الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية طب الأسنان
قسم طب أسنان الأطفال

تأثير أدوية الربو السائلة على قساوة ميناء الأسنان المؤقتة

" دراسة مخبرية "

Effect Of Liquid Asthma Medications on Microhardness Primary Teeth Enamel

An in Vitro study""

أطروحة قدمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير
في كلية طبّ الأسنان – اختصاص طب أسنان الأطفال

إعـــداد
هديل حسن يونس

إشراف
الأستاذة الدكتورة شذى قوشجي

المشرف المشارك
الأستاذ الدكتور خليل عزيمة

العام الدراسي: 2016– 2017

بسم الله الرحمن الرحيم

{وقل اعملوا فسيرى الله عملكم ورسوله والمؤمنون }

صدق الله العظيم

سورة التوبة 105

تصريح

لا يوجد أي جزء من هذه الأطروحة تم أخذه بالكامل من عمل آخر أو أنجز للحصول على شهادة أخرى في هذه الجامعة أو في أية جامعة أخرى أو أي معهد تعليمي

إهـــــداء

إلى تلك القابعة على أطراف الغوطة . .

القريبة البعيدة . . . . .

بلدتي

إلى النور الذي ينير لي درب النجاح

أبي

ويا من علمتني الصمود مهما تبدلت الظروف

وكانت الدافع وراء نجاحي وإكمال مسيرتي العلمية

أمي

إلى الذي علمني حب الاطلاع والمعرفة

جدي الغالي

إلى رمز الحنان . . . . أم كل الناس

جدتي الغالية

إلى من هم أقرب إلي من روحي

إلى من شاركني حضن الأم وبهم أستمد عزتي وإصراري

أخواتي

إلى كافة الأهل والأصدقاء

في كل مكان

كلمة شكر وعرفان

انطلاقاً من العرفان بالجميل، فإنه ليسرني ويثلج صدري أن أتقدم بالشكر والامتنان إلى أستاذتي، ومشرفتي **الأستاذة الدكتورة شذى قوشجي رئيسة قسم طبّ أسنان الأطفال** على رعايتها ودعمها ومساندتها لي طيلة فترة البحث، ولما لها من فضل على الاصرار علي بالصبر والكتابة، وما بذلته من جهد وإرشادات عمليّة كان لها أبلغ الأثر لتشجيعي في الاستمرار والصبر للإعداد لهذه الرسالة سائلة الله عز وجل أن يجزيها عني خير جزاء وأن يوفقها لخدمة المسيرة العلمية.

كما أتقدم بالشكر إلى **الأستاذ الدكتور خليل عزيمة من كلية الهندسة الميكانيكية والكهربائية جامعة دمشق** الذي تفضّل بالإشراف على هذا البحث، إضافةً إلى رعايته ومساندته لي طيلة فترة البحث الذي كان له الأثر الكبير في التخفيف من صعوبات ومشقّات العمل.

كما أتقدم بجزيل الشكر إلى أستاذتي أعضاء لجنة الحكم الموقرتين **الأستاذة المساعدة الدكتورة ندى بشارة، والمدرسة الدكتورة فهمية نوايا** على ما تكبدوه من عناء في قراءة رسالتي المتواضعة وإغنائها بمقترحاتهم القيّمة.

ولم ولن أنسى أن أتقدم بفائق الشكر والاحترام والتقدير إلى أساتذة قسم طب أسنان الأطفالوأخص بالذكر **الأستاذ الدكتور محمد بشير المنقل والدكتورة اتحاد أبو عراج** التي تضفي على القسم روح الشباب، إضافة لكل من ساندني ووقف إلى جانبي في مسيرتي العلمية من طلاب دراسات العليا وأخص بالذكر الدكتورة نغم خوري جزاهم الله عني كل خير.

ختاماً لابد من الوقوف بكل احترام وتقدير أمام هذا الصرح العلمي العريق جامعة دمشق مقدرةً جهود رئاسة الجامعة وجهود إدارة كلية طب الأسنان ممثلة **الأستاذ الدكتور محمد سالم الركاب** عميد الكلية ونائبيه لما يبذلونه من جهود في سبيل تطوير البحث العلمي في الكلية.

وفي الختام أسأل الله تعالى أن يجعل ما قدمت من جهد خالصاً لوجهه الكريم وأن ينفع به.

الفهرس

❖ **المقدمة** 14

❖ **أهداف البحث**..... 15

الباب الأول: المراجعة النّظريّة Literature Review..... 16

1-1- الفصل الأول: أدوية الربو 17

1-1-1- المادة الفعالة المضادة للربو..... 17

1-1-2- السواغات الدوائيّة..... 22

1-1-3- انتشار وأنماط استخدام الأدوية وأدوية الربو 30

1-2- الفصل الثاني: التآكل السني 32

1-2-1- مفهوم التآكل السني..... 32

1-2-2- الآلية الكيميائية لحدوث التآكل السني..... 32

1-2-2-1- مكونات الميناء والعاج..... 32

1-2-2-2- الحموض والمواد المخلّبة..... 34

1-2-2-3- العوامل المؤثرة على تفاعل الحمض مع المعدن..... 35

1-2-3- أسباب التآكل السني 37

1-2-3-1- العوامل الكيميائية 38

1-2-3-2- العوامل الحيوية 39

1-2-3-3- العوامل السلوكية..... 44

1-2-4- انتشار التآكل السني عند الأطفال 44

1-3- الفصل الثالث: الأدوية والتآكل السني 47

1-3-1- العلاقة بين الربو والتآكل السني 50

1-3-2- الخصائص الفيزيائية الكيميائية للأدوية..... 52

1-3-3- الدراسات المخبرية السابقة المتعلقة بتأثير الأدوية السائلة على تآكل الأسنان 55

الباب الثاني: المواد والطرائق Materials and Methods 59
2-1- عينة البحث 60
2-2- المواد والأجهزة المستخدمة 62
2-2-1- المواد والأجهزة المستخدمة في التحليل المخبري 62
2-2-2- المواد والأجهزة المستخدمة للدراسة المخبرية المجراة على الاسنان ... 63
2-3- الطرائق 63
2-3-1- التحليل المخبري لأدوية الربو المختارة 63
2-3-1-1- قياس pH الأدوية المختارة 63
2-3-1-2- تحديد الحموضة القابلة للمعايرة 64
2-3-1-3- قياس اللزوجة 65
2-3-2- الدراسة المخبرية المجراة على الأسنان 66
2-3-2-1- تحضير العينة 66
2-3-2-2- دورات الغمر بالأدوية المختارة 66
2-3-2-3- دراسة القساوة المجهرية 67
2-4- التحليل الإحصائي 68
الباب الثالث: النتائج Results 76
3-1- وصف العينة 77
3-2- الدراسة الإحصائية التحليلية 78
3-2-1- نتائج التحليل المخبري لسوائل الغمر المدروسة في عينة البحث 78
3-2-2- دراسة القساوة في عينة البحث 82
الباب الرابع: المناقشة Discussion 96
4-1- مناقشة الدراسة المخبرية لتحري الخصائص الفيزيائية الكيميائية لأدوية الربو . 97
4-1-1- مناقشة قيم pH لأدوية الربو 97
4-1-2- مناقشة قيم الحموضة القابلة للمعايرة 99
4-1-3- مناقشة قيم اللزوجة 101

4-2- مناقشة الدراسة المخبرية المجراة على الأسنان.....102
4-2-1- مناقشة طريقة العمل.....102
4-2-2- مناقشة نتائج اختبار القساوة المجهرية.....106
الباب الخامس: الاستنتاجات Conclusions.....113
الباب السادس: المقترحات والتوصيات Suggestions and Recommendation .115
الباب السابع: المراجع References 118
الملخص باللغة العربية Arabic Abstract 129
الملخص باللغة الأجنبية English Abstract.....131

قائمة الجداول

رقم الجدول	العنوان	رقم الصفحة
الجدول 1	الأسماء التجارية للأدوية والشركة المصنعة والشكل الصيدلاني والمادة الفعالة والمكون الحمضي.	61
الجدول 2	يبين توزع عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس.	77
الجدول 3	يبين نتائج المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم درجة pH المقاسة لسوائل الغمر المدروسة في القراءات الثلاث في عينة البحث.	78
الجدول 4	يبين نتائج المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لمقدار الحموضة القابلة للمعايرة لسوائل الغمر المدروسة في القراءات الثلاث في عينة البحث.	79
الجدول 5	يبين نتائج المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لحجم محلول ماءات الصوديوم المضاف للوصول لدرجة pH=5.5 و pH=7 لسوائل الغمر المدروسة في القراءات الثلاث في عينة البحث.	80
الجدول 6	يبين قيم اللزوجة لسوائل الغمر المدروسة في عينة البحث	82
الجدول 7	يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لمقدار القساوة في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة وسائل الغمر المدروس.	83
الجدول 8	يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار القساوة بين المرحلتين المدروستين (قبل الغمر، بعد الغمر) في عينة البحث، وذلك وفقاً لسائل الغمر المدروس.	84
الجدول 9	يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لمقدار القساوة في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس والمرحلة المدروسة.	85
الجدول 10	يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار القساوة بين مجموعات سائل الغمر المدروس في عينة البحث، وذلك وفقاً للمرحلة المدروسة.	86

رقم الجدول	العنوان	رقم الصفحة
الجدول 11	يبين نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط مقدار القساوة بعد الغمر بين مجموعات سائل الغمر المدروس في عينة البحث	87
الجدول 12	يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لمقدار التغير في القساوة في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس	88
الجدول 13	يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في القساوة بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث	89
الجدول 14	يبين نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط مقدار التغير في القساوة بين المجموعات المدروسة في عينة البحث	90
الجدول 15	يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لنسبة التغير في القساوة في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس	92
الجدول 16	يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة التغير في القساوة بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث	93
الجدول 17	يبين نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط نسبة التغير في القساوة بين المجموعات المدروسة في عينة البحث	94

قائمة المخططات

رقم المخطط	العنوان	رقم الصفحة
المخطط 1	يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس.	77
المخطط 2	يمثل قيم درجة pH المقاسة لسوائل الغمر المدروسة في عينة البحث.	79
المخطط 3	يمثل قيم مقدار الحموضة القابلة للمعايرة لسوائل الغمر المدروسة في عينة البحث.	80
المخطط 4	يمثل قيم حجم محلول ماءات الصوديوم المضاف للوصول للقيمة الحرجة لدرجةpH=5.5 لسوائل الغمر المدروسة في عينة البحث.	81
المخطط 5	يمثل قيم حجم محلول ماءات الصوديوم المضاف للوصول لدرجةpH=7 لسوائل الغمر المدروسة في عينة البحث.	81
المخطط 6	يمثل قيم مقدار اللزوجة لسوائل الغمر المدروسة في عينة البحث.	82
المخطط 7	يمثل المتوسط الحسابي لمقدار القساوة في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة وسائل الغمر المدروس.	83
المخطط 8	يمثل المتوسط الحسابي لمقدار القساوة في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس والمرحلة المدروسة.	85
المخطط 9	يمثل المتوسط الحسابي لمقدار القساوة في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس والمرحلة المدروسة	89
المخطط 10	يمثل المتوسط الحسابي لنسبة التغير في القساوة في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس والمرحلة المدروسة	92

قائمة الأشكال

رقم الشكل	العنوان	رقم الصفحة
الشكل 1	الشكل الجزيئي لحمض الليمون	34
الشكل 2	خطوات تحضير الشرائح المينائية	70
الشكل 3	الأسنان	71
الشكل 4	الشرائح المينائية ضمن القاعدة الإكريلية	71
الشكل 5	أدوية الربو المدروسة	71
الشكل 6	المكبّرة	72
الشكل 7	الحاضنة	72
الشكل 8	مقياس اللزوجة	72
الشكل 9	ميزان حساس	72
الشكل 10	جهاز التحريك المغناطيسي	72
الشكل 11	جهاز القساوة	72
الشكل 12	مقياس pH	73
الشكل 13	حمض الليمون	73
الشكل 14	سوائل معيارية 4 و7	73
الشكل 15	محلول ماءات الصوديوم	73
الشكل 16	الأدوات الزجاجية المستخدمة	73
الشكل 17	حافظة بلاستيكية عدد 2	73
الشكل 18	الشرائح المينائية ضمن الحافظة	74
الشكل 19	لحظة تطبيق القوة في جهاز القساوة المجهرية فيكرز	74
الشكل 20	هرم فيكرز لقياس القساوة	74
الشكل 21	الصدع تحت المكبرة	74
الشكل 22	الساحة المشاهدة في جهاز القساوة	74
الشكل 23	الشكل المجهري للانطباع الهرمي	74
الشكل 24	الاستمارة المستخدمة في التحليل المخبري	75

المقدمة

والهدف من البحث

Introduction & Aims of Study

المقدمة:

أدى انخفاض معدلات النخور السنية في العديد من المجتمعات إلى توجيه الاهتمام للتآكل السني (Lussi et al. 2004)، اعتبر التآكل السني في السنوات الأخيرة كأحد أهم أسباب خسارة البنية السنية ليس فقط عند البالغين بل أيضاً عند الأطفال والمراهقين، وهو انحلال كيميائي للأنسجة السنية القاسية بالحموض داخلية أو خارجية المنشأ (Linnett and Seow 2001).

يعزى ذلك للاستخدام المنتظم للمنتجات ذات القيم المنخفضة لدرجة الحموضة pH والقيم المرتفعة للحموضة القابلة للمعايرة TA وغياب أو انخفاض تراكيز الشوارد متضمنة شوارد الكالسيوم والفوسفات والفلورايد، ومن بين هذه المنتجات بعض الأدوية المحددة التي لديها احتمالية التسبب بالتآكل السني Dental Erosion خاصة عند استخدامها لمعالجة الأمراض المزمنة (Da Costa et al. 2006).

تعتبر الأشكال الدوائيّة الفمويّة السائلة مثل الشّرابات والمحاليل والمعلقات هي الخيار العلاجي لمعالجة الأطفال المرضى (Standing and Tuleu 2005)، وقد تُشكل جزء من الروتين اليومي للعديد من الأطفال المصابين بالأمراض المزمنة مثل أمراض التنفسية التحسسية والربو والصرع والأمراض الحادة الناكسة مثل التهاب الجيوب واللوزات والتهاب الأذن والتهاب الأنف التحسسي والزكام والانفلونزا (Marquezan et al 2007).

على الرغم من أهمية المكونات الفعّالة لهذه الأدوية لتحسين الصحة العامة والحفاظ عليها، قد تشكل المكونات غير الفعّالة (الخاملة) مخاطر على الصحة الفموية للطفل كإحداثها للنخر والتآكل السني (Babu et al. 2008; Subramaniam and Nandan 2012; Cavalcanti et al. 2012).

وإلى الآن لا توجد أي دراسة محليّة تتحرى إمكانية الأدوية السائلة السّورية المتناولة لفترة طويلة من قبل الأطفال في المجتمع السوري على إحداث التآكل السني، وبما أن الربو هو أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً عند الأطفال وبنسب عالية في مجتمعنا تم اختيار أدوية الربو السائلة (الشرابات) لتقييم احتمالية تأثيرها على تآكل ميناء الأسنان المؤقتة بغض النظر عن قدرتها المولدة للنخور.

أهداف البحث:

تهدف الدراسة الحالية إلى:

- دراسة الخصائص الفيزيائية الكيميائية لبعض أدوية الربو السائلة المحليّة من خلال قياس pH الدواء والحموضة القابلة للمعايرة واللزوجة.
- تحرّي تأثير أدوية الربو السائلة ذات الإنتاج المحلي الأكثر استخداماً من قبل الأطفال في المجتمع السوري على تآكل ميناء الأسنان المؤقتة بالإعتماد على مقياس القساوة المجهريّة.

الباب الأول

المراجعة النظرية

Literature Review

1-1- الفصل الأول: أدوية الربو

1-1-1- المادة الفعالة المضادة للربو (المرجع الدوائي السوري 2011).

تدبير الربو: يتم اعطاء أدوية الربو بثلاث طرق: الحقني، الاستنشاقي، الفموي.

الطريق الفموي: يستعمل هذا الطريق عند عدم إمكانية إعطاء الأدوية بطريق الاستنشاق، ولكنه يترافق بتواتر أعلى للأثار الجانبية الجهازيّة.

تشمل أدوية الربو المعطاة عن طريق الفم: موسعات القصبات (شادات مستقبلات B2) والتيوفيللين ومضادات الالتهاب (الستيروئيدات القشرية) وضادات مستقبلات الليكوترينين.

1-1-1-1- موسعات القصبات: (المرجع الدوائي السوري 2011)

❖ **شادات المستقبلات الأدرينياليّة:**

تعد شادات B2 الانتقائية مثل السالبوتامول والتيربوتالين أكثر شادات B2 قصيرة التأثير فعالية وأماناً في تدبير حالات الربو، في حين يوصى بتجنب استخدام شادات B2 ذات الانتقائية الجزئية مثل الأورسيبرينالين قدر الإمكان كموسعات قصبية لأنها أكثر تسبباً بحدوث اضطرابات النظم والتأثيرات الجانبية الأخرى.

❖ **شادات B2 الأدرينالية:**

تسبب شادات B2 الإنتقائية توسعاً في القصبات، وتستخدم الشادات ذات مدة التأثير القصيرة للتخفيف السريع لأعراض الربو الخفيفة إلى المتوسطة، بينما تضاف الشادات ذات مدة التأثير الطويلة إلى الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية عندما تتطلب الحالة إعطاء معالجة وقائية.

❖ **شادات B2 قصيرة مدة التأثير:**

تستجيب أعراض الربو الخفيفة إلى المتوسطة بشكل سريع إلى استنشاق شادات B2 قصيرة مدة التأثير مثل السالبوتامول والتيربوتالين، لكن يجب أن تؤخذ المعالجة الوقائية بعين الاعتبار عند الحاجة لاستنشاق هذه الشادات أكثر من مرّة واحدة في اليوم.

تكون المعالجة المنتظمة بهذه الشادات عن طريق الاستنشاق أقل فعّالية من استنشاقها عند الحاجة إليها، كما أنها لا تكون مناسبة للإستخدام في المعالجة الوقائية. إن استنشاق شادات B2 قصيرة مدة التأثير مباشرة قبل القيام بمجهود ينقص من الربو المحرّض بالتمارين، لكن تكرار حدوث الربو المحرّض بالتمارين يشير إلى الضبط الضعيف الكلي للحالة مما يستدعي إعادة تقييم المعالجة المتبعة.

❖ **شادات B2 طويلة مدة التأثير:**

يمتلك كل من السالميتيرول والفورميتيرول المعطى بطريق الاستنشاق دوراً في السيطرة طويلة الأمد على الربو المزمن عند إضافته إلى المعالجة المنتظمة بالستيروئيدات القشرية الاستنشاقية، وقد يمتلكان فائدة أيضاً في حالة الربو الليلي، لذلك يجب الانتباه لعدم استعمال السالميتيرول للتخفيف من هجمة الربو لأنه يملك بداية تأثير بطيئة بالمقارنة بالسالبوتامول والتيربوتالين، بينما رخّص استعمال الفورميتيرول لتخفيف الأعراض قصير الأمد وللوقاية من تشنج القصبات المحرّض بالتمارين حيث يماثل السالبوتامول في سرعة بدء تأثيره.

تستخدم المستحضرات الفموية لشادات B2 عادة من قبل المرضى الذين لايستطيعون التكيّف مع استخدام الأدوية بطريق الاستنشاق، كما تستخدم من قبل الأطفال والمسنين، ولكن يبقى الاستنشاق هو الطريق الأمثل الأكثر فعالية والأقل آثاراً جانبية.

1-1-1-2- التيوفيللين: (المرجع الدوائي السوري 2011)

يستخدم التيوفيللين كموسع قصبي في الربو والداء الرئوي الانسدادي المزمن المستقر، لكنها غالباً ما يكون غير فعّال في اشتدادات الداء الرئوي الانسدادي المزمن، وقد يملك تأثيراً مساعداً عند مشاركته مع جرعات صغيرة من شادات B2 إلا أن هذه المشاركة قد تزيد من خطر الأثار الجانبية بما فيها انخفاض بوتاسيوم الدم.

يستقلب التيوفيللين في الكبد، وتحدث اختلافات هامة في تركيز التيوفيللين المصلي (العمر النصفي) خاصة لدى المدخنين ومرضى القصور الكبدي أو الفشل القلبي أو في حالة

الاستخدام المتزامن مع بعض الأدوية، حيث يزداد تركيز التيوفيللين المصلي في حالات الفشل القلبي وتشمع الكبد والإنتانات الفيروسية ولدى المسنين ومع استخدام بعض الأدوية التي تثبط من استقلابه (مثل السميتيدين والسيبروفلوكساسين والاريثرومايسين ومانعات الحمل الفموية)، بينما ينقص لدى المدخنين وفي حال وجود إدمان مزمن على الكحول ولدى استخدام بعض الأدوية التي تنشط من استقلابه (مثل الفينيتوئين والكاربامازبين والريفامبيسين والباربيتورات).

تعد هذه الاختلافات في العمر النصفي هامّة لأن التيوفيلين يملك هامشاً ضيقاً بين الجرعة العلاجية والجرعة السميّة، لذلك يكون الحذر مطلوباً عند إعطاء أو سحب أي دواء يتداخل مع التيوفيللن.

تتطلب معظم الحالات عادة وجود تركيز بلازمي من التيوفيللين يتراوح بين 10–20 ملغ/لتر من أجل تحقيق توسع كاف للقصبات على الرغم من أن تركيز 10 ملغ/لتر من التيوفيللين قد يكون فعّالاً، وقد تحدث تأثيرات جانبية لدى الوصول إلى تراكيز تتراوح بين 10–20ملغ/لتر ويزداد تواتر هذه الحوادث وشدتها في التراكيز فوق 20 ملغ/لتر.

تكون مستحضرات التيوفيللين ذات التحرر المعتدل قادرة على تأمين تراكيز بلازمية كافية لمدة تصل حتى 12 ساعة، وتفيد عند إعطائها بجرعة ليلية مفردة لضبط الربو الليلي والأزيز الصباحي المبكر، بالمقابل فقد تراجع استعمال مستحضرات التيوفيللين ذات التحرر السريع بسبب ارتفاع حوادث الآثار الجانبية المترافقة مع الامتصاص السريع للدواء.

يعطى التيوفيللين بالطريق الحقني بشكل أمينوفيللين وهو مزيج من التيوفيللين ومع إيتيلين دي أمين، ويتميز بأنه أكثر انحلالاً ب 20 مرة من التيوفيللين بمفرده، لكن نادراً ما توجد حاجة لإعطاء الأمينوفيللين في الهجمات الشديدة للربو، ويعطى بالحقن الوريدي البطيء جداً (خلال 20 دقيقة على الأقل)، ولايستخدم حقناً عضلياً لأنه شديد التخريش.

من المفيد مراقبة التراكيز البلاسمية للتيوفيللين، ويكون هذا الإجراء أساسياً عند إعطاء الأمينوفيللين للمريض المعالج بمستحضرات التيوفيللين الفموية لأنّ اثاراً جانبية خطيرة

مثل الاختلاجات واضطرابات النظم تسبق الأعراض السميّة الأخرى.

1-1-1-3- مضادات الالتهاب: الستيروئيدات القشريّة corticosteroids (المرجع الدوائي السوري2011)

تكون الستيروئيدات القشريّة فعّالة في علاج الربو، لأنها تقلل من التهاب السبل الهوائية وبالتالي تنقص من الوذمة والإفراز المخاطي، وعادة ما تستخدم الستيروئيدات القشريّة الإستنشاقيّة بشكل منتظم في المعالجة الوقائية للربو عندما يستخدم المرضى أحد شادات B2 أكثر من مرّتين في الأسبوع أو عندما تؤدي أعراض الربو إلى حدوث اضطراب في النوم لأكثر من مرّة واحدة في الأسبوع، أو إذا عانى المريض من اشتدادات في السنتين السابقتين تطلبت استعمال الستيروئيدات القشرية الجهازية أو الموسعات القصبية بالإرذاذ.

ينقص الاستعمال المنتظم للستيروئيدات القشريّة الاستنشاقيّة من خطر حدوث اشتدادات الربو، لكن يجب أن تستعمل بشكل منتظم للحصول على الفائدة العلاجية القصوى وعادة ما يحدث تحسّن في الأعراض خلال 3-7 أيام من بدء المعالجة.

تبدي ديبروبيونات البيكلوميتازون beclmetason dipropionate والبوديزوناید budesonide، وبروبيونات الفلوتيكازين fluticasone propionate، وفوروات الوميتازون mometasone furoate فعّالية متكافئة.

يمكن غالباً تحويل المرضى المعالجين بالستيروئيدات القشريّة الفمويّة لفترة طويلة إلى المعالجة بالستيروئيدات القشريّة الاستنشاقيّة على أن يتم التحول ببطء وعندما تكون حالة الربو مضبوطة بشكل جيد، وأن يتم إنقاص جرعة الستيروئيدات القشريّة الفمويّة بصورة تدريجية.

يمكن استخدام جرعات عالية من الستيروئيدات القشريّة الاستنشاقيّة في الحالات التي لا تستجيب بشكل عام للمعالجة بالجرعات المعيارية المعطاة مع شادات B2 مديدة التأثير الأخرى، ويجب متابعة استخدام الجرعات العالية فقط في حال وجود فائدة واضحة تفوق الفائدة من استخدام الجرعات الأخفض، مع عدم تجاوز الجرعات العالية الموصى بها للستيروئيدات الاستنشاقيّة. يمكن لاستعمال الجرعات العالية من الستيروئيدات الاستنشاقيّة

أن تقلل من الحاجة لاستعمال الستيروئيدات القشريّة الفموية.

تكون المعالجة الجهازية بالستيروئيدات القشريّة ضرورية في الإصابات الإنتانية وفي حالات الشدة النفسية وعند تدهور حالة الربو حيث يتراجع وصول الدواء المستنشق إلى السبل الهوائية الصغيرة بسبب انسداد السبل الهوائيّة أو بسبب وجود المخاط وتلزم بالتالي جرعات أعلى من الستيروئيدات القشريّة.

يجب معالجة هجمات الربو الحادة باتباع دورة علاجية قصيرة من الستيروئيدات القشريّة الفمويّة تبدأ باستخدام جرعات عالية (يعطى البريدنيزولون مثلاً بجرعة 40-50 ملغ/يوم لبضعة أيام) حيث تستجيب حالات الربو سريعة التدهور إلى المعالجة بالستيروئيدات القشريّة بشكل سريع، ويمكن إيقاف استخدام هذه الستيروئيدات بصورة مفاجئة في حالات الاشتدادات الخفيفة،أما الحالات الأقل ضبطاً فتستوجب إنقاص الجرعة بصورة تدريجية لخفض إمكانية النكس الخطير للحالة.

قد يكون من الضروري استخدام الستيروئيدات القشريّة الفموية لفترة أطول في حالات الربو المزمن المستمر حيث تكون الاستجابة تجاه الأدوية الأخرى المضادة للربو ضعيفة نسبياً،ويجب في مثل هذه الحالات الاستمرار باستخدام الجرعات العالية من الستيروئيدات القشريّة الاستنشاقيّة لإنقاص المتطلبات من الستيروئيدات القشريّة الفموية إلى الحد الأدنى.

يجب أن تؤخذ الستيروئيدات القشريّة الفموية بجرعة صباحية وحيدة لإنقاص الاضطراب في النظم اليومي لإفراز الكورتيزول، ويجب أن تضبط الجرعات بحيث يتم استخدام أقل جرعة ممكنة تسيطر على الأعراض وتساعد القياسات المنتظمة لقمة الجريان في ضبط الجرعة بشكل مثالي.

1-1-1-4- ضادات مستقبلات الليكوترين: (المرجع الدوائي السوري 2011)

تقوم ضادات مستقبلات الليكوترينين (كالمونتيلوكاست montelukast، والزافيرلوكاست zafirlukast) بحجب تأثيرات السيستينيل ليكوترينين في الطرق الهوائية، وهي فعّالة في حالة الربو سواء استخدمت بمفردها أو بالمشاركة مع الستيروئيدات القشريّة الاستنشاقيّة، لا يبدي المونتيلوكاست فعّالية أعلى من فعّالية الجرعة المعيارية من الستيروئيدات القشرية

الإنشاقية إلا أن استخدام الدوائين معاً يبدي فعّالية إضافية.

تفيد ضادات مستقبلات الليكوترينين في حالات الربو المحرّض بالتمرين وفي حالات الربوالمترافق بالتهاب الأنف إلا أنها أقل فعّالية في حالات الربو الشديدة المعالجة بجرعات عالية من الأدوية الأخرى.

1-1-2- السواغات الدوائيّة Pharmaceutical Excipient:

ووفقاً للمجلس الدولي للسواغات الدوائيّة تعرّف السواغات الدوائيّة بأنها أي مادة أخرى غير المادة الدوائية الفعّالة،أو المادة المساعدة للدواء التي يتم إدخالها في عملية التصنيع، أو المضافة عند تشكيل الجرعة الدوائيّة النهائيّة، وحسب دستور الأدوية الأمريكي – الوصفات الطبية (USP-NF) تعرّف السواغات الدوائية بالمواد الأخرى غير المادة الدوائيّة الفعّالة التي يتضمنها الشكل الصيدلانيّ والخاضعة للتقييمات الأمان (DeMerlis et al. 2017).

تلعب السواغات الدوائيّة دوراً في:

1- حماية ودعم وتعزيز استقرار التركيبات الدوائيّة، أغلب الأحيان لوحظ عند تواجد المواد الدوائيّة الفعّالة بشكلها النقي عدم محافظتها على استقرارها لفترة طويلة مما يؤدي إلى تخرّبها، أو التصاقها بجدار العبوات مما يجعلها غير صالحة بالتالي تحقق السواغات الدوائيّة استقرار المنتج الدوائيّ والمحافظة على استقرار المواد الدوائيّة الفعّالة Active Pharmaceutical Ingredent (API) لفترة من الزمن وبالتالي تحسين العمر الافتراضي للتركيب الدوائيّ.

2- حامل للمواد الدوائيّة الفعّالة وتساعد على تأمين جرعة دقيقة.

3- تحسين تقبّل المريض.

4- المساعدة في تحسين التوافر للمواد الدوائيّة الفعّالة، ففي العديد من الحالات لا تمتص المادة الدوائيّة الفعّالة في جسم الإنسان (مثل الإسبرين) بهذه الحالات تحل المادة الدوائيّة أو تمزج مع السواغات التي تلعب دور محلّات أو مساعدة محلّات (Co-solvent) للمساعدة على امتصاصها.

5- تعزيز أمان وفعّالية التركيب الدوائيّ خلال التخزين والاستخدام. (Chaudhari and Patil 2012)

سابقاً تراجع الاهتمام بالسواغات الدوائيّة كونها اعتبرت مواد خاملة ليس لديها أي حركيّة دوائيّة، إلا أن هذه الفرضية تلاشت وبالعكس فلقد لاقت السواغات الدوائيّة مؤخراً اهتماماً واسعاً بسبب مخاوف متعلقة بالسلامة فخضعت السواغات لنقلة نوعيّة من كونها "مواد خاملة" إلى "مكونات فعّالة وظيفياً" في التركيب الدوائيّ (DeMerlis et al. 2017).

من الضروري اختيار السواغ الذي يحقق الخصائص المثاليّة المطلوبة الذي يتركّز على الخصائص المرغوبة للسواغات مثل الوظيفة والتجانس المادي والتقبّل والتكلفة والمصادر والتوافر، كما يجب الأخذ بعين الاعتبار الخصائص الفيزيائية الكيميائية والاستقرار ومسألة التقبّل والتوزع الدوائيّ وخصائص النفوذية وآلية الامتصاص وطرق إعطاء الدواء (Chaudhari and Patil 2012).

الصفات الواجب توافرها في السواغات: الاستقرار الكيميائي – آمنة "غير سامة"– خاملة للجسم البشري – مقبولة فيما يتعلق بخصائصها – إقتصاديّة – الكفاءة عند الاستخدام – متوافقة مع بعضها ومع المواد الدوائيّة (Chaudhari and Patil 2012).

تستخلص السواغات مثل المواد الدوائيّة الفعّالة من مصادر طبيعية أو صنعيّة، إما كيميائيّاً أو بوسائل مختلفة، وهي تتراوح بين بسيطة (عادة ما تكون جزيئات عضويّة أو غير عضويّة) إلى مواد معقّدة للغاية يصعب علينا تميزها (Bhattacharyya et al 2006).

