106: 532–635 .

تطوير طريقة استشراب سائل عالي الأداء لتحديد ومراقبة المشاركة (بريغبالين، ميثيل كوبالامين، ألفا ليبوثيوك أسيد) كمواد دوائية أولية ومستحضرات دوائية (كبسولات)

طالب الدراسات العليا: ماريما طعمه

الدكتورة المشرفة: هيفاء العلي + د. عيسى السلوم

كلية: الصيدلة - جامعة: البعث

ملخص البحث

تعد المشاركة الدوائية البريغبالين، الميثيل كوبالامين والألفا ليبوثيوك أسيد حديثة الدخول نسبياً في السوق المحلية السورية. ولم تذكر أي من دساتير الأدوية طريقة لمراقبة هذه المشاركة. لذلك تم في هذا البحث تطوير طريقة تحليلية خطية، مضبوطة، دقيقة ومتينة لمقايسة المشاركة الدوائية بريغبالين 75 ملغ، ميثيل كوبالامين 750 ملغ، وألفا ليبوثيوك أسيد 150 ملغ كمواد دوائية أولية ومستحضرات دوائية بطريقة الاستشراب السائل عالي الأداء. تم إنجاز الطريقة المطورة باستخدام عمود C18 (250 × 4.6 nm, 5 μm) ذو الطور العكوس وطور متحرك مؤلف من وقاء فسفاتي (pH= 6.8) وميثانول وأسيتونتريل بنسبة (15:25:60) على التوالي، وبمعدل تدفق 1,2 مل/دقيقة، عند طولي موجتين 215 nm لكل من البريغبالين والألفا ليبوثيوك أسيد و 266 nm للميثيل كوبالامين باستخدام متحري PDA (Photodiode Ar/ray Detector). وفقاً للطريقة المطورة

تطوير طريقة استشراب سائل عالي الأداء لتحديد ومراقبة المشاركة (بريغبالين، ميثيل كوبالامين، ألفا لييونيك أسيد) كمواد دوائية أولية ومستحضرات دوائية (كبسولات)

كان زمن احتباس الميثيل كوبالامين 1.46 دقيقة، والبريغبالين 2.13 دقيقة، والألفا لييونيك أسيد 8.89 دقيقة، وتبين أن الطريقة خطية في المجال 262.5-487.5 مكغ/مل، 2.625 - 4.875 مكغ/مل، 525-975 مكغ/مل للبريغبالين والميثيل كوبالامين والألفا لييونيك أسيد على التوالي، وبلغت قيمة الانحراف المعياري النسبي 0.49 % للبريغبالين، 0.11 % للميثيل كوبالامين، و 0.18 % للألفا لييونيك أسيد مما يدل على دقة الطريقة، وكانت قيمة الإستعادة عند اجراء المضبوطية ضمن المجال المقبول (98-102%) لكل من البريغبالين والميثيل كوبالامين والألفا لييونيك أسيد، أما حد الكشف فقد بلغ 0.22 مكغ/مل للبريغبالين، 0.03 مكغ/مل للميثيل كوبالامين، و 0.30 مكغ/مل للألفا لييونيك أسيد، بينما بلغ حد الكم 0.68 مكغ/مل للبريغبالين، 0.09 مكغ/مل للميثيل كوبالامين، و 0.93 مكغ/مل للألفا لييونيك أسيد، كما أشارت نتائج الانتقائية الى عدم تداخل السواغات مع المواد الدوائية في عملية الفصل. طبقت الطريقة على عدة عينات من مستحضرات صيدلانية لشركتين دوائيتين (كبسولات) وكانت النسبة المئوية للمواد الدوائية بريغبالين، ميثيل كوبالامين وألفا لييونيك أسيد (98.867، 76.147، 99.727) % للشركة A، و (100.630، 97.260، 95.067) % للشركة B، مما يجعل هذه الطريقة قابلة للتطبيق ضمن الإجراءات الروتينية في مخابر الرقابة الدوائية ومعامل الصناعات الدوائية.

الكلمات المفتاحية: بريغبالين، ميثيل كوبالامين، ألفا لييونيك أسيد، استشراب سائل عالي الأداء ذو الطور العكوس، مصدوقية.

Development of High Performance Liquid Chromatography method for simultaneous estimation of Pregabalin, Methylcobalamin and Alpha lipoic acid in bulk and pharmaceutical dosage form (Capsules)

Abstract

The drug combination of Pregabalin, Methylcobalamine and Alpha lipoic acid is a new marketed drug in Syria. To our best knowledge no monograph has been established for it. A precise, accurate, linear and rapid Reverse Phase High Performance Liquid Chromatographic (RP-HPLC) method for the estimation of drug combination of Pregabalin 75mg, Mecobalamin 750 μ g and Alpha lipoic acid 150mg in bulk and pharmaceutical dosage form. The optimized method uses a reverse phase column C18 (250 \times 4.6nm, 5 μ m), mobile phase of a mixture of phosphate buffer (pH=6.8), methanol and acetonitrile in ratio of 60:25:15v/v/v, flow rate of 1.2 ml/min and a detection wavelength of 215nm for pregabalin and alpha lipoic acid, and a detection wavelength of 266nm for methyl cobalamin using a PDA(Photodiode Array Detector) detector. The developed method resulted in methylcobalamin eluting at 1.46 min, Pregabalin eluting at 2.13 min and alpha lipoic acid eluting at 8.89 min. The method exhibited linearity over the range of 262.5-487.5 μ g/ml, 2.625-4.875 μ g/ml and 525-975 μ g/ml for pregabalin, methylcobalamin and alpha lipoic acid respectively. The method precision is exemplified by relative standard deviations of 0.49% for pregabalin, 0.11% for methylcobalamin and 0.18% for alpha

تطوير طريقة استشراب سائل عالي الأداء لتحديد ومراقبة المشاركة (بريغابالين، ميثيل كوبالامين، ألفا ليبونيك أسيد) كمواد دوائية أولية ومستحضرات دوائية (كبسولات)

lipoic acid. Accuracy studies revealed % mean recoveries during spiking experiments between (98-102%) for pregabalin, methylcobalamin and alpha lipoic acid. The limit of detection was obtained as 0.22 $\mu\text{g/ml}$ for pregabalin, 0.03 $\mu\text{g/ml}$ for methylcobalamin and 0.30 $\mu\text{g/ml}$ for alpha lipoic acid, while the limit of quantitation was obtained as 0.68 $\mu\text{g/ml}$ for pregabalin, 0.09 $\mu\text{g/ml}$ for methylcobalamin and 0.93 $\mu\text{g/ml}$ for alpha lipoic acid. The selectivity results indicate no interference of excipients from the pharmaceutical formulation. The method was applied on several samples of marketed formulations from different pharmaceutical companies and the percentage of Active Pharmaceutical Ingredients (API_s) of pregabalin, methylcobalamin, and alpha lipoic acid were (98.867, 76.147, 99.727) respectively for company A, and (100.630, 97.260, 95.067) % for company B. This proves that the proposed method is applicable within the routine procedures of quality control laboratories and pharmaceutical companies.

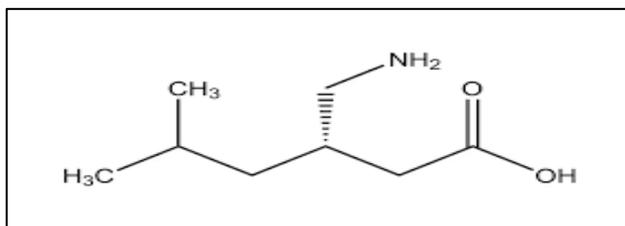
Keywords: Pregabalin, Methylcobalamin, Alpha lipoic acid, RP-HPLC, Validation.

1. المقدمة:

اكتشف بريغبالين من قبل الصيدلي ريتشارد بروس سيلفرمان في جامعة نورث وسترن في الولايات المتحدة. حيث حصلت شركة فايزر العالمية للأدوية فيما بعد على موافقة إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) لاستخدامه في علاج الصرع وألم الأعصاب السكري، سوق تحت اسم العلامة التجارية Lyrica، ويوصى بالبريغبالين كخط أول في علاج الألم المرتبط بالاعتلال العصبي السكري والألم العصبي التابع للهرس وآلام الأعصاب المركزية [1].