تشمل أهم زمر السواغات الدوائيّة الصيدلانيّة: المواد المالئة، المواد المنكّهة والمحليّة، الأصبغة والمواد الملونة، المواد الحافظة والمضادة للجراثيم، المواد المبلّلة والفاعلة للسطح،المواد المعلّقة والمعدّلة للزوجة، المواد المحلّة، معدلات الpH والوقاء، المواد المضادة للأكسدة والمستخلّبة (Anderson et al. 2006; Chaudhari and Patil 2012; Fabiano et al. 2011).

1-1-2-1- المواد المالئة bulk fillers. (Pawer and Kumar 2002)

وهي السواغات الأكثر استخداماً، حيث تحتاج المادة الفعالة إلى حامل لضمان توزعها بشكل متجانس ضمن المنتج وتأمين جرعة دقيقة، كما أنها ضرورية في عملية التصنيع كونها تساهم في تجانس وثبات المنتج، وفي خصائص تدفقه وقابليته للانضغاط. تضم أهم المواد المالئة المستخدمة في المستحضرات الصيدلانية السائلة الماء، وهو المحل الأكثر استخداماًفي المستحضرات السائلة، والكحول (الإيتانول) والغليسرول (الغليسرين).

1-1-2-2- المواد المنكّهة والمحليّة. (Raju and Srinivas 2010)

يمكن أن تكون المحليّات والمنكّهات سائلة أو صلبة،يتم اختيارها تبعاً للاستقرار الكيميائي والحسيّ، تتحلل هذه المواد بالضوء والحرارة والأوكسجين والماء الخ. بعضها غير مستقر في السوائل أو يشكل معقّدات غير قابلة للذوبان.

ينبغي الأخذ بعين الاعتبار عند اختيار المحليّات العديد من العوامل:

التقبّل – السميّة والمساهمة في الضغط الحلولي – الاستقرار الفيزيائي والكيميائي – الطعم المناسب – القدرة على التصنيع. قد تكون المحليات إما طبيعية أو اصطناعية.

المحليّات الطبيعية: السكروز الذي ينحل بالماء – عديم اللون – مستقر(pH=4-8) – يزيد من اللزوجة.

المحليّات الاصطناعية: تشمل السكارين وأملاحه والأسبارتام وأسيسولفام ك – أكثر المحليّات كثافة بالمقارنة مع السكروز لذلك تستخدم بمستويات أقل بكثير 0.2% – تعطي طعم مرّ أو معدني بعد تذوقه لذلك يستخدم بالمشاركة مع محليات اصطناعية أخرى.

1-1-2-3- الأصبغة والمواد الملوّنة.(Pawer and Kumar 2002)

تستخدم الأصبغة والمواد الملونة في المستحضرات السائلة والقابلة للمضغ لمطابقة النكهة والحصول على لون مميز لتمييز المنتج، وتنتمي معظم الملونات والأصبغة المستخدمة في الصناعات الصيدلانيّة إلى واحدة من المجموعات التالية: الأصبغة الآزوتية azo dyes، أصبغة الكينولين quinolone dyes، أصبغة ثلاثي فينيل الميتان triphenylmethane dyes، أصبغة الزنثين xanthine dyes.

1-1-2-4- المواد الحافظة والمضادة للجراثيم. (Anderson et al. 2006).

يشكل التلوث الجرثومي الحاصل في الأدوية السائلة الفمويّة خطر رئيسي على الصحة، لذلك فإن استخدام المواد الحافظة يلعب دور هام في استقرار مكونات المستحضرات السائلة من خلال كبح النمو الجرثومي خلال مدة الصلاحية أو فترة تصنيع المنتج.

على الرغم من الحاجة الماسة لتطوير منتج خالي من المواد الحافظة للحد من تزايد تراكيز هذه المواد، فإن معظم المكونات تتطلب بعض أنواع من المواد الحافظة للتأكد من توقف النمو الجرثومي.

أغلب المواد الحافظة هي قاتلة للجراثيم أكثر من كونها موقفة لنمو الجراثيم وتشمل أنواع حمضيّة وغير حمضيّة، في مقدمة الحموض المستخدمة هي فينيل كلوركريزول والكيل استرات وحمض البنزويك وحمض السوربيك وحمض اليوريك، لذلك يجب أن نقيّم بحذر كل من PH وpKa المادة الحافظة قبل اختيارها، إضافة أن اختيار المواد الحافظة في المستحضرات الدوائيّة تعتمد في المقام الأول على توافقها مع مكونات الأخرى للسواغ. كما تتواجد مواد حافظة طبيعية مثل كلوربوتانول وبنزيل الكحول.

هناك عدد محدود من المواد الحافظة المتوفرة والموافق عليها للاستخدام المتعدد في المنتجات الفموية وتكون هذه الخيارات أكثر محدوديّة لطرق الإعطاء الأخرى، يسبب بنزيل الكحول سمية لحديثي الولادة، يستخدم بنزوات الصوديوم في التحضيرات الحقنية والمحاليل الفموية. تعتبر الأشكال الدوائيّة الجاهزة للحقن والممزوجة ببنزوات الصوديوم والكافئين غير مناسبة للاستخدام عند حديثي الولادة (Raju and Srinivas 2010).

1-1-2-5- المواد المبللة والفاعلة للسطح (Anderson et al. 2006)

تضاف المواد لمبللة لضمان التوزع المتجانس للجزيئات الصلبة في السواغ السائل وتأمين سهولة لاختراق السواغ السائل لمسامات الجزيء خلال فترة قصيرة،من أمثلتها الكحول والغليسرين والبروبيلين غليكول.

1-1-2-6- المواد المعلّقة والمعدّلة للزوجة. (Anderso et al. 2006)

تضاف هذه المواد لإعطاء اللزوجة وتأخير حدوث تثفل الجزيئات وبالتالي خفض معدل

الترسيب بما يتناسب مع إعطاء الدواء وتناوله وثباته،و تشمل المعلّقات مشتقات السيللوز مثل ميتيل سيللوز وهيدروكسي ميتيل السللوز والصمغ الطبيعي والصمغ الاصطناعي.

1-1-2-7- المواد المحلّة solubilizers.

تستخدم المحلاّت في المحاليل المائيّة لتعديل قطبية الماء والسماح بزيادة انحلال الدواء غير القطبي ولا يقتصر دور المحلّ في تعديل القطبية، إنما يقوم أيضاً بتعديل الكثافة والتوتر السطحي واللزوجة ونقطة الغليان والحرارة المحددة للمحلول(Anderson et al. 2006).

تستخدم المحلاّت بشكل شائع في التحضيرات الدوائيّة لتحسين انحلالية الدواء. يعتبر بروبيلين غليكول (DG) محلّ عام مع خصائص مضادة للجراثيم حيث يستخدم في مجموعة واسعة من التحضيرات الدوائيّة إلا أن الجرعات العالية منه ترتبط مع التأثيرات المعاكسة على القلب والأوعية الدموية والكبد والجهاز التنفسي وآثار سامة على الجهاز العصبي المركزي لحديثي الولادة وتم العثور عليه في الديكساميتازون المستخدم في معالجة مرضى داء الرئوي المزمن(Fabiano et al. 2011).

1-1-2-8- معدّلات الpH والوقاء.

تعد درجة pH المستحضرات الفمويّة السائلة نقطة رئيسية في العديد من الجوانب، نواجه العديد من التغيرات أثناء التخزين عند عدم ضبط درجة الpH متضمنة فقدان الماء والأكسجين وثاني أوكسيد الكربون داخل الزجاجة، لذلك فإن معظم المكونات تستخدم جملة وقائيّة للوقاية من التغيرات المحتملة في pH المحاليل.

يتم صنع الوقاء عادة من حمض ضعيف مع أحد أملاحه مثل حمض الليمون مع ليمونات الصوديوم، يجب أن نعتمد عند اختيار الوقاء المناسب على:

1. ما إذا كان الشكل الحمضيّ مستخدم أساساً في المستحضرات السائلة الفمويّة.
2. استقرار الأدوية والسواغ في الوقاء.
3. التوافق بين الوقاء والعبوات.

استخدام المزيج من الوقاءات يمكننا من الحصول على مجال واسع من ال pH بالمقارنة

مع استخدام وقاء بمفرده، على الرغم أن ليس كل الوقاءات صالحة للاستخدام في المستحضرات السائلة الفمويّة على سبيل المثال وقاء حمض البوريك يستخدم عند إعطاء الدواء موضعياً أو وريدياً، ولكن لا يستخدم بالمستحضرات السائلة بسبب سميّته. حتى مع غياب المجموعات الشارديّة للسواغات والمواد الدوائية الفعالة فإن pH المحلول يلعب دور في استقرار المكونات إما خلال عمر المنتج على الرف (العمر التخزيني)، أو خلال الفترة المتعلقة بإعطاء الدواء، كما يمكن للوقاء أن يؤثر سلباً على التفاعل بين المادة الدوائية والسواغ، فيمكن للأملاح الواقية أن تزيد أو تنقص من استقرار المكونات العضويّة في الماء (Anderson et al. 2006).

تعتبر وقاءات ومعدلات الpH سواغات ذات خصائص حمضيّة أو أساسيّة حيث تضاف إلى التحضيرات لتأسيس الpH المطلوب حول المادة الدوائيّة الفعّالة لتحافظ على استقرار الجزيئات والتأثير على الانحلالية وشكل التشرد، يستخدم بشكل طبيعي بمعدل يتراوح بين 0.5-5%، السواغات الأكثر استخداماً لزيادة الحموضة هي حمض الليمون وحمض الأسكوربيك وحمض الطرطريك،أما المستخدمة لزيادة القلوية سيترات الصوديوم وأكسيد المغنزيوم وكربونات الكالسيوم وبيكربونات الصوديوم (DeMerlis et al. 2017).

كما أن أغلب المواد الدوائية هي حموض أو أسس ضعيفة أو مذبذبة، تعتمد انحلالية هذه الأدوية على ال pH الوسط حيث تظهر الحموض الضعيفة انحلالية منخفضة في الوسط الحمضي وانحلالية عالية في الوسط القلوي أو المعتدل، لذلك تعديل pH التركيب الدوائي هي واحدة من أهم الطرق الفعّالة لتعزيز انحلاليتها الذي يتحقق بإضافة سواغات حمضية أو قلوية كمعدلات ل pH إلى التركيب الدوائي،حيث أن درجة التحسن في الانحلالية المعتمدة على ال pH تتأثر بالعديد من العوامل مثل الخصائص الفيزيائية الكيميائية للمواد الدوائية والسواغات ومعدّلات ال pH والأشكال الدوائيّة وعملية التصنيع(Taniguchi et al. 2014).

عند استخدام الحموض العضوية كمعدلات ل pH فإن مدى ومدة تأثير هذه المعدلات تتأثر بقوة بالانحلاليّة المائيّة وقوة الحمض والقدرة الدارئة للحموض المشتركة وانحلاليّة

الأملاح المشكّلة للدواء وكمية الحموض الداخلة في التركيب الدوائيّ المؤثرة على تحفيز التحرر الدوائي(Ploen et al. 2009).

ووفقاً للدراسات السابقة غالباً يستخدم كل من حمض الليمون وحمض السكسينك وحمض الفورميك وحمض الطرطريك، وبشكل خاص يستخدم حمض الليمون في العديد من التركيبات الدوائيّة الذي يعتبر أكثر الحموض المتقبّلة أماناً عند الإعطاء الفموي، إضافة إلى انحلاليّته المائيّة العالية(Taniguchi et al. 2014)

بعض الحموض الضعيفة المستخدمة في السواغات الدوائيّة: (Rowe et al. 2009)

1- حمض الليمون أحادي الماءات Citric Acid Monohydrate:

عامل محمّض ومضاد أكسدة وعامل مخلّب وعامل وقائي ومادة منكّهة وحافظة.

يستعمل حمض الليمون وكذلك حمض الليمون أحادي الهيدرات بشكل واسع في الصيغة الدوائيّة لتنظيم pH المحاليل، كما يستعمل حمض الليمون أحادي الهيدرات في صناعة الحثيرات الفوّارة بينما يستعمل حمض الليمون اللامائي في صناعة الحبوب الفوّارة، يستعمل حمض الليمون في الطعام كمادة منكّهة من أجل حموضته ومذاقه الحامض، كما يستعمل كعامل مضاد للأكسدة، أما علاجياً فالوصفة الحاوية على حمض الليمون تستعمل للتخلص من الحصاة الكلوية.

يتواجد حمض الليمون بشكل طبيعي في الجسم البشري وبشكل رئيسي في العظام، تمتص الجرعة الفموية من حمض الليمون وهو مادة غير سامة عند استعماله كسواغ. يتنافر حمض الليمون مع طرطرات البوتاسيوم وكربونات وبيكربونات العناصر القلوية والسولفيدات. قد يتبلور السكروز في الشرابات بوجود حمض الليمون عند التخزين.

2- حمض الماليك Malic Acid:

يعتبر حمض الماليك حمض ضعيف في الأشكال الصيدلانية، كما يستخدم كمضاد أكسدة وعامل منكّه مفرز للعاب، كما له بعض الاستخدامات العلاجية حيث يستعمل كثيراً في الأشكال الصيدلانيّة لتحقيق درجة حموضة معينة، كما أنه يمتلك نكهة التفاح لذلك يستخدم في الأشكال الصيدلانيّة كمنكه لتقنيع الطعم المرّ وإضفاء الطعم الحامض، يمكن أن يحلّ

مكان حمض الليمون في المساحيق الفوّارة والغسولات الفموية، يملك خواص مضادة للأكسدة ومخلّبة.

3- حمض الفوماريك Fumaric Acid:

عامل رافع للحموضة ومكسب لها Acidulant ومضاد أكسدة وعامل منكّه ومادة علاجية (علاج داء الصدفيّة). يستخدم حمض الفوماريك بالدرجة الأولى في المستحضرات الصيدلانيّة السائلة كمادة تكسب المستحضر طعماً حامضياً وكعامل منكّه، يعتبر من الحموض العضوية المستخدمة في المضغوطات الفوّارة، كما يستعمل كعامل استخلابي وذلك بالمشاركة مع مضادات الأكسدة الأخرى.

4- حمض الأسكوربيك Ascorbic Acid:

يستعمل حمض الأسكوربيك كمضاد أكسدة في الأشكال الصيدلانيّة المائيّة بتراكيز 0.01-0.1%، كما يستخدم لضبط pH محاليل الحقن وضبط pH المحاليل الفمويّة. غير مستقر في المحاليل خاصة المحاليل القلوية فهو يتأكسد بسرعة عند تعرضه للهواء. تنتج محاليل الأسكوربيك استقرار أعظمي عند pH=5.4.

5- حمض البنزوئيك Benzoic Acid:

عامل حافظ مضاد للكائنات الحيّة الدقيقة وعامل علاجي.

يستخدم بشكل واسع في المستحضرات التجميليّة والأغذية والأشكال الصيدلانيّة كمادة حافظة تظهر فعاليتها العظمى عند درجة pH=2.5-4.5 بشكلها الحمضي غير المتشرّد، استخدم أيضاً منذ أمد بعيد كمضاد فطري في المستحضرات ذات التطبيق الموضعي.

6- حمض الخل Acetic Acid:

مادة محمّضة.

تستخدم محاليل حمض الخل الممددة والمركّزة بشكل واسع كمواد حمضيّة في المستحضرات الدوائيّة المتنوعة والمستحضرات الغذائيّة، كما يستخدم حمض الخل في المنتجات الغذائيّة كنظام وقائي عندما يتشارك مع أملاح الخلات مثل خلات الصوديوم. يمتلك حمض الخل أيضاً بعض الخواص المضادة للفطريات والمضادة للأحياء الدقيقة.

7- حمض السوربيك Sorbic Acid:

مادة حافظة مضادة للأحياء الدقيقة.

يتمتع حمض السوربيك بخواص مضادة الجراثيم والفطور ويستخدم كمادة حافظة في المستحضرات الصيدلانيّة والغذائيّة والمستحضرات المعوية ومستحضرات التجميل حيث يستخدم عادة بتراكيز تتراوح بين (0.2-0.05%) في الأشكال الصيدلانيّة الفمويّة الموضعية وخاصة عندما تحتوي على عوامل فعّالة سطحياً عديمة الشحنة التي يمكن إضافتها إلى البروتينات والأنزيمات والجيلاتين والصموغ النباتية. أظهر حمض السوربيك ثباتاً وفعالية تجاه الجراثيم بالمشاركة مع العديد من المواد الحافظة الأخرى.

8- حمض الطرطر Tartaric Acid:

عامل محمّض وعامل منكّه وعامل عزل.

يستخدم حمض الطرطر في المشروبات والحلويات ومنتجات الطعام، وفي المستحضرات الدوائية كمحمّض، يمكن أن يستخدم كعامل عزل ومضاد تأكسد تآزري، كما يشترك مع الكربونات كمكّون حمضي في الحثيرات والمساحيق والأقراص الفوّارة.

يستخدم حمض الطرطر لتشكيل المركبات الجزيئيّة مع المواد الفعّالة API لتطوير الخواص الفيزيوكيميائيّة كمعدل الانحلال والانحلاليّة.

1-1-2-9- المواد المضادة للأكسدة والمستخلبة. (Anderson et al. 2006)

يتم تجنب تفاعلات الأكسدة من خلال عدة آليات كضبط الـــpH، واستخدام مضادات الأكسدة والمواد الخالبة، واستبعاد الضوء والأكسجين. لا يحتاج التأكسد التلقائي للأكسجين في البداية إلا أنه يحتاجه لاستمرار التفاعل.

1-1-3- انتشار وأنماط استخدام الأدويّة وأدويّة الربو.

أظهرت إحدى الدراسات المقطعية جمعت معلوماتها بين عامي 2002 و 2005 لعينة ممثّلة للمجتمع حوالي 3,5 مليون طفل يتراوح أعمارهم بين 5-19 سنة لتقدير مدى انتشار الأدوية المستخدمة بشكل مزمن عند الأطفال في أمريكا، حيث شملت الأدوية

المدروسة على الأدوية المضادة لارتفاع الضغط وأدوية المضادة لارتفاع الشحوم والمضادة للسكري نوع 2 والأدوية المضادة للاكتئاب والأدوية المستخدمة لعلاج اضطراب قلة الانتباه – فرط الحركة واضطراب قلة الانتباه وأدوية الربو فوجدت الدراسة أن انتشار الأدوية ذات الاستخدام المزمن تراوحت بين أعلى قيمة لأدوية الربو 5,29% وأخفض قيمة لمضادات الشحوم 0,77%(Cox et al. 2008).

تعتبر أدويّة الجهاز التنفسي أكثر الأدوية الموصوفة تواتراً عند الأطفال خاصة أدوية الربو الأكثر تواتراً في مرحلة الطفولة المبكرة، حيث قيّمت إحدى الدراسات انتشار الربو عند الأطفال في ثلاث دول أوروبية فتراوح معدل انتشار أدوية الربو المستخدمة بين 4% إلى 26% تبعاً للبلد والفئة العمريّة وفترة الدراسة وأظهرت هذه الدراسة أن من بين أدوية الربو تعتبر مقلدات B_2 والستيروئيدات القشريّة الأكثر انتشاراً (Sen et al. 2011).

وأكدت الدراسات أن الاستخدام الأعلى لمقلدات B_2 الإنشاقي في أوربا الشمالية والاستخدام الأعلى للستيروئيدات القشرية في جنوب أوربا (Bisgaard and Szefler 2007).

1-2- الفصل الثاني: التآكل السني.

1-2-1- مفهوم التآكل السني.

يعرّف التآكل السني بأنه فقد مزمن غير عكوس للنسيج السني القاسي من خلال عملية كيميائيّة لا تتدخل فيها الجراثيم أو الكربوهيدرات وغير مرتبطة مباشرة بالنخر السني أو أية أسباب ميكانيكية رضيّة(O'Sullivan and Milosevic 2008).

بالرغم أن العملية الكيميائيّة للتآكل السني مشابهة لتطور النخور السنية التي تشير إلى انحلال بلورات هيدروكسي الأباتيت بواسطة الحموض إلا أن الاختلاف بين العمليتين تكمن في المصدر الأساسي للحموض،خلافاً للأفة النخرية التي تظهر في الطبقة تحت السطحية للميناء أولاً (المعاد تمعدنها لاحقاً)، تظهر الأفة التآكليّة في الطبقة السطحية للميناء (تليين) المعرّضة للاهتراء والمقاومة وإعادة التمعدن من خلال العلاجات التقليدية(Ren 2011).

إذاً يصيب التآكل السني الطبقة السطحية للميناء بشكل أوليّ ثم تنتقل إلى العاج، وفي حال عدم التداخل الوقائيّ في الوقت المناسب، أو بتداخل عوامل أخرى تتطور عملية التآكل المينائي وتمر بعدة مراحل،المرحلة البدئية تسبب تليين للسطح المينائي بدرجات تختلف تبعاً لوقت الغمر ونوع الحموض المؤثرة وباستمرار العملية التآكلية تنحل البلورات المينائية مؤدية لفقدان دائم مع خشونة على سطوح الأنسجة المتبقية (Lussi et al. 2011).

1-2-2- الآلية الكيميائيّة لحدوث التآكل السني.

1-2-2-1- مكونات الميناء والعاج:

يحتوي النسيج المينائي على النسبة الأكبر من المعادن (87% بلورات هيدروكسي الأباتيت) ونسبة صغيرة من الماء (11% من حجمها) ومواد عضويّة مثل البروتينات والشحوم (2% من حجمها) (Featherstone and Lussi 2006; Lussi et al. 2011).

تتألف المعادن في الميناء السنية من بلورات هيدروكسي الأباتيت المكربّن الحاوية على بعض الفلورايد $Ca_{10-x}Na_x(P0_4)_{6-y}(Co_3)_2(OH)_{2-u}F_u$ على عكس هيدروكسي الأباتيت

HAP التي تتألف من صيغة المثاليّة $Ca_{10}(Po_4)_6(OH)_2$، تستبدل بعض شوارد الكالسيوم بشوارد معدنية أخرى مثل شوارد الصوديوم والمغنزيوم والبوتاسيوم بإجمالي 1% تقريباً مع وفرة أكثر لشوارد الصوديوم، يمكن أن تستبدل بعض شوارد الهيدروكسيل بشوارد الفلور إلا أن الاستبدال الأكبر هو للكربونات التي تحل محل الفوسفات (Po_4) لكن ليس على أساس المقياس التكافؤي (واحد/ واحد) (Featherstone and Lussi 2006; Shellis et al. 2014).

لذلك فإن هذه الاستبدالات في الشبكة المعدنية للبلورات خاصة الكربونات تشوّه هيكلها،مما يجعل هيدروكسي الأباتيت المكربّن أكثر انحلالاً بالحمض من HAP الذي بدوره أكثر قابلية للانحلال من هيدروكسي الأباتيت المفلور وفلوروالأباتيت (Dawes 2003; Featherstone and Lussi 2006; Lussi et al. 2011).

نسبة هذه التبدلات تختلف من شخص لآخر بل من سن لآخر لذلك فإن انحلاليّة الميناء غير ثابتة (Dawes 2003).

كما انحلاليّة الميناء تختلف في السن نفسه حيث تزداد كثافة وقساوة الأنسجة كلما اتجهنا نحو السطح وتنخفض باتجاه العمق، وبالتالي تزداد الانحلاليّة بسبب تغير الخصائص الفيزيائيّة والمكونات الكيميائيّة للميناء (Lussi et al. 2011).

بالرغم أن لكل من الميناء والعاج نفس المكونات المعدنيّة إلا أن الكربونات أعلى بكثير في العاج حيث تتراوح نسبتها حوالي 5-6% في العاج و3% تقريباً في الميناء مما يجعل المعادن العاجية أكثر انحلالاً بالحمض،كما أن البلورات في العاج أصغر حجماًمن تلك الموجودة في الميناء (Featherstone and Lussi 2006).

توجد البروتينات في الميناء كطبقة رقيقة جداً تغطي البلورات وتشكل نصف مكوناتها العضوية تقريباً أما النصف الآخر من هذه المكونات هي الشحوم، المكون المائيّ في الميناء ملائم لانتشار الحموض والمواد الأخرى عبر السن وتحريره للمعادن (كالسيوم والفوسفات) خلال عملية التآكل (نقلاً Shellis et al. 2014).

في المقابل يتألف العاج من بروتينات مختلفة يشكل الكولاجين نمط I النسبة الأكبر مع

حوالي 10%من بروتينات غيركولاجينية مثل البروتينات الفوسفورية وبروتيوغليكان وبروتينات GIa وحوالي 1% من الشحوم (نقلاً Shellis et al. 2014).

لذلك لتتم عملية التآكل ينبغي للحمض أو المادة المخلبة لكي يتفاعل مع سطح البلورات المعدنية أن ينتشر من خلال اللويحة (إن وجدت) والقشيرة والبروتينات الشحمية المغطية لهذه البلورات.

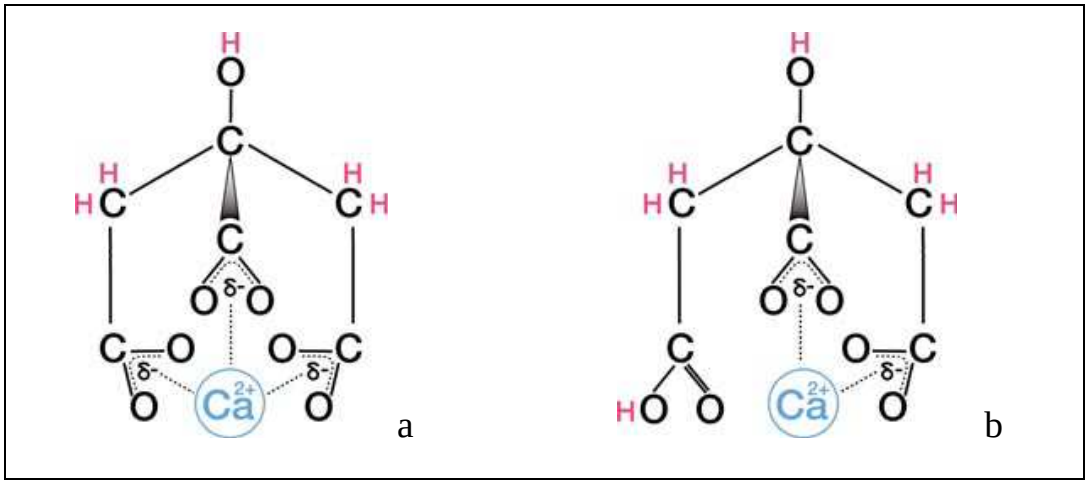
1-2-2-2- الحموض والمواد المخلّبة: (Featherstone and Lussi 2006; Shellis et al. 2014)

يحدث التآكل السني كيميائيّاً من خلال شوارد الهيدروجين المتحررة من الحموض القويّة أو الضعيفة، أومن أنيونات التي بإمكانها أن ترتبط أو تعقّد الكالسيوم (تشكيل معقدات) التي تعرف بالمواد المخلّبة. حيث أن حمض الليمون (الشكل رقم 1) بإمكانه تحرير 3 شوارد هيدروجين H^+ لكل جزيء، ويمكن لهذه الشوارد مهاجمة البلورات المعدنية السنية وحلّها مباشرة من خلال الارتباط مع شوارد الكربونات أو شوارد الفوسفات كما يظهرفي المعادلة:

$$Ca_{10-x}\ Na_x\ (P0_4)_{6-y} \longrightarrow (Co_3)_2\ (OH)_{2-u}\ F_u$$

$$(10-x)\ Ca^{+2} + xNa^+ + (6-y)(Po_4)^{-2} + z(HCO_3)^- + H_2o + uF^-$$

إذاً التأثير المباشر للهجمة الحمضيّة هي بارتباط شوارد الهيدروجين مع كربونات و/أو مع الفوسفات محرّرة كل الشوارد في منطقة سطح البلورات المتأثرة مؤدية إلى تخريش مباشر للسطح.



يمتلك حمض الليمون (citric acid) أكثر التفاعلات تعقيداً،ففي الماء يوجد كمزيج من شوارد الهيدروجين وأنيونات الحمض (سيترات) وجزيئات حمضية غير متشردة التي يحدد كل منها ثابت التشرّد الحمضيّ ودرجة pH المحلول. تهاجم شوارد الهيدروجين سطح البلورات مباشرة كما ذكر سابقاً، وفوق هذا التأثير تعقّد أنيونات السيترات الكالسيوم مزيلة إياه من سطح البلورات. كل أنيون حمضي لديه قوة مختلفة لتعقّد الكالسيوم معتمداً على بنية الجزيء وسهولة جذبه لشوارد الكالسيوم. نتيجة لذلك فإن حمض الليمون (citric acid) له فعل مضاعف وضرر شديد على السطح السني.

تعطى قوة الحمض ب ثابت التشرّد الحمضي (قيم pKa) وهي الطريقة الأكثر فائدة لوصف قوة الحموض، فعندما تتساوى قيم الpH= قيم pKa للحمض الضعيف إذاً فالحمض متواجد 50% أنيون و50% جزيئات حمضية غير متشرّدة التي تزود المحلول بشوارد الهيدروجين فعند حدوث التآكل السني يوفر التفاعل الحمضي مزيد من شوارد الهيدروجين H^+ لاستمرار عملية التآكل. كما ذكرنا سابقاً التآكل السني هو مزيج من المعادن المنحلة بفعل هجمات من شوارد الهيدروجين والمعادن المنحلّة بفعل الأنيونات التي تعقّد الكالسيوم خاصة مع الفعل المخلّب للحمض الليمون وEDTA. بإمكان EDTA أن يخسف المعادن في وسط ذاتpH معتدل بسبب قوة ربطه لشوارد الكالسيوم، وكذلك حمض الليمون (citric acid) لديه 3 قيم ل pKa قيمة لكل شاردة هيدروجين وعند تحرير اثنين أو ثلاث من هذه الشوارد يشكّل الجزيء معقّد مع الكالسيوم بتفاعل كهربائي ثلاثي الأبعاد مع كل مجموعة COO^-، وبالتالي القيام بدور المخلّب الذي يحدث عند قيم pH معتدلة (شكل رقم 1b). هذا يفسرّ تأثير بعض الحموض الضعيفة كحمض الليمون (citric acid) مثلاً في إحداثه للتآكل السني عند pH معتدل أو قلوي قليلاً.

1-2-2-3- العوامل المؤثرة على تفاعل الحمض مع المعدن:

عندما يغمر أي جسم صلب في محلول يحدث تفاعل متبادل فيما تغادر الشوارد سطح الجسم (شوارد الكالسيوم والفوسفات والهيدروكسيل في الميناء) وتنحل في المحلول (الانحلاليّة)، ترتبط بعض الشوارد الموجودة في المحلول من جديد بسطح هذا الجسم (نمو

البلورات الميناائية)، عندما تتساوى معدل الشوارد المتحررة في المحلول بتلك المرتبطة بسطح البلورات نصل لحالة توازن وعدم حدوث أي تغير (Featherstone and Lussi 2006; Shellis et al. 2014).

درجة الإشباع في المحلول المحيط بالمعادن السنية (DS_{HA}) تعرّف بأنها معدل الشوارد الفعّالة المنتجة من بلورات هيدروكسي الأباتيت (HAP) إلى ثابت الانحلالية K_{HA} ل(HAP)، التي تعتمد على تراكيز كل من الهيدروكسيل والكالسيوم والفوسفات وبأدق على فعّاليتها (Dawes 2003; Lussi et al. 2011; WANG and LUSSI 2012; Shellis et al. 2014)، بالاعتماد على DS_{HA} فإذا كانت تساوي (1) فالمحلول المحيط ببلورات (HAP) في حالة إشباع أما إذا كان $DS_{HA}>1$ فإن المحلول المحيط ببلورات (HAP) في حالة فوق إشباع الذي يشير إلى قدرة عالية على الترسب،أما إذا كان $DS_{HA}<1$ فإن المحلول المحيط ببلورات (HAP) في حال تحت إشباع الذي يشير إلى قدرة البلورات على الانحلال (Dawes 2003; WANG and LUSSI 2012; Shellis et al. 2014).

مقياس آخر مفيد الاستخدام لفهم الانحلاليّة المعدنية (خسف التمعدن) وبالعكس الترسيب المعدني (إعادة التمعدن) هو القيمة الحرّجة لpH المعرّفة بأنها درجة ال pH التي يكون فيها المحلول في حالة إشباع تقريباً فيما يتعلق بمعادن محددة كما هو الحال في الميناء السنية، إذا كانت قيمة الpH أخفض من القيمة الحرجة فإن المحلول بحالة تحت إشباع وبالتالي تنحل المعادن وبالعكس ففي حال كانت pH المحلول أعلى من القيمة الحرجة فإن المحلول بحالة فرط إشباع وبالتالي ترسب معدني أكثر (Dawes 2003; Lussi et al. 2011).