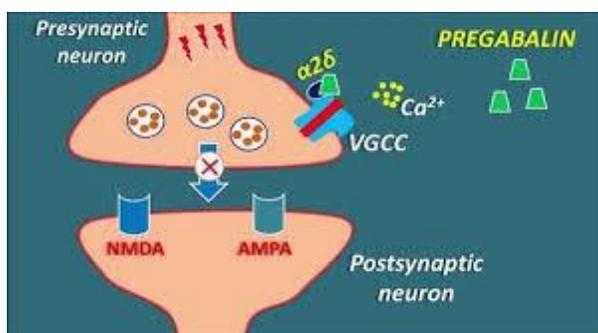
ظهرت المشاركة الدوائية للبريغبالين مع الميثيل كوبالامين والألفا ليبوثيك أسيد لأول مرة في الهند تحت الاسم التجاري (Nova plus)، نظرا لفعاليتها المثبتة في معالجة الاعتلالات العصبية السكرية وزيادة سرعة التوصيل العصبي وكذلك تخفيف الاجهاد التأكسدي للنهايات العصبية مقارنة مع البريغبالين كعلاج أحادي [2]. بريغبالين هو عبارة عن مسحوق بلوري أبيض اللون غير جاذب للرطوبة، ينحل بحرية في الماء والمحاليل الحمضية والقلوية، شحيح الذوبان جداً في الأسيتونتريل والميثانول، له الصيغة العامة $(C_8H_{17}NO_2)$ والوزن الجزيئي 159.23، أما الصيغة الكيميائية فهي 3- (أمينوميثيل)-5 ميثيل هكسانونيك أسيد، كما هو موضح في الشكل (1)، وهو مضاد للاختلاج ويعد من مجموعة الأدوية المثبطة لنقل الإشارات العصبية، حيث يرتبط بمستقبلات معينة على الخلايا العصبية كما هو موضح في الشكل (2) ويعمل على تثبيط تدفق أيونات الكالسيوم إلى داخل الخلية العصبية مما يؤدي إلى تقليل التحفيز العصبي الزائد وتخفيف النوبات الصرعية والألم العصبي [3][4].

تطوير طريقة استشراب سائل عالي الأداء لتحديد ومراقبة المشاركة (بريغالين، ميثيل كوبالامين، ألفا لييونيك أسيد) كمواد دوائية أولية ومستحضرات دوائية (كبسولات)



الشكل (1) الصيغة الكيميائية المفصلة لمركب البريغالين

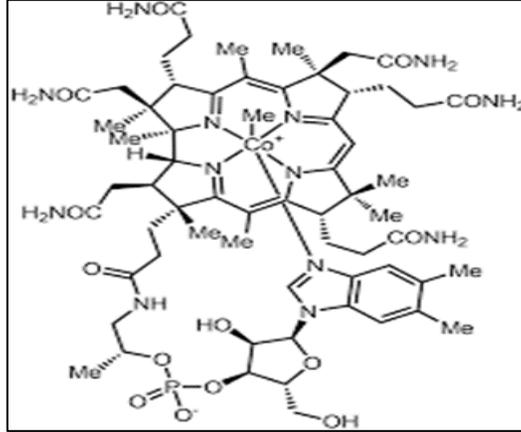
(S)-3-(Aminomethyl)-5-methylhexanoic acid



الشكل (2) آلية تأثير البريغالين

ميثيل كوبالامين وهو مسحوق أحمر غامق اللون، ينحل بحرية في الماء، ينحل في الكحول والكلوروفورم، يعتبر مادة قابلة للتأكسد ويتحلل بسرعة في وجود مؤكسدات مثل الأوكسجين، له الصيغة العامة (C₆₃H₉₁CoN₁₃O₁₄P) والوزن الجزيئي 1344.40 ، أما الصيغة الكيميائية فهي موضحة في الشكل (3)، وهو من الفيتامينات القابلة للذوبان في الماء، ويعد شكل من أشكال فيتامين ب12، له دور جوهري في الأداء الطبيعي

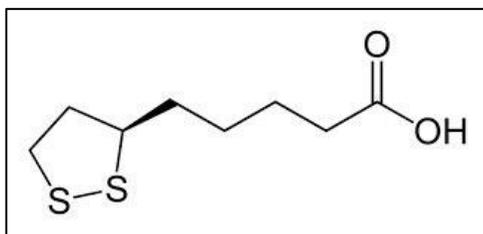
للجهاز العصبي والدماغ، من خلال إنتاج وصيانة الخلايا العصبية وتكوين الغلاف الواقي للأعصاب (الميالين)، مما يساعد على تحسين وظائف الجهاز العصبي والاشارة العصبية [6][7][5] .



الشكل (3) الصيغة الكيميائية المفصلة للميثيل كوبالامين

Coα-[α-5,6-dimethyl-1H-benzoimidazol-1-yl]- Cofmethylcobamide

ألفا ليبوثيك أسيد وهو حمض دسم يحتوي على الكبريت، وهو مسحوق أصفر اللون، قليل الذوبان في الماء، يمتلك رائحة خفيفة وزيتية، يتميز بكونه قابل للذوبان في الكحول والكلوروفورم والايثر والزيت، له الصيغة العامة (C₈H₁₄O₂S₂) والوزن الجزيئي 206.33، أما الصيغة الكيميائية 1,2- دي ثيولان -3- فاليريك أسيد كما هو موضح في الشكل (4)، يلعب دوراً هاماً في مختلف التفاعلات الحيوية المنتجة للطاقة التي تحول الغلوكوز إلى طاقة، حيث يعد مضاد أكسدة حيوي قوي، يزيد تدفق الدم والأكسجين إلى الأعصاب ويحفز نمو الأعصاب الجديدة [8][9][10].



الشكل (4) الصيغة الكيميائية المفصلة لمركب الألفا لبيونيك أسيد

1,2-Dithiolane-3-valeric acid

قام القليل من الباحثين بدراسة فصل المزيج المكون من البريغبالين والميثيل كوبالامين والألفالبيونيك أسيد، وتعددت المحاليل والأجهزة المستخدمة، كما اختلف الزمن الذي تستغرقه كل طريقة فصل، حيث قام J. Anil Mohan وزملاؤه في عام 2013 بتطوير طريقة تحليلية للكشف المتزامن عن البريغبالين والميثيل كوبالامين والألفا لبيونيك أسيد في الكبسولات باستخدام جهاز HPLC، عمود C18، وطور متحرك مؤلف من (أسيتونتريل، ميثانول، وقاء فسفاتي بتركيز 20Mm، pH:6) بنسبة (75:10:15) ومكشاف UV عند طول موجة 210 nm، وخلال 15 دقيقة تقريباً [11]. بينما قام Nirju D. Patel وزملاؤه في عام 2016 بتطوير طريقة تحليلية للكشف المتزامن عن البريغبالين والميثيل كوبالامين والألفا لبيونيك أسيد في الأشكال الصيدلانية، باستخدام جهاز HPLC، عمود C18، ولكن طور متحرك مؤلف من (ماء، ميثانول، أسيتونتريل) (10:15:75) ومكشاف UV عند طول موجة 215 nm، وخلال 10 دقائق تقريباً [12].

2. مبررات البحث:

دخلت هذه المشاركة الدوائية السوق المحلية الصيدلانية السورية لأول مرة في عام 2019 على شكل كبسولات جيلاتينية قاسية، ولم تتم عليها دراسات مرجعية كافية بعد توضيح مدى جودتها، ومن هنا أتت أهمية هذا البحث في تقييم جودة هذه المشاركة الدوائية، خاصة أنه لم يتم تخصيص أية لائحة دستورية لهذه المشاركة الدوائية في أي من دساتير الأدوية، وبعد التواصل مع الشركة المصنعة المحلية علمنا أنه تتم مقايسة المركبات الثلاثة بشكل منفصل باستخدام جهاز HPLC لكن هذه الطريقة مكلفة وطويلة. ولذلك تم إعداد هذا البحث لتطوير طريقة تحليلية يمكن اعتمادها في مخابر المراقبة الدوائية ومعامل الأدوية لمقايسة المشاركة الدوائية ككل، لاسيما أن الأدوية الثلاثة متواجدة كمزيج ضمن المستحضر وليس بشكل منفصل.

3. أهداف البحث:

تطوير طريقة تحليلية عالية الكفاءة توفر الوقت والجهد والتكلفة الاقتصادية لمقايسة المشاركة الدوائية باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء، والحصول على كفاءة فصل عالية ومعامل ميز جيد وإيجاد حلولاً للمشاكل التحليلية الموجودة في الطرق المرجعية السابقة. ثم التحقق من مصدوقية الطريقة التحليلية المطورة (Validation)، وتطبيقها في تقييم جودة المستحضرات الدوائية المسوقة محلياً الحاوية عليها.

4. المواد والطرائق:

1.4. المواد:

- مواد نقية مرجعية (Working standards) لكل من البريغبالين، الميثيل كوبالامين، والألفا لبيونيك أسيد، ذات نقاوة تعادل 99.8% تم الحصول عليها من مختبرات بيوميد للصناعات الدوائية.

- ميثانول (HPLC Grade) من شركة Merck الألمانية.

- أسيتونتريل بنقاوة 99% (HPLC Grade) من شركة Merck الألمانية.

- ماء مقطر (HPLC Grade) من شركة (SHAM LAB) المحلية.

- فوسفات البوتاسيوم أحادية القاعدة Potassium dihydrogen phosphate من شركة Merck الألمانية.

- هيدروكسيد البوتاسيوم Potassium hydroxide من شركة Merck الألمانية.

- عينات المستحضرات: تم جمع عينات من المستحضرات الصيدلانية (كبسولات جيلاتينية قاسية) لشركتين من السوق المحلية (جميعها تحتوي على مساحيق الألفا لبيونيك أسيد، البريغبالين، والميثيل كوبالامين بتركيز 750µg, 75mg, 150mg على الترتيب). تم ترميز العينات وفقاً للجدول (1).

الجدول (1) يوضح رموز العينات للمشاركات الدوائية

الشكل الصيدلاني	رمز العينة	الشركة
كبسولات	A	المحلية 1
كبسولات	B	المحلية 2

- جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالي الأداء HPLC نوع (Agilent 1206 infinity)،

مزود ب:

✓ مضخات HPLC Pump

✓ مكشاف PDA.

✓ حاقن ألي (Auto Sampler L2200).

✓ فرن العمود (Column Oven) نوع (CTO-10A vp).

✓ عمود (250 x 4.6) mm C18 من الأوكتاديسيل نوع (German) KNAUER.

- جهاز الأمواج فوق الصوتية Ultrasonic لحل العينات وطررد الغازات من محاليل

العينات من شركة JEKEN نموذج PS-80A.

- جهاز قياس درجة الحموضة pH نوع (WTW-Germany).

- محرك مغناطيسي نوع Cole-Parmer (Malaysia).

- ميزان حساس من إنتاج شركة Sartorius حساسيته 10^{-5} غ.

- مرشح HPLC قياس $0.45 \mu\text{m}$ لشركة Whatman.

- بوالين معايرة عاتمة، بياشر، إسطوانات مدرجة وممصات بسعات مختلفة.

2.4. الطرائق:

1.2.4. تحضير المحاليل:

1.1.2.4 . تحضير المحلول العياري لمزيج المواد الدوائية العيارية:

Preparation of stock and working standard solution:

يوزن بدقة مقدار 75 مغ من البريغبالين، 150 مغ من الألفا لبيونيك أسيد و 750 مكغ من الميثيل كوبالامين وتوضع في دورق حجمي عاتم، جاف ونظيف سعة 100 مل ويحوي على 50 مل من الممدد (الطور المتحرك)، ثم توضع في جهاز الأمواج فوق الصوتية لمدة 5 دقائق حتى تمام الانحلال، ويكمل الحجم بالطور المتحرك حتى خط العيار (standard stock solution). ثم يؤخذ 5 مل من هذا المحلول الى دورق حجمي سعة 10 مل ويكمل الحجم بالطور المتحرك حتى خط العيار بالطور المتحرك (working standard solution).

2.1.2.4 . تحضير محاليل عينات المستحضرات الدوائية:

Preparation of samples solution:

تم وزن محتوى 20 كبسولة وحسب الوزن الوسطي لها، ثم سحقته حتى النعومة بواسطة هاون من البورسلان، وبعد المزج بشكل جيد أخذ ما يعادل الوزن الوسطي لكل منها الى دورق حجمي سعة 100 مل ويحوي على 80 مل من الطور المتحرك، ثم وضع في جهاز الأمواج فوق الصوتية لمدة 5 دقائق لضمان تمام الانحلال، ويكمل الحجم حتى خط العيار، ثم نقوم بترشيح المحلول بتمريره عبر فلتر ذات أبعاد مسامية 0.45 ميكرون (sample stock solution). ثم يؤخذ 5 مل من هذا المحلول الى دورق حجمي سعة 10 مل ويكمل الحجم بالطور المتحرك حتى خط العيار بالطور المتحرك (working sample solution).

3.1.2.4 . تحضير الوقاء Buffer preparation:

يوزن 2.738 غ من فوسفات البوتاسيوم أحادي القاعدة KH_2PO_4 وتوضع في دورق حجمي سعة 1 لتر، وتذاب بالماء المقطر باستخدام محرك مغناطيسي، ويكمل الحجم بالماء المقطر إلى خط العيار، ثم تضبط درجة الحموضة عند $pH=6.8$ باستخدام محلول هيدروكسيد البوتاسيوم 0.1N.

4.1.2.4 . تحضير الطور المتحرك Mobile phase preparation:

لتحضير 1 لتر، يؤخذ 600 مل من الوقاء المحضر مسبقاً ويوضع في دورق حجمي سعة 1 لتر، ثم يضاف 250 مل من الميثانول، ثم يضاف 150 مل من الأسيتونتريل، ثم يتم الترشيح باستخدام مرشح خاصة بال HPLC باستخدام وحدة الترشيح.

5.1.2.4 . تحضير محاليل الخطية (Linearity):

تم تحضير سلسلة عيارية مؤلفة من التراكيز التالية 110%، 120%، 130%، 100%، 90%، 80%، 70% من المادة المعيارية اعتباراً من تركيز المحلول المعياري الأم لكل من البريغالين والميثيل كوبالامين والألفا ليبوثيك أسيد المحضر مسبقاً بتراكيز (1500, 7.5, 750) مكغ/مل على الترتيب.

6.1.2.4 . تحضير محاليل المضبوطة (Accuracy):

تم اختيار ثلاثة تراكيز تقع ضمن مجال الخطية، حضر كلاً منها بنفس طريقة التحضير في دراسة الخطية، وذلك خلال يوم واحد، حيث حقن كل محلول 3 مرات متتالية وحددت مساحات القمم وعوضت هذه القيمة في المعادلة المستنتجة للحصول على قيمة التركيز العملي، وحسب متوسط الاستردادية لكل تركيز وحسب متوسط الاسترداديات للتراكيز الثلاثة والذي يجب أن يقع ضمن المجال 98-102%.

7.1.2.4 . تحضير محاليل الدقة (Precision):

○ تحضير محاليل التكرارية (Repeatability):

تم اختيار تركيز واحد فقط يقع ضمن مجال الخطية، وحضر بنفس طريقة التحضير في دراسة الخطية وحقن 6 مرات متتالية، ثم تم حساب متوسط مساحات القمم وRSD%.

○ تحضير محاليل الدقة الوسطى (Intermediate Precision):

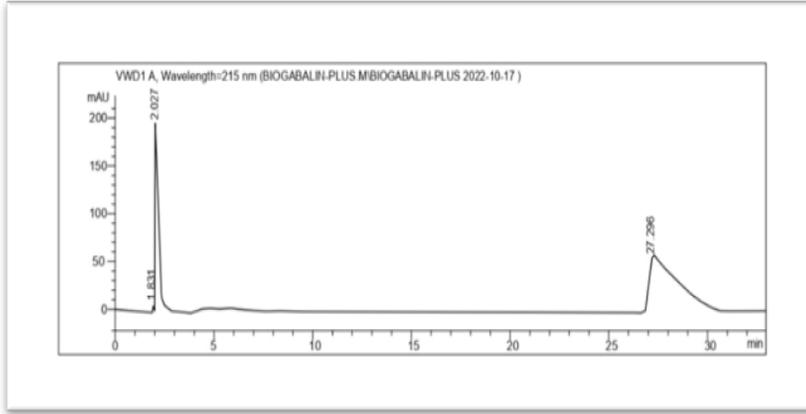
تم اختيار ثلاثة تراكيز تقع ضمن مجال الخطية، حضر كلاً منها بنفس طريقة التحضير في دراسة الخطية، وحقن كل محلول 3 مرات متتالية وتم حساب متوسط مساحات القمم لكل تركيز وRSD%، كرر الإجراء التحليلي على ثلاثة أيام، وتم حساب متوسط RSD% للأيام الثلاثة والذي يجب أن يكون أقل من 2.