عادة ما تكون القيمة الحرّجة المسجلة ل pH هي 5.5، وفي دراسة أخرى وجد أن القيمة الحرجة المعتبرة في مجال 4.5-5.5 (Axelsson 2000). لذلك فالقيمة الحرجة لpH ليست ثابتة حيث تعتمد على فعاليّة المكونات المعدنية في المحلول وخاصة تراكيز الكالسيوم والفوسفات في السوائل الفموية والتي تكون بتماس مع الميناء المؤثرة على درجة الإشباع، كما أن التغيرات الصغيرة لتراكيز شوارد الكالسيوم قد تحدث تأثيراً أكبر من التأثير الحاصل نتيجة تغييرات مماثلة في تراكيز شوارد الفوسفات (Lynch 2004)،

الذي يتوافق مع دراسة مخبرية وجدت أن الكالسيوم لديه قدرة أكبر بعشرين مرة من الفوسفات في تثبيط انحلاليّة الميناء (Tanaka and Kadoma 2000).

انخساف الأملاح المعدنية هي عملية إزالة الجزء المعدني من الميناء من خلال حل بلورات هيدروكسي الأباتيت والسماح بالوصول للقالب العضوي وذلك عندما تنخفض pH اللويحة أقل من القيمة الحرجة 5.5، وبالعكس تحدث عملية إعادة تمعدن لترميم الأفات مخسوفة الأملاح المعدنية معتمدةً على شوارد الكالسيوم والفوسفات وبمساعدة من شوارد الفلور لترميم السطح المتليّن مع المحافظة على البلورات في الطبقة تحت السطحية ويكون السطح المعاد تمعدنه أكثر مقاومة للانحلال الحمضي، تكون هاتان العمليتان بحالة ديناميكية بسبب التبادل المستمر لشوارد الكالسيوم والفوسفات بين اللعاب الحاوي على تراكيز عالية من شوارد الكالسيوم والفوسفات والميناء مخسوفة الأملاح المعدنية (Featherstone 2008).

تتمثل الأضرار المسببة بالحموض بفقدان دائم غير ردود في الطبقات المينائية السطحية والعاج والسطوح مخسوفة الأملاح المعدنية جزئياً حيث قدّرت سماكة الطبقة المتليّنة حوالي 5-2 ميكرون في الميناء (Wiegand et al. 2007).

1-2-3- أسباب التآكل السني.

يفترض أن العوامل الأساسية المسببة للتآكل السني هي الحموض داخليّة أو خارجيّة المنشأ. تشمل المسببات الحمضيّة داخليّة المنشأ كل من الإقياء التلقائي أو القهم العصبي واضطرابات المعدية المعوية أما المسببات الحمضيّة خارجيّة المنشأ تأتي من المرطبات والأطعمة الغذائية الحمضيّة ومشروبات الطاقة والخمور والأدوية الحمضيّة (Lussi and Jaeggi 2008).

هناك العديد من الأدلة أن المرطبات والمواد الغذائيّة تلعب دوراً كبيراً في تطور التآكل السني، ولا تعتبر درجة pH المواد الغذائيّة العامل الوحيد الذي ينبّئ بإمكانية حدوث التآكل بل تتعدل عملية التآكل بعوامل أخرى وهي عوامل كيميائيّة وسلوكيّة وحيويّة (Lussi et al. 2004).

يعتبر تأثيرها حاسماً ويزودنا بتفسير قابليّة بعض الأشخاص للإصابة بالتآكل السني أكثر من غيرهم بالرغم من تعرّضهم لنفس التجارب الحمضيّة في غذائهم (Lussi 2006).

1-2-3-1- العوامل الكيميائيّة:

لا يقتصر احتماليّة التآكل المحدث من المشروبات والمواد الغذائيّة الحمضيّة على درجة الـــpH فقط، إنما يتأثر بقوة بالمكونات المعدنيّة (خاصة الكالسيوم والفوسفات والفلورايد) والحموضة القابلة للمعايرة والقدرة الدارئة ونوع الحمض (قيّم pKa) والتصاق المنتجات بالسطوح السنية وخصائصها المخلّبة للكالسيوم (Lussi and Jaeggi 2006).

تحدد كل من درجة pH ومكونات الكالسيوم والفوسفات والفلورايد للمشروبات والمواد الغذائيّة درجة إشباع المعادن السنية المسببة لقوة دفع لانحلال المعادن السنية (Zero and Lussi 2005; Lussi and Jaeggi 2006) .

بغض النظر عن درجة الإشباع تعتمد قدرة المحلول الحمضي لحلّ الميناء والعاج على قدرته الدارئة المرتبطة بتراكيز الحموض غير المتشرّدة في المشروبات والأطعمة، حيث أن ارتفاع قيمة القوة الدارئة للمشروبات والأطعمة يزيد من الفترة التي يحتاجها اللعاب لتعديل الحموض حيث تبدأ المعادن بالانحلال قبل إيقاف عملية التآكل(Lussi Et Al. 2011).

إن تمديد المشروبات الحاوية على الحموض العضوية ذات القيم العالية للقدرة الدارئة من الصعب أن يخفض من ال pH ولكنه يخفض نسبة الحموضة القابلة للمعايرة، إضافة لتقليله لكل من تراكيز الكالسيوم والفوسفات (في حال وجودها) ذات التأثيرات الوقائيّة (Cairns et al. 2002).

إن محتويات المواد الغذائيّة والمرطبات من الكالسيوم والفوسفات هي عوامل هامة تؤثر على احتماليّة التآكل بسبب تأثيرها على تراكيز البيئة المحيطة بالسطح السني، فإضافة أملاح الكالسيوم (الفوسفات) للمشروبات المسببة للتآكل تعطي نتائج واعدة ولكن يجب الأخذ بعين الاعتبار أن هذه الإضافات لن تمنع انحلاليّة معادن السطح المينائي بشكل كافي، كما أنها يمكن أن تحدث اختلاطات مترتبة على كل من المريض والطبيب (Lussi and Jaeggi 2006).

يعتبر لبن الزبادي مثال آخر عن الأطعمة ذات الpH المنخفض إلا أنه من الصعب أن تحدث تأثيرات تآكلية بسبب محتواها العالي من الكالسيوم والفوسفات التي تؤمن حالة فوق إشباع للمحلول المحيط ببلورات هيدروكسي الأباتيت (Lussi and Jaeggi 2006).

أما الفلور فقد سجل علاقة عكسية بين احتماليّة التآكل والمحتوى الفلوري للمرطبات المختلفة،إلا أن التراكيز الفلورية للمرطبات ليس لها أي تأثير جيد على التآكل في حال تعرضها لهجمات حمضيّة شديدة (Mahoney et al. 2003).

تؤثر مقاييس فيزيائيّة كيميائيّة أخرى على التآكل المحتمل للمشروبات والمواد الغذائيّة مثل الالتصاق بالسطح السني واللزوجة والحرارة (Lussi and Jaeggi 2006). ففي الواقع يزيد كل من الالتصاق الأقوى مع اللزوجة المرتفعة(Aykut-Yetkiner et al. 2013) والحرارة العاليّة للمواد الحمضيّة (Amaechi el al. 1999) من احتمالات حدوث التآكل السني.

ففي دراسة لZhung وجد علاقة بين الحرارة والتآكل الذي يزداد شدته مع درجة الحرارة العاليّة وينخفض بدرجة الحرارة المنخفضة، يعود ذلك إلى أن درجة الحرارة تقوم بتسخين وكسر الروابط بين الجزيئات في الجسم الصلب (Zhang et al. 2014).

1-2-3-2- العوامل الحيويّة:

تشتمل العوامل الحيويّة المؤثرة على احتماليّة المرطبات والأطعمة على إحداث التآكل: اللعاب، القشيّرة السنية المكتسبة،البنية والتركيب السنيّ، تشريح الأنسجة الفمويّة الرخوة المرتبطة بالأسنان والحركة الوظيفية لهذه الأنسجة (Hara et al. 2006).

تؤثر كل من نوع الركيزة السنية وتركيبها على التآكل السني خاصة عندما يتشارك التآكل السني مع السحل، ففي الواقع يجتاح التآكل السني العاج بسرعة أكبر من الميناء والأسنان الدائمة البقريّة أكثر من الأسنان الدائمة البشريّة والأسنان المؤقتة البشريّة أكثر من الدائمة (Amaechi et al. 1999; Featherstone and Lussi2006)، وكما ذكرنا سابقاً هيدروكسي الأباتيت المكربّن أكثر انحلال من هيدروكسي الأباتيت الذي بدوره أكثر انحلالاً من هيدروكسي الأباتيت المفلّور وفلوروالأباتيت (شرح سابقاً).

تعتبر العلاقة بين الأسنان مع الأنسجة الفمويّة الرخوة المحيطة واللسان من العوامل الحيوية المهمة بشكل واضح، حيث يظهر اللسان قدرته على إزالة الميناء والعاج المتليّن بفعل التآكل السني إضافة إلى أثره الساحل، الميناء المتآكلة غير المحمية أكثر تقبّلاً بوضوح للإصابة بالتآكل السني بالمقارنة مع السطوح المحمية ميكانيكياً(Hara et al. 2006).

سنتناول بالتفصيل كل من تأثير اللعاب والقشيّرة السنية المكتسبة كأحد أهم العوامل الحيويّة التي تسبب إما وقاية أو زيادة درجة التآكل السني.

- **اللعاب:**

يعتبر اللعاب من أهم العوامل الحيوية في الوقاية من التآكل السني يعود ذلك إلى قدرته على:

1. التأثير المباشر على العامل التآكليّ نفسه من خلال التمديد والتصفية والتعديل ودرء الحموض.
2. تلعب دور في تشكيل الغشاء الوقائيّ المغطي للسطوح السنية (القشيرة المكتسبة).
3. يقلل من معدل خسف التمعدن ويعزز إعادة التمعدن من خلال تزويده للشوارد الكالسيوم والفوسفات والفلور للميناء والعاج المتآكل (Hara and Zero 2014).

يبدأ التأثير الوقائيّ للعاب تجاه التآكل السني حتى قبل التجربة الحمضيّة بزيادة معدل التدفق اللعابي كاستجابة للمحرّضات خارج فموية مثل رؤية ورائحة المشروبات والأطعمة الغذائيّة (Engelen Et Al. 2003; Christensen And Navazesh 1984).

أظهرت الدراسات أن المواد الغذائيّة الحمضيّة ذات تأثير قويّ على التدفق اللعابي المحرّض بالمقارنة مع التدفق اللعابي غير المحرّض الطبيعي (Lee et al. 1992; Christensen and Navazesh 1984).

يؤمن المعدل العالي من التدفق اللعابي بيئة مناسبة لمنع أو تقليل الهجمة التآكليّة مسببة زيادة في المكونات العضويّة وغير العضويّة في السوائل الفمويّة (Hara and Zero 2014).

يحدث زيادة الإفراز اللعابي أيضاً في حالة الإقياء كاستجابة لمركز الإقياء في الدماغ (Lee and Feldman 1998)، وهو أكثر مشاهدة عند الأشخاص الذين يعانون من فقدان

الشهية والشره العصبي المرضي والإقياء المتعمد والإدمان المزمن للكحول وبالتالي يقلل من التآكل السني المسبب من الحموض ذات منشأ معدي، في المقابل فإن الأشخاص الذين يعانون من مرض القلس المريئي المعدي لا يحدث لديهم زيادة في النتاج اللعابي قبل حدوث قلس للعصارات المعدية لأنها استجابة غير إرادية يشرف عليها الجهاز العصبي اللا إرادي (Saksena et al. 1999).

تلعب العديد من الآليّات المتواجدة في اللعاب دور في حماية الأسنان عند دخول الحمض للحفرة الفمويّة، فالمحرّض داخل الفموي للتدفق اللعابي يرجع بشكل أساسي للمحرّضات الميكانيكة والكيميائية للمشروبات والمنتجات الغذائية المحتمل إحداثها للتآكل (Lussi et al. 2012).

عند تطبيق ثلاث نقط من حمض الستريك 4% على اللسان كل 30 ثانية لمدة 5 دقائق تسبب ارتفاع معدل التدفق اللعابي لمستوى أعلى من معدل التدفق اللعابي غير المحرّض بشكل واضح (Engelen et al. 2003)، كذلك المضغ الذي يحفّز الإفراز اللعابي (Yeh et al. 2000) والسبب يعود إلى تحفّيز مستقبلات عصبية ميكانيكية في الأنسجة اللثوية مما ينتج إفراز انعكاسي للعاب (Scott et al. 1999).استناداً للتحرّيض داخل الفموي تتأثر غدد لعابية مختلفة مما يؤدي لتغير في تدفق اللعاب وتركيبه (Engelen et al. 2003).

يزيد المعدل العالي من التدفق اللعابي ذو المحتوى العالي من البيكربونات من قدرة اللعاب على تعديل ودرء الحموض مثل قدرته على تصفيّة الحموض على السطوح السنية حيث تصنّف التصفيّة الفموية كخصائص فرديّة يمكن أن يؤثر كل من المكّون الغذائي والمناطق الفموية المتأثّرة على نمط التصفيّة الفموية (Bashir et al. 1995)، فالمواقع سيئة الغسل أو التي تغسل بشكل أساسيّ باللعاب المخاطي تظهر تآكل أعلى مقارنة مع المواقع المحمية باللعاب المصلي وكذلك الأسنان القريبة من الغدد اللعابية الرئيسية ذات تأثير لعابي وقائيّ أكبر بالمقارنة مع الأسنان البعيدة عنها (Young and Khan 2002)، إذاً التآكل السني يتأثر بشدة بالعوامل الوقائيّة للعاب التي تختلف باختلاف الموقع في الحفرة الفموية واختلاف تموضع الأسنان على القوس السنية، وهذا يفسر القابليذة المختلفة للسطوح السنية للإصابة

بالتآكل السني، ويفسر القابليّة العاليّة لتآكل السطوح الشفوية للقواطع العلوية والمنخفضة للسطوح اللسانية للأسنان السفلية (Hara et al. 2006).

تعد جملة البيكربونات النظام الأكثر أهميّة في اللعاب لمعاكسة المنتجات الحمضيّة الناتجة عن اللويحة السنية والحموض خارجيّة المنشأ (Edgar et al. 2004).

يسبب كل من الكالسيوم والفوسفات المتواجد في اللعاب إعادة تمعدن الميناء المتآكلة بعد تعديل وتصفيّة العامل التآكليّ من السطح السني (Gedalia et al. 1991)، يتم تعزيز عمليّة إعادة التمعدن بوجود شوارد الفلورايد (Hooper et al. 2007). لقد تم ذكر دور كل من الكالسيوم والفوسفات بالتفصيل سابقاً.

- القشيّرة السنية المكّتسبة: Acquired pellicle (AP)

تساهم الوظيفة الوقائيّة للعاب في تشكيل القشيّرة المكتسبة (AP)، وهو غشاء متشكّل سريرياً نتيجة ادمصاص انتقائيّ للبروتينات اللعابيّة على السطح السني بالإضافة للشحوم والبروتينات السكريّة (Vukosavljevic et al. 2014).

خلال لحظات من تعرض الميناء للعاب تحدث المرحلة الأوليّة من القشيّرة المتشكلة من خلال التصاق انتقائيّ لبروتينات (الستاثرين، الهيستاتين، بروتينات حمضيّة غنيّة بالبرولين) على السطح فتتشكل طبقة بروتينية بسماكة 10–20 نانومتر، تتزايد بسرعة ثخانة القشيّرة خلال المرحلة الثانية من القشيّرة المتشكّلة لتصبح بثخانة 100–1000 نانومتر (Hannig and Balz 1999; Hannig and Joiner 2006).

تعتمد الفعّالية الوقائيّة للقشيّرة المكتسبة ضد التآكل السني على خصائصها الفيزيائيّة متضمنة ثخانة القشيّرة ومدة نضجها (Vukosavljevic et al. 2014).

تتنوع ثخانة القشيّرة المكّتسبة (AP) بشكل واسع في الحفرة الفموية بحيث تكون AP أثخن على السطوح اللسانية للأسنان السفلية يعود ذلك للغسل المستمر لهذه المنطقة من اللعاب المفرز من الغدد اللعابية اللسانية وتحت الفكية (Carlen et al. 1998)، ووجد أن ثخانة القشيرة المكتسبة تنتج تأثيرات وقائيّة قويّة تجاه التّآكل السني (Amaechi et al. 1999)، تتعرض السطوح الحنكية للأسنان العلوية لقوى قص ناتجة عن الفعل الاحتكاكي

للسان كما أن هذه المناطق فقيرة الغسل باللعاب مما ينتج طبقة رقيقة من القشيّرة (Carlen et al. 1998)، بالرغم من ذلك فعند المقارنة بين القشيرة المتشكّلة حنكياً ودهليزياً في القوس السنية العلوية لم يتواجد أيّة فروق واضحة في تأثيراتها الوقائيّة (Vukosavljevic et al. 2014).

كما تم اقتراح أن نضج AP لوحده (القشيّرة القديمة منذ عدة أيام) قادر على منع انخساف تمعدن الميناء، ووجد عند مقارنة بين القشيّرة المتشكّلة خلال 24 ساعة والمتشكّلة خلال 7 أيام عدم وجود فروق واضحة في القدرة الوقائيّة ل AP (Hannig and Balz 1999).

يختلف الدور الوقائي للقشيرة المتشكّلة على العاج حيث تم تسجيل معلومات أن دور القشيّرة العاجية أقل فائدة بالمقارنة مع الميناء (Buzalaf et al. 2012)، الذي يعتقد تفسيره بالانحلاليّة والمساميّة العالية للعاج مقارنة بالميناء المؤدي لخسف تمعدن أسرع الذي يمنع تأثير القشيرة كحاجز وقائي (Hara et al. 2006).

بالإضافة لثخانة القشيّرة ومدة النضج، تؤثر اندماج بروتينات لعابيّة محددة في طبقة القشيّرة على وظيفة AP المتضمنة كل من قدرة الحماية من التآكل السني ودورها في تبلّور فوسفات الكالسيوم (Dickinson and Mann 2005).

يعتبر الميوسين اللعابي من الجزيئات البروتينية السكريّة عالية الوزن، المفرز من الغدد اللعابية اللسانيّة وتحت فكيّة والغدد اللعابية الصغيرة، حيث يشكل الميوسين المكّون الرئيسيّ في القشيرة، ويثبّط عند التصاقه بالسطح المينائي انخساف تمعدن الميناء المسبب بالهجمات الحمضيّة بتراكيز حيوية مخبرياً(Nieuw Amerongen et al. 1987).

البروتينات التي تساهم في الخصائص المضادة للتآكل للقشيرة المكّتسبة AP تشمل البروتينات اللعابيّة (الميوسين – الستاثرين – PRP_S) والبروتينات الغذائيّة (كازيين وألفالبومين) والبروتينات الصنعيّة (CPP-ACP-STN21)(Vukosavljevic et al. 2014).

يعتبر STN21 ببتيد صنعي صمم بحيث يكون لديه سلسلة حموض أمينية مطابقة للنهاية N للستاثرين، وهو ببتيد أظهر فعاليّة للتقليل من الانحلال المعدني المسبب بالتآكل السني ولديه تأثير علاجي (Kosoric et al. 2007).

1-2-3-3- العوامل السلوكية:

يمكن للعوامل السلوكية أن تعدّل درجة التآكل السني خلال وبعد الاختبار التآكليّ والتي تشمل على الاستهلاك غير الاعتيادي والمسيء للمرطبات والأطعمة، أنماط الحياة الصحيّة متضمنة استهلاك الخضراوات والفواكه الحمضيّة وممارسة التمارين المنتظمة، أنماط الحياة غير الصحيّة متضمنة إدمان المزمن للكحول وتواتر استهلاك السجائر والمخدرات غير المشروعة، الإفراط في الإجراءات الصحة الفمويّة مع استخدام المعاجين السنية الساحلة والاستخدام المفرط لمنتجات التبيّض السني(Zero and Lussi 2006).

السلوكيات التي تزيد من فترة التماس بين الركيزة الحمضية والأسنان هي قوة دفع رئيسية تؤدي للتآكل السني عند العديد من الأشخاص، الطرق غير الاعتياديّة للأكل والشرب مثل عادات البلع التي تزيد فترة التماس المباشر للمرطبات والأطعمة الحمضيّة مع الأسنان كلإبقاء على المشروبات في الفم قبل البلع هي عوامل تزيد بشكل واضح من خطر التآكل السني، وتكون مدمرة خاصة عند التعرّض للعامل التآكليّ ليلاً (Zero and Lussi 2006).

للمفارقة فإن السعي للحصول على حياة صحيّة يمكن أن يؤدي إلى مشاكل صحيّة سنية مثل التّآكل السني الذي غالباً ما ينطوي عن الحميّة الغنيّة بالمرطبات والأطعمة الحمضيّة، أبعد من ذلك فإن ممارسة التمارين الرياضيّة بانتظام ينقص من التدفق اللعابي وهذا يتطلب غالباً مرطبات محلّاة منخفضة الpH مثل مشروبات الطاقة الحمضيّة وعصائر الفواكه والمرطبات الحمضيّة الأخرى الغازية وغير الغازية التي قد تسهم أيضاً بالاهتراء السني(Zero and Lussi 2006; Lussi et al. 2009).

من جهة أخرى، يمكن لأنماط الحياة غير الصحيّة أن ترتبط بالتآكل السني،يرجع ذلك لانخفاض pH والمحتويات المعدنيّة للنبيذ وزيادة حدوث القلس المريئي المعدي،فإن مدمني الكحول بشكل خاص في خطر لحدوث التآكل السني نتيجة الاستهلاك المتكرر للكحول أو المخدرات غير المشروعة المرتبطة بالتآكل السني (Zero and Lussi 2006; Lussi et al. 2009).

عوامل أخرى مثل التعليم والتثقيف والمستوى الاجتماعيّ والاقتصاديّ والصحة العامة والعادات تؤثر على عملية التآكل برمتها إما بتطورها أو من خلال مقاومتها (Lussi 2006).

1-2-4- انتشار التآكل السني عند الأطفال:

انخفاض انتشار النخور السنية في المجتمعات الحديثة ترافق مع تزايد انتشار التآكل السني. تغير العادات الغذائيّة هي واحدة من عواقب الحياة الحديثة والتي زادت من حالات التآكل السني.

يعتبر التآكل السني المرض المزمن الأكثر شيوعاً عند الأطفال بعمر (5-17) سنة وفقاً للبيانات التي جمعت من قبل وزارة الصحة والخدمات الإنسانيّة الأمريكيّة.وجد الباحثون السويديون ارتفاع حالات التآكل السني عند مراهقين السويدين بنسبة 75% الأكثر شيوعاً في منطقة الأرحاء (Isaksson et al. 2014).

في دراسة أخرى ل Deery عام 2000 وجد أن نسبة انتشار التآكل السني عند المراهقين بعمر (11-13) سنة في الولايات المتحدة الأمريكيّة والمملكة المتحدة هي 41% و37% على التوالي(Deery et al. 2000).

إلا أنه من الصعب تحديد انتشار التآكل السني بدقة في المقالات المنشورة لعدم وجود معايير مقبولة عالميّاً للتشخيص السريري، إضافة للاختلافات بين البلدان والجنس والعادات اليوميّة المؤثرة على إحداث التآكل بشدة (Ren 2011).

من جهة أخرى فإن انتشار التآكل السني عند الأطفال يتأثر بالعمر حيث تصبح الآفات أكثر وضوحاً مع زيادة تعرّض الأسنان للحموض (Taji and Seow 2010)، ففي دراسة ل Kazoullis عام 2007 لنسبة الانتشار التآكل السني عند الأطفال بعمر (5-15) سنة سجّل نسبة 78% في الإطباق المؤقت ونسبة الآفات التآكليّة الواصلة لعاج السطوح الحنكية للأسنان المؤقتة هي 8% و24% بعمر 2 و5 سنوات على التوالي(Kazoullis et al. 2007).

تتراوح نسبة انتشار التآكل السني في الإطباق المؤقت بين 65% بعمر 4-6 سنوات في المملكة المتحدة إلى 71% بعمر 8-11 سنة في ألمانيا(Ganss and Klimek 2001; Walker et al. 2000).

وفي دراسة ل AL-Majed عام 2002 في المملكة العربية السعودية وجد أن نسبة انتشار التآكل السني عند الأطفال بعمر 5-6 سنوات تتراوح 82% وعند الأطفال بعمر

12–14 سنة تتراوح 95%(Al-Majed et al. 2002). وفي نفس العام قام AL-Malik بدراسة انتشار التآكل السني عند الأطفال بعمر 2–5 سنوات في المملكة العربية السعودية فتراوحت النسبة 31% تقريباً (Al-Malik et al. 2002).

كما قام Gopinath في عام 2016 بدراسة نسبة انتشار التآكل السني عند الأطفال بعمر 5 سنوات في مرحلة ماقبل المدرسة في الإمارات العربيّة المتحدة فوجد أن 58,80% من الأطفال لديهم تآكل سني مع ارتباط التآكل بالنخور السنية واستهلاك المشروبات الحمضيّة (Gopinath 2016)، في المقابل تشير الدراسات السابقة على الأطفال بعمر 3–6سنوات نسبة انتشار للتآكل السني 15.1% في شنغهاي (الصين) (Luo et al. 2005) و47% في ايرلاندا للأطفال بعمر 5 سنوات(Harding et al. 2003).

1-3- الفصل الثالث: الأدوية والتآكل السني.

أغلب الأطفال لديهم تجربة لتناول الدواء في وقت ما في مرحلة الطفولة المبكّرة.

تمثل مسألة الطعم التحدّي الأعظم لتناول الأدوية عند الأطفال فالدواء بطبيعته ذو طعم مرّ،فقد أكد أكثر من 90% من الأطفال أن الطعم واستساغة الأدوية هي أكبر العوائق لامتثال المريض(Glendinning 1994).

معظم آليّة عمل هذه الأدوية تتداخل مع العملية الفيزيولوجية للخلايا لذلك يمكن لهذه الأدوية أن تكون سامّة عند تناول كميات كبيرة منها (Mennella et al. 2013)، لذلك يعتقد أن الطعم المر يستخدم كرادع لابتلاع كميات كبيرة من الأدوية (Glendinning 1994).

العديد من الأشكال الدوائية الفمويّة الصلبة (الحبوب والكبسولات) مناسبة لإخفاء الطعم المرّ، إلا أنها غير عمليّة لكثير من الأطفال لكونهم أصغر من قدرتهم على بلع الحبوب الصلبة، الأمر الذي يختلف عند الأطفال الأكبر سناً (المراهقين والبالغين) (Mennella et al. 2013).

تعتبر المحاليل والشرابات الخيار العلاجي الأكثر شيوعاً لإعطاء الدواء عند الأطفال. تتراوح تراكيز الشرابات بين 1 ملغ/مل إلى 500 ملغ/مل (أخفض من البالغين) ومقدار الجرعة المعطاة تتراوح بين 0,1 إلى 10 مل وبشكل مثالي 5 مل.

تتألف الأشكال الدوائيّة السائلة غالباً من مكونات معقّدة إلى جانب المواد الفعّالة (المادة الدوائية)، هذه المكونات تضم المواد المنكّهة والمواد المحلّية والمواد الحافظة والعوامل الملّونة(Mennella et al. 2013).

يتم إخفاء الطعم المرّ للأدوية الفمويّة بإضافة مركّبات محسّنة للطعم مثل السكروز والفركتوز والمحاليل ذات الكثافة العاليّة والنكّهات المنتشرة بين الأطفال، ومع كل هذه التعديلات المجراة بإضافة السكاكر والحموض لم يتم التخلص من الطعم المرّلهذه الأدوية (Ishizaka et al. 2008).

تلعب المكونات الحمضيّة والمحليّة دور خاص في التركيبات الدوائية بالرغم من تزايد المخاوف تجاه القدرة المحتملة للأدوية الفموية السائلة على إحداث التآكل السني والنخور

السنية.

يختلف الجهاز الحسيّ الكيميائيّ عند الأطفال عن البالغين، يتجلى ذلك بتفضيل الأطفال العالي للطعم المالح والحامض والحلو، حيث أظهرت إحدى الدراسات زيادة قبول الأطفال للأدوية مع المستويات المتزايدة لحمض الليّمون (Liem and Mennella 2003).

يفضّل الأطفال الطعم الحامض أكثر لذلك فإن انخفاض pH الدواء يؤدي إلى إخفاء الطعم المرّ غير المستحب ويحسّن من تقبّل الأطفال، إذاً أهم الأسباب لتكرار استخدام الحموض في الأدوية هي تحسين الطعم (Liem and Mennella 2003; Maguire et al. 2007).

دوائياً،يعتبر تأسيس قيم pH مناسبة للأدوية ضروري لتحرر المادة الدوائية الفعّالة وبالعكس تؤثر سلباً على فعاليتها العلاجية، إضافة إلى ارتباط قيم ال pH مع عوامل تضمن الاستقرار الكيميائي والتقبّل الحيوي للمادة الفعّالة (Xavier et al. 2013).

يقوم الوسط الحمضي للدواء بحماية الشراب من التلوث الجرثومي (Longhini et al. 2007)، إضافة إلى أن المكونات الحمضيّة تضاف إلى التحضيرات لتؤثر كعوامل دارئة وللمحافظة على الاستقرار الكيميائيّ والسيطرة الشاردية والتأكيد على التوافق الفيزيولوجي(Maguire et al. 2007).

المكونات الحمضيّة التي تعطي الدواء قيم pH أقل من 5,5 القيمة الحرّجة للميناء بإمكانها إحداث التآكل السني(Xavier et al. 2013). أظهرت إحدى الدراسات على 97 من الأدوية المستخدمة بانتظام عند الأطفال أن حوالي نصف الأدوية سجلت قيم pH أخفض من 5,5، وبالتالي لديها قدرة عالية على إحداث الضرر على ميناء الأسنان المؤقتة (Maguire et al. 2007).

كما وجدت العديد من الدراسات أن حمض الليّمون (citric acid) الحمض المضاف الأكثر تكراراً والذي يرتبط بالتآكل السني، لقدرته على حل بلورات هيدروكسي الأباتيت من ميناء وعاج الأسنان(Grenby et al. 1989).

تحققت العديد من الدراسات من القدرة المحتملة لبعض الأقراص الفوّارة خاصة تحضيرات فيتامين C والأدوية الأخرى الفوّارة على إحداث التآكل السني. (Meurman and

Murtomaa 1986; Nunn et al. 2001; Lussi et al. 2012)

في الواقع تتألف الأقراص الفوّارة من حمض عضوي ضعيف منحل (حمض الليمون وحمض الطرطريك وحمض الماليك وحمض الفورميك....الخ) وأملاح الكربونات المعدنية القلوية (مثل بيكربونات الصوديوم /كربونات، بيكربونات البوتاسيوم/كربونات) وبذلك تنتج الأقراص ثاني أوكسيد الكربون بتماسها مع الماء(Stahl 2003)، وهذا ما يجعل هذه الأقراص محدّثة للتآكل السني مما دفع العديد من الباحثين لدراسة تأثيراتها ومنهم Lunghi الذي درس تأثير ثمانية من الأقراص الفوّارة الحاوية على معادن وفيتامينات مختلفة بالمقارنة مع الماء المقطر (شاهد سلبي) على مقاطع مينائية بقريّة، التي غمرت بسوائل حاويّة على الأقراص الفوّارة كل مجموعة على حدا تبعاً للأقراص المدروسة لمدة 120 ثانية، بعد 10 و20 دورة غمر تم إخضاع هذه المقاطع لجهاز المقياس الشكلي profilometry الذي يحدد التغيرات الشكليّة، فوجد أن الأقراص ذات الpH الأخفض والمحتوى الأقل من الكالسيوم أظهرت اهتراء سني أكثر من الأقراص بنفس درجة الpH لكن بمحتوى أعلى من الكالسيوم(Lunghi 2014).

وذلك يتوافق مع ما وجده سابقاً Nunn الذي قيّم ثمانية من الأدوية الفمويّة السائلة مع نوعين من التحضيرات الفوّارة الموصوفة بشكل روتيني المستخدمة لفترة زمنية طويلة لدى الأطفال المصابون بأمراض كلوية حيث درس كل من درجة ال pH والحموضة القابلة للمعايرة، فوجد انخفاض لقيم الpH وارتفاع مقدار الحموضة القابلة للمعايرة عند بعض الأدوية السائلة والتحضيرات الفوّارة، إلا أن التحضيرات الفوّارة سجلت قيماً حرّجةً أكثر بالمقارنة مع الأدوية الأخرى بالتالي احتماليّة أكبر للتآكل السني (Nunn et al. 2001).