5. النتائج والمناقشة:

1.5. نتائج تطوير الطريقة التحليلية وصولاً إلى الشروط المثلى:

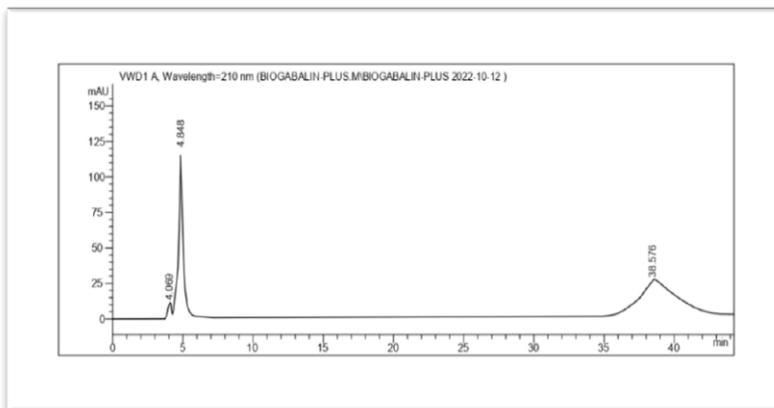
تم التطوير والفصل بالاعتماد على العمود (C18 250×4.6mm, 5µm) باستخدام جهاز الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (Agilent) HPLC. حيث أجريت عدة تجارب أولية باستخدام أطوار متحركة عدة لاختيار الطور المتحرك الأمثل للطريقة التحليلية المطورة، حيث اختبرت نسب مزج مختلفة لمكونات الطور المتحرك بالإضافة إلى قيم مختلفة من pH الوقاء المستخدم. في البداية تم تطبيق نفس الشروط الكروماتوغرافية التي قام بها J. Anil Mohan وزملاؤه [11]، إذ تم الفصل باستخدام عمود (C18 250mm × 4.6mm, 5µm) ، وطور متحرك مؤلف من وقاء فسفاتي (pH=6) وأسيونتريل وميثانول بنسبة 15/10/75 وبمعدل تدفق 1.2 مل/دقيقة حيث تم الكشف باستخدام كاشف UV عند طول الموجة 210 nm وعند درجة حرارة 20±5 درجة مئوية، لكن كانت النتيجة تداخل قمتي البريغالبين والميثيل كوبالامين، وتذييل في

قمة الألفا لبيونيك أسيد وزمن الاحتباس كبير (حوالي 40 دقيقة) كما هو موضح في الشكل (5).



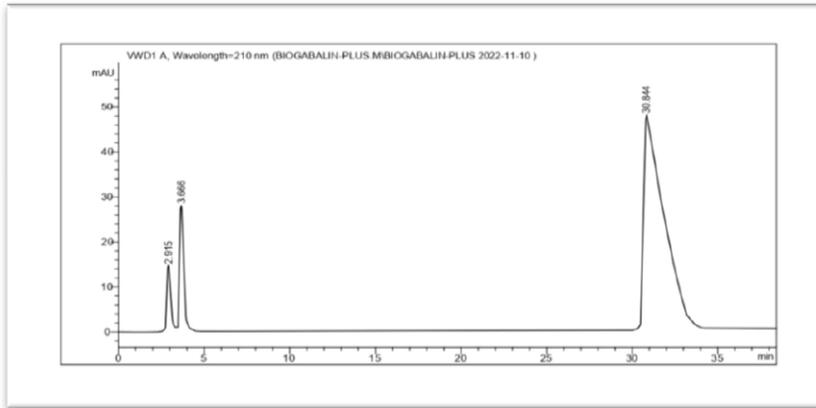
الشكل (5) كروماتوغرام ناتج عن حقن مزيج عياري من البريغالين والميثيل كوبالامين والألفا لبيونيك أسيد باستخدام مزيج مؤلف من وقاء فسفاتي (pH=6) وأسيتونتريل وميثانول بنسبة (15:10:75) كطور متحرك

ثم قمنا بتطبيق نفس الشروط الكروماتوغرافية التي قام بها Nirju D. Patel وزملاؤه [12]، إذ تم الفصل باستخدام عمود (C18 250mm × 4.6mm, 5µm)، وطور متحرك مؤلف من ماء وأسيتونتريل وميثانول بنسبة 15/10/75 وبمعدل تدفق 1.2 مل/دقيقة حيث تم الكشف باستخدام كاشف UV عند طول الموجة 215 nm وعند درجة حرارة 5±20 درجة مئوية، لكن كانت النتيجة أيضاً تداخل قمتي البريغالين والميثيل كوبالامين، وتذيل في قمة الألفا لبيونيك أسيد وزمن الاحتباس كبير (حوالي 30 دقيقة) كما هو موضح في الشكل (6).



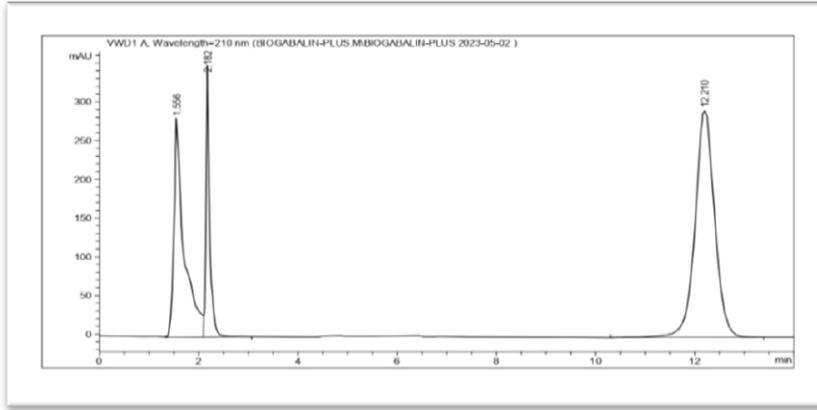
الشكل (6) كروماتوغرام ناتج عن حقن مزيج عياري من البريغبالين والميثيل كوبالامين والألفا لييونيك أسيد باستخدام مزيج مؤلف من ماء وأسيتونتريل وميثانول بنسبة (15:10:75) كطور متحرك

قمنا بتعديل نسب مكونات الطور المتحرك، حيث تم استخدام عمود (C18 250mm × 4.6mm, 5µm) ، وطور متحرك مؤلف من وقاء فسفاتي (pH=6) وأسيتونتريل وميثانول بنسبة 15/15/70 وباستخدام كاشف UV عند طول الموجة 210 nm وعند درجة حرارة 5±20 درجة مئوية، حيث كان التذبذب أقل في قمة الألفا لييونيك أسيد وزمن الاحتباس أقل (حوالي 25 دقيقة)، لكن تداخلت قمتي البريغبالين والميثيل كوبالامين كما هو موضح في الشكل (7).



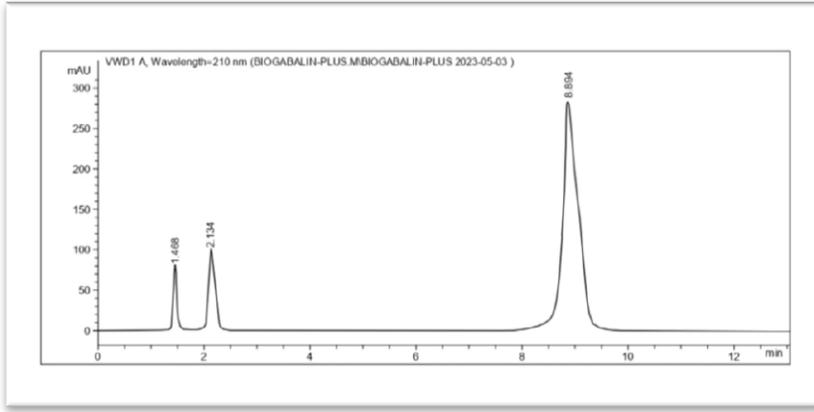
الشكل (7) كروماتوغرام ناتج عن حقن مزيج عياري من البريغابالين والميثيل كوبالامين والألفا ليبوثيك أسيد باستخدام مزيج مؤلف من وقاء فسفاتي (pH=6) وأستونتريل وميثانول بنسبة (15:15:70) كطور متحرك

قمنا بتعديل نسب مكونات الطور المتحرك، بزيادة نسبة الميثانول حيث تزداد انحلالية الألفا ليبوثيك أسيد في الطور المتحرك وبالتالي يقل زمن احتباسه على العمود- لتصبح نسبة مزيج الطور المتحرك وقاء فسفاتي (pH=6) وأستونتريل وميثانول بنسبة 20/15/65، فكانت قمة الألفا ليبوثيك أسيد متناظرة وزمن الاحتباس (حوالي 13 دقيقة)، لكن تداخلت قمتي البريغابالين والميثيل كوبالامين كما هو موضح في الشكل (8).