تزايد في السنوات الأخيرة الاستخدام الشائع لمكمّلات فيتامين C (حمض الاسكوربيك -L) الموصوفة من قبل الأطباء أو بدون وصفة حيث تتواجد بأشكال مختلفة مثل: أقراص قابلة للمضغ وشرابات وأقراص فيتامين C الفوّارة (Hellwig and Lussi 2014). حيث تشير نتائج المسوحات السريرية إلى وجودعلاقة إيجابية قوية بين استهلاك مكمّلات فيتامين C

وانتشار التآكل السني(O'Sullivan and Curzon 2000; Al-Dlaigan et al. 2002). كما تبين أن الأطفال الذين يستخدمون مكمّلات فيتامين C هم أكثر ب 4,7 مرة لتطور الأفات السنية التآكلية (Lussi and Jaeggi 2001).

بالإضافة لذلك فقد ظهرت العديد من الدراسات التي تحققت من تأثير مقويّات الحديد المختلفة على الأسنان، ففي دراسة لعام 2015 قيّم تأثير نوعين من قطرات الحديد ونوعين من قطرات الفيتامينات، فوجد أن جميع هذه الأدوية ذات قيم pH <5,5 وذات تأثيرات على قساوة الأسنان المؤقتة مخبريّاً تبعاً لانخفاض درجة ال pH ولارتفاع قيم الحموضة القابلة للمعايرة (Pasdar et al. 2015).

1-3-1- العلاقة بين الربو والتآكل السني:

يعرّف الربو باضطراب التهابيّ مزمن للجهاز التنفسي متعلق بشكل كبير بفرط استجابة للسبيل الهوائيّ الذي يؤدي إلى نوبات متكررة من الأزيز وضعف التنفس وضيق الصدر والسعال، ولاسيما عند الأطفال الأصغر من 5 سنوات حيث تكون الأعراض السريرية للربو مختلفة وغير نوعيّة (Sen et al. 2011).

يعتبر الربو مشكلة صحيّة متزايدة تؤثر على أكثر من 300 مليون شخص في جميع أنحاء العالم، وتشير التقديرات أن 100 مليون إضافيّ قد يشخّص لديهم الربو في عام 2025 (Innes and Reid 2006).

تركّزت العديد من الدراسات حول العلاقة بين الربو وأدويته بشكل خاص مع ارتفاع معدلات انتشار النخور السنية، القليل من الدراسات توّجهت لدراسة العلاقة بين الربو (خاصة أدويّة الربو) والتّآكل السني فوجد نتائج متضاربة حول حقيقة هذه العلاقة ففي دراسة لAl-Dlaigan الذي قارن بين 3 مجموعات للأطفال بعمر 11-18 سنة (20 طفل لكل مجموعة) تضم المجموعة الأولى أطفال مصابين بالربو الحاد تتطلب معالجتهم بالأدويّة طويلة الأمد، والمجموعة الثانية أطفال لديهم آفات تآكليّة واضحة بدون وجود قصة سابقة للإصابة بالربو، أما المجموعة الثالثة فهي مجموعة شاهدة بدون أي قصة سابقة للإصابة بالربو أو مشاكل صحيّة أخرى، فوجد أن 50% من أطفال المجموعة الشاهدة لديهم تآكل

متوسط بينما 35% من الأطفال المصابين بالربو يعانون من تآكل حاد .(Al-Dlaigan et al 2002).

في دراسة أخرى للأطفال بعمر 4–10 و11–16 وجدت أن الأطفال المصابين بالربو أكثر عرضة للتآكل السني بالمقارنة مع أقرانهم السليمين، حيث 61,5% من الأطفال بعمر 4–10 سنوات المصابين بالربو لديهم تآكل سني على الأسنان المؤقتة بالمقارنة مع 44,3% من الأطفال غير المصابين، أما الأطفال بعمر 11–16 فالأرقام المقابلة 17,47 و2,7 على التوالي(McDeera et al. 1998).

وفي دراسة Sivasithamparam عام 2002 وجد أن النسبة الأعلى لانتشار التآكل السني عند المصابين بالربو ومرتبطة مع حالات فرط الحساسية السنية وجفاف الفم واضطرابات الغدد اللعابية(Sivasithamparam et al. 2002)، بالتالي وفقاً لما سبق من الدراسات يمكن أن يكون الأطفال المصابين بالربو هم أكثر خطراً لتطور التآكل السني.

توجد العديد من العوامل المؤديّة للتآكل السني عند مرضى الربو في مقدمتها الطبيعة الحمضيّة للأدوية المستخدمة لعلاج الربو ذات التأثير المباشر على الأسنان، ففي دراسة O'Sullivan وزملاؤه عام 1998 فحص pH جميع أدوية الربو المتوافرة والمعطاة فموياً إرذاذاً أو معلقاً فوجد أن أغلب الأدوية بشكل معلق ذات pH أقل من 5.5، وكما نعلم أن الميناء يبدأ بالانحلال عندما تصل قيمة الpH إلى ما دون القيمة الحرجة 5.5 .(O’Sullivan et al. 1998)

وبشكل مخالف فقد وجد كل من Dugmore وRock أنّه لم تظهر أيّ من الأدويّة المستنشقة استجابة حمضيّة هامّة سريرياً (Dugmore and Rock 2003)، وبكل الأحوال أيّ دواء لديه قيم منخفضة في اتصال دائم و/أومستمر مع الأسنان لديه قدرة على إحداث التآكل السني بغض النظر عن الشكل الصيدلاني لهذا الدواء شراباً أو معلقاً أو إرذاذاً (Lussi et al. 2006). كما أنّ الاستخدام المطول لمقلّدات B_2 مثل السالبوتامول والتيربوتالين يؤدي لخفض معدل التدفق اللعابي وبالتالي جفاف الفم الذي يساهم بشكل مباشر في التآكل السني بسبب انخفاض التأثيّرات الوقائيّة والمعدّلة للعاب (Dugmore and

Rock 2003)، فلقد لوحظ أن معدلات الافراز اللعابي وافرازات الغدة النكفية قد تناقص بنسبة 26%–16% على التوالي خاصة عند المصابين بالربو المعتمدين على الأدوية بالمقارنة مع مجموعة المرضى غير المصابين بالربو، كما تناقص عند هؤلاء المرضى البروتينات اللعابية بشكل عام والأميلاز والهيكسومين والليزوزوم وإفراز IG في اللعاب المحرّض للغدة النكفية (Ryberg et al. 1991)، ووجد O'Sullivan أن انخفاض معدل التدفق اللعابي يزيد من فرصة التآكل السني بمعدل 18 مرّة، ولاحظ Kargul انخفاض معدل التدفق اللعابي لمدة 30 دقيقة بعد استخدام رذاذ الربو(Kargul et al. 1998)، بينما وجد AL- Dlaigan عدم وجود علاقة بين تدفق اللعاب وانتشار التآكل عند الأطفال المصابين بالربو والذين يتناولون الأدويّة الاستنشاقيّة (Al-Dlaigan et al. 2002).

وفي دراسة لManuel وزملاؤه عام 2008 تحرّى عن العلاقة بين التآكل السني والربو فوجد أن مرضى الربو هم الفئة الأكثر عرّضة للإصابة بالتآكل السني وأسند ذلك لعدة عوامل ومن بينها أدويّة الربو وتواتر استخدامها إضافة لتأثير هذه الأدوية على خفض معدل التدفق اللعابي(Manuel et al. 2008).

إضافة لذلك فإن زيادة استهلاك المشروبات الحمضية في محاولة لتعويض عن انخفاض التدفق اللعابي وجفاف الفم وطعم الأدوية عند مرضى الربو قد يزيد من خطر التآكل السني لديهم (Hellwig and Lussi 2014)، فغالباً تكون هذه المشروبات ذات قيم pH منخفضة وقيم عالية من الحموضة القابلة للمعايرة المؤدية للتآكل السني، إلا أن وجد عدم وجود فروق بين الأطفال المصابين بالربو بالمقارنة مع غيرالمصابين فيمايتعلق بكثرة استهلاكهم للمشروبات الحمضية المسببة للتآكل. يتناول المصابين بالربو موسعات قصبيّة التي تسبب ارتخاء العضلات الملساء، وبإمكانها أن تؤثر على العضلة العاصرة للمريء إضافة للقصبات الهوائيّة بالتالي يحفّز حدوث منعكس المعدي المريئيّ وهي أحد العوامل التي تزيد من خطر التآكل السني، إلا أنّ دراسات عديدة وجددت عدم وجود علاقة بين التآكل السني والمنعكس المعدي المريئيّ عند مرضى الربو (Hellwig and Lussi 2014).

1-3-2- الخصائص الفيزيائية الكيميائية للأدوية:

حظيت الأدوية الفموية السائلة على اهتمام العديد من العلماء لتقييم قدرتها على إحداث التآكل السني من خلال دراسة خصائصها الفيزيائيّة الكيميائيّة.

ظهرت العديد من الدراسات في البرازيل قيّمت إمكانية تأثير أدوية الأطفال السائلة على التآكل السني من خلال تسجيل قيم pH والحموضة القابلة للمعايرة، ومنها دراسة Cavalcanti وزملاؤه عام 2008 على الأدويّة المضادة للسعال المستخدمة من قبل الأطفال فوجد أن العديد من هذه الأدويّة قد سجّلت قيّماً منخفضة من pH(6.56 -2.65) أقلّ من القيمة الحرّجة 5.5 وعالية من الحموضة القابلة للمعايرة .(Cavalcanti et al 2008)، كما درس في عام 2012 كل من pH والحموضة القابلة للمعايرة ونسبة السكاكر في 15 من الأدويّة فوجد أن قيّم ال pH تتراوح بين (6.75-2.49) حيث أن 11 دواء تحت القيمة الحرّجة، أما الحموضة القابلة للمعايرة فتراوحت بين (-0.021 1.171)(Cavalcanti et al. 2012).

وفي الهند قام Arora وزملاؤه عام 2012 بتقييم 94 دواء تابعة لزمر علاجيّة مختلفة 55 منهم حاوي على السكر و 49 خالي من السكر، فوجد أن الأدويّة الحاوية للسكر سجّلت متوسط قيم ال pH (5.54) والحموضة القابلة للمعايرة (0.16) وفي المقابل سجّلت الأدويذة الخالية من السكر متوسط قيم ال pH (5.81) والحموضة قابلة للمعايرة (0.39)، فجميع الأدويّة ذات قدرة متماثلة على إحداث التآكل السني وأكّد على أهمية الشكل الصيدلانيّ ومقدار جرعة الدواء المعطاة في إحداثه للتآكل السني(Arora et al. 2012).

وسبقه في ذلك Maguire عام 2007 وزملاؤه في إيرلاند الذي وجد أن متوسط قيم ال pH في الأدويّة الحاوية على السكر (5.26) والحموضة القابلة للمعايرة 0.139 في المقابل الأدويّة الخالية من السكر سجلت قيم (5.73) و(0,413) على التوالي بحيث أن 89% من الأدوية أخفض من القيمة الحرّجة 5.5 (Maguire et al. 2007).

في دراسة ل Sowmya عام 2016 وزملاؤه قييم تأثير 20 من المسكنات السائلة الأكثر شيوعاً عند الأطفال على احتماليّة إحداث النخور السنية والتآكل السني من خلال تحليل

كل من الpH واللزوجة ومحتواها من السكاكر، فوجد أن جميع الأدوية سجّلت قيّم pH أخفض من القيمة الحرّجة 5,5 بأخفض قيمة ل Syr.Iboprofen قيمة 3,98 ومجمل السكريات حوالي 43,13% وقيم اللزوجة تتراوح بين 267–Cp897 بأعلى قيمة لدى Syr.Iboprofen بقيمة cP897(Sowmya et al. 2016).

قام Huang عام 2014 في استراليا بتحليل pH والحموضة القابلة للمعايرة ل 11 من الأدويّة السائلة الأكثر وصفاً عند الأطفال، سجّلت جميع الأدوية pH أخفض من 5.5 وتراوحت قيم الحموضة القابلة للمعايرة 25.9-0.9 مل (Huang 2014).

درس Nankar عام 2014 خمسة من الأدوية السائلة الأكثر وصفاً عند الأطفال،تراوحت قيم ال pH بين (3.63-7.24)، حيث سجّلت ثلاثة من الأدوية درجة pH حمضيّة (Nankar et al. 2014).

درس Neves وزملاؤه عام 2010 مجموعة من الأدويّة تنتمي لزمر علاجيّة مختلفة (مضادات حساسية – مضادات سعال– موسعات قصبية – حالات للقشع) عددها 23 دواء، حيث تم تسجيل كل من قيم الpH والحموضة القابلة للمعايرة واللزوجة ونسبة السكريات فكانت أغلب الأدوية حمضيّة بقيم pH تراوحت بين (2.6-5.7) وتراوحت قيّم الحموضة القابلة للمعايرة (16.33-0.28ml) وكما تراوحت قيّم اللزوجة بين (-412.3 2.8cp)(Neves et al. 2010).

قام كل من Subramaniam و Nandun بتحليل كل من قيّم ال pH واللزوجة ومعايرة السكريات لمجموعة من الأدوية التي تشمل أدويّة المسكّنة والصادات والمكمّلات الغذائيّة ومهدئات السعال ومضادات الصرع الأكثر وصفاً عند الأطفال في مدينة بانغالور الهندية، فتراوحت قيّم الpH بين (3.70-7.04) بينما تراوحت قيّم اللزوجة بين -307.33cp 2408.33cp (Subramaniam and Nandan 2012).

وجد Passos وزملاؤه بتحليل 71 من أدوية الأطفال التي تستخدم بانتظام لفترة طويلة أن قيم الpH تراوحت بين (2.3-10.6) بنسبة 42.25% أخفض من 5.5 و25.5%

أخفض من 4.5، حيث سجّلت كل من مجموعة أدويّة الهرمونات وأدويّة الدم والتغذية أخفض قيم لpH 3.8-4.3 على التوالي، بينما سجّلت كل من مجموعة الأدوية المضادة للالتهاب والأدوية القلبيّة الوعائية قيم الpH فوق القيمة الحرّجة وكانت قيم ال pH لمجموعة الأدويّة التنفسيّة هي الأعلى5.71 (Passos et al. 2010).

وجد Tupalli وزملاؤه في اختبار عشرة من الشرابات الدوائيّة المختلفة أن قيم ال pH تراوحت بين 4.3-7.4(Tupalli et al. 2014).

كما قامت سعيد في عام 2015 بتحليل 16 من الشرابات الدوائيّة المسكّنة السورية الأكثر استخداماً من خلال قياس درجة pH واللزوجة والسكريات، فتراوحت قيّم pH الشرابات المسكّنة بين 3.93-5.68 حيث أن 94% من الأدوية تحت القيمة الحرّجة لانحلال الميناء بينما تراوحت قيم اللزوجة بين 21cP-641 (سعيد 2015).

1-3-3- الدراسات المخبريّة السابقة المتعلقة بتأثير الأدويّة السائلة على تآكل الأسنان:

قام Babu وزملاؤه عام 2008 بدراسة تأثير ثمانية أدويّة الأكثر وصفاً عند الأطفال على تآكل ميناء الأسنان المؤقتة، حيث تم اختيار 24 سن مؤقت بدون أي آفات نخريّة أو ترميمات ووضعت ضمن الأدويّة المختارة بعد تقييم pH بفترات زمنيّة مختلفة (دقيقة -10 دقائق – 8 ساعات) ثم فحصت تحت المجهر الألكتروني، سجّلت جميع العينات أنماط مختلفة من الآفات التآكليّة والتي تختلف درجتها تبعاً لزمن الغمر ضمن الدواء، كما قام بقياس كمية شوارد الكالسيوم المنحلّة بهذه الفترات باستخدام مقياس الامتصاص الشارديّ (AAS) (Babu et al. 2008)، كذلك قام Tupalli وزملاؤه عام 2014 بدراسة تأثير 10 أكثر الأدوية الفمويّة السائلة شيوعاً عند الأطفال على التّآكل السني حيث قيّم pH والحموضة القابلة للمعايرة،و اختار 33 سن مؤقت قسمت إلى مجموعة شاهدة (3 أسنان) غمرت باللعاب الاصطناعي ومجموعة تجريبيّة (30 سن) بفترات زمنيّة (دقيقة -10 دقائق – 8 ساعات)، ثم فحص التغيرات السطحيّة لميناء الأسنان المؤقتة تحت المجهر الإلكترونيّ، فسجّلت أغلب العينات

أنماط مختلفة من الآفات التآكليّة. (Tupalli et al. 2014)

إلا أن Pierro وزملاؤه عام 2013 عندما درس التأثير التآكليّ للأدوية المضادة للهستامين على الأسنان البقريّة اعتماداً على فترة التعرض، قام بغمر الأسنان في المواد المختارة لفترات زمنيّة أقصر (5 دقائق–15 دقيقة-30 دقيقة)، وكان حجم العينة لديه 9 أسنان في كل مجموعة حيث تم تقسيمها إلى ثلاث مجموعات تبعاً لوسط الغمر (مضادات هستامين –حمض الليمون 0.6% – ماء مقطر)، تم تقييم خشونة السطح قبل وبعد كل فترة زمنية مختارة والتي سجّلت قيم عالية في مجموعة حمض الليمون (citric acid)، كما تم فحص العيّنات بالمجهر الإلكتروني والذي أظهر الآفات التآكليّة في مجموعة حمض الليمون ومضادات الهستامين والتي تتأثر بشكل ملحوظ بالوقت (Pierro et al. 2013).

في دراسة لCosta وزملاؤه عام 2006 قييم مورفولوجيّة ميناء الأسنان المؤقتة بعد تعرضها لكل من مضادات الهستامين وتطبيقات الفلورية لمدة 10 أيام، مجهريّاً أبدت المجموعة التي لم تتلقى المعالجة الفلورية آفات تآكليّة بمناطق أعمق من المجموعة التي تلقت معالجة فلورية بعد مضادات الهستامين، فاستخلص إلى أن التطبيقات الفلورية تنقص من التآكل الحاصل نتيجة هذه الأدوية(Da Costa et al. 2006).

قام Volinto وزملاؤه عام 2011 بتقييم تأثير ثلاثة من الأدويّة السائلة الفمويّة المتناولة من قبل الأطفال بشكل مزمن على سطوح ميناء الأسنان المؤقتة، تم توزيع العينات عشوائيّاً إلى أربع مجموعات (13 مقطع مينائي في كل مجموعة) ثلاث مجموعات تجريبية والرابعة شاهدة ماء مقطر تم غمر المقاطع المينائية في كل مجموعة لمدة 30 دقيقة مرتين باليوم لمدة 12 يوم وتم تقييم كل من القساوة المجهرية المينائية وخشونة السطح قبل وبعد المعالجة، فوجد أن جميع الأدوية المختارة أظهرت نقصاً في القساوة وخشونة السطح ما عدا كلاريتين (مضاد هستامين)(Valinoti et al. 2011)، وكذلك قام Soares وزملاؤه عام 2013 بإجراء اختبار للقساوة المجهريّة المينائيّة لأسنان بقريّة معرّضة للأدوية السائلة الفمويّة المتناولة من قبل الأطفال، حيث شملت الدراسة 52 مقطعاً

مينائياً موزعين على أربع مجموعات 3 تجريبية (صاد ومضادين هستامين) وشاهدة (ماء مقطر) خضعت لدورات غمر مرتين باليوم لمدة 12 يوم وبعد تقييم pH والحموضة القابلة للمعايرة واللزوجة ومستويات الكالسيوم والفوسفور للأدوية المختارة تم قياس القساوة المينائية المجهريّة قبل وبعد دورات الغمر، وأظهرت جميع الأدوية المختارة انخفاض للقساوة المينائية وبقيم متقاربة دون فروق ذات دلالة إحصائية(Soares et al. 2013).

درس Scatena وزملاؤه عام 2014 التأثير التآكليّ لأدوية الأطفال على ميناء الأسنان المؤقتة ضمت العينة 60 قاطعة أمامية مؤقتة قسمت إلى 4 مجموعات غمرت بأدوية سلفات الحديد (فقر الدم بعوز الحديد) وسلفات السالباتامول (الربو) ودواء حال للبلغم إضافة إلى اللعاب الصناعي كمجموعة شاهدة، دورة الغمر لمدة دقيقة 3 مرات باليوم خلال 28 يوم، تم قياس القساوة المجهريّة المينائيّة بفترات مختلفة (7 أيام – 14 يوم –21يوم – 28يوم) سجّلت أدوية سلفات السالبوتامول انخفاضاً في قيم القساوة المجهرية المينائية في جميع فترات القياس بينما لم نلاحظ انخفاض في قيم القساوة المجهرية المينائية لكل من سلفات الحديد والحال للبلغم إلا بعد 28 يوم من دورات الغمر (Scatena et al. 2014).

قييم Cheun عام 2016 احتماليّة تآكل المينائي للأسنان المؤقتة حيث غمرت المقاطع المينائية في 3 أنواع من الأدوية متضمنة أدوية الخافضة للحرارة والمسكنة لمدة 20 دقيقة خلال 3، 5، 8 أيام، أظهرت جميع المقاطع المينائية انخفاضاً في مقدارة القساوة المجهريّة وبشكل واضح في مجموعة Tylenol، Susp بالإضافة أن جميع الأدوية المختبرة pH أخفض من القيمة الحرّجة 57,59+-0,4 (Cheun et al. 2016).

كما قيّم Jain وزملاؤه عام 2016 انخفاض وزن للأسنان بعد غمرها بالشرابات الدوائيّة السائلة بفترة ثابتة، حيث تم قياس pH والحموضة القابلة للمعايرة ثم قييم انخفاض وزن الأسنان بعد غمرها بهذه الأدوية، فوجد أن 85% من الأدوية سببت انخفاض في وزن الأسنان التي غمرت لمدة 5 أيام (Jain et al. 2016).

قام Fábia وزملاؤه عام 2015 بدراسة تأثير أربعة أدويّة فموية سائلة المتناولة من قبل

الأطفال على قساوة ميناء الأسنان الدائمة والتبدلّات الشكليّة التي تصيب سطحها بعد فترات تعرّض مختلفة، حيث اشتملت العينة على 70 مقطع مينائي موزعة على خمس مجموعات: 4 تجريبيّة تتضمن أدوية (موسع قصبي وخافض حرارة ومضاد حساسية وكورتيكوستيروئيدات) وواحدة شاهدة بالماء المقطر وتضمن دورة غمر للتعرض وحيد 5–15 دقيقة، أظهرت النتائج انخفاض القساوة المجهريّة باستخدام جهاز القساوة المجهريّة فيكرز تبعاً لوقت الغمر، وعند فحص العينات بالمجهر الإلكترونيّ الماسح تبين حدوث تبدلات شكليّة تختلف تبعاً لنوع الدواء وفترة التعرض (Fábia et al. 2015).

في دراسة لKulkarni عام 2016 في الهند قيّم التّأثير التآكليّ المحتمل للشرابات الدوائيّة المستخدمة عند الأطفال، استخدمت ثلاث شرابات دوائيّة مع مجموعة شاهدة (لعاب صناعي) حيث تتضمن كل مجموعة 15 مقطع مينائي بدورات غمر لعدة فترات 7–14–21–28 يوم، خضعت العينات لاختبار القساوة المجهريّة ووجد تغيّرات ملحوظة في القساوة المينائية في جميع الفترات(Kulkarni et al. 2016).

الباب الثاني

المواد والطرائق

Materials and methods

2-1- عيّنة البحث The Sample:

تألّفت عيّنة البحث من 60 ناباً مؤقتاً بشريّاً مقلوعة لأسباب تقويمية أو بسبب قرب موعد سقوطها الغريزيّ (علوية وسفلية)، تم جمعها من العيّادات الخاصة ومن قسم طبّ أسنان الأطفال – جامعة دمشق.(الشكل 3)

- تصميم الدراسة:

دراسة مخبريّة تجريبيّة مضبوطة.

- معايير التضمين: Inclusion Criteria

1- أن تكون تيجان الأنياب المؤقتة سليمةً خاليةً من أيّ نخر أو ترميم.

2- أن يكون ثلث الجذر موجوداً على الأقل لضرورات تقنية.

- معايير الاستبعاد:Exclusion Criteria

1. التيجان المصابة بعيوب التّطور والتّصنع أوعيوب التّكلس.
2. احتواء التيجان على آفات بيضاء بدئيّة.
3. المصابة بكسر أو صدع مرئي لوحظ أثناء الفحص بالمكبّرة. (الشكل رقم 6)

- حفظ العيّنة:

غسلت الأسنان بالماء الجاري مباشرة بعد القلع بحيث تم إزالة بقايا الدم والنسج الرخوة الملتصقة بالأسنان. حفظت الأسنان بعد ذلك بعبوات بلاستيكية محكمة الإغلاق تحوي على محلول الكلورامين T 0.5% بغية تعقيمها لمدة أسبوع واحد كحد أقصى، ثم نقلت الأسنان بعدها إلى عبوات بلاستيكية مغلقة أخرى تحوي ماءً مقطراً وتحفظ بدرجة حرارة 4 مئوية في البرّاد لمدة لا تزيد عن 6 أشهر، مع تبديل الماء المقطر أسبوعياً وعدم استخدام أي مادة كيميائيّة أخرى في حفظ العينة، لحين إجراء الدراسة.

الأدوية المختبرة:

تم جمع سبع شرابات من أدوية الربو محليّة الصنع الأكثر استخداماً من قبل الأطفال في المجتمع السوري المتوفرة في الصيدليّة المركزيّة بدمشق وعدد من الصيدليّات الأخرى، والتي تنتمي إلى زمرة أدويّة الجهاز التنفسي.

يذكر أن جميع الأدوية مسجّلة ومرخّصة من قبل وزارة الصحة من حيث الفعاليّة والأمان والجودة. تم الرجوع إلى السجّلات الدوائيّة للأدويّة المعنية في دائرة الشؤون الصيدلانية بعد الحصول على الموافقة من وزارة الصحة للتعرف على تركيب السواغ الدوائيّ، حيث تم استثناء دوائين لعدم احتوائهما على حمض الليّمون (citric acid) أو أي من الحموض الأخرى في مكونات السواغ الدوائي ليصبح مجموع العينة خمسة أدوية (دواء إيرونال من شركة ماجيكو/سوريا- دواء نيوفللين من شركة قنواتي /سوريا- دواء أزمكسينال من شركة ابن الهيثم /سوريا – دواء أستوميد من شركة ميديفارم / سوريا – دواء إيرونكس من شركة ماجيكو /سوريا) بالإضافة للحمض الليمون(citric acid) 0.6% الذي يستخدم كشاهد إيجابي.

الجدول رقم (1) يبين الأسماء التجاريّة للأدوية والشركة المصنعة والشكل الصيدلاني والمادة الفعالة والمكون الحمضيّ.

الرقم المتسلسل	الاسم التجاري للدواء	الشركة الصانعة	الشكل الصيدلاني	المادة الفعالة (5مل)	المكون الحمضي
1	أزميكسينال	ابن الهيثم	شراب	كبريتات التيربوتالين 1.25ملغ + هيدروكلوريد برومهيكزين 4 ملغ + غوايفينيزين 50 ملغ	حمض البنزويك + حمض الليمون أحادي الهيدرات
2	أستوميد	ميديفارم	شراب	الكيتوتيفين فومارات 27.6ملغ	حمض الليمون
3	فارماكورت	فارماسير	شراب	بريدنيزولون صوديوم فوسفات 6.7 ملغ	–
4	بيتوفيللين	بركات	شراب	تيوفيللين 50ملغ	–
5	ايرونال	ماجيكو	شراب	كبريتات التيربوتالين 1.5ملغ	حمض الليمون اللامائي
6	ايرونيكس	ماجيكو	شراب	كبريتات التيربوتالين 25 ملغ + هيدروكلوريد البرومهيكزين80ملغ +غوايفينيزين 1ملغ	حمض الليمون
7	نيوفيللين	قنواتي	شراب	تيوفيللين لا مائي 50 ملغ+غوايفينيزين 30 ملغ	حمض الليمون

2-2- المواد والأجهزة المستخدمة في البحث: Materials

2-2-1- المواد والأجهزة المستخدمة في التحليل المخبري للأدوية المختارة:

تم قياس pH الأدوية المختارة وتحديد الحموضة القابلة للمعايرة ولزوجة الأدوية المختارة في مخبر التحليل الفيزيائيّ بمخابر مديرية الرقابة والبحوث الدوائيّة باستخدام المواد والأجهزة التالية:

1- مقيـــاس pH لشركة Crison الإسبانيّة نموذج GLP 22 (الشكل 12)،وسوائل معيارية ذات pH 4 و7 لنفس الشركة. (الشكل 14)

2- مقياس لزوجة VISCO STAR Plus لشركة Funjilab Insruments الإسبانيّة، رقم EOE06 ومجموعة من المغازل L1-L4.(الشكل 8)

3- جهاز التحريك المغناطيسي نموذج 2MLH لشركة Remi equipments مومباي، الهند.(الشكل 10)

4- ميزان حساس الكتروني لشركة SHIMADZU ألمانيا رقم AX200 ذو حساسية 0.1 مغ لتحضير محلول حمض الليّمون حسب النسبة المحددة. (الشكل 9)

5- محلول ماءات الصوديوم بتركيز عشر نظامي 0.1N لتحديد الحموضة القابلة للمعايرة. (الشكل 15)

6- أدوات زجاجيّة (بياشر، أسطوانات مدرجة،دوارق معايرة، ممصات زجاجيّة). (الشكل 16)

7- أدويّة الربو المستخدمة (دواء إيرونال من شركة ماجيكو/سوريا-دواء نيوفيللين من شركة قنواتي/سوريا - دواء أزمكسينال من شركة ابن الهيثم/سوريا- دواء أستوميد من شركة ميديفارم/سوريا - دواء إيرونكس من شركة ماجيكو/سوريا). (الشكل 5)

8- حمض الليّمون citric acid (SIGMA Chemical Company) الألمانية.(الشكل 13)

9- ماء مقطر.

2-2-2-المواد والأجهزة المستخدمة للدراسة المخبرية:

1. ماء مقّطر لحفظ الأسنان فور قلعها.
2. علب بلاستيكية مرقّمة لحفظ الأسنان وتمييزها.(الشكل 17)
3. قبضة توربينية نوع NSK.
4. سنابل توربينية ماسّية شاقّة لفصل تاج السّن عن جذره.
5. راتنج إكريلي (إكريل بارد) لصنع قوالب الأسنان.
6. فازلين لعزل العينات.
7. حاضنة Incubator (Momvet)، Germany الموجودة في قسم علوم الحياة – كلية طب الأسنان – جامعة دمشق.(الشكل 7)
8. مُكبرّة ذات إضاءة علوية (MeiJi)(model SKT41309) تعمل بتكبير 20× و40×، للتأكّد من عدم وجود صدوع مينائية في الأسنان المراد دراستها بعد تقطيعها الى عينات الدراسة.(الشكل 6)
9. مسحوق الكلورامين T لشركة Medex حيث جُهز منه محلول بتركيز 0.5% بحل 5غ ضمن ليتر من الماء.
10. جهاز قياس القساوة المجهرية GALILIO الإيطالي لكل قطعة حسب مقياس Vikers من كلية الهندسة الميكانيكية – جامعة دمشق. (الشكل 11)

2-3- الطرائق:

طريقة العمل:

2-3-1- التحليل المخبري لأدوية الربو المختارة: (Arora et al. 2012)

2-3-1-1- قياس pH الأدوية:

تم قياس pH للأدوية الربو المختارة باستخدام مقياس pH تمت معايرته باستخدام سوائل معيارية ذات pH 4.0 وpH 7.0 قبل إجراء القياسات.

تم رج العبوة جيداً مباشرة قبيل القياس وصب 50 مل منها في بيشر زجاجي، ثم تم غمس المسرى في العينة المختبرة وتسجيل قيمة الpH بعد ثبات القراءة على شاشة الجهاز.
تم قياس pH كل دواء ثلاث مرات وبدرجة حرارة الغرفة وحصلنا على القيمة المتوسطة.

2-3-1-2- تحديد الحموضة القابلة للمعايرة للأدوية المختارة: (Cavalcanti et al. 2012)

قبل البدء بالمعايرة تم ضبط تركيز محلول ماءات الصوديوم 0.1N باستخدام محلول فتالات البوتاسيوم الحامضة Potassium hydrogen phthalate حيث يؤخذ 75مل من محلول فتالات البوتاسيوم ذي التركيز 0.1 مول (كل 75 مل من المحلول تحتوي 0.65 غ من فتالات البوتاسيوم الحامضة)، وتعاير بمحلول ماءات الصوديوم المراد ضبط تركيزه بوجود مشعر الفينول فتالئين حتى انقلاب اللون إلى الوردي.

✓ طريقة حساب عامل التصحيح:

بداية نحسب نظامية محلول ماءات الصوديوم كما يلي:

$N_1XV_1= N_2X\ V_2$

N_1 نظامية فتالات البوتاسيوم الحامضة 0.1.

V_1 حجم محلول فتالات البوتاسيوم المضاف للدورق وهو 75 مل.

N_2 نظامية محلول ماءات الصوديوم الفعلية.

V2 حجم المصروف من محلول ماءات الصوديوم للوصول لنقطة نهاية المعايرة.

بالتعويض:

$0.1\ X\ 75= N_2\ X\ 78.12$

$N_2 = 0.096$

بعد حساب N_2 يتم حساب معامل التصحيح كما يلي:

عامل التصحيح (F) = التركيز الفعلي (العملي) مقدراً بالنظامية ÷ التركيز النظري مقدراً بالنظامية

$F=N_2\backslash\ 0,1$

$F= 0.96$

تمت معايرة العينة المأخوذة من الدواء 50 مل مع N0.1 من ماءات الصوديوم NaOH التي أضيفت بالتدريج مع التحريك المستمر للدواء باستخدام جهاز التحريك المغناطيسي حتى الحصول على القيمة pH=7 على شاشة الجهاز وثبات هذه القراءة.

ثم تم تسجيل حجم محلولN0.1 من ماءات الصوديوم NaOH اللازم للمعايرة وللحصول على قيمة pH معتدلة. تم تكرير العملية ثلاث مرات لكل دواء وحصلنا على القيمة المتوسطة للقيم المسجلة.

تم حساب الحموضة القابلة للمعايرة في الأدوية مقدراً بحمض الليمون حسب العلاقة التالية:

Acidity (%citric acid) = (V x Nap x F x meq-g (citric acid) x 100)/ Sample

V = وسطي المصروف من ماءات الصوديوم مقدراً بالميليليتر.

Nap = التركيز الفعلي لماءات الصوديوم (0.1).

F = عامل تصحيح محلول ماءات الصوديوم.

meq-g = قيمة الميليمكافئ (عدد الغرامات من حمض الليمون التي تكافئ 1 مل من ماءات الصوديوم حيث 1مل من الصود عشر النظامي يكافئ 0.007 غ من حمض الليمون).

Sample = الحجم المأخوذ من العينة مقدراً بالميليليتر.

2-3-1-3- قياس قيمة لزوجة الأدوية المختبرة:

تم وضع المقياس على الوضعية الأفقية بضبط لوالب قاعدته المعدنية على الزئبقة الموجودة على الوجه الخلفي للمقياس (الفقاعة الهوائية). ثم تم تشغيل الجهاز وضبط البراميترات على شاشة الإدخال متضمنة نوع المغزل SP والسرعة rpm (دورة/دقيقة). تم تركيب المغزل ووضع كمية من الشراب المختبر في البيشر حتى يغمر العلامة الموجودة على ساق المغزل.

يبدأ الجهاز بالعمل ونرى على الشاشة قيمة اللزوجة (cp) بالإضافة إلى نسبة مئوية يجب أن تتراوح من 15-95%.

إذا كانت النسبة أكبر من 95% يتم تقليل السرعة و/أو اختيار المغزل ذو الرقم الأقل أما إذا كانت النسبة أقل من 15% يتم زيادة السرعة و/ أو اختيار المغزل ذي الرقم الأعلى.

تجدر الإشارة إلى أنّ جميع الأدوية المستخدمة في الاختبارات كان لها نفس رقم الطبخة وحديثة الإنتاج، فقد حفظت جميعها بدرجة حرارة أقلّ من 25% ^{0}م بعيداً عن الضوء.

2-3-2- الدراسة المخبرية المجراة على الأسنان:

2-3-2-1-تحضير العينة:

تم إجراء الدراسة في كلية طب الأسنان قسم طبّ أسنان الأطفال وفي مخابر علوم الحياة، وفي كلية الهندسة الميكانيكية جامعة دمشق.

تم فحص الأسنان تحت المجهر الضوئي بتكبير 20 للتأكد من خلوها من الصدوع.

ثم تم فصل تيجان الأسنان عند الملتقى المينائي الملاطي باستخدام سنبلة ماسية توربينية ثنائي الوجه تحت التبريد المائي، وبذلك فصل التاج عن الجذر.

ثم قطع التاج بشكل طولاني لاستخدام الجزء الشفوي عندها نحصل على شريحة شفوية مينائية بأبعاد، (4x4x2 4 مل طول، 4 ملم عرض، 2 ملم عمق). (الشكل 2)

أحيّطت كل قطعة من جوانبها بقالب إكريلي لتحقيق الارتكاز على حامل جهاز قياس القساوة Galilio، Italy بحيث يوازي السطح الشفوي للشريحة المينائية القاعدة الإكريلية (الشكل 4). تم تشذيب السطح الشفوي لكل شريحة مينائية باستخدام ورق الزجاج متدرج الخشونة تحت التبريد المائي، وذلك بإزالة 50-100 ميكرون للحصول على سطح مستوي (Pasdor et al. 2015).ثم تم إخضاعها لاختبار القساوة الأولي وحفظت الأسنان في الماء المقطر.

2-3-2-2-دورات الغمر بالمواد المختارة:(Scatena et al. 2014)

في هذه الدراسة تم استخدام ست مواد وهي أدويّة الربو التي تم تحليها مخبريّاً (خمسة أدوية) الحاوية على حمض الليمون في تركيب سواغها الدوائي وحمض الليمون 0.6%

الذي يستخدم كشاهد إيجابي (Pierro et al.2010).

وقسمت العينة عشوائياً إلى ست مجموعات تبعاً للوسط الغمر:

المجموعة الأولى: تتضمن 10 مقاطع مينائية غمرت في Astomed.

المجموعة الثانية: تتضمن 10 مقاطع مينائية غمرت في Aironal.

المجموعة الثالثة: تتضمن 10 مقاطع مينائية غمرت في Azmixinal.

المجموعة الرابعة: تتضمن 10 مقاطع مينائية غمرت في Aironex.

المجموعة الخامسة: تتضمن 10 مقاطع مينائية غمرت فيNew-phillin.

المجموعة السادسة: تتضمن 10 مقاطع مينائية غمرت في حمض الليمون 0.6% كشاهد إيجابي.

تم غمر كل مقطع مينائي ب 10مل من المادة المختبرة لمدة 1 دقيقة مع التحريك المستمر للمادة المختبرة بسرعة ثابتة (30 دورة في الدقيقة) باستخدام جهاز التحريك المغناطيسي (نموذج 2MLH لشركة Remi equipments مومباي، الهند) ثلاث مرات باليوم بفواصل زمنيّة متساوية لمدة ثلاث أسابيع (63دورة غمر)، وبعد كل دورة غمر تم غسل العينات بالماء المقطر لمدة 20 ثانية، ثم حفظت ب 10 مل من الماء المقطر وبدرجة حرارة 37 درجة مئوية حتى دورة الغمر التالية مع التبديل المستمر لكل من الماء المقطر والمادة المختبرة في كل دورة غمر. ثم تم قياس القساوة المجهرية للمقاطع المينائية لكل مجموعة بعد الانتهاء من دورات الغمر(63 دورة غمر).

2-3-2-3- دراسة القساوة المجهريّة:

تم اجراء قياس القساوة المجهريّة باستخدام جهاز GALILIO لكل قطعة حسب مقياس Vikers من كلية الهندسة الميكانيكية – جامعة دمشق، في البداية تم فحص سطح كل قطعة سنية وتحديد أفضل سطح مستوي مستقيم لتطبيق القوة ثم تم تطبيق هرم ماسي ذي زاوية 136 درجة على سطح كل قطعة سنية بثقل 500 غ مدة 10 ثواني(الشكل 19)، يشكل لدينا انطباعاً (أثر) مربع لهذا الهرم على سطح الميناء (الشكل20)، ثم فحص

السطح مرة ثانية تحت المجهر الضوئي بتكبير 40X وثم تم قياس قطري الهرم المتشكّل (الشكل 23) في الساحة من قبل خطوط منتظمة داخل الجهاز (d1-d2) للحصول على متوسط القطرين D (الشكل 22) ، ثم استنتجت قيم القساوة حسب مقياس فيكرز HV وفق المعادلة التالية:

$$HV = \frac{1854XP}{D^2}$$

إذ P: الحمل المطبق.

D: القطر المتوسط للأثر الذي يتركه الهرم ويقاس بالميكرون.

D=(d1+d2)/2 micrometer

P=500 grams

تجدر الإشارة أنه يجب الحصول على القيمة الدقيقة في كل مرة من القياس، كما تم قياس القساوة على السطح السني بثلاث نقاط لنفس السطح ثم أخذنا متوسط القيم لتعبر عن قيمة القساوة للعينة. ثم غسلت الأسنان جيداً بالماء المقطّر وحفظت بالماء المقطر ضمن حاضنة موجودة بقسم علوم الحياة – كلية طب الأسنان – جامعة دمشق، وبذلك تم إخضاع المقاطع المينائية لقياس القساوة مرتين قبل دورات الغمر وبعدها.

2-4- التحليل الإحصائيّ:

تم تفريغ استمارات التحليل المخبريّ لأدويّة الربو المختارة وحمض الليّمون، وتنظيمها باستخدام برنامج الحزمة الإحصائيّة للعلوم الاجتماعيّة (SPSS) الإصدار 13.0. تم عرض النتائج باستخدام الإحصاء الوصفي لتمثيل قيم pH أدوية الربو وحجم محلول ماءات الصوديوم المضاف للوصول للقيمة الحرجة pH=5.5وحجم محلول ماءات الصوديوم المضاف للوصول الpH=7 ومقدار الحموضة القابلة للمعايرة واللزوجة. أما بالنسبة **للتحليل الإحصائيّ للدراسة المخبرية المجراة على الأسنان** فقد تم التأكد من توزع جميع القيم والمتغيرات المدروسة وفقاً للمنحنى الطبيعي باستخدام اختبار Kolmogorov-Smirnov. وبناء عليه، فقد تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات

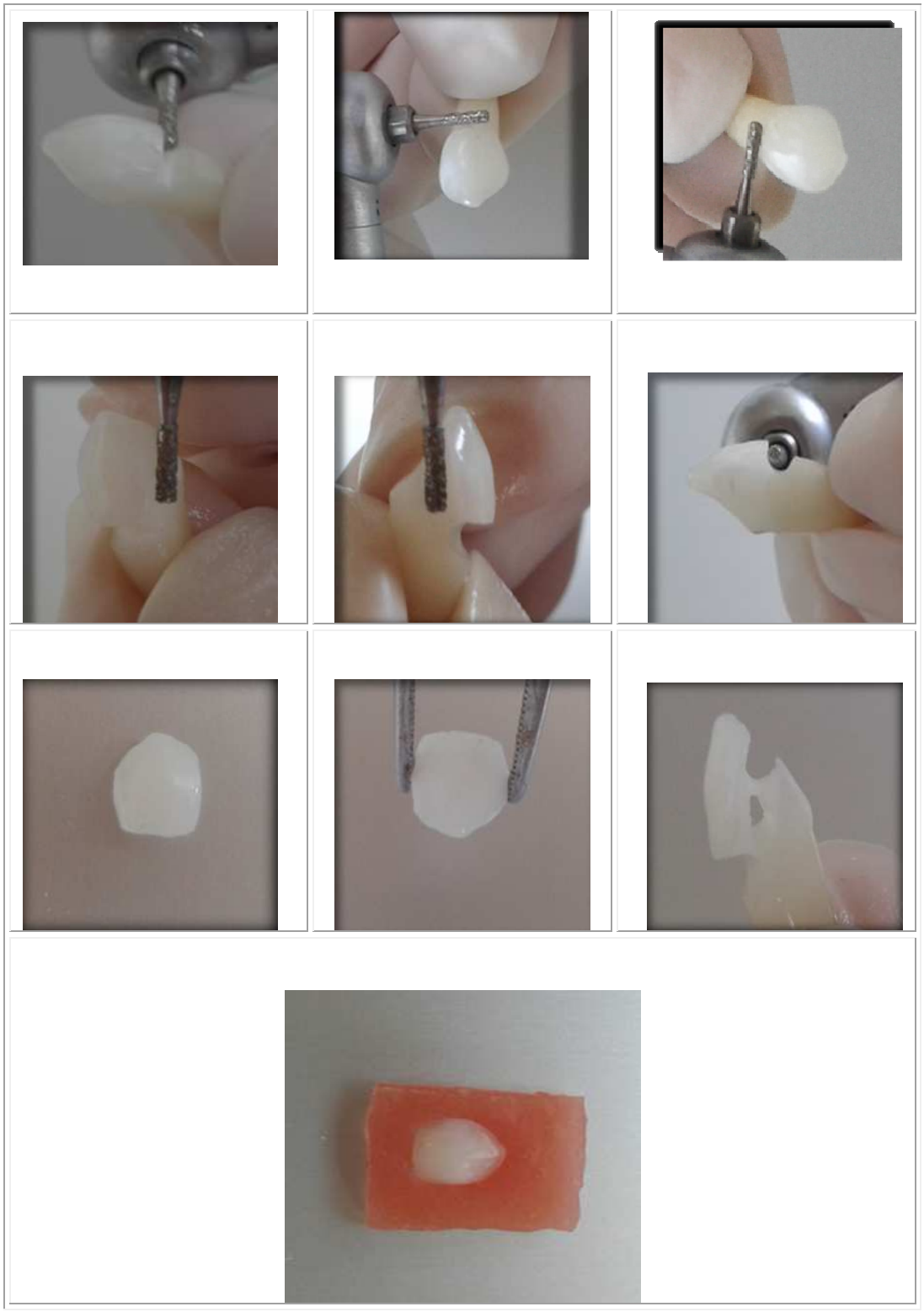
المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار القساوة بين المرحلتين المدروستين (قبل الغمر، بعد الغمر) في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس، كما تم إجراء اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار القساوة بين مجموعات سائل الغمر المدروس في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة، وتم إجراء المقارنات الثنائيّة بطريقة الفروق الصغرى ذات الدلالة Least Significant Difference (LSD) عند مستوى دلالة 0.05 باستخدام الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعيّة (SPSS) الإصدار 13.0.

فرضيات العدم الواجب اختبارها:

1- لا يوجد فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيةٍ في متوسط مقدار القساوة قبل وبعد الغمر في مجموعات سائل الغمر المدروس.

2- لا يوجد فرقٌ ذو دلالةٍ إحصائيةٍ في متوسط مقدار القساوة بين مجموعات سائل الغمر المدروس.

خطوات تحضير المقاطع المينائية:



الشكل رقم 2 خطوات تحضير الشرائح المينائية

الشكل رقم 3 الأسنان

الشكل رقم 4 الشرائح المينائية ضمن القاعدة الإكريلية

الشكل رقم 5 أدوية الربو المدروسة

المواد والأجهزة المستخدمة:

الشكل رقم 6 المكبّرة

الشكل رقم 7 الحاضنة

الشكل رقم 8 مقياس اللزوجة

الشكل رقم 9 ميزان حساس

الشكل رقم 10 جهاز التحريك المغناطيسي

الشكل رقم 11 جهاز القساوة

الشكل رقم 12 مقياس pH

الشكل رقم 13 حمض الليمون

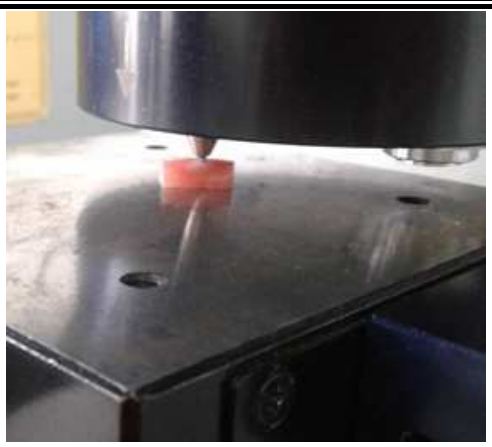
الشكل رقم 14 سوائل معيارية 4و7

الشكل رقم 15 محلول ماءات الصوديوم

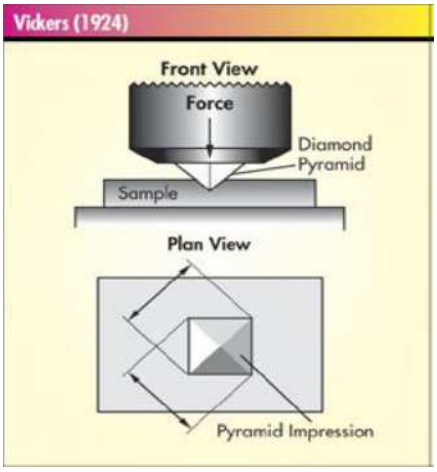
الشكل رقم 16 الأدوات الزجاجية المستخدمة

الشكل رقم 17 حافظة بلاستيكية عدد 2

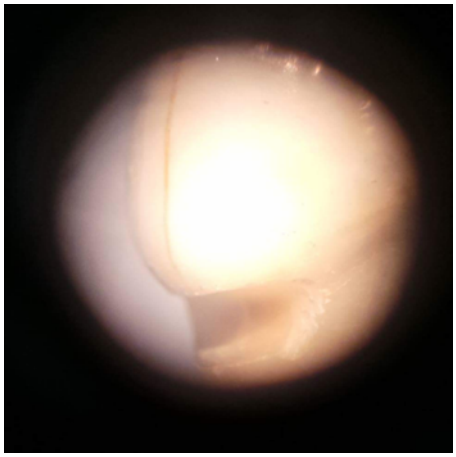
الشكل رقم 18 الشرائح ضمن الحافظة



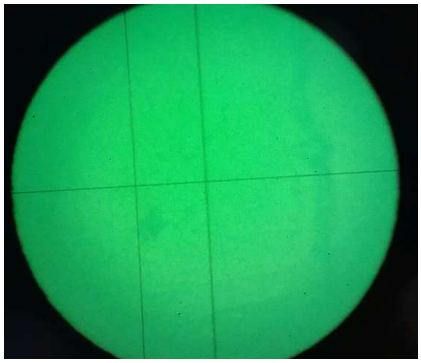
الشكل رقم 19 لحظة تطبيق القوة في جهاز القساوة المجهرية فيكرز



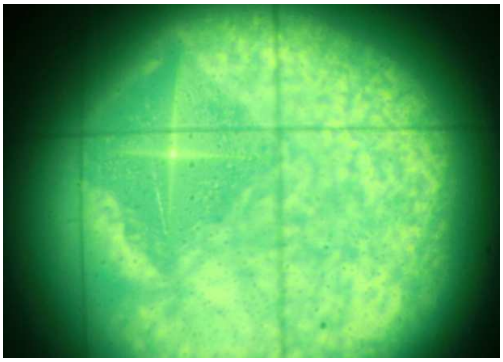
الشكل رقم 20هرم فيكرز لقياس القساوة



الشكل رقم 21 الصدع تحت المكبرة



الشكل رقم 22 الساحة المشاهدة في جهاز القساوة



الشكل رقم 23 الشكل المجهري للانطباع الهرمي

جامعة دمشق د. هديل يونس
كلية طب الأسنان
قسم طب أسنان الأطفال

استمارة التحليل المخبري للأدوية المختبرة

1- قيم pH للأدوية المختبرة:

الدواء المختبر	pH1	pH2	pH3
Astomed			
Aironal			
Aironex			
Azmaxinal			
New phillin			
Citric acid 0.6%			

2- حجم المصروف من ماءات الصوديوم لتعديل الأدوية المختبرة (مل):

الدواء المختبر	القيمة الأولى	القيمة الثانية	القيمة الثالثة	المتوسط
Astomed				
Aironal				
Aironex				
Azmaxinal				
New phillin				
Citric acid 0.6%				

3- حجم المصروف من ماءات الصوديوم للوصول إلى القيمة الحرجة (pH=5.5):

الدواء المختبر	القيمة الاولى	القيمة الثانية	القيمة الثالثة	المتوسط
Astomed				
Aironal				
Aironex				
Azmaxinal				
Newphillin				
Citric acid0.6%				

4- قيم الحموضة القابلة للمعايرة للأدوية المختبرة:

الدواء المختبر	القيمة الأولى	القيمة الثانية	القيمة الثالثة	المتوسط
Astomed				
Aironal				
Aironex				
Azmaxinal				
New phillin				
Citric acid 0.6%				

5- قيم اللزوجة للأدوية المختبرة:

الدواء المختبر	القيمة
Astomed	
Aironal	
Aironex	
Azmaxinal	
New phillin	

الشكل رقم 24 الاستمارة المستخدمة في التحليل المخبري

الباب الثالث

الـــنـــتـــائـــج

Result

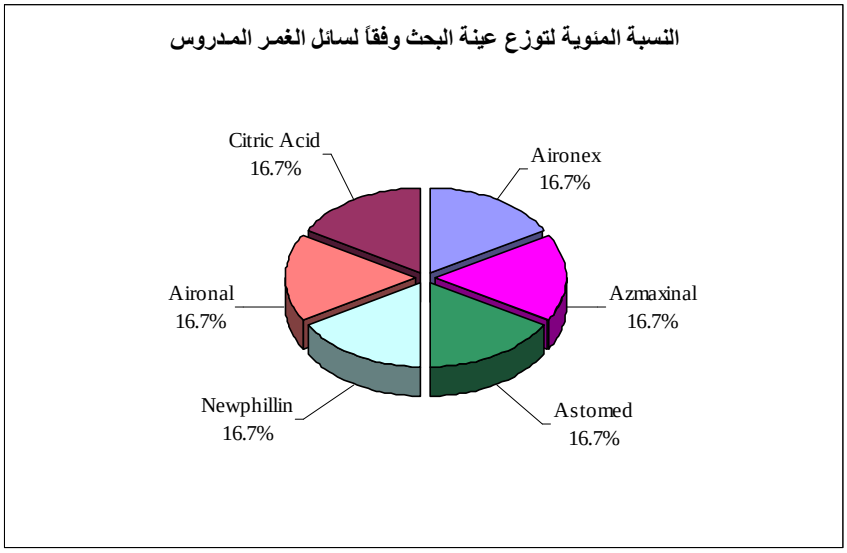
3-1- وصف العينة:

تألّفت عينة البحث من 60 ناباً مؤقتاً بشرياً مقلوعاً لأسباب تقويمية أو بسبب قرب موعد سقوطها الغريزي، وكانت عينة البحث مقسمةً إلى ست مجموعات متساوية وفقاً لدواء الربو المدروس (سائل الغمر) المدروس (Aironex، Azmaxinal، Astomed، Newphillin، Aironal، Citric Acid)، وقد كان توزع عينة البحث كما يلي:

3-1-1 – توزع عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس:

جدول رقم (2) يبين توزع عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس.

سائل الغمر المدروس	عدد الأسنان	النسبة المئوية
Aironex	10	16.7
Azmaxinal	10	16.7
Astomed	10	16.7
Newphillin	10	16.7
Aironal	10	16.7
Citric Acid	10	16.7
المجموع	60	100



مخطط رقم (1) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس.

3-2- الدراسة الإحصائيّة التحليليّة:

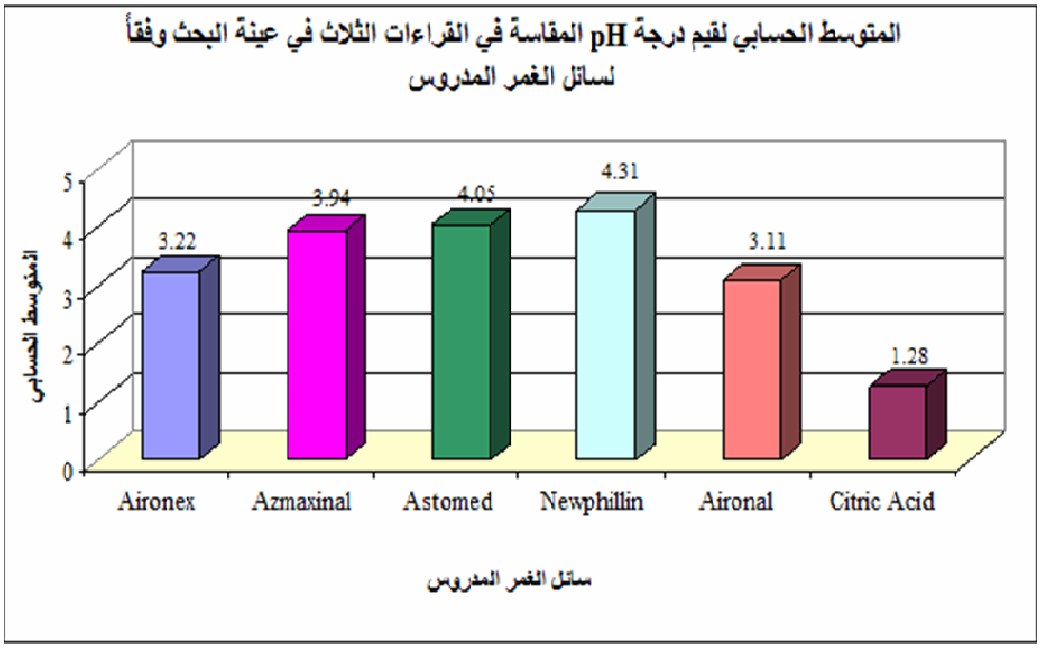
تم إجراء التحليل المخبري وتم قياس وتحديد كل من (مقدار الحموضة القابلة للمعايرة، حجم محلول ماءات الصوديوم المضاف للوصول لدرجة pH=7، حجم محلول ماءات الصوديوم المضاف للوصول للقيمة الحرجة لدرجة pH=5.5، درجة pH المقاسة) ثلاث مرات وتم اعتماد قيم المتوسط الحسابي للقراءات الثلاث لكل من متغير من المتغيرات المدروسة، كما تم قياس وحساب مقدار اللزوجة لأدوية الربو المختارة في عينة البحث، كما تم قياس مقدار القساوة في مرحلتين اثنتين مختلفتين (قبل الغمر بسائل الغمر المدروس، بعد الغمر بسائل الغمر المدروس) لكل سن من الأسنان المدروسة في عينة البحث ثم تم حساب مقدار التغير في القساوة لكل سن من الأسنان المدروسة.

ثم تمت دراسة تأثير سائل الغمر المدروس في مقدار القساوة وفقاً للمرحلة المدروسة وتمت دراسة تأثير سائل الغمر المدروس في مقدار التغير في القساوة، كما تمت دراسة تأثير المرحلة المدروسة في قيم مقدار القساوة وفقاً لسائل الغمر المدروس في عينة البحث وكانت نتائج التحليل كما يلي:

3-2-1- نتائج التحليل المخبري لسوائل الغمر المدروسة في عينة البحث:

جدول رقم (3) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم درجة pH المقاسة لسوائل الغمر المدروسة في القراءات الثلاث في عينة البحث

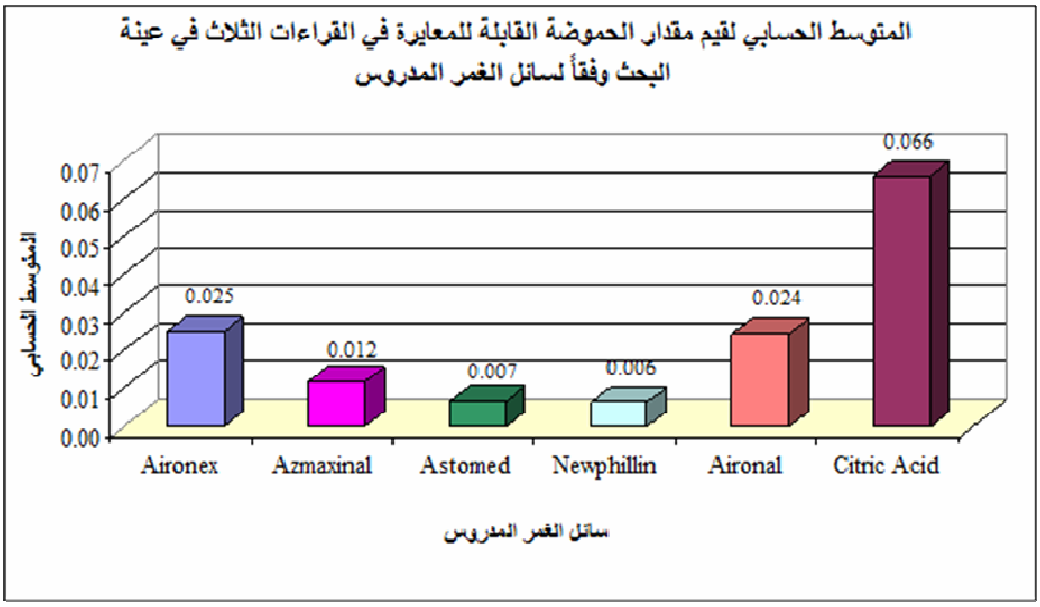
المتغير المقاس	سائل الغمر المدروس	عدد القراءات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
درجة pH المقاسة	Aironex	3	3.22	0.03	3.2	3.25
	Azmaxinal	3	3.94	0.02	3.92	3.96
	Astomed	3	4.05	0.03	4.02	4.08
	Newphillin	3	4.31	0.04	4.27	4.35
	Aironal	3	3.11	0.02	3.09	3.13
	Citric Acid	3	1.28	0.06	1.23	1.35



مخطط رقم (2) يمثل المتوسط الحسابي لقيم درجة pH المقاسة في القراءات الثلاث في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس.

جدول رقم (4) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى للمقدار الحموضة القابلة للمعايرة لسوائل الغمر المدروسة في القراءات الثلاث في عينة البحث.