الشكل (8) كروماتوغرام ناتج عن حقن مزيج عياري من البريغبالين والميثيل كوبالامين والألفا ليبونيك أسيد باستخدام مزيج مؤلف من وقاء فسفاتي (pH=6) وأسيتونتريل وميثانول بنسبة (20:15:65) كطور متحرك

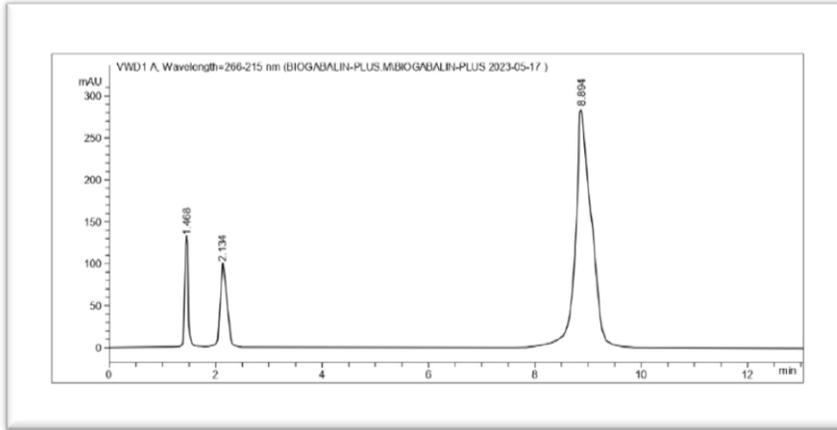
تم اختبار العديد من الشروط الكروماتوغرافية من حيث نسب مكونات الطور المتحرك وتغيرات تدريجية في pH الطور المتحرك لكن جميعها أعطت تداخلاً في قمتي البريغبالين والميثيل كوبالامين وصولاً لاختيار الطور المتحرك المكون من مزيج وقاء فسفاتي (pH=6.8) وأسيتونتريل وميثانول بنسبة (25:15:60) وتم ضبط درجة حرارة العمود عند 35°C، حيث أن زيادة درجة حرارة العمود وزيادة نسبة الميثانول تزيد من انحلالية الألفا ليبونيك أسيد في الطور المتحرك، وبالتالي يقل زمن احتباسه على العمود، وكانت نتيجة الفصل قمع مفصولة ومتناظرة وزمن احتباس مقبول نسبياً كما هو موضح في الشكل (9).



الشكل (9) كروماتوغرام ناتج عن حقن مزيج عياري من البريغابالين والميثيل كوبالامين والألفا ليبونيك أسيد باستخدام مزيج مؤلف من وقاء فسفاتي (pH=6.8) وأسيتونتريل وميثانول بنسبة (25:15:60) كطور متحرك.

تم الحفاظ على نسب الطور المتحرك السابقة وبنفس قيمة pH الوقاء (وقاء فسفاتي pH=6.8 وأسيتونتريل وميثانول بنسبة 25:15:60) ، لكن تم الكشف باستخدام كاشف (Photodiode Array Detector) عند طولي موجتين 266 نم 215 نم، فكانت الطريقة التحليلية أكثر حساسية لمركب الميثيل كوبالامين كما هو موضح في الشكل (10).

تطوير طريقة استشراب سائل عالي الأداء لتحديد ومراقبة المشاركة (بريغبالين، ميثيل كوبالامين، ألفا ليبونيك أسيد) كمواد دوائية أولية ومستحضرات دوائية (كسولات)



الشكل (10) كروماتوغرام ناتج عن حقن مزيج عياري من البريغبالين والميثيل كوبالامين والألفا ليبونيك أسيد باستخدام مزيج مؤلف من وقاء فسفاتي (pH=6.8) وأسيتونتريل وميثانول بنسبة (25:15:60) كطور متحرك، عند طولي موجة 266 نم 215 نم

تم الوصول للشروط المثلى للطريقة التحليلية المطورة:

✓ العمود: (C18 4.6×250mm, 5µm)

✓ الطور المتحرك: (Buffer: Acetonitrile: Methanol 60:15:25 v/v/v)

✓ معدل تدفق الطور المتحرك: 1.2 ml/min

✓ الممدد: الطور المتحرك.

✓ الكاشف: Photodiode Array Detector (PDA) عند طولي موجة 266 نم

لمركب الميثيل كوبالامين و 215 نم لمركبي البريغبالين والألفا ليبونيك أسيد.

✓ درجة حرارة العمود: 35°C

✓ حجم الحقنة: 20 µl

✓ أزمنة الاحتباس: 1.46 دقيقة للميثيل كوبالامين، و 2.13 دقيقة للبريغبالين، و 8.89 دقيقة للألفا لبيوئيك أسيد.

2.5. التحقق من صلاحية الطريقة التحليلية المطورة:

Validation of developed analytical method:

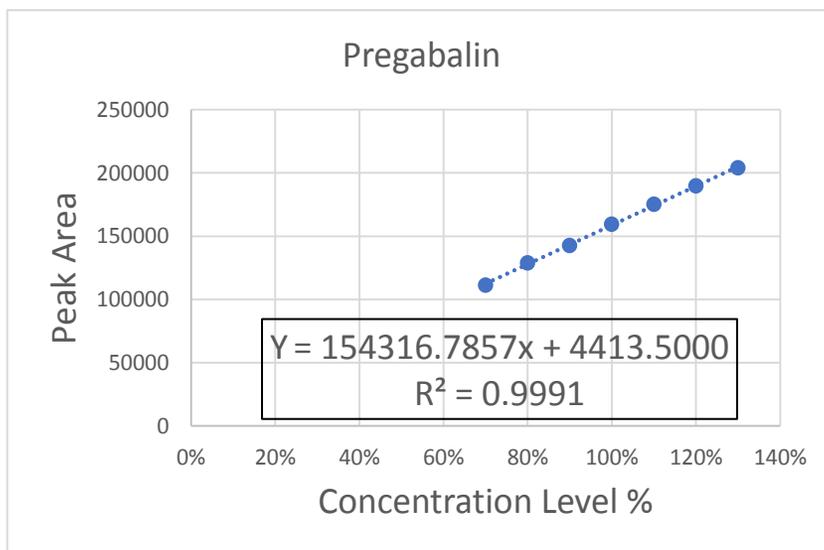
1.2.5. المجال Rang: المجال الذي تم إثبات الخطية والمضبوطية والدقة ضمنه هو (262.5-487.5) مكغ/مل، (2.625-4.875) مكغ/مل و (975-525) مكغ/مل لكل من البريغبالين، الميثيل كوبالامين والألفا لبيوئيك أسيد على التوالي.

2.2.5. الخطية Linearity: تم تحضير سلسلة عيارية مؤلفة من التراكيز التالية 70%، 80%، 90%، 100%، 110%، 120%، 130% اعتباراً من تركيز المحلول المعياري الأم لكل من البريغبالين والميثيل كوبالامين والألفا لبيوئيك أسيد المحضر مسبقاً بتراكيز (750, 7.5, 1500) مكغ/مل على الترتيب. كررت التجربة ثلاث مرات وقيمت الخطية من خلال رسم العلاقة بين مساحة القمة وتركيز كل مادة من المواد المدروسة، ومن الرسم البياني حددت معادلة الخط المستقيم من الشكل $Y=ax+b$ ومعامل الارتباط (R) Correlation Coefficient.