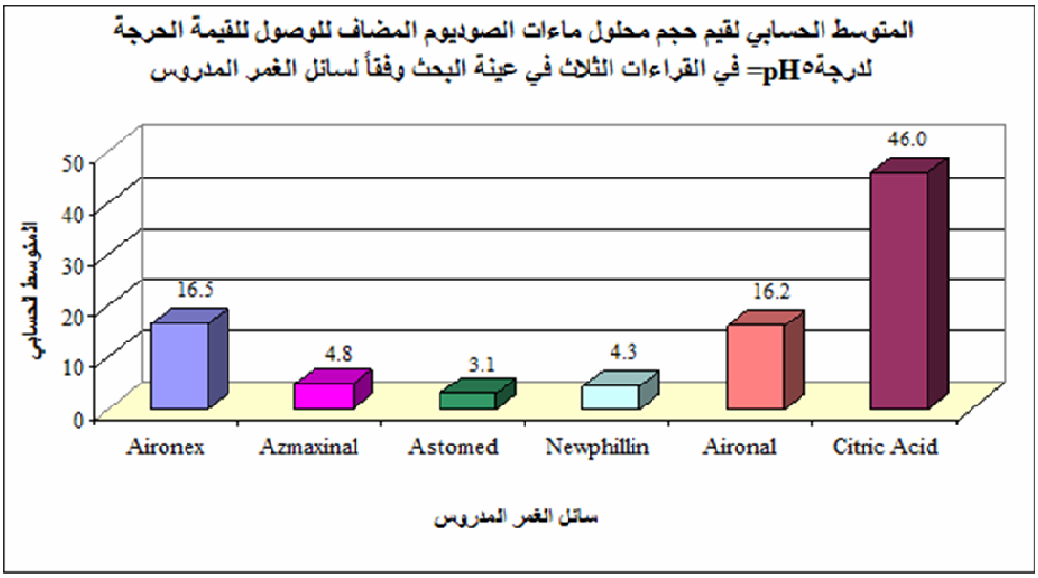
المتغير المقاس	سائل الغمر المدروس	عدد القراءات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
مقدار الحموضة القابلة للمعايرة	Aironex	3	0.025	0.001	0.024	0.026
	Azmaxinal	3	0.012	0.000	0.011	0.012
	Astomed	3	0.007	0.001	0.006	0.007
	Newphillin	3	0.006	0.001	0.006	0.007
	Aironal	3	0.024	0.002	0.022	0.026
	Citric Acid	3	0.066	0.002	0.065	0.068



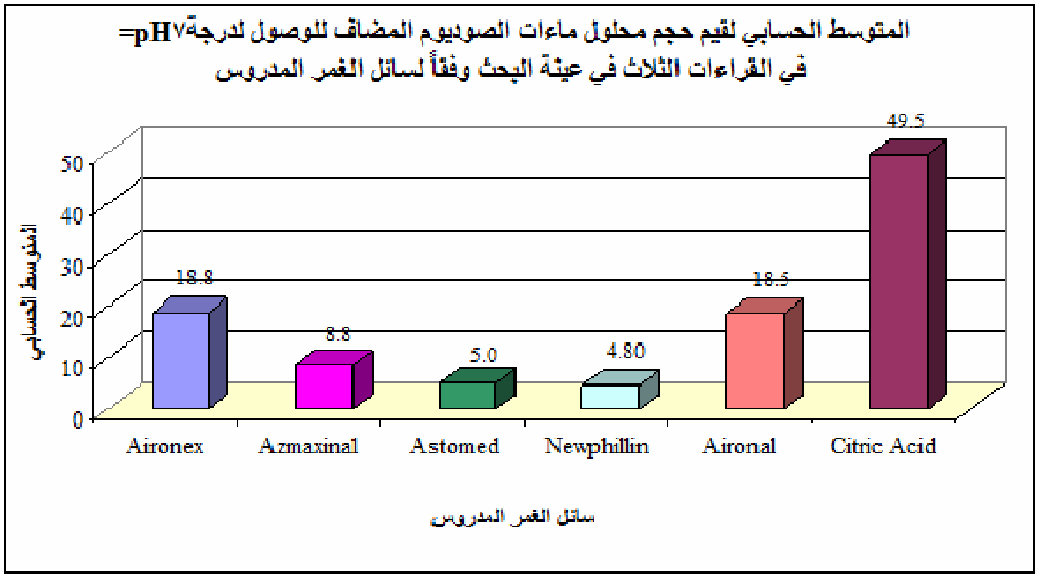
مخطط رقم (3) يمثل المتوسط الحسابي لقيم مقدار الحموضة القابلة للمعايرة في القراءات الثلاث في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس

جدول رقم (5) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لحجم محلول ماءات الصوديوم المضاف للوصول لدرجة pH=5.5 وpH=7 لسوائل الغمر المدروسة في القراءات الثلاث في عينة البحث

المتغير المقاس	سائل الغمر المدروس	عدد القراءات	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
حجم محلول ماءات الصوديوم المضاف للوصول للقيمة الحرجة لدرجةpH=5.5	Aironex	3	16.50	0.50	16	17
	Azmaxinal	3	4.80	0.36	4.5	5.2
	Astomed	3	3.10	0.26	2.9	3.4
	Newphillin	3	4.30	0.36	3.9	4.6
	Aironal	3	16.20	1.01	15.3	17.3
	Citric Acid	3	46.00	0.50	45.5	46.5
حجم محلول ماءات الصوديوم المضاف للوصول لدرجةpH=7	Aironex	3	18.80	0.95	17.9	19.8
	Azmaxinal	3	8.80	0.26	8.5	9
	Astomed	3	5.00	0.50	4.5	5.5
	Newphillin	3	4.80	0.40	4.4	5.2
	Aironal	3	18.50	1.32	17	19.5
	Citric Acid	3	49.50	1.32	48.5	51



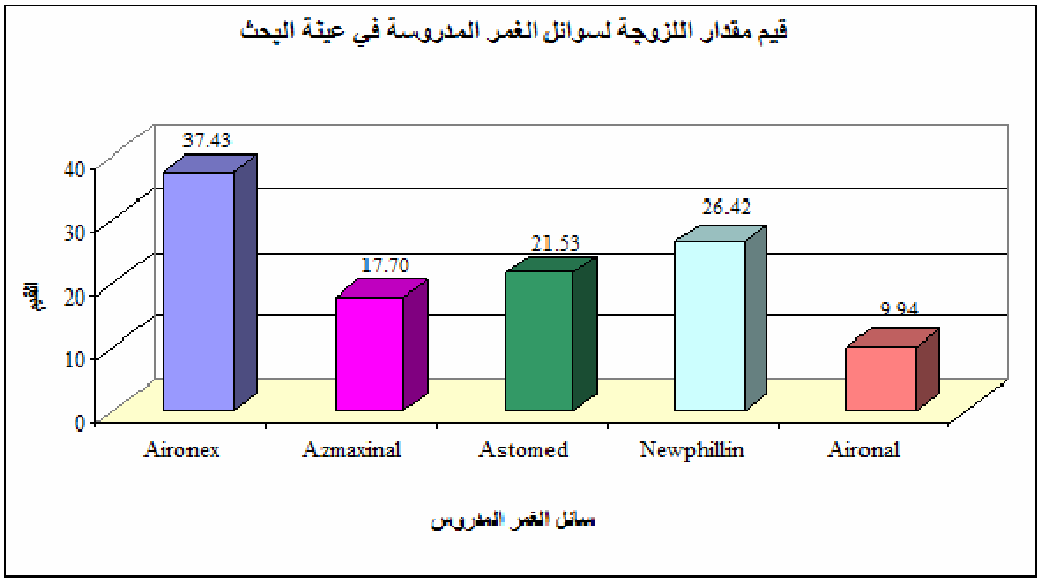
مخطط رقم (4) يمثل المتوسط الحسابي لقيم حجم محلول ماءات الصوديوم المضاف للوصول للقيمة الحرجة لدرجةpH=5.5 في القراءات الثلاث في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس.



مخطط رقم (5) يمثل المتوسط الحسابي لقيم حجم محلول ماءات الصوديوم المضاف للوصول لدرجةpH=7 في القراءات الثلاث في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس.

جدول رقم (6) يبين قيم اللزوجة لسوائل الغمر المدروسة في عينة البحث

المتغير المقاس	سائل الغمر المدروس	القيم المقاسة
مقدار اللزوجة	Aironex	37.43
	Azmaxinal	17.7
	Astomed	21.53
	Newphillin	26.42
	Aironal	9.94
	Citric Acid	–



مخطط رقم (6) يمثل قيم مقدار اللزوجة لأدوية الربو المختارة في عينة البحث.

3-2- 2- دراسة القساوة في عينة البحث:

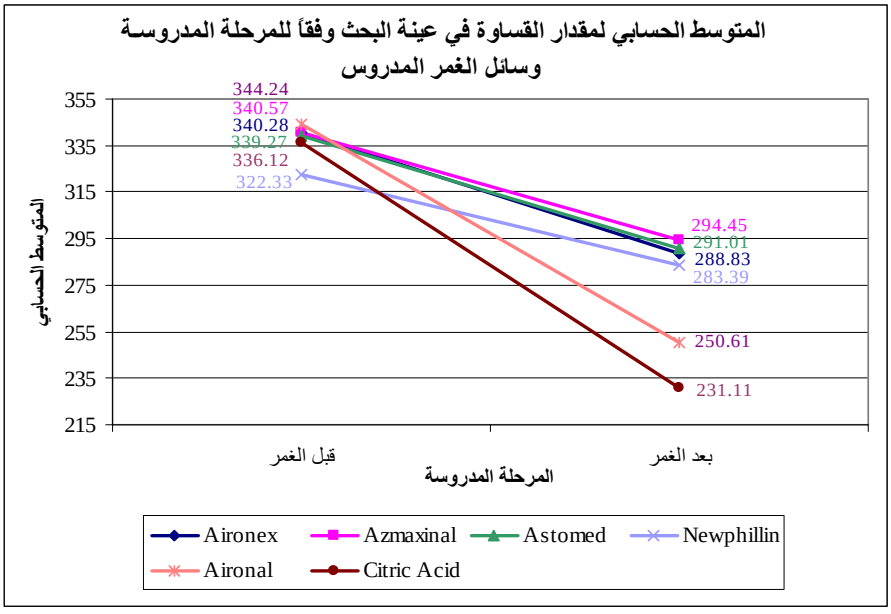
- **دراسة تأثير الغمر بأدوية الربو السائلة المدروسة في مقدار القساوة في عينة البحث:**

- تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار القساوة بين المرحلتين المدروستين (قبل الغمر، بعد الغمر) في عينة البحث، وذلك وفقاً لسائل الغمر المدروس كما يلي:

- إحصاءات وصفية:

جدول رقم (7) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لمقدار القساوة في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة وسائل الغمر المدروس.

المتغير المدروس = مقدار القساوة							
سائل الغمر المدروس	المرحلة المدروسة	عدد الأسنان	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
Aironex	قبل الغمر	10	340.28	26.87	8.50	304.2	382.3
	بعد الغمر	10	288.83	25.60	8.09	243.4	317.9
Azmaxinal	قبل الغمر	10	340.57	26.55	8.40	304.1	380.9
	بعد الغمر	10	294.45	33.27	10.52	254.4	368.8
Astomed	قبل الغمر	10	339.27	17.88	5.66	319	374.6
	بعد الغمر	10	291.01	25.01	7.91	249.2	337.2
Newphillin	قبل الغمر	10	322.33	49.37	15.61	261.2	426
	بعد الغمر	10	283.39	53.20	16.82	205.7	395.9
Aironal	قبل الغمر	10	344.24	78.06	24.68	256.7	502
	بعد الغمر	10	250.61	73.88	23.36	163.5	392.3
Citric Acid	قبل الغمر	10	336.12	67.59	21.37	238.9	447.6
	بعد الغمر	10	231.11	66.16	20.92	136.7	327.7



مخطط رقم (7) يمثل المتوسط الحسابي لمقدار القساوة في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة وسائل الغمر المدروس.

- **نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المترابطة:**

جدول رقم (8) يبين نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار القساوة بين المرحلتين المدروستين (قبل الغمر، بعد الغمر) في عينة البحث، وذلك وفقاً لسائل الغمر المدروس.

المتغير المدروس = مقدار القساوة، المرحلتين المقارنتين = بعد الغمر – قبل الغمر					
سائل الغمر المدروس	الفرق بين المتوسطين	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
Aironex	-51.45	-7.978	9	0.000	توجد فروق دالة
Azmaxinal	-46.12	-7.224	9	0.000	توجد فروق دالة
Astomed	-48.26	-12.499	9	0.000	توجد فروق دالة
Newphillin	-38.94	-2.569	9	0.030	توجد فروق دالة
Aironal	-93.63	-15.625	9	0.000	توجد فروق دالة
Citric Acid	-105.01	-14.283	9	0.000	توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 مهما كان سائل الغمر المدروس، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار القساوة بين المرحلتين المدروستين (قبل الغمر، بعد الغمر)، وذلك في كل من مجموعات سائل الغمر المدروس الست على حدة في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن قيم مقدار القساوة بعد الغمر كانت أصغر منها قبل الغمر، وذلك مهما كان سائل الغمر المدروس في عينة البحث.

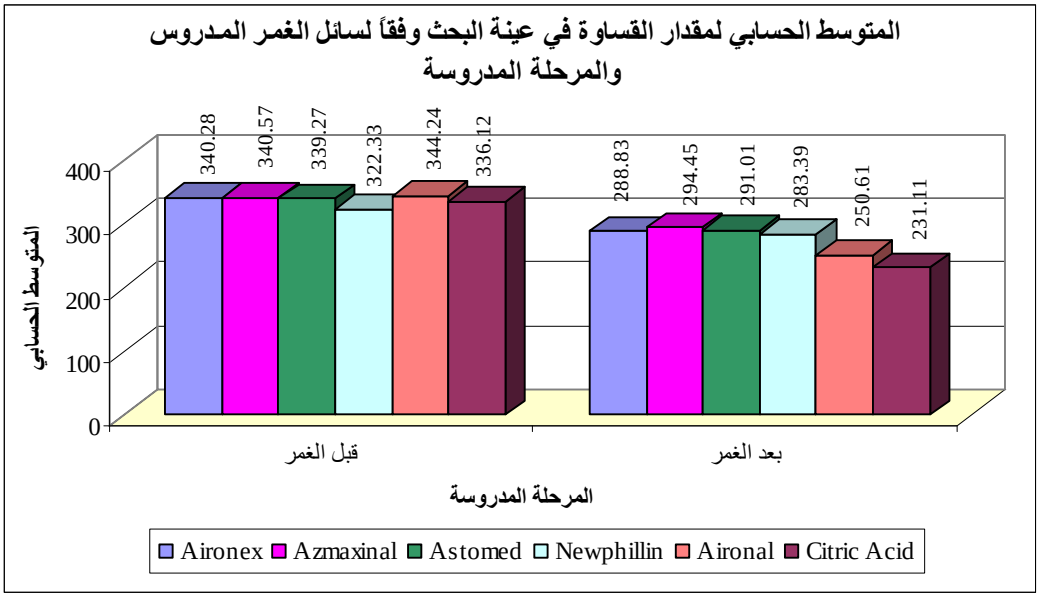
- **دراسة تأثير سائل الغمر المدروس في مقدار القساوة في عينة البحث وفقاً للمرحلة المدروسة:**

- تم إجراء اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار القساوة بين مجموعات سائل الغمر المدروس (Aironex، Azmaxinal، Astomed، Newphillin، Aironal، Citric Acid) في عينة البحث، وذلك وفقاً للمرحلة المدروسة كما يلي:

- إحصاءات وصفية:

جدول رقم (9) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لمقدار القساوة في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس والمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس = مقدار القساوة							
المرحلة المدروسة	سائل الغمر المدروس	عدد الأسنان	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
قبل الغمر	Aironex	10	340.28	26.87	8.50	304.2	382.3
	Azmaxinal	10	340.57	26.55	8.40	304.1	380.9
	Astomed	10	339.27	17.88	5.66	319	374.6
	Newphillin	10	322.33	49.37	15.61	261.2	426
	Aironal	10	344.24	78.06	24.68	256.7	502
	Citric Acid	10	336.12	67.59	21.37	238.9	447.6
بعد الغمر	Aironex	10	288.83	25.60	8.09	243.4	317.9
	Azmaxinal	10	294.45	33.27	10.52	254.4	368.8
	Astomed	10	291.01	25.01	7.91	249.2	337.2
	Newphillin	10	283.39	53.20	16.82	205.7	395.9
	Aironal	10	250.61	73.88	23.36	163.5	392.3
	Citric Acid	10	231.11	66.16	20.92	136.7	327.7



مخطط رقم (8) يمثل المتوسط الحسابي لمقدار القساوة في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس والمرحلة المدروسة.

- نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA:

جدول رقم (10) يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار القساوة بين مجموعات سائل الغمر المدروس في عينة البحث، وذلك وفقاً للمرحلة المدروسة.

المتغير المدروس = مقدار القساوة			
المرحلة المدروسة	قيمة F المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
قبل الغمر	0.240	0.943	لا توجد فروق دالة
بعد الغمر	2.709	0.030	**توجد فروق دالة**

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 قبل الغمر، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار القساوة قبل الغمر بين مجموعات الست المدروسة (Aironex، Azmaxinal، Astomed، Newphillin، Aironal، Citric Acid) في عينة البحث.

أما بعد الغمر فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار القساوة بعد الغمر بين اثنتين على الأقل من مجموعات سائل الغمر المدروس (Aironex، Azmaxinal، Astomed، Newphillin، Aironal، Citric Acid) في عينة البحث، ولمعرفة أي مجموعات سائل الغمر المدروس تختلف عن الأخرى جوهرياً في قيم مقدار القساوة بعد الغمر تم إجراء المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في قيم مقدار القساوة بعد الغمر بين كل زوج من مجموعات سائل الغمر المدروس في عينة البحث كما يلي:

- نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD:

جدول رقم (11) يبين نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط مقدار القساوة بعد الغمر بين مجموعات سائل الغمر المدروس في عينة البحث.

المتغير المدروس = مقدار القساوة بعد الغمر					
المجموعة (I)	المجموعة (J)	الفرق بين المتوسطين (I-J)	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
Aironex	Azmaxinal	-5.62	22.40	0.803	لا توجد فروق دالة
	Astomed	-2.18	22.40	0.923	لا توجد فروق دالة
	Newphillin	5.44	22.40	0.809	لا توجد فروق دالة
	Aironal	38.22	22.40	0.094	لا توجد فروق دالة
	Citric Acid	57.72	22.40	0.013	**توجد فروق دالة**
Azmaxinal	Astomed	3.44	22.40	0.879	لا توجد فروق دالة
	Newphillin	11.06	22.40	0.623	لا توجد فروق دالة
	Aironal	43.84	22.40	0.056	لا توجد فروق دالة
	Citric Acid	63.34	22.40	0.007	**توجد فروق دالة**
Astomed	Newphillin	7.62	22.40	0.735	لا توجد فروق دالة
	Aironal	40.40	22.40	0.077	لا توجد فروق دالة
	Citric Acid	59.90	22.40	0.0099	**توجد فروق دالة**
Newphillin	Aironal	32.78	22.40	0.149	لا توجد فروق دالة
	Citric Acid	52.28	22.40	0.023	**توجد فروق دالة**
Aironal	Citric Acid	19.50	22.40	0.388	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 عند المقارنة في قيم مقدار القساوة بين مجموعة الأسنان المغمورة بحمض الليمون 0,6% Citric Acid وكل من مجموعات سائل الغمر المدروسة (Aironex، Azmaxinal، Astomed، Newphillin) على حدة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار القساوة بعد الغمر بين مجموعة الأسنان المغمورة بحمض

الستريك Citric Acid %0,6 وكل من مجموعات سائل الغمر المدروسة (Aironex، Azmaxinal، Astomed، Newphillin) على حدة في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات موجبة نستنتج أن قيم مقدار القساوة بعد الغمر في مجموعة الأسنان المغمورة بحمض الليمون Citric Acid %0,6 كانت أصغر منها في كل من مجموعات سائل الغمر المدروسة (Aironex، Azmaxinal، Astomed، Newphillin) على حدة في عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ثنائية ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار القساوة بعد الغمر بين مجموعات سائل الغمر المدروسة المعنية في عينة البحث.

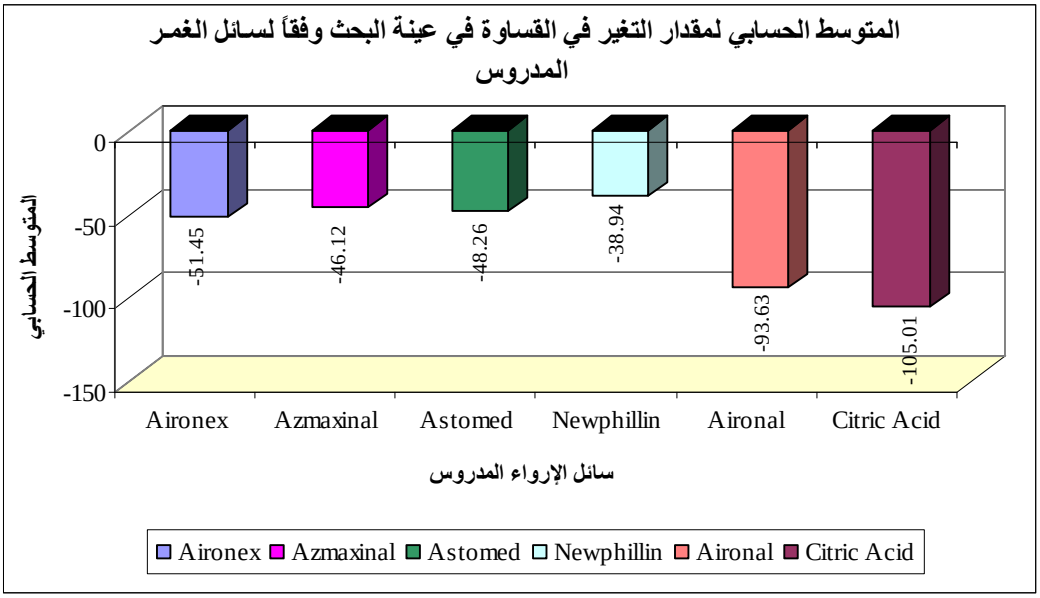
- **دراسة تأثير سائل الغمر المدروس في مقدار التغير في القساوة في عينة البحث:**

- تم إجراء اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في القساوة بين المجموعات الست المدروسة (Aironex، Azmaxinal، Astomed، Newphillin، Aironal، Citric Acid) في عينة البحث كما يلي:

- إحصاءات وصفية:

جدول رقم (12) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لمقدار التغير في القساوة في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس.

المتغير المدروس = مقدار التغير في القساوة						
سائل الغمر المدروس	عدد الأسنان	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
Aironex	10	-51.45	20.39	6.45	-87.9	-21.9
Azmaxinal	10	-46.12	20.19	6.38	-86.8	-12.1
Astomed	10	-48.26	12.21	3.86	-69.8	-31
Newphillin	10	-38.94	47.94	15.16	-134	-2.4
Aironal	10	-93.63	18.95	5.99	-116	-57.6
Citric Acid	10	-105.01	23.25	7.35	-140.2	-76.9



مخطط رقم (9) يمثل المتوسط الحسابي لمقدار التغير في القساوة في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس.

- نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA:

جدول رقم (13) يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في القساوة بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث.

المتغير المدروس	قيمة F المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مقدار التغير في القساوة	24.727	0.000	**توجد فروق دالة**

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في القساوة بين اثنتين على الأقل من المجموعات الست المدروسة (Aironex، Azmaxinal، Astomed، Newphillin، Aironal، Citric Acid) في عينة البحث، ولمعرفة أي المجموعات تختلف عن الأخريات جوهرياً في قيم مقدار التغير في القساوة تم إجراء المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية بين كل زوج من المجموعات الست المدروسة كما يلي:

- نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD:

جدول رقم (14) يبين نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط مقدار التغير في القساوة بين المجموعات المدروسة في عينة البحث.

المتغير المدروس = مقدار التغير في القساوة					
المجموعة (I)	المجموعة (J)	الفرق بين المتوسطين (I-J)	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
Aironex	Azmaxinal	-5.33	11.79	0.653	لا توجد فروق دالة
	Astomed	-3.19	11.79	0.788	لا توجد فروق دالة
	Newphillin	-12.51	11.79	0.293	لا توجد فروق دالة
	Aironal	42.18	11.79	0.001	**توجد فروق دالة**
	Citric Acid	53.56	11.79	0.000	**توجد فروق دالة**
Azmaxinal	Astomed	2.14	11.79	0.857	لا توجد فروق دالة
	Newphillin	-7.18	11.79	0.545	لا توجد فروق دالة
	Aironal	47.51	11.79	0.000	**توجد فروق دالة**
	Citric Acid	58.89	11.79	0.000	**توجد فروق دالة**
Astomed	Newphillin	-9.32	11.79	0.433	لا توجد فروق دالة
	Aironal	45.37	11.79	0.000	**توجد فروق دالة**
	Citric Acid	56.75	11.79	0.000	**توجد فروق دالة**
Newphillin	Aironal	54.69	11.79	0.000	**توجد فروق دالة**
	Citric Acid	66.07	11.79	0.000	**توجد فروق دالة**
Aironal	Citric Acid	11.38	11.79	0.339	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 عند المقارنة في قيم مقدار التغير في القساوة بين كل من مجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Aironal ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل حمض الليمون Citric Acid وكل من مجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Aironex ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Azmaxinal ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Astomed ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Newphillin على حدة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في القساوة بين المجموعات المذكورة في عينة البحث، وبدراسة الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات نستنتج أن مقدار التغير (بالقيم المطلقة) في القساوة في كل من مجموعة المقاطع المينائية الأسنان المغمورة بسائل Aironal ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل حمض الليمون Citric Acid كان أكبر منه في كل من مجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Aironex ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Azmaxinal ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Astomed ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Newphillin على حدة في عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ثنائية ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في القساوة بين مجموعات سائل الغمر المعنية في عينة البحث.

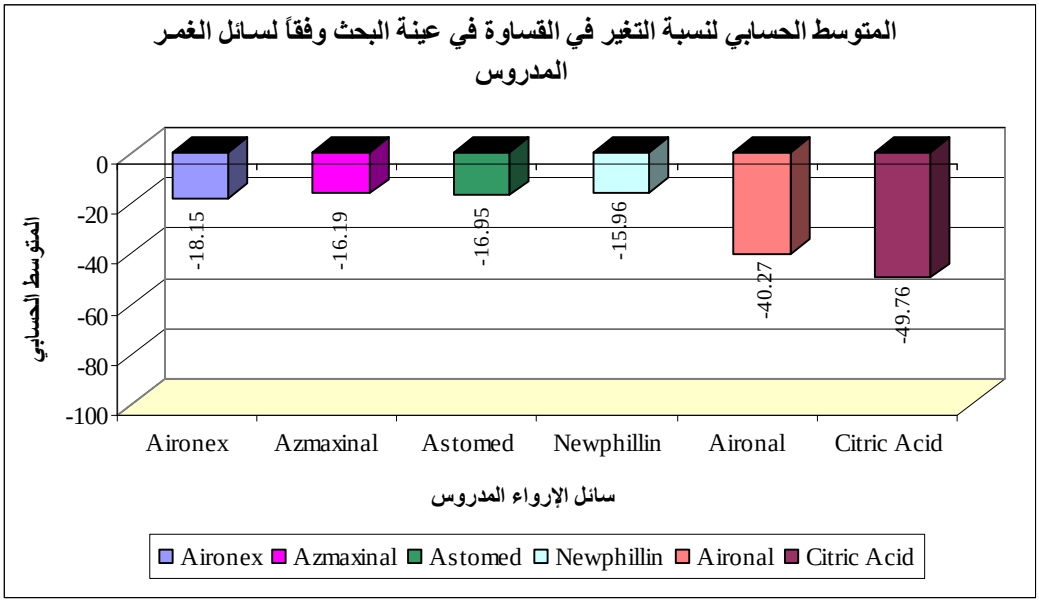
- **دراسة تأثير سائل الغمر المدروس في نسبة التغير في القساوة في عينة البحث:**

- تم إجراء اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة التغير في القساوة بين المجموعات الست المدروسة (Aironex، Azmaxinal، Astomed، Newphillin، Aironal، Citric Acid) في عينة البحث كما يلي:

- إحصاءات وصفية:

جدول رقم (15) يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لنسبة التغير في القساوة في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس.

المتغير المدروس = نسبة التغير في القساوة						
سائل الغمر المدروس	عدد الأسنان	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
Aironex	10	-18.15	7.90	2.50	-30.4	-7.8
Azmaxinal	10	-16.19	7.71	2.44	-31.5	-3.3
Astomed	10	-16.95	5.74	1.81	-28.0	-10.8
Newphillin	10	-15.96	22.03	6.97	-58.5	-0.9
Aironal	10	-40.27	14.55	4.60	-64.8	-22.9
Citric Acid	10	-49.76	21.22	6.71	-95.1	-25.7



مخطط رقم (10) يمثل المتوسط الحسابي لنسبة التغير في القساوة في عينة البحث وفقاً لسائل الغمر المدروس.

- نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA:

جدول رقم(16) يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط نسبة التغير في القساوة بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث.

المتغير المدروس	قيمة F المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
نسبة التغير في القساوة	10.214	0.000	توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط نسبة التغير في القساوة بين اثنتين على الأقل من المجموعات الست المدروسة (Aironex، Azmaxinal، Astomed، Newphillin، Aironal، Citric Acid) في عينة البحث، ولمعرفة أي المجموعات تختلف عن الأخريات جوهرياً في قيم نسبة التغير في القساوة تم إجراء المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية بين كل زوج من المجموعات الست المدروسة كما يلي:

- نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD:

جدول رقم (17) يبين نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط نسبة التغير في القساوة بين المجموعات المدروسة في عينة البحث.

المتغير المدروس = نسبة التغير في القساوة					
المجموعة (I)	المجموعة (J)	الفرق بين المتوسطين (I-J)	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
Aironex	Azmaxinal	-1.96	6.59	0.767	لا توجد فروق دالة
	Astomed	-1.20	6.59	0.856	لا توجد فروق دالة
	Newphillin	-2.20	6.59	0.740	لا توجد فروق دالة
	Aironal	22.12	6.59	0.001	توجد فروق دالة
	Citric Acid	31.61	6.59	0.000	توجد فروق دالة
Azmaxinal	Astomed	0.76	6.59	0.909	لا توجد فروق دالة
	Newphillin	-0.24	6.59	0.971	لا توجد فروق دالة
	Aironal	24.08	6.59	0.001	توجد فروق دالة
	Citric Acid	33.57	6.59	0.000	توجد فروق دالة
Astomed	Newphillin	-1.00	6.59	0.880	لا توجد فروق دالة
	Aironal	23.32	6.59	0.001	توجد فروق دالة
	Citric Acid	32.81	6.59	0.000	توجد فروق دالة
Newphillin	Aironal	24.31	6.59	0.001	توجد فروق دالة
	Citric Acid	33.80	6.59	0.000	توجد فروق دالة
Aironal	Citric Acid	9.49	6.59	0.155	لا توجد فروق دالة

يُلاحظ في الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 عند المقارنة في قيم نسبة التغير في القساوة بين كل من مجموعة المقاطع المينائية المغمورة

بسائل Aironal ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل حمض الليمون Citric Acid وكل من مجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Aironex ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Azmaxinal ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Astomed ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Newphillin على حدة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط نسبة التغير في القساوة بين المجموعات المذكورة في عينة البحث، وبدراسة الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات نستنتج أن نسبة التغير (بالقيم المطلقة) في القساوة في كل من مجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Aironal ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل حمض الستريك Citric Acid كانت أكبر منها في كل من مجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Aironex ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Azmaxinal ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Astomed ومجموعة المقاطع المينائية المغمورة بسائل Newphillin على حدة في عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ثنائية ذات دلالة إحصائية في متوسط نسبة التغير في القساوة بين مجموعات سائل الغمر المعنية في عينة البحث.

الباب الرابع

المناقشة

Discussion

يشكّل التآكل السني مصدر قلق متزايد خاصة عند الأطفال حيث لايكتشف إلا في المراحل المتأخرة بعد تطور الأعراض والعلامات (Taji and Seow 2010)، يتزايد التآكل السني كحالة تؤثر على المجموعة العمرية الصغيرة بنسب انتشار تصل إلى أكثر من 82% في الإطباق المؤقت (Al-Majed et al. 2002; Kazoullis et al. 2007). لذلك يتوجب علينا التوّجه لإنجاز العديد من الأبحاث حول التآكل السني مسبباته والعوامل المؤثرة فيه.

شملت الدراسة محوريين: دراسة مخبريّة لتحرّي الخصائص الفيزيائية الكيميائية لأدوية الربو السائلة المحلية (pH والحموضة القابلة للمعايرة واللزوجة)، ودراسة مخبرية لتقييم التأثير المحتمل لأدوية الربو السائلة على إحداث تآكل ميناء الأسنان المؤقتة بالإعتماد على جهاز القساوة المجهريّة.

4-1- مناقشة الدراسة المخبرية لتحري الخصائص الفيزيائية الكيميائية لأدوية الربو:

استخدام الأدوية الموصوفة في مرحلة الطفولة المبكرة عالي وبشكل خاص تحت عمر 3 سنوات، ولقد أكّدت أغلب الدراسات أن العديد من أدوية الأطفال السائلة هي مولدة للنخور السنية والتآكل السني بطبيعتها بسبب التراكيز العالية للكربوهيدرات والمواد الحمضية.

قد شملت الدراسة المخبريّة لأدوية الربو الفموية السائلة 3 متغيرات وهي الpH والحموضة القابلة للمعايرة واللزوجة.

4-1-1- مناقشة قيم pH لأدوية الربو:

في هذه الدراسة جميع الأدوية المختبرة لاتحتوي أية معلومات عن pH المحلول، لذلك تم قياس pH فوجد أن جميع الأدوية ذات pH أخفض من 5,5 القيمة الحرّجة لانخساف التمعدن، تعتبر pH=5، 5 هي القيمة الحرّجة المعتبرة لانحلال الميناء ويمكن أن يبدأ الانحلال بقيمة أعلى.

بيّنت النتائج أن قيم pH أدوية الربو المدروسة تراوحت بين 3,4-31، 11 بمتوسط قدره 73,3 وهي أخفض من الدراسات السابقة.

تتفق نتائجنا مع دراسة كل من (Huang 2014)، (Cavalcanti et al. 2012)، (Neves et al. 2010)، (Agrawal et al. 2010)، (سعيد 2015)، (Sowmya et al. 2016)، حيث تراوحت نسبة الأدوية التي كانت قيم ال pH فيها دون القيمة الحرجة بين 80-100%.

من جهة أخرى تختلف نتائجنا عن دراسة كل من (Xavier et al. 2013)، (Cavalcanti et al. 2008)، (Pomarico et al. 2008)، (Passos et al. 2010)، (Subramaniam & Nandan 2012)، (Cavalcanti et al. 2012)، (Tupalli et al. 2014)، (Nankar et al. 2014)، حيث تراوحت نسبة الأدوية الحمضيّة التي كانت قيم ال pH فيها دون القيمة الحرّجة -70% 20، أما في دراسة (Babu et al. 2014) لم يسجّل pH أي دواء قيمة دون 6 حيث تراوحت قيم الpH (6,7-11، 77).

تعرّف قيمة الpH الحرجة بأنها القيمة التي يكون فيها المحلول المحيط ببلورات هيدروكسي الأباتيت مشبع تقريباً مع حالة توازن في معادن ميناء السطح السني بين عدم الانخساف وعدم حدوث الترسب، أما إذا كانت القيم تحت 5,5 فإن البلورات تصبح أقل إشباعاً بالتالي احتماليّة انحلال أكبر(Shellis et al. 2014).