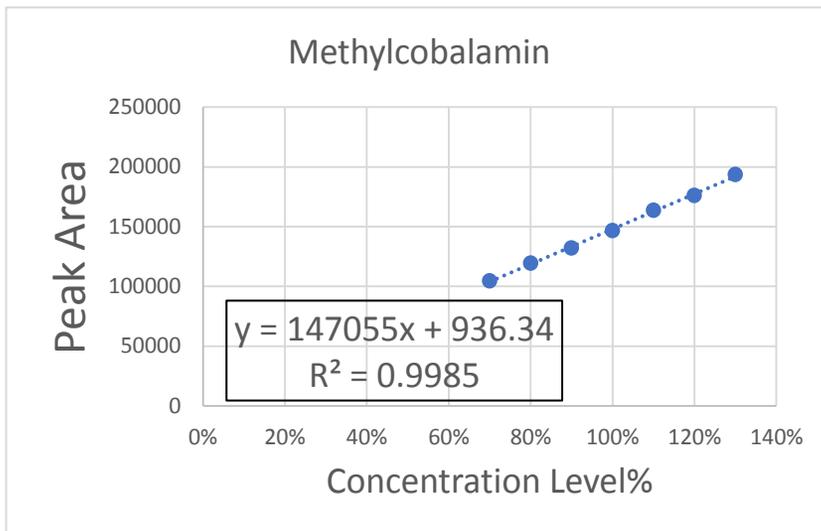
الجدول (2) نتائج خطية الطريقة التحليلية للبريغالين والميثيل كوبالامين والألفا

ليبيونيك أسيد

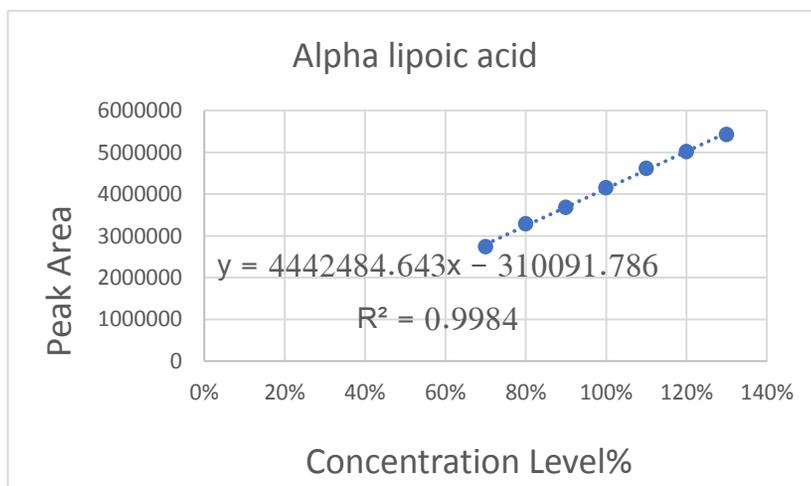
Alpha lipoic acid	Methyl-cobalamin	Pregabalin	الأدوية Drugs
525-975	2.625-4.875	262.5-487.5	مجال الخطية Linearity rang ($\mu\text{g/ml}$)
0.9984	0.9985	0.9991	معامل الارتباط (R^2)
4442484.643	147055	154316.7857	ميل معادلة الخطية Slope
-310091.786	+936.34	+4413.5	نقطة التقاطع مع محور y Intercept



الشكل (11) المنحني العياري لتحديد البريغالين



الشكل (12) المنحني العياري لتحديد الميثيل كوبالامين



الشكل (13) المنحني العياري لتحديد الألفا ليبونيك أسيد

تطوير طريقة استشراب سائل عالي الأداء لتحديد ومراقبة المشاركة (بريغبالين، ميثيل كوبالامين، ألفا لبيونيك أسيد) كمواد دوائية أولية ومستحضرات دوائية (كسولات)

3.2.5 حد الكشف Limit of Detection: تم حسابه من تطبيق القانون

$LOD = 3.3 * \sigma / S$ حيث σ تمثل الانحراف المعياري لنقطة تقاطع المستقيم مع محور العينات و S تمثل ميل الخط المستقيم، وبلغ هذا التركيز 0,22 مكغ/مل للبريغبالين، 0,03 مكغ/مل للميثيل كوبالامين، و 0,30 مكغ/مل للألفا لبيونيك أسيد.

4.2.5 حد الكم Limit of Quantification: تم حسابه من تطبيق القانون

$LOQ = 10 * \sigma / S$ حيث σ تمثل الانحراف المعياري لنقطة تقاطع المستقيم مع محور العينات و S تمثل ميل الخط المستقيم، وبلغ هذا التركيز 0,68 مكغ/مل للبريغبالين، 0,09 مكغ/مل للميثيل كوبالامين، و 0,93 مكغ/مل للألفا لبيونيك أسيد.

5.2.5 المضبوطية Accuracy: تم اختيار ثلاث تراكيز (80%-100%-120%) تقع

ضمن مجال الخطية للمركبات الدوائية الثلاث، حضرت كلاً منها بنفس طريقة التحضير في دراسة الخطية، وحقن كل محلول ثلاث مرات متتالية وحددت مساحات القمم وعوضت هذه القيمة في المعادلة المستنتجة للحصول على قيمة التركيز العملي وتم حساب متوسط الاستردادية لكل تركيز وحساب متوسط الاسترداديات للتراكيز الثلاثة لكل مركب والذي يجب أن يقع لكل منها ضمن المجال 98-102%، فكانت النتائج جميعها تقع ضمن المجال المقبول، كما هو موضح في الجداول (3)(4)(5).

الجدول (3) يوضح نتائج مضبوطية الطريقة المطورة لتحديد البريغبالين

التركيز النظري مكغ/مل	التركيز العملي	RSD%	الاستردادية %	متوسط الاستردادية %
300	300.0	0.256	100.029%	100.149%
375	376.7	0.561	100.457%	
450	449.8	0.185	99.960%	

الجدول (4) يوضح نتائج مضبوتية الطريقة المطورة لتحديد الميثيل كوبالامين

متوسط الاستردادية %	الاستردادية %	RSD%	التركيز العملي	التركيز النظري مكغ/مل
99.592 %	99.673%	0.301	2.990	3
	99.057%	0.190	3.715	3.75
	100.046%	0.253	4.502	4.5

الجدول (5) يوضح نتائج مضبوتية الطريقة المطورة لتحديد الألفا ليبونيك أسيد

متوسط الاستردادية %	الاستردادية %	RSD%	التركيز العملي	التركيز النظري مكغ/مل
100.372 %	100.681%	0.182	604.087	600
	100.506%	0.182	753.792	750
	99.928%	0.113	899.355	900

6.2.5. الدقة Precision: تم تقييم دقة الطريقة التحليلية المطورة من خلال دراسة التكرارية والدقة المتوسطة.

1.6.2.5 التكرارية Repeatability: تم اختيار محلول ذو تركيز 100% (يعادل تركيز 750-3.75-375 مكغ/مل من البريغالين، الميثيل كوبالامين والألفا ليبونيك أسيد على الترتيب)، حضر بنفس طريقة التحضير في دراسة الخطية وحقق ستة مرات

تطوير طريقة استشراب سائل عالي الأداء لتحديد ومراقبة المشاركة (بريغبالين، ميثيل كوبالامين، ألفا لبيونيك أسيد) كمواد دوائية أولية ومستحضرات دوائية (كبسولات)

متتالية ثم حسب متوسط مساحات القمم و RSD% وقد وجد أن قيمته لا تتجاوز 2%.
مما يؤكد دقة الطريقة المطورة. كما هو موضح في الجداول (6)(7)(8).

2.6.2.5. الدقة المتوسطة Intermediate Precision: تم اختيار ثلاثة تراكيز (120%-100%-80%) تقع ضمن مجال الخطية، حضرت كلاً منها بنفس طريقة التحضير في دراسة الخطية، وحقن كل محلول ثلاث مرات متتالية وحسب متوسط مساحات القمم لكل تركيز و RSD%. كرر الاختبار على ثلاثة أيام وحسب RSD% لنتائج الأيام الثلاثة لكل تركيز، وجد أن قيمته لا تتجاوز 2% كما هو موضح في الجداول (9)(10)(11).

الجدول (6) يوضح نتائج التكرارية لتحديد البريغبالين

التركيز العملي (مكغ/مل)	التركيز العملي %	العينة 100 % 375 مكغ/مل
376.713	100.457	1
375.687	100.183	2
374.154	99.774	3
373.408	99.575	4
373.160	99.509	5
371.534	99.076	6
374.109	99.762	Average
1.860	0.496	S.D.%
0.497	0.497	R.S.D%

الجدول (7) يوضح نتائج التكرارية للميثيل كوبالامين

التركيز العملي (مكغ/مل)	التركيز العملي %	العينة 100 % 3,75 مكغ/مل
3.715	99.057	1
3.722	99.257	2
3.714	99.047	3
3.715	99.078	4
3.724	99.313	5
3.720	99.193	6
3.718	99.158	Average
0.004	0.113	S.D.%
0.114	0.114	R.S.D%

الجدول (8) يوضح نتائج التكرارية للألفا ليبوتيك أسيد

التركيز العملي (مكغ/مل)	التركيز العملي %	العينة 100 % 750 مكغ/مل
753.766	100.502	1
750.881	100.117	2
750.754	100.101	3
751.572	100.210	4
749.527	99.937	5
750.760	100.101	6
751.210	100.161	Average
1.415	0.189	S.D.%
0.188	0.188	R.S.D.%