ومن المعروف أن pH تعطينا التراكيز الأوليّة لشوارد H^+ ولا تمثل وجود الحموض غير المتشردة في الوسط (Pierro et al. 2013).

ترجع الاختلافات في قيم pH الأدوية بين الدراسات إلى تباين حجوم العينات والمجموعات العلاجية المدروسة والتنوع الكبير في تركيب السواغات الدوائية في حال تشابه المادة الفعّالة وتركيزها مما يجعل مقارنة النتائج غير ممكنة.

تحتوي أدوية الأطفال على أنواع مختلفة من الحموض مثل حمض الليمون والطرطريك والخل والبنزويك والهيدروكلوريك التي تساهم بانخفاض قيّم pH الأدوية، إلا أن حمض الليمون(citric acid) هو الحمض الأساسي المستخدم في أغلب الأدوية وهو حمض ضعيف متشرد في المحاليل مرتفعة ل pH ويؤثر كوقاء في مجال من ال pH، إلا أنه

يعد مادة مولّدة للتآكل السني لقدرته على خلب الكالسيوم في بلورات هيدروكسي الأباتيت وبالتالي يزيد انحلاليّة الميناء (Amaechi et al. 1999; Kulkarni et al.2016).كما يتواجد حمض الليمون في جميع الأدوية المختارة في هذه الدراسة كشرط لدخولها في الدراسة ويمكن أن يكون السبب في انخفاضpH هذه الأدوية بالإضافة للحموض الأخرى.

4-1-2- مناقشة قيم الحموضة القابلة للمعايرة:

تراوحت قيم الحموضة القابلة للمعايرةTA (0.006-0.025) بمتوسط قدره 0.015حيث سجّل NewPhellin أخفض قيمة مسجلة وAironex أعلى قيمة أما حجم الأساس المضاف من NaOH (4.8-18.8ml) بمتوسط قدره 11.18في هذه الدراسة، بينما تراوحتTA (0.021-1.171) في دراسة (Cavalcanti et al. 2012)، وسجّلت TA متوسط (0.139) في الأدوية الحاوي على السكرSC و(0.413) في الأدوية الخالية من السكرSF في دراسة (Maguire et al. 2007)، وسجّلت TA في SC (0.16) و(0.39) في SFفي دراسة (Arora et al. 2012)، بينما سجّل حجم الأساس المضاف بين (-16.33 0.28ml) في دراسة (Neves et al. 2010)، وبين (25.9-0.9 ml) في دراسة (Huang 2014)، وبين (5.5-0.2 ml) في دراسة (Kulkarni et al. 2016)، وبين (5.40-0.20 ml) في دراسة (Kiran et al. 2015).

تم قياس الحموضة القابلة للمعايرة في أغلب الدراسات حول التآكل السني التي تعرّف بكمية الأساس الذي نحتاجه لتعديل pH المنتج من القيمة الأصلية إلى قيمة محددة سابقاً 5.5-7(Kulkarni et al. 2016).

في الواقع تعتبر الحموضة القابلة للمعايرة أكثر مصداقيّة لقياس كامل الحموض المكّونة للمادة من pH نفسها (Pierro et al. 2013)، بالإضافة لذلك فهو مقياس مباشر للقدرة الدارئة المتواجدة في اللعاب لتعديل حموضة الأدوية لتصل للمستوى الطبيعي(Nunn et al. 2001).

وهذا ما أكده Valinoti وزملاؤه الذي قام بدراسة تأثير 2.57 and Dimetapp/elixir (Claritin/antihistamine- – 2.51) وهما دوائين متقاربين بقيمة pH على إحداث تغيرات على سطح ترميمات الكمبوزيت، فأظهرت نتائج الفحص تحت المجهر الإلكترونيّ اختلاف في تأثيرات المحدّثة من قبل الدوائين، التي أسندها إلى الاختلاف في قيمة الحموضة القابلة للمعايرة في هذه الأدوية (Valinoti et al. 2011).

الخصائص الدارئة بالنسبة للتآكل مهمة من جانبين: سريرياً، تتأثر القوة الدارئة بمعدل تعديل اللعاب وبالتالي بمدة التعرّض للهجمات الحمضيّة، تؤثر القوة الدارئة أيضاً على القدرة الداخلية للمنتجات على إحداث التّآكل (احتماليّة التآكل)، كما توجد العديد من الأدلة على أن اختلاف القوة الدارئة في عملية التآكل ليس فقط باختلاف درجة pH إنما تتعلق بنوع الحمض وpKa (Shellis et al. 2013).

تشمل العوامل المؤثرة في قدرة المنتج على توليد التآكل السني قيمة ال pH والحموضة القابلة للمعايرة ونوع الحمض وpKa الحمض والخصائص المخلّبة للكالسيوم والخصائص الفيزيائيّة الكيميائيّة التي تؤثر على التصاق المنتج إلى السطح المينائي وتحريض التدفق اللعابي (Babu et al. 2008).

ويبقى من الصعوبة إجراء مقارنة لقيم الحموضة القابلة للمعايرة للأدوية المدروسة لعدم اعتماد الدراسات السابقة على تقدير حموضة الأدوية بالنسبة للحمض الليمون(citric acid)، وإنما الاكتفاء فقط بحساب حجم الأساس المضاف للمشروب من أجل تعديله.

كما يبقى من الصعب كذلك إجراء مقارنة رقمية مباشرة لحجم الأساس اللازم لتعديل الأدوية المدروسة مع مثيلاتها في الأبحاث الأخرى لاختلاف تركيز محلول المعايرة المستخدم وعامل تصحيحه أو الحجم المعاير من الدواء أو قيمة الـــpH التي يراد توقف المعايرة عندها. وحتى في حال توحيد العوامل السابقة (باستثناء العامل الأخير لكون العلاقة بين الحجم المضاف من محلول المعايرة وتغير الـــpH غير طردية)، فإن اختلاف

مواصفات الدوائيّة باختلاف الشركة المصنعة واختلاف طريقة حفظ المنتج وزمن تخزينه يحول دون القدرة على إجراء المقارنة.

4-1-3- مناقشة قيم اللزوجة:

ترّاوحت قيم لزوجة أدوية الربو المدروسة بين 37، 9-43، 94 cP بمتوسط قدره 22.6، بينما في دراسة لسعيد بين 21-641 cP(سعيد 2015)، وبين267-897 cP في دراسة (Sowmya et al. 2016)، وبين 307، 2408-33، 3 cPفي دراسة (Subramaniam and Nandan 2012) وبمجال يتراوح بين 412، 2-3، 8 cP في دراسة (Neves et al. 2010)، وبين 14.18-1906 cP في دراسة (Kiran 2015).

تعد عملية الالتصاق وانزياح السوائل عوامل إضافية يجب أخذها بعين الإعتبار في عملية التآكل(Lussi & Jaeggi 2006)، فالإلتصاق الأقوى للمادة الحمضيّة مع السطح السني لفترة طويلة يزيد من إمكانيّة التآكل (Lussi 2006).

الأدوية الفموية السائلة هي غالباً شرابات لزجة تستقر داخل الميازيب والمناطق الملاصقة التي لاتصلها فرشاة الأسنان، لذلك الاستخدام المنتظم ولفترة طويلة للأدوية مع تصفية فموية طويلة يزيد من خطر التآكل السني إن احتوت الأدوية على الحموض وخطر النخور السنية إن احتوت الأدوية على السكاكر (Sowmya et al. 2016; Neves et al. 2010). بالرغم من ذلك فالمعلومات حول العلاقة بين اللزوجة وانحلال الأنسجة السنية القاسية قليلة.

يمكن أن ّتعزى القيم المنخفضة للزوجة في هذه الدراسة إلى أنّ جميع الأدوية المدروسة هي الشرابات حيث تستخدم فيها المواد الرافعة للزوجة لتسهيل تناول الجرعة بدقة وبدون انسكاب للسائل فقط، في حين تكون اللزوجة عالية في المعلقات حتى لاتترسب المادة الدوائيّة الصلبة فيتم رفع لزوجة السائل باستخدام مادة رافعة للزوجة لتبقى جزيئات المادة الفعّالة معلّقة في المحل.

4-2- مناقشة الدراسة المخبرية المجراة على الأسنان:

4-2-1- مناقشة طريقة العمل:

أجريّت هذه الدراسة بهدف التحرّي عن إمكانيّة أدوية الربو المدروسة على إحداث تآكل ميناء الأسنان المؤقتة بعد دورات الغمر متتالية وتأثير هذه الأدوية على قساوة الميناء.

تعتبر هذه دراسة مخبريّة تجريبيّة مضبوطة، بالرغم من أن إنجاز شريحة بأبعاد صغيرة كانت مدعاة تحدّي، إضافة لصعوبة إجراء فصل هذه الشرائح بأبعادها (4x4x2، 4ملم طول، 4 ملم عرض، 2 ملم عمق).

تم تشذيب سطوح الشرائح الميناّئيّة المدروسة وصقلها لتفادي التغيرات السطحية الميناّئيّة الطبيعية، لتوحيد شروط العمل، وذلك لكون الطبقة الميناّئية السطحيّة غير موشورية ذات محتوى عال من الفلورايد وأكثر مقاومة للحموض من الطبقة التي تليها(Pasdar et al. 2015).

إضافة لصعوبة توفير مركبات اللعاب الصناعي ونظراً لاحتواء الأشكال التجاريّة من اللعاب الصناعي على شوارد الفلورايد ومركبات الكالسيوم والفوسفات التي تؤثر على نتائج بحثنا من خلال إعادة تمعدن للميناء مخسوفة المعادن، لذلك تم حفظ الشرائح الميناّئية المدروسة في الماء المقطر بدرجة حرارة 37 درجة مئوية في جميع مراحل الدراسة، حيث تم اعتبار الوسط ذاته في العديد من الأبحاث(Zhao 2015; Mudumba et al. 2014; Amechi 2001).

بالرغم من عدم تواجد اللعاب في دراستنا، فإن القدرة المحتملة للأدوية على إحداث التآكل السني مبالغ فيه، كما أن أغلب الدراسات المخبريّة استخدمت مكونات مختلفة للعاب الصناعي مع أو بدون مكونات بروتينية، لذلك فإن محاكاة اللعاب بدون المكون البروتيني غير قادرة على تشكيل القشيّرة المكّتسبة التي تلعب دور وقائيّ في عملية التآكل، جمع اللعاب الطبيعي مهمة ليست سهلة تتطلب وقتاً ويتفكك اللعاب بسرعة (Wegehaupt et al. 2013).

في هذه الدراسة تم استخدام بروتوكول دورات الغمر استناداً إلى تواتر تناول أدوية الربو عند الأطفال 10 مل ثلاث مرات يومياً بفواصل زمنيّة متساويّة كل 6ساعات لمدة 21 يوم تحت التحريض، مع التبديل المستمر للأدوية في كل دورة غمر ثم غسلت المقاطع المينائيّة بالماء المقطر لمدة 20 ثانية ثم حفظت بالماء المقطر مع تغير المستمر للماء المقطر بعد كل دورة غمر وهو البرتوكول المتبع عند كل من(Scatena et al. 2014)، (Pasdar et al. 2015)، (Kulkarni et al. 2016).

غمرت المقاطع المينائية لمدة دقيقة واحدة وهي أقصر فترة تعرّض للحموض في الدراسات المخبريّة التي درست التّآكل السني الحامضيّ حيث بلغت أطول فترة تعرّض مسجّلة بين 10–60 دقيقة في حين أقصر فترة تعرّض 1–4 دقائق (Kate et al. 2009)، ومن أجل محاكاة الحالات السريرية ماأمكن تم تجنّب فترات التعرّض الحمضي الطويلة، ويجب أخذ بعين الاعتبار أيضاً أن فترات التعرض المتعددة التي تم اتباعها في العديد من الدراسات والمتبّعة في دراستنا فهي تعطينا نتائج أكثر مصداقية من التعرّض الوحيد المتبّعة في بعض الدراسات التي تسمح بتقديم تقيّم مباشر للتآكل.

كما تم اختيار مدة الدراسة (21)يوم لمعرفة التّآثيرات المحتملة الناتجة عن تناول الأدوية لفترة طويلة على بنية السن عند الأطفال المصابين بأمراض مزمنة مثل الربو، التي اختيرت في دراستنا الحالية.

تمت هذه الدراسة على الأسنان المؤقتة وهي ذات أهميّة علميّة بسبب الاختلافات التشريحية والبنيوية بين الأسنان الدائمة والمؤقتة حيث أن ميناء الأسنان المؤقتة أرق من الأسنان الدائمة وهذا ينعكس على سرعة عملية التّآكل السني الحامضيّ ووصوله للعاج(Low et al. 2008)، إضافة للاختلافات في التركيب الكيميائيّ ومعدل تشكّل القشيّرة المكّتسبة بين الأسنان الدائمة والمؤقتة(Sonju Clasen et al. 1997).

وجدت الدراسات أن المواشير المينائية في الأسنان المؤقتة أقل كثافة وهذا يعني عدد أقل من المواشير المينائية في واحدة المسافة، كما أن حجم المواشير المينائية أصغر بالمقارنة مع الدائمة بالرغم بأن لهما نفس الشكل(Wegehaupt et al. 2012).

تحتوي الميناء على نسب عالية من المعادن مما يجعلها أكثر مقاومة لقوى المضغ إلا أن الصلابة الشديدة للميناء لديها عيب كونها تجعل الميناء هشة قابلة للكسر التي تستند على العاج الموجود الأكثر مرونة للحفاظ على سلامتها(Buzalaf et al. 2014)، ووجد الباحثين أن ميناء الأسنان المؤقتة أكثر مرونة وقابلية للكسر بينما ميناء الأسنان الدائمة أكثر صلابة ومقاومةً للكسر (Grenby 1996)، المحتوى المنخفض للمعادن والثخانة القليلة لميناء الأسنان المؤقتة يجعلها أكثر قابليّة للإصابة النخريّة والتّآكل السني (Hughes et al. 1999; Gedalia et al. 1991).

في هذه الدراسة تم اختيار أدوية الربو السائلة(الشرابات) المعطاة فموياً بالرغم من وجود العديد من الأدلة حول انخفاض pH بعض الأدوية الاستنشاقية المستخدمة لمعالجة الربو مما يجعلها محدثة للتّآكل السني وخاصة إذا تم إعطاؤها بشكل مستمر وباتصال مستمر مع الأسنان، إلا أنه عندما تعطى أدوية الربو عن طريق الاستنشاق فإن الشفاه تشكل ختم حول فوهة المنشقة مغطية وحامية السطوح الشفوية للقواطع والأنياب فلذلك من غير الممكن لأي من هذه الأدوية الحمضية الانتشار على السطوح الشفوية للأسنان (Dugmore and Rock 2003)، لذلك فلقد اخترنا أدوية الربو الفموية السائلة التي كانت جميعها من الشرابات.

غالباً ما تعطى الأدوية الفموية السائلة (منها أدوية الربو السائلة) من قبل الآباء باستخدام الملعقة حيث يتناول الطفل الدواء بقواطعه العلوية، وإذا استمرت العملية لفترة طويلة يحدث خسف تمعدن للسطوح الشفوية للقواطع العلوية مع وجود العديد من العوامل المؤهبة تساعد على تطور عملية التآكل السني في هذه المنطقة المشار إليها سابقاً في المراجعة النظرية.

في هذه الدراسة قيّمت احتماليّة التآكل من أدوية الربو الفموية السائلة من خلال انخفاض القساوة المجهرية للسطح المينائي المتبع من قبلshellis (Shellis et al. 2011).

يعتبر جهاز القساوة المجهرية أكثر الطرق فائدة لتقييم قساوة ميناء الأسنان حيث قيست قساوة ميناء الأسنان المؤقتة باستخدام جهاز القساوة المجهريّة فيكرز قبل وبعد التعرض لدورات الغمر بالأدوية المختارة في هذه الدراسة.

تتواجد العديد من التقنيات لتقييم تآكل الأنسجة السنيّة القاسية أكثرها استخداماً الطرق البصرية والتحليل الكيميائيّ للمعادن المنحلّة، كما تضم المقياس الشكلي Profilometry وتقنيات التصوير المجهري والتصوير الشعاعي المجهري والمجهر الالكتروني الماسح والمجهر بالقوة الذرية واختبار القساوة المجهرية والنانونية واختبار النفوذية اليودية (Attin and Wegehaupt 2014)، يعتبر التحليل الكيميائي للمعادن المتحررة واختبار القساوة المجهرية هي الأكثر فعالية في الآفات التآكليّة البدئيّة، في حين يعتبر المقياس الشكلي Profilmetry والتصوير الشعاعي المجهري أكثر استخداماً في الآفات التآكليّة المتقدّمة أما التغيرات الشكلية في الأنسجة المتآكلة يمكن ملاحظتها بالمجهر الإلكتروني الماسح (Schlueter et al. 2011).

الفائدة الأكبر لاختبار القساوة المجهرية هي ملاحظة التغيرات المينائية في مرحلة مبكّرة جداً عند التعرّض للعامل التآكليّ (Hara et al. 2006)، إلا أن عوائق المميزة لهذا الاختبار هو القياس غير الدقيق للآفات السنية التآكليّة المتقدّمة فانخفاض القساوة المجهرية السطحية لهذه الآفات لا تكون نوعيّة مع هذه الطريقة (Schlueter et al. 2011).

المبدأ الأساسي لاختبار القساوة المجهرية هو اختبار قدرة المادة على مقاومة التشوّه اللدن نتيجة لحمولات قياسيّة، حيث يعتمد على جمع قياس عرض الأثر الحادث مع معرفة الحمل المطبق، يعتبر اجراء هذا الاختبار منخفض التكاليف وطريقة بسيطة للحصول على معلومات دقيقة، يقسم اختبار القساوة المجهرية إلى اختبار فيكرز حيث يكون الأثر الحادث هرم رباعي الشكل يطبق القوة فيه على سطوح المواد المختبرة المصقولة سابقاً، إضافة إلى اختبارKnoop حيث يكون الأثر الحادث بشكل معين ويستخدم بشكل خاص على المواد الهشة جداً والصفائح الرقيقة (Zhao 2015).

عمق الانغماس (الاختراق) ل Knoop على الميناء المستوية 1.5 um بقوة 50 غ بينما فيكرز بقوة 200غ بعمق (Featherstone 1992)5 um .

4-2-2- مناقشة نتائج اختبار القساوة المجهريّة:

في هذه الدراسة وجدنا أن جميع الأدوية المختبرة لديها قدرة على إحداث تآكل لميناء الأسنان المؤقتة بعد دورات الغمر بالأدوية (63 دورة غمر)، حيث بيّنت النتائج وجود فروق دالة إحصائيّاً في متوسط مقدار القساوة في جميع مجموعات الأسنان المغمورة بعد دورات الغمر، يعزى ذلك للقيّم المنخفضة ل pH جميع الأدوية المختبرة تحت القيمة الحرّجة لانحلال الميناء 5.5.

وهذه النتائج تتوافق مع كل من (Scatena C et al. 2014)، (Pasdar et al. 2015)، (Mali et al. 2015)، (Kulkarni et al. 2016) حيث استخدموا جميعهم نفس البرتوكول المتّبع في دراستنا من المدة الزمنية واستخدم جهاز القساوة المجهرية لتحرّي التأثير الحاصل، وعزا جميع الباحثين السبب في انخفاض القساوة إلى انخفاض قيم الpH الذي يعتبر المؤشر الأساسي لحدوث التآكل السني.

كما تتفق نتائجنا مع كل من (Valinoti et al. 2011)، (Soares et al. 2013)، إلا أنه تم غمر المقاطع الميناائية لمدة 30 دقيقة لمدة 12 يوم حيث أظهرت جميع المقاطع الميناائية انخفاضاً في القساوة المجهرية لجميع الأدوية المختارة ما عدا كلاريتين (مضاد هستامين) في دراسة Volinto.

تتفق نتائج دراستنا أيضاً مع (Cheun et al. 2016)، (Costa et al. 2006) مع الاختلاف في فترة التعرض حيث غمرت المقاطع الميناائية لمدة 8 أيام في دراسة Cheun و10 أيام في دراسة Costa.

أظهرت الدراسات عدم وجود اتفاق بفترة التعرّض للأدوية السائلة فلقد لجأت العديد من الدراسات إلى فترات التعرض المتعددة كما في الدراسات المذكورة سابقاً، كما لجأت دراسات أخرى إلى التعرّض الوحيد، لذلك ووفقاً لنتائج دراستنا فهي تتفق مع كل من (Tupalli et al. 2014)، (Pierro et al. 2013)، (Fábia et al. 2015) إلا أن الاختلاف كان في اعتماد هذه الدراسات للتعرض الوحيد للأدوية السائلة.

كما تتوافق نتائجنا مع (Babu et al. 2008) إلا أنها تختلف مع دراستنا كون جميع الأدوية التي درسها ذات pH أعلى من القيمة الحرجة لانحلال الميناء وقريبة من قلوي (6.05-) 7.71، حيث أظهرت جميع المقاطع المينائية آفات غير مجوّفة وغير منتظمة عند فحصها تحت المجهر الإلكتروني الماسح وفسّر ذلك إلى الآليّات التخلّيبية للحموض الذي تم شرحه سابقاً.

من جهة أخرى يمكن أن يعود سبب انخفاض القساوة المجهرية للمقاطع المينائيّة في دراستنا إلى احتواء جميع الأدوية المختبرة على حمض الليمون(citric acid) في تركيبها، حيث يعتبر حمض الليمون أكثر الحموض المضافة استخداماً والمرتبط بالتّآكل السني بسبب تأثيره المضاعف فهو لديه ثلاث قيم ل pKa (3.1-4.8-6.4) واحدة لكل شاردة هيدروجين المرتبطة بشكل عكسي مع شاردة السيترات بالتالي بإمكانه تحرير ثلاث شوارد هيدروجينية H^+ تقوم بحلّ معادن السطوح السنية في البيئة الحمضيّة وشوارد السيترات التي تزيل شاردة الكالسيوم وتشكل معقّدات معها في البيئة المعتدلة Lussi et al. (2006; Shellis et al. 2014) وهذا يفسّر الانخفاض الواضح لمقدار القساوة المجهرية في مجموعة المقاطع المينائية المغمورة بحمض الليمون(citric acid).

أشار العديد من الباحثين أن انخفاض pH الوسط يزيد من احتماليّة التّآكل السني الحامضيّ، إلا أن احتماليّة التّآكل السني الحامضيّ المحدثة من مادة مالا تعتمدعلى قيمة pH ونوع الحمض فقط، إنما يتأثّر بشكل كبير بالحموضة القابلة للمعايرة التي تعتبر أكثر مصداقيّة لقياس كامل الحموض المكونة للمادة من pH نفسها (Pierro et al. 2013)، بالإضافة لذلك فهي مقياس مباشر للقدرة الدارئة المتواجدة في اللعاب لتعديل حموضة الأدويّة لتصل للمستوى الطبيعي(Nunn et al. 2001)، وأظهرت هذه الدراسة أعلى قيمة للحموضة القابلة للمعايرة للحمض الليّمون(0.006) وأخفض قيمة لدواء نيوفيللين(0.006) ووفقاً لما سبق تساهم ثلاث خصائص للحمض في قدرته على إحداث التآكل السني (Maguire et al. 2007):

1- كمية الحموض الموجودة فعلاً (تراكيز شوارد H^+ أو pH)

2- كمية الحموض المتوفرة (الحموضة القابلة للمعايرة TA)

3- القوة النسبية للحموض وسهولة تحرير شوارد H^+ الحرة (pKa)

لا تعتبر pH و TA المقاييس الوحيدة لتحديد احتماليّة التآكل (Dawes 2003; Babu et al. 2008).

إن اختلاف تراكيز المواد الدوائيّة الفعّالة في الأدوية تؤثر بشكل غير مباشر على pH و TA ويرجع ذلك إلى المستويات المختلفة للحموض المضافة لاخفاء طعم المواد الفعّالة (التقنّيع) (Maguire et al. 2007)، وقد تجلى ذلك عند Maguire الذي درس قيم الpH و TA لمجموعة من الأدوية لديها نفس المواد الدوائيّة الفعّالة لكن بتراكيز مختلفة لهذه المواد الفعّالة، فوجد ارتباط تركيز المادة الفعّالة بالمحتوى الحمضيّ للدواء، وفسّر ذلك بأن استخدام تراكيز عالية من المادة الفعّالة في الأشكال الأكثر قوة (قيم pH منخفضة وقيم TA عالية) قد يتطلّب تغطية أكبر للطعم ووقاء أكبر باستخدام حمض ضعيف كحمض الليمون (citric acid) مما يؤدي لإدخال كميات أكبر من هذا الحمض في هذه التركيبات ووافقه في ذلك Arora (Arora et al. 2012).

بيّنت النتائج هذه الدراسة وجود فروق ذات دلالة إحصائية في مقدار انخفاض القساوة في مجموعة المقاطع المينائيّة المغمورة بدواء الإيرونال بالمقارنة مع الأدويّة الأخرى وذلك يعود إلى انخفاض pH وارتفاع قيمة الحموضة القابلة للمعايرة بالمقارنة مع دواء النيوفيللين والأستوميد والأزمكسينال، إلا أنه لايوجد اختلاف بين الإيرونال والإيرونكس من حيث pH والحموضة القابلة للمعايرة كما أن الإيرونكس سجل قيم مرتفعة للزوجة مقارنة مع الإيرونال الذي سجّل أخفض قيمة للزوجة، بحيث تعتبر الأدوية ذات pH المنخفضة وعالية اللزوجة مسببةً للانحلال المينائي، لكن أدوية محددة مع لزوجة منخفضة تظهر درجة كبيرة للانحلال يعود ذلك لانخفاض pH كما أن أدوية عالية اللزوجة تظهر درجة أقل من الانحلال يعود ذلك إلى pH القلوي، مما يؤكّد أهميّة pH كعامل أكثر تسبباً للتآكل الذي يتوافق معKiran الذي وجد أن دواء APi-UP سبب أعلى درجة من الانحلال المينائي بالرغم من انخفاض اللزوجة 58.3 إلا أن درجة pH 3.53 و TA

5.40 بالمقارنة مع Azee ذو pH 8.12 و1.20 TA واللزوجة عالية 373.3 (Kiran 2015).

كما يمكن أن يعود السبب في انخفاض مقدار القساوة في مجموعة المقاطع المينائية المغمورة بدواء الإيرونال بالمقارنة مع الايرونكس، وبالعودة إلى السجّلات الدوائيّة لكلا الدوائين وجد احتواء دواء الإيرونال على EDTA في تركيب السواغ الدوائي لديه، حيث يعرّف EDTA كعامل مخلّب يستخدم لخسف تمعدن عينات كل من العظام والأسنان لتقييمات النسيجية وبإمكانه خسف تمعدن في pH معتدل بسبب قوة ربطه لشوارد الكالسيوم(Shellis et al. 2014).

بالرغم من أن التّآكل الحاصل في هذه الدراسة بشروط مخبريّة مضبوطة لكن لا يمكننا إسقاط النتائج على الحالات السريرية، بعض الدراسات المخبريّة لا تأخذ بعين الاعتبار دور اللعاب خلال التجربة أو تستخدم لعاب صناعي كبديل بالتالي فإن التأثير الوقائيّ والحيوي للعاب على التآكل السني غير مقيّمة بشكل كامل (Hunter et al. 2000)، كما استخدمت العديد من الدراسات المخبريّة في أبحاثها على اللعاب الصناعي الذي غالباً ما يفتقر للبروتينات اللعابية في تركيبه لذلك فلا تقوم بتشكيل القشيرة المكّتسبة ذات التأثير المعاكس لعملية التّآكل السني (Marília Afonso Rabelo et al. 2012).

من جهة أخرى فإن محاكاة الظروف الفموية محتملة إلا أن تشكيل القشيّرة المكتسبة على السطوح السنية من الصعب إنتاجها.

كما ترتبط العديد من الآليات الميكانيكية بالتآكل السني على سبيل المثال تفريش الأسنان والمضغ أثناء الوجبات وحركة اللسان التي تفاقم من الضرر المحدّث للسطح المينائي، حتى أن وضع الأسنان في القوس السنية تلعب دور في التّآكل السني الذي يمثل استجابات متنوعة للأسنان لنفس الهجمات الحمضيّة (Attin et al. 2004)، حتى أن العديد من الموجودات المشارة في دراسات مخبريّة عديدة لا تعكس الحالات السريرية، بالإضافة إلى أن تكوين طبقة القشيرة المكّتسبة يتأثر بالنظام الغذائي للأشخاص فلقد ثبت أن العدد والوزن الجزيئي للبروتينات الموجودة في القشيرة المكتسبة تختلف عندما تغسل بالحليب

أو كازيين ببتيد الفوسفات مقارنة مع الغسل بالماء (Vacca Smith and Bowen 2000).

لذلك يتأثر التآكل السني بعوامل عديدة فليس من السهولة محاكاة الدراسات المخبرية للحالات السريرية، ومع التحدّيات التي تواجه الدراسات المخبريّة بيّنت نتائج هذه الدراسة أن جميع الأدوية المدروسة أحدثت تآكل للسطح المينائي للأسنان المؤقتة بعد دورات غمر متتالية.

كما من الجدير بالذكر أن الأطفال الصغار بعمر 7-3 سنوات لديهم تصفيّة فموية لعابيّة بطيئة وانخفاض معدل التدفق اللعابي إضافة لنقص القدرة على التنسيق العضلي ونقص الرغبة والقدرة على إزالة الجزيئات العالقة بالفم بعد تناول الطعام أو الشراب(Subramaniam and Nandan 2012; Babu et al. 2014)، حيث لا تقتصر الخطورة على الأسنان المؤقتة فقط، إنما تتعداها لتشمل الأسنان الدائمة الفتيّة البازغة.

تجدر الإشارة أن الأطفال يتناولون الأدوية بمعدل كل 8 ساعات يومياً أو 10 مرات بالأسبوع، والأدويّة التي تسبب التآكل هي أكثر الأدويّة الموصوفة التي تعطى للأطفال بمعدل 3-2 جرعات يومياً الملاحظة عند الأطفال المصابين بأمراض مزمنة، كذلك يمكن للأطفال الأصحاء الذين يتناولون الأدويّة بشكل متكرر ولفترة زمنية قصيرة أن يكونوا في خطر للإصابة بالتآكل السني (Tupalli et al. 2014; Sowmya et al. 2016).

من جانب آخر فإن الجرعة الليليّة هي غالباً ذات تأثيرات ضارّة على الميناء السنية بسبب مايلي(Tupalli et al. 2014):

1- في الليل، ينخفض معدل التدفق اللعابي والذي يتفاقم بتأثير بعض الأدوية مثل مضادات الاختلاج والمركّنات ومضادات الحساسية التي تخفض التدفق اللعابي أيضاً.
2-عملية التصفيّة الفموية عند الأطفال الصغار أقل فعّالية من البالغين نتيجة لانخفاض التدفق اللعابي والقدرة المنخفضة للعضلات الفموية.
3- إعطاء آخر جرعة للدواء هي غالباً في الليل لإزالة الألم ليلاً مثل إعطاء شرابات السعال المحلّاة لمساعدة الطفل على النوم وآخر جرعة للمضادات الحيوية تعطى أيضاً قبل النوم.

على ضوء المعطيات السابقة تبرز أهمية اتخاذ الآباء والأطباء العديد من الخطوات عندما يعطى الطفل الدواء في مرحلة مبكّرة من عمره حيث ينبغي على الطبيب أن يطلب من الوالدين استشارة من قبل أطباء الأسنان خاصّة الأطفال حول الصحة الفموية للطفل إضافة لتقييمها عند بزوغ أول سن مؤقت، كما يجب عليهم أن يكونوا على دراية من خطر احتماليّة حدوث التآكل السني عند استخدام بعض الأدوية من قبل الأطفال (Tupalli et al. 2014; Scatena et al. 2014).

بالإضافة إلى تنبيه الأطفال الخاضعين للمعالجة الدوائيّة بضرورة الالتزام باجراءات الصحة الفموية (Passos et al. 2010)، وتقديم إرشادات التثقيف حول الصحة السنية للمريض بشكل فردي في العيادة من خلال تثقيف الأطفال وذويهم ذوي الطبقات الاجتماعيّة المختلفة عن التأثيرات المرضيّة لاستخدام أدوية محددة، ولضرورة تفريش الأسنان قبل إعطاء الدواء ثم شرب كأس من الماء بعد تناول الدواء، تناول الدواء بأوقات الطعام وليس بين الوجبات مع تجنّب تناوله قبل النوم مباشرة، توعيّة الأهل لضرورة تطبيق الفلورايد الموضعي مع الانتباه إلى المصادر الفلورية الأخرى(Tupalli et al. 2014;Scenten et al 2014;Pasdor et al.2015)، والتوصية بتناول العلكة الخالية من السكر بعد تناول الأدوية (Kato et al. 2007)، كما من المفضّل استخدام الأشكال الدوائيّة الصلبة كبديل عن الأشكال الدوائية السائلة إن أمكن.