الجدول (9) يوضح نتائج دراسة دقة الطريقة المطورة لتحديد البريغالين

متوسط	RSD %	التركيز	التركيز
RSD %	للتكرارات	العملي	النظري
للتراكيز الثلاثة	الثلاثة	مكغ/مل	مكغ/مل
اليوم الأول			
0.290	0.475	300.171	300
	0.255	375.388	375
	0.141	449.676	450
اليوم الثاني			
0.260	0.049	300.079	300
	0.338	374.828	375
	0.393	449.122	450
اليوم الثالث			
0.160	0.101	299.858	300
	0.205	374.882	375
	0.175	448.694	450
0.237		متوسط RSD% للأيام الثلاثة	

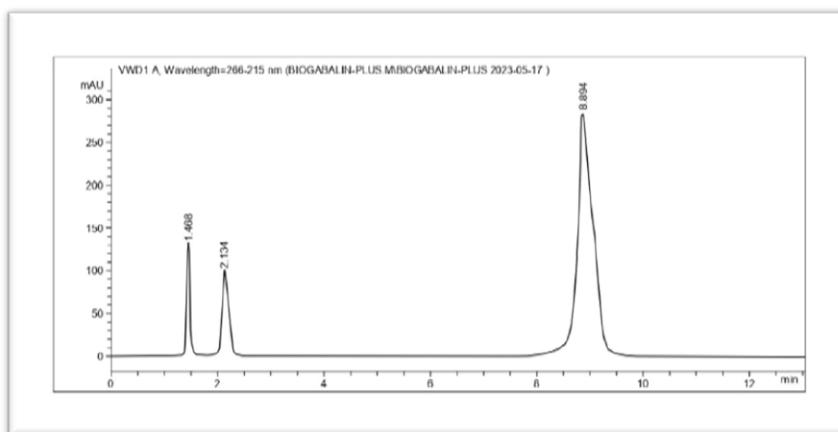
الجدول (10) يوضح نتائج دقة الطريقة لتحديد الميثيل كوبالامين

متوسط RSD % للتراكيز الثلاثة	RSD % للتكرارات الثلاثة	التركيز العملي مكغ/مل	التركيز النظري مكغ/مل
اليوم الأول			
0.380	0.336	3.007	3
	0.484	3.709	3.75
	0.319	4.495	4.5
اليوم الثاني			
0.241	0.401	3.100	3
	0.112	3.697	3.75
	0.210	4.496	4.5
اليوم الثالث			
0.293	0.433	2.998	3
	0.225	3.706	3.75
	0.220	4.491	4.5
0.305		متوسط RSD% للأيام الثلاثة	

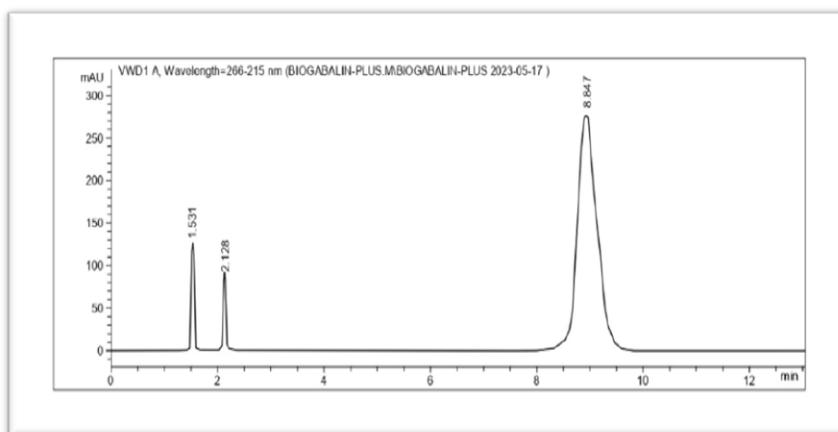
الجدول (11) يوضح نتائج دقة الطريقة لتحديد الألفا لبيونيك أسيد

متوسط RSD % للتراكيز الثلاثة	RSD % للتكرارات الثلاثة	التركيز العملي مكغ/مل	التركيز النظري مكغ/مل
اليوم الأول			
0.084	0.138	607.058	600
	0.068	752.777	750
	0.047	899.363	900
اليوم الثاني			
0.041	0.040	606.256	600
	0.049	752.020	750
	0.034	897.987	900
اليوم الثالث			
0.094	0.125	605.310	600
	0.055	751.799	750
	0.101	896.041	900
0.073		متوسط RSD% للأيام الثلاثة	

7.2.5. النوعية Specificity: تم حقن مستحضر دوائي يحتوي على المشاركة الدوائية مع سواغاتها وتسجيل الكروماتوغرام الناتج عنه، حيث بالمقارنة مع كروماتوغرام محلول عياري شاهد كانت أزمنة الاحتباس مطابقة لأزمنة احتباس المزيج العياري، وتمت مقارنة مساحات القمم وكانت متطابقة أيضاً، كما هو موضح في الأشكال (14)(15).



الشكل (14) الكروماتوغرام الناتج عن حقن المزيج العياري



الشكل (15) الكروماتوغرام الناتج عن حقن شكل صيدلاني (بريغابالين + ميثيل كوبالامين + ألفا ليبونيك أسيد + سواغات)

8.2.5. المتانة Robustness: قيمت المتانة من خلال إجراء بعض التغييرات الطفيفة في بعض الشروط الكروماتوغرافية، أجريت التغييرات التالية في معدل التدفق بنسبة ± 0.2 وطول موجة الكشف بنسبة ± 2 نم، وتم اختيار واحد من التراكيز، وتم الحقن ثلاثة

تطوير طريقة استشراب سائل عالي الأداء لتحديد ومراقبة المشاركة (بريغالبين، ميثيل كوبالامين، ألفا لييونيك أسيد) كمواد دوائية أولية ومستحضرات دوائية (كسولات)

مرات عند كل تغيير وحسبت مساحات القمم و RSD% لكل حقنة، كانت القيم أقل من 2%، مما يثبت متانة الطريقة المطورة عند كل هذه التغييرات، كما هو موضح في الجداول (12)(13)(14).

الجدول (12) يوضح نتائج متانة الطريقة المطورة لتحديد البريغالبين

الاستردادية %	RSD%	القيمة	
100.040	0.101	1.0	معدل التدفق (مل/د)
100.123	0.173	1.2	
99.767	0.156	1.4	
99.929	0.127	213	طول الموجة (نم)
100.123	0.173	215	
100.079	0.094	217	

الجدول (13) يوضح نتائج متانة الطريقة المطورة لتحديد الميثيل كوبالامين

الاستردادية %	RSD%	القيمة	
99.081	0.108	1.0	معدل التدفق (مل/د)
100.079	0.157	1.2	
98.730	0.465	1.4	
99.027	0.275	213	طول الموجة (نم)
100.079	0.157	215	
99.347	0.220	217	

الجدول (14) يوضح متانة الطريقة المطورة لتحديد الألفا ليبوثيك أسيد

الاستردادية	RSD%	القيمة	
100.341	0.064	1.0	معدل التدفق (مل/د)
99.884	0.134	1.2	
100.300	0.087	1.4	
100.286	0.094	213	طول الموجة (نم)
99.884	0.134	215	
99.894	0.139	217	

3.5. مقياسة المواد الأولية ضمن أشكالها الصيدلانية:

Assay of pharmaceutical substances in their pharmaceutical forms:

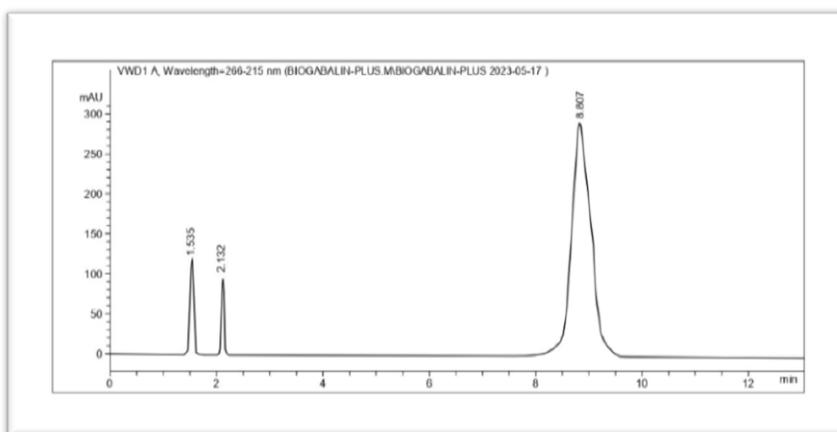
طبقت الطريقة المطورة على مستحضرين لشركتين A, B، حيث حققت العينات، ثم تم حساب النسبة المئوية للمادة الفعالة من خلال مقارنة مساحات القمم لكل مستحضر مع تلك العائدة للمحلول المعياري. فكانت النتائج على الشكل التالي:

مستحضر الشركة A: كانت تراكيز كلاً من البريغبالين والألفا ليبوثيك أسيد متوافقة مع المقدار المعنون وبلغت النسبة المئوية لها على الترتيب (98.867)% و (99.727)%،

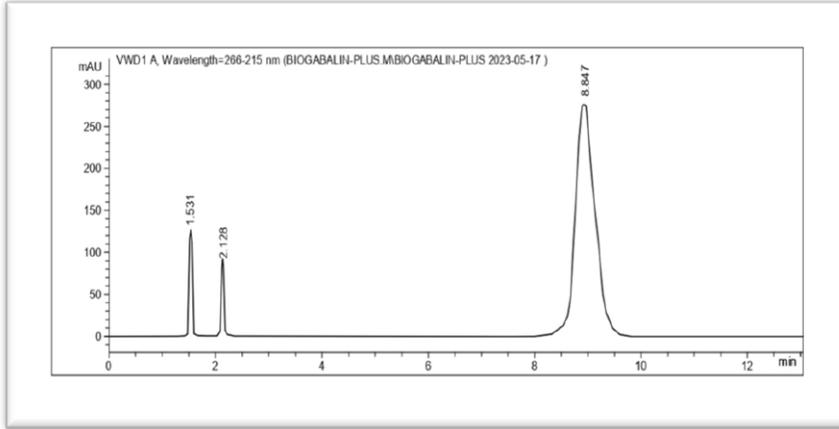
تطوير طريقة استشراب سائل عالي الأداء لتحديد ومراقبة المشاركة (بريغبالين، ميثيل كوبالامين، ألفا لييونيك أسيد) كمواد دوائية أولية ومستحضرات دوائية (كسولات)

أما تركيز الميثيل كوبالامين كان غير متوافقاً مع المقدار المعنون وبلغت النسبة المئوية له (76.147) %، ويبين الشكل (16) كروماتوغرام المستحضر A.

مستحضر الشركة B: كانت تراكيز كلاً من البريغبالين والميثيل كوبالامين والألفا لييونيك أسيد متوافقة مع المقدار المعنون وبلغت النسبة المئوية لها على الترتيب (100.630) % و (97.260) % و (95.067) %، ويبين الشكل (17) كروماتوغرام المستحضر B. وتوضح الجداول (15)(16)(17) نتائج المقايسة.



الشكل (16) كروماتوغرام ناتج عن حقن محلول عينة المستحضر الدوائي (A)



الشكل (17) كروماتوغرام ناتج عن حقن محلول عينة المستحضر الدوائي (B)

الجدول (15) يوضح نتائج مقايسة البريغابالين ضمن المستحضرات الصيدلانية

	A	B
1	99.44	100.35
2	98.86	101.47
3	98.30	100.07
Average%	98.867	100.630
SD.	0.570	0.741
R.S.D.%	0.577	0.736

الجدول (16) يوضح نتائج مقايسة الميثيل كوبالامين ضمن مستحضراته الصيدلانية

	A	B
1	76.39	96.65
2	75.16	97.15
3	76.89	97.98
Average%	76.147	97.260
SD.	0.890	0.672
R.S.D.%	1.169	0.691

الجدول (17) يوضح نتائج مقايسة الألفا لييونيك أسيد ضمن مستحضراته

الصيدلانية

	A	B
1	100.41	95.04
2	99.82	94.17
3	98.95	95.99
Average%	99.727	95.067
SD.	0.734	0.910
R.S.D.%	0.736	0.958

6. الاستنتاجات:

جرى في هذا البحث تطوير طريقة دقيقة، متينة ومضبوطة وذات مصدوقية لمقايسة المشاركة الدوائية بريغبالين، ميثيل كوبالامين، وألفا ليبوثيك أسيد في المواد الأولية وفي الأشكال الصيدلانية (كبسولات). استطاعت هذه الطريقة أن تفصل المواد الفعالة عن بعضها وعن السواغات الداخلة في تركيب الشكل الصيدلاني، كما أنها أبدت خطية ممتازة بمعامل ارتباط $R^2=0.991$ للبريغبالين و $R^2=0.998$ للميثيل كوبالامين و $R^2=0.998$ للألفا ليبوثيك أسيد، وزمن تحليل لم يتجاوز 10 دقائق، وقد طبقت هذه الطريقة على عدة عينات من مستحضرات صيدلانية لشركتين دوائيتين، حيث كانت تراكيز كلاً من البريغبالين والألفا ليبوثيك أسيد متوافقة مع المقدار المعنون أما تركيز الميثيل كوبالامين كان غير متوافقاً مع المقدار المعنون بالنسبة لمستحضر الشركة A، و كانت تراكيز كلاً من البريغبالين والميثيل كوبالامين والألفا ليبوثيك أسيد متوافقة مع المقدار المعنون بالنسبة لمستحضر الشركة B، والانحراف المعياري النسبي أقل من 2 %، مما يجعل إمكانية تطبيق هذه الطريقة في مخابر الرقابة الدوائية ومعامل الصناعات الدوائية.

المراجع

- [1] AZMI S, EIHADD K. T, NELSON A, CHAPMAN A, BOWLING F. L, PERUMBALATH A, ... & ALAM U, 2019- Pregabalin in the management of painful diabetic neuropathy: a narrative review, **Diabetes Therapy**, Vol.10, 35-56.
- [2] VASUDEVAN D, NAIK M. M, & MUKADDAM Q. I, 2014-Efficacy and safety of methylcobalamin, alpha lipoic acid and pregabalin combination versus pregabalin monotherapy in improving pain and nerve conduction velocity in type 2 diabetes associated impaired peripheral neuropathic condition.[MAINTAIN]: Results of a pilot study, **Annals of Indian Academy of Neurology**, Vol. 17(1), 19-24.
- [3] ALEKYA P, AKANKSHA S, ANUSHA K, UDIYANA U, VANAPALLI S, SARAKANA N, KOMALI D, PANDA J, 2022-RP-HPLC Method Development and Validation for the Estimation of Pregabalin and Methylcobalamin in Formulation, **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, Vol. 74(2) ,48-53.
- [4] USP Monographs (2023): Pregabalin. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-C1E3DF2E-B4DA-4A71-9D65-176ADDD3F5FD_3_en-US.

[5] BARI N. M, KHAN Z. G, & PATIL D. D, 2016- Analytical Methodologies for Determination of Methylcobalamin: An Overview, **Austin J Anal Pharm Chem**, Vol. 3(1), 1062-1067.

[6] GUPTA J. K, SANA Q. S, 2015- Potential benefits of methylcobalamin, **Austin J Pharmacol Ther**, Vol. 3(3), 1076.

[7] USP Monographs (2023): Methylcobalamin. https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-497DBD11-2C68-40EA-AB31-B9362B6D5C0E_5_en-US.

[8] ZONOOZ S.R, HASANI M, MORVARIDZADEH M, PIZARRO A. B, HEYDARI H, YOSAE S, ... & HESHMATI J, 2021- Effect of alpha-lipoic acid on oxidative stress parameters: A systematic review and meta-analysis, **Journal of Functional Foods**, Vol. 87, 104774.

[9] USP Monographs (2023): Alpha Lipoic Acid https://online.uspnf.com/uspnf/document/1_GUID-714C3E1B-39DF-4C9D-BEEF-CF0C988B0688_4_en-US.

[10] KOTHARI I. R, ITALIYA K. S, SHARMA S, MITTAL A, CHITKARA D, 2018- A rapid and precise liquid chromatographic method for simultaneous determination of alpha lipoic acid and docetaxel in lipid-based nano formulations. **Journal of chromatographic science**, Vol. 56(10), 888-894.

[11] MOHAN A. J, RAJ KUMAR B, BHAVYA T, ASHOK KUMAR A, 2014- RP-HPLC method development and validation for the simultaneous quantitative estimation of pregabalin, Methylcobalamin and alpha lipoic acid in capsules, **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, Vol. 6(1), 270.

[12] PATEL N. D, RAJYAGURU H, PATEL P, 2016- Development and Validation of Simultaneous estimation of Pregabalin, Methylcobalamin and Alpha lipoic acid in multicomponent dosage form by rp-hplc method, **RK University's First International Conference on Research & Entrepreneurship (ICRE 2016)**.