من جانب آخر، حاولت العديد من الشركات المصنعة للمرطبات إضافة عوامل لتخفيض احتماليّة التآكل المحدّث بسبب هذه العصائر لكن هذه المحاولات لم تنجح لحد كبير بسبب تغيّرات غير مقبولة لاستساغة هذه العصائر نتيجة المواد المضافة (Lussi 2009)، تبيّن أن إضافة كل من (CPP-ACPF) و(CPP-ACP) و(TCP-F) إلى المرطبات دون التأثير على الطعم ينقص بشكل واضح التّآكل السني الحاصل (Patil et al. 2013)، حيث يتكون CPP-ACP من ببيتيدات فعّالة حيوياً وكازيين ببتيد الفوسفات الذي يعمل على الاستقرار الحيوي لشوارد الكالسيوم والفوسفات ويمنع ترسبها، هذه الشوارد تصبح متوفرة عند السطح السني عندما تنخفض pH وبالتالي تثبّط خسف التمعدن(Lussi

2009)، مما يدل على العلاقة العكسية بين ال pH وتراكيز الكالسيوم والفوسفات. وكذلك TiF بإمكانه أيضاً أن يمنع خسف تمعدن النسج السنية فالميزات الوقائيّة ل TiF مرتبطة بمقاومة السطح المغطى للهجوم الحمضيّ الذي يزيد من ارتباط الفلورايد والتيتانيوم إلى بلورات هيدروكسي الأباتيت(Levy et al. 2012).

لذلك فالتوّجه لإضافة مثل هذه العوامل يكون غير مقبول في الأدويّة نتيجة للتفاعل بين هذه العوامل والمواد الفعّالة وبالتالي تغيّر محتمل لآليّة عمل الدواء نفسه (Paul 2012).

ووفقاً لما سبق فنحن بحاجة لمزيد من الدراسات حول الدور الوقائيّ لهذه المواد الجديدة وإن كان بإمكاننا إضافتها إلى الأدوية بدون وجود أي آثار جانبية. كما يمكن اللجوء إلى خيار بديل لإنقاص تأثير الحموض على الأسنان من خلال التطبيق الموضعي لعوامل إعادة التمعدن بعد تناول المشروبات الحمضية (Taji and Seow 2010).

وأخيراً فمن الممكن لخفض احتماليّة تآكل المشروبات الحمضيّة بشكل عام والأدوية بشكل خاص استبدال نوع الحمض المستخدم بما لا يضرّ بالمواد الفعّالة أو يغيّر الطعم كاستخدام حمض الماليك بدلاً من السيترات أو إضافة شوارد الكالسيوم والفوسفات والفلورايد(Hellwig and Lussi 2014).

الباب الخامس

الاستنتاجات

Conclusion

الاستنتاجات:

ضمن حدود هذه الدراسة المخبرية يمكن استخلاص الاستنتاجات التالية:

1- كانت جميع أدوية الربو السائلة المختارة ذات pH أقل من القيمة الحرجة لانحلال الميناء.

2- سجل كل من دواء الإيرونكس والإيرونال قيم عالية من مقدار الحموضة القابلة للمعايرة وقيم عالية من حجم محلول ماءات الصوديوم بالمقارنة مع الأدوية الأخرى.

3- سجل دواء الإيرونال أخفض قيمة من مقدار اللزوجة بينما سجل الإيرونكس أعلى قيمة من مقدار اللزوجة.

4- أحدثت جميع الأدوية الربو السائلة المختارة تغيرات في قساوة ميناء الأسنان المؤقتة (تآكل محتمل).

5- أحدث دواء الإيرونال أخفض قيمة في مقدار التغير في قساوة ميناء الأسنان المؤقتة بالمقارنة مع الأدوية الأخرى، بالتالي يعتبر دواء Aironal أكثر الأدوية إحداثاً للتآكل السني بالمقارنة مع الأدوية الأخرى المدروسة.

6- لم يوجد أي فروق في مقدار التغير في قساوة ميناء الأسنان المؤقتة المحدث من قبل كل من دواء الإيرونكس والأزمكسينال والأستوميد والنيوفيللين، بالتالي فقد أحدثت كل من هذه الأدوية تآكل لميناء الأسنان المؤقتة بدون أي فروق ذات دلالة إحصائيّة بينها.

الباب السادس

المقترحات والتوصيات

Suggestions and Recommendations

المقترحات:

1- إجراء دراسة لتحرّي نسب انتشار التآكل السني عند الأطفال في المجتمع السوري وعلاقته مع الأدوية بشكل خاص.

2- إجراء دراسة لتحرّي نسب انتشار التآكل السني عند الأطفال المصابين بالربو في المجتمع السوري.

3- إجراء دراسة سريرية لتحرّي تأثير أدوية الربو السائلة على pH اللعاب واللويحة السنية.

4- إجراء دراسة سريرية لتأثير مواد إعادة التمعدن الحديثة مثل cpp-Acp وTiF4 بعد تناول الأدوية الفمويّة السائلة.

5- تشجيع االصناعات الدوائيّة على إجراء أبحاث لاستبدال بعض الحموض المعروفة بقدرتها العالية على إحداث التآكل السني (حمض الليمون) بحموض أخرى أقل قدرة أو تصنيع الأدوية الفموية السائلة بالحد الأدنى من الحموض مما يحفظ طعم هذه الأدوية.

6- تشجيع الصناعات الدوائيّة على إجراء أبحاث حول إضافة مثبّطات التذوق حيث تضاف إلى الأدوية الفموية السائلة لتثبّط حاسةالتذوق للاستغناء عن إضافات الكبيرة للحموض لتغطية طعم هذه الأدوية.

7- تشجيع الصناعات الدوائية على إجراء أبحاث حول إضافة شوارد الكالسيوم والفوسفات والفلورايد إلى الأدوية بما لا يضرّ بفعّاليتها.

التوصيات:

تزايد الاهتمام بالتآكل السني مع انخفاض نسب انتشار النخور السنية في العديد من المجتمعات حيث يشكّل التآكل السني تحدّي في القرن الواحد والعشرين. تعتبر الأدوية الفموية السائلة إحدى العوامل المسببة للتآكل السني عند الأطفال خاصة عند تناولها لفترة طويلة مثل الأطفال المصابين بالأمراض المزمنة كالربو.

من هنا يبقى من الواجب التوصية بما يلي:

1- توعية الأطفال وذويهم وحتى أطباء الأطفال حول قدرة الأدوية الفمويّة السائلة بشكل عام وأدوية الربو بشكل خاص على إحداث التآكل السني.

2- تزويد الأهل بإرشادات واضحة حول تدابير الصحة الفموية عند الأطفال المصابين بأمراض مزمنة خاصة مرضى الربو والتأكيد على ضرورة المراجعة السنية الدورية.

3- توصية الأطفال المرضى بغسل أفواههم بعد تناول الدواء مباشرة.

4- التوصية بتناول الدواء عند الوجبات الرئيسية وتجنب تناول الدواء وقت النوم أوبين الوجبات.

5- التوصية بعدم تفريش الأسنان بعد تناول الدواء مباشرة.

6- إلزام الشركات الدوائيّة بالتصريح عن محتوى الأدوية الفموية السائلة من الحموض على العبوات الدوائيّة والتحذير من خطر التآكل السني.

7- المراقبة الدورية لتركيب الأدوية الفموية السائلة.

الباب السابع

المـــــراجـــــع

References

References:

1. Agrawal N, Shashikaran ND, Vanka A, Thakur R, Sandhu S. Cariogenic Potential of Most Commonly Prescribed Liquid Oral Medicines for Children. *People's Journal of Scientific Research*. 2010; 3(2): 7–10.
2. Al-Dlaigan YH, Shaw L, Smith A.Is there a relationship between asthma and dental erosion? A case control study. *Int J Paediatr Dent*.2002; 12: 189–200.
3. Al-Majed I, Maguire A, Murray J. Risk factors for dental erosion in 5-6 year old and 12-14 year old boys in Saudi Arabia. *Community dentistry and oral epidemiology*.2002; 30(7): 38–46.
4. Al-Malik MI, Holt RD, Bedi R. Erosion, caries and rampant caries in preschool children in Jeddah, Saudi Arabia. *Community dentistry and oral epidemiology*. 2002; 30(1): 16–23.
5. Amaechi B, Higham S, Edgar W. Factors influencing the development of dental erosion in vitro: enamel type, temperature and exposure time. *J Oral Rehabil*. 1999; 26(8): 624–30.
6. Amaechi BT,Higham SM, Edgar WM, Milosevic A. Thickness of acquired salivary pellicle as a determinant of the sites of dental erosion. *J Dent Res*.1999; 78: 1821–8.
7. Amechi B.Higham SM. Eroded enamel lesion remineralization by saliva as a possible factor in the sit. *Arch Oral Biol*. 2001; 46(8): 697-703.
8. Anderson M,Opawale F, Rao M,Delmarre D,Anyarambhatla G. Excipients for Oral Liquid Formulations. In: Katdare A, Chaubal MV, eds. *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*, New York: Informa Healthcare, USA Press; 2006: 155-180.
9. Arora R, Mukherjee U, Arora V.Erosive potential of sugar free and sugar containing pediatric medicines given regularly and long term to children. *Indian Journal of Pediatrics*. 2012; 79(6): 759-763.
10. Attin T, Wegehaupt F. Methods for assessment of dental erosion. *In: Karger*2014.
11. AttinT, Siegel S, Buchalla W, Lennon AM, Hannig C, Becker K. Brushing abrasion of softened and remineralised dentin: An in situ study. *Caries Research*. 2004; 38(1): 62–66.
12. Axelsson P. Diagnosis and risk prediction of dental caries. *Chicago: Quintessence Publishing*. 2000
13. Aykut-Yetkiner A, Wiegand A, Bollhalder A, Becker K, Attin T. Effect of acidic solution viscosity on enamel erosion. *J Dent Res*. 2013; 92(3): 289–94.
14. Babu KL,Rai K, Hedge AM. PH of medicated syrups--does it really matter?an in-vitro study: Part-II. *J Clin Pediatr Dent*. 2008; 33(2): 137–142.
15. Babu KL, Doddamani GM, Naik LR, Jagadeesh KN. Pediatric liquid medicaments - Are they cariogenic? An in vitro study. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2014; 4(2): 108–112.
16. Babu KLG, Rai K, Hedge AM.Pediatric liquid medicaments-do they erode the teeth surface? An in vitro study: part I. *The Journal of clinical pediatric dentistry*, 2008; 32(3): 189–94.

17. Bashir E, Ekberg O, Lagerlof F.. Salivary clearance of citric acid after an oral rinse.
J Dent. 1995; 23: 209–212.
18. Bhattacharyya L, Schuber S, William CR.Excipients: Background/Introduction. In: Katdare A, Chaubal MV, eds. *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology, and Drug Delivery Systems*,New York: Informa Healthcare,USA Press; 2006: 3_5.
19. Bisgaard H, Szefler S. Prevalence of asthma-like symptoms in young children. *Pediatric Pulmonology*. 2007; 42(8): 723–728.
20. Bjerkeborn K, Dahllof G, Hedlin G, Lindell M, Moder T. Effect of disease severity and pharmacotherapy of asthma on oral health in asthmatic children. *European Journal of Oral Sciences*. 1987; 95(2): 159–164.
21. Buzalaf MA, Magalhães AC, Wiegand A.Alternatives to fluoride in the prevention and treatment of dental erosion. *Monographs in oral science Journal*. 2014; 25: 244–252.
22. Buzalaf MA, Hannas AR, Kato MT. Saliva and dental erosion. *J Appl Oral Sci*. 2012; 20(5): 493–502.
23. Cairns AM,Watson M, Creanor SL, Foye R.. The pH and titratable acidity of a range of diluting drinks and their potential effect on dental erosion. *t J Den*. 2002; 30: 313–317.
24. Carlen A,Borjesson AC, Nikdel K,Olsson J.Composition of pellicles formed in vivo on tooth surfaces in different parts of the dentition, and in vitro on hydroxyapatite.*Caries Res*. 1998; 32: 447–55.
25. Cavalcanti AL, De Sousa RIM, Clementino MA, Vieira FF, Cavalcant CL, Xavier AFC. In vitro analysis of the cariogenic and erosive potential of paediatric antitussive liquid oral medications. *Tanzania journal of health research*. 2012; 14(2): 139–145.
26. Cavalcanti AL, Fernandes LV, Barbosa AS, Vieira FF. pH, titratable acidity and total soluble solid content of pediatric antitussive medicines. Acta Stomatol Croat. 2008; 42(2): 164–170.
27. Chaudhari SP, Patil PS. Pharmaceutical Excipients□: A review. IJAPBC. 2012; 1(1): 21–34.
28. Cheun S, Jeong M, Ahn Y, Lee Y, Ko M, Jeong S, Lim D. Effects of the Enamel Erosion Caused by Certain Antipyretic and Analgesic Medicines for Children. J Dent Hyg Sci. 2016; 16(3): 235–241.
29. Christensen CM, Navazesh M. Anticipatory Salivary Flow to the Sight of Different Foods. *Appetite*. 1984; 5(4): 307–315.
30. Costa CC, Almeida ICS, Costa Filho LC.Erosive effect of an antihistamine-containing syrup on primary enamel and its reduction by fluoride dentifrice. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2006; 16(3): 174–180.
31. Da Costa CC, Almeida ICS, Costa Filho LC,Oshima H. Morphology evaluation of primary enamel exposed to antihistamine and fluoride dentifrice - An in vitro study. *General Dentistry*, 2006; 54(1): 21–27.
32. Cox ER, Halloran DR, Homan SM,Welliver S, Mager, D.Trends in the prevalence of chronic medication use in children: 2002-2005. *Pediatrics*. 2008; 122(5): 1053-61.

33. Dawes C.What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid?.*J Can Dent Assoc*.2003; 69(11): 722–724.
34. DeMerlis C,Smith A,Schonker D.Regulatory Information for Excipients Christopher. In Koo OMY. *Pharmaceutical Excipients Properties, Functionality, and Applications in Research and Industry*. Hoboken, New Jersey: JohnWiley & Sons; 2017: 241_268.
35. Dickinson ME, Mann A.Nanoscale characterization of salivary pellicle. *Mater Res Soc Symp Proc*. 2005; 844: 113–8.
36. Dugmore CR, Rock WP.Asthma and tooth erosion. Is there an association? *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2003; 13(6): 417–424.
37. Edgar WM, Dawes C, Mullane D. Saliva and oral health. *London: British Dental Association*. 2004
38. Engelen L, de Wijk RA, Prinz J, van der Bilt A, Bosman F. The relation between saliva flow after different stimulations and the perception of flavor and texture attributes in custard desserts. *Physiol Behav*. 2003; 78: 165_169.
39. Fábia A, Xavier C, Henrigue M, Guimaraes N, Baptista J. Changes in Microhardness and Morphology of the Adamantine Structure as a Function of the Exposure Time to Different Drugs. Brazilian Research in Pediatric Dentistry and Integrated Clinic. 2015; 15(1): 279–289.
40. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV.Paediatric pharmacology : Remember the excipients. *Pharmacological Research*. 2011; 63(5): 362–365.
41. Featherstone J, Lussi A.*Understanding the Chemistry of Dental Erosion*.
42. Featherstone J. Consensus conference on intra-oral models: evaluation techniques. *Journal of dental research*. 1992; 71: 955–956.
43. Featherstone J.Dental caries: a dynamic disease process. *Australian Dental Journal*. 2008; 53(3): 286–291.
44. Ganss C, Klimek J, Giese K.Dental erosion in children and adolescents – a cross-sectional and longitudinal investigation using study models. Community Dentistry and Oral Epidemiology. 2001: 264–271.
45. Gedalia I, Dakuar A,Shapira LL,Goultschin J, Rahamim E. Enamel softening with Coca-Cola and rehardening with milk or saliva. *Am J Dent*. 1991; 4: 120–122.
46. Glendinning JI.Is the bitter rejection response always adaptive?. *Physiology and Behavior*.1994; 56(6): 1217–1227.
47. Gopinath VK.The prevalence of dental erosion in 5-year-old preschoolers in Sharjah, United Arab Emirates. *European Journal of Dentistry*. 2016; 10(2): 215–219.
48. Grace EG, Sarlani E, Kaplan S.Tooth erosion caused by chewing aspirin. *J Am Dent Assoc*. 2004; 135: 911–914.
49. Grenby T. Lessening dental erosive potential by product modification. *European Journal of Oral Sciences*. 1996; 104: 221–228.
50. Grenby TH, Phillips A, Desai T,Mistry M. Laboratory studies of the dental properties of soft drinks. *British Journal of Nutrition*. 1989; 62(2): 451–464.
51. Hannig M, Balz M.Influence of in vivo formed salivary pellicle on enamel erosion. *Caries Res*. 1999; 33: 372–9.

52. Hannig M, Joiner A.The structure, function and properties of the acquired pellicle. *Monogr Oral Sci*. 2006; 19: 29–64.
53. Hara A, Lussi A, Zero D.Biological factors. In *Dental erosion: from diagnosis to therapy*.Monogr Oral Sc. 2006; 20: 88–99.
54. Hara AT, Ando M, Gonza´lez-Cabezas C, Cury JA, Serra M.Protective effect of the dental pellicle against erosive challenges in situ. *J Dent Res*. 2006; 85: 612–6.
55. Hara AT, Zero DT.The Potential of Saliva in Protecting against Dental Erosion. Monogr Oral Sci. 2014; 25: 197–205.
56. Harding MA, Whelton H, O'Mullane D,Cronin M. Dental erosion in 5-year-old Irish school children and associated factors: A pilot study. *Community Dental Health*. 2003; 20(3): 165–170.
57. Hellwig E, Lussi A.Oral Hygiene Products, Medications and Drugs – Hidden Aetiological Factors for Dental Erosion. Monogr Oral Sci. 2014; 25: 155–162.
58. Hooper SM, Newcombe RG, Faller R, Eversole S, Addy M, West N. The protective effects of toothpaste against erosion by orange juice: studies in situ and in vitro. *J Dent*. 2007; 35: 476–481.
59. Huang L. The Erosivity Potential Of Common Pediatric Over-The-Counter Medications And Its Reduction By Remineralising Agents. *Dentistry*. 2014; 4(7).
60. Hughes JA□,West NX, Parker DM,Newcombe RG, Addy M.Development and evaluation of a low erosive blackcurrant juice drink 3. Final drink and concentrate, formulae comparisons in situ and overview of the concept. *Journal of Dentistry*. 1999; 27: 345–350.
61. Hunter ML, Westb NX, Hughesb JA, Newcombec RG, Addyb M. Erosion of deciduous and permanent dental hard tissue in the oral environment. *Journal of dentistry*.2000; 28(4): 257–263.
62. Innes JA, Reid P. Respiratory diseases. In Boon J, Colledge NA,Walker NR,Hunter BR, ed. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. Churchill Livingstone: Elsevier.2006: 670–678.
63. Isaksson H, Birkhed D, Wendt L-K, Alm A,Nilsson M, Koch G.Prevalence of dental erosion and association with lifestyle factors in Swedish 20-year olds. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2014; 72(6): 448–457.
64. Ishizaka T, Okada S, Tokuyama E, Mukai J, Uchida T.Suppression of bitterness and improvement of palatability of commercial prednisolone powder. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 2008; 56(10): 1395–9.
65. Jaeggi T, Lussi A.Prevalence, incidence and distribution of erosion. *Monogr Oral Sci*. 2006; 20: 44–65.
66. Jain AA, Bhat M, Killada J, Yadhav O. Dental implications and laboratory evaluation of tooth dissolution in medicated liquid syrups. J Adv Med Dent Scie Res. 2016; 4(3): 26–29.
67. Kargul B, Tanboga I, Ergeneli S, Karakoc F,Dagli E. Inhaler medicament effects on saliva and plaque pH in asthmatic children. *The Journal of clinical pediatric dentistry*.1998; 22(2): 137–40.

68. Kate H, Evans M, Long M, Joiner A.Enamel benefits of a new hydroxyapatite containing fluoride tooth paste. *Int Dent J*. 2009; 59: 325–331.
69. Kato MT, Sale-Peres SH, Buzalaf M.Effect of iron on acid demineralisation of bovine enamel blocks by a soft drink. *Arch Oral Biol*. 2007; 52: 1109–11.
70. Kazoullis S, Seow WK, Holcombe T, Newman B, Ford D.Common dental conditions associated with dental erosion in schoolchildren in Australia. *Pediatric Dentistry*. 2007; 29(1): 33–39.
71. Kiran K, Vinay C, Uloopi KS, Chandra Sekhar R, Madhuri V. Erosive Potential of Medicated Syrups on Primary Teeth: An In vitro Comparative Study. BJMMR.2015; 5(4): 525–532.
72. Kosoric J, Williams RAD, Hector MP,Anderson P. A synthetic peptide based on a natural salivary protein reduces demineralisation in model systems for dental caries and erosion. *Int J Pept Res Ther*. 2007; 4: 497–503.
73. KulkarniP, Anand A, Bansal A, Jain A, Tiwari U, Agrawal S.Erosive effects of pediatric liquid medicinal syrups on primary enamel: An in vitro comparative study. *Indian J Dent*. 2016; 7(3): 131–133.
74. Lee M, Feldman M. *Nausea and vomiting; in Feldman M, Scharschmidt B, Sleisenger M (eds): Sleisenger and Fordstran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management, ed.* 1998; 6: 45_55.
75. Lee VM, Linden R. An olfactory-submandibular salivary reflex in humans. *Exp Physiol*. 1992; 77: 221_224.
76. LeGeros R.Calcium phosphates in enamel, dentine and bone; in Myers HM (ed): Calcium Phosphates in Oral Biology and Medicine. *Basel, Karger*. 1991; 15: 108–129.
77. Levy F.The erosion and abrasion-inhibiting effect of TiF (4) and NaF varnishes and solutions on enamel in vitro. *Int J Paediatr Dent*. 2012; 22: 11–6.
78. Liem DG, Mennella JA. Heightened sour preferences during childhood. *Chemical Senses*. 2003; 28(2): 173–180.
79. Linnett V, Seow WK. Dental erosion in children: a literature review. *Pediatric dentistry*. 2001; 23(1): 37–43.
80. Longhini R, Raksa SM, Oliveira ACP, Svidzinski TIE, Franco S.Antifungal activity evaluation of different propolis extracts. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2007; 17: 388–395.
81. Low IM, Duraman N, Mahmood U.Mapping the structure, composition and mechanical properties of human teeth. *Mater Sci Eng C*. 2008; 28: 243–247.
82. Lunghi N. In-vitro evaluation of erosive potential of vitamin / mineral effervescent tablets commercially available in Switzerland. 2014
83. Luo Y, Luoa Y, Zengb XJ, Duc MQ, Bedid R. The prevalence of dental erosion in preschool children in China. *Journal of dentistry*. 2005; 33(2): 115–21.
84. Lussi A, Hellwig E, Ganss C, Jaeggi T. Buonocore Memorial Lecture. Dental erosion. *Oper Dent*, 2009; 34(3): 251–62.
85. Lussi A, Jaeggi T.Chemical Factors. In *Dental Erosion From Diagnosis to Therapy*. Monogr Oral Sc. 2006: 77–87.

86. Lussi A.Advances in Dental Research Dental Erosion — Novel Remineralizing Agents in Prevention or Repair. Adv Dent Res.2009; 21: 111-118
87. Lussi A, Megert B, Shellis R,Wang X. Analysis of the erosive effect of different dietary substances and medications. *British Journal of Nutrition*. 2012; 107(2): 252–262.
88. Lussi A.Dental Erosion: from diagnosis to therapy. *Monographs in oral science*. 2006; 1: 233.
89. Lussi A, Schlueter N, Rakhmatullina E,Ganss C.Dental erosion - An overview with emphasis on chemical and histopathological aspects. *Caries Research*. 2011; 45 (1): 2–12.
90. Lussi A, Hellwig E,Zero D,Jaeggi T. Erosive tooth wear: diagnosis, risk factors and prevention. *Am J Dent*. 2006; 19(6): 319–325.
91. Lussi A, JaeggiT. Dental erosion in children. *Monographs in oral science*. 2006; 20: 140–151.
92. Lussi A, Jaeggi T. Erosion — diagnosis and risk factors. *Monographs in oral science*. 2008; 12: 5–13.
93. Lussi A, Jaeggi T, ZeroD.The role of diet in the aetiology of dental erosion. In *Caries Research*. 2004: 34–44.
94. LussiA, Jaeggi T.The erosive potential of various oral care products compared to foodstuffs and beverages. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*. 2001; 111: 274–281.
95. LynchR.Calcium glycerophosphate and caries: a review of the literature. *International Dental Journal*. 2004; 54(5): 310–314.
96. Maguire A, Baqir W, Nunn JH. Are sugars-free medicines more erosive than sugars-containing medicines? An in vitro study of paediatric medicines with prolonged oral clearance used regularly and long-term by children. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2007; 17(4): 231–238.
97. Mahoney E, Beattie J, Swain M, Kilpatrick N. Preliminary in vitro assessment of erosive potential using the ultra-micro-indentation system. *Caries Res*. 2003; 37: 218–224.
98. Mali GV, odamaniAS,Karibasappa GN, Kumar PV, Jain V.Effect of convential and sugar free pediatric syrup formulations on primary tooth enamel hardness: An in vitro study. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2015; 33: 331-6.
99. Manuel ST, Kundabaka M, Shetty N,Parolia A.Asthma and dental erosion. *Kathmandu University Medical Journal*. 2008; 6(23): 370–374.
100. Marília Afonso Rabelo, B. Angélicas Reis, H. Melissa Thiemi, K.Saliva and dental erosion. *Journal of Applied Oral Science*. 2012; 20(5): 493.
101. Marquezan M, Pozzobon RT. Medicines used by pediatric dentistry patients and its cariogenic potential. *Rev Pos-Grad*. 2007; 13: 334–339.
102. McDeera E, Pollard M, Curzon M. The dental status of British asthmatic school children. *Pediatr Dent*. 1998; 20: 281–287.
103. Mennella JA,Spector AC, Reed DR,Coldwell SE. The bad taste of medicines: Overview of basic research on bitter taste. *Clinical Therapeutics*. 2013; 35(8): 1225–1246.

104. Mudumba VL, Radhika Muppa R, Srinivas NCH, Kumar DM. Evaluation and Comparison of Changes in Microhardness of Primary and Permanent Enamel on Exposure to Acidic Center-filled Chewing Gum: An in vitro Study. *International journal of clinical pediatric dentistry*. 2014; 7(1): 24–9.
105. Nankar M, Walimbe H, Bijle MNA, Kontham U, Kamath A, Muchandi S. Comparative evaluation of cariogenic and erosive potential of commonly prescribed pediatric liquid medicaments: an in vitro study. *The journal of contemporary dental practice*. 2014; 15(1): 20–25.
106. Neves BG, Farah A,Lucas E, de Sousa VP, Maia LC. Are paediatric medicines risk factors for dental caries and dental erosion?. *Community Dental Health*. 2010; 27(1): 46–51.
107. Nieuw Amerongen AV, Oderkerk CH, Driessen A.Role of mucins from human whole saliva in the protection of tooth enamel against demineralization in vitro. *Caries Res*. 1987; 21: 297–309.
108. NunnJH, Ng SKF, Sharkey I, Coulthard M. The dental implications of chronic use of acidic medicines in medically compromised children. *Pharmacy World and Science*. 2001; 23(3): 118–119.
109. O'Sullivan E, Registrar S, Curzon M. Drug treatments for asthma may cause erosive tooth damage. *BMJ*. 1998; 317: 820.
110. O'Sullivan E, Curzon M. A comparison of acidic dietary factors in children with and without dental erosion. *ASDC J Dent Child*. 2000; 67: 186–192.
111. O'SullivanE, Milosevic A. UK National Clinical Guidelines in Paediatric Dentistry: diagnosis, prevention and management of dental erosion. *International journal of paediatric dentistry / the British Paedodontic Society [and] the International Association of Dentistry for Children*. 2008; 18: 29–38.
112. Pasdar N, Alaghehmand H, Mottaghi F, Tavassoli M. Experimental study of iron and multivitamin drops on enamel microhardness of primary tooth. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2015; 5(6): 518–524.
113. Passos IA,Sampaio FC, Martínez CR, Freitas CH.Sucrose concentration and pH in liquid oral pediatric medicines of long-term use for children. *Revista panamericana de salud pública*. 2010; 27(2): 132–7.
114. PatilN,Choudhari S, Kulkarni S, Joshi S. Comparative evaluation of remineralizing potential of three agents on artificially demineralized human enamel: An in vitro study.*J Conserv Dent*, 2013; 16: 116–20.
115. Paul I.Advances in pediatric pharmacology, therapeutics, and toxicology. *Adv Pediatr*. 2012; 59: 27–45.
116. Pawer S, Kumar A. Issues in the formulation of grug for oral use in children. *Paediatr Drugs*. 2002; (4): 371_9.
117. Pierro VS da S, Furtado BR,Villardi M, Cabral LM, Silva EM, Maia LC. Erosive effect of an antihistamine liquid formulation on bovine teeth: Influence of exposure time. *Brazilian Journal of Oral Sciences*. 2013; 9(1): 20–24.
118. Ploen J, Andersch J, Heschel M, Leopold CS.Citric acid as a pH-modifying additive in an extended release pellet formulation containing a weakly basic drug. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2009; 35(10): 1210–1218.

119. Pomarico L, Czauski G, Portela MB, De Souza IPR, Kneipp L, De Araújo Soares RM, De Araújo Castro GB.Cariogenic and erosive potential of the medication used by HIV-infected children: PH and sugar concentration. *Community Dental Health*. 2008; 25(3): 170–172.
120. Raju PK, Srinivas P. Pediatric For Mulation Development Challenges And Opportunities. International Journal of Drug Formulation & Research. 2010; 1(3): 58–79.
121. Ren YF. Dental Erosion□: Etiology, Diagnosis and Prevention. *Registered Dental Hygenist*. 2011; 8: 75–84.
122. Rowe R, Shesky P, Quinn M. *Handbook of Pharmaceutical Excipients* Pharmaceu. 6TH ed. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London, UK 2009
123. Ryberg M, Mollller G, Erigson T.Saliva composition and caries development in asthmatic patients treated with□beta 2-adrenoceptor agonists: 4 year following up study. *European Journal of Oral Sciences*. 1991; 99(3): 212–218.
124. Saksena R, Bartlett DW, Smith B.The role of saliva in regurgitation erosion. *Eur J Prosthodont Restor Dent*. 1999; 7: 121–124.
125. Scatena C, Galafassi D, Galafassi D, Gomes-Silva JM. In Vitro Erosive Effect of Pediatric Medicines on Deciduous Tooth Enamel. *Braz Dent J*. 2014
126. Schlueter N, Hara A, Shellis RP, Ganss C. Methods for the Measurement and Characterization of Erosion in Enamel and Dentine. *Caries Research*. 2011; 45: 13–23.
127. Scott BJ, Bajaj J, Linden R.The contribution of mechanoreceptive neurones in the gingival tissues to the masticatoryparotid salivary reflex in man. *J Oral Rehabil*. 1999; 26: 791–797.
128. Sen EF, Verhamme KMC, Neubert A, Hsia Y, Murray M. Assessment of Pediatric asthma drug use in three European countries; A TEDDY study. *European Journal of Pediatrics*. 2011; 170(1): 81–92.
129. Shellis RP, Ganss C, Ren Y, Zero DT, Lussi A. Methodology and models in erosion research: Discussion and conclusions. *Caries Res*. 2011; 45(1): 69–77.
130. Shellis RP, Featherstone DB, Lussi A. Understanding the Chemistry of Dental Erosion. Monogr Oral Sci. 2014; 25: 163–179.
131. ShellisRP, Barbour M E, Jesani A, Lussi A.Effects of Buffering Properties and Undissociated Acid Concentration on Dissolution. Caries Res 2013: 601–611.
132. Sivasithamparam K, Young WG, Jirattanasopa V, Priest J, Khan F, Harbrow D,Daley TJ. Dental erosion in asthma: a case-control study from south east Queensland. *Australian dental journal*. 2002; 47(4): 298–303.
133. Soares DN, Antonio AG, Pierro VSS, Iorio NLP, Dos Santos KRN, Maia LC. In vitro effect of paediatric liquid medicines on deciduous enamel exposed to biofilm. *Acta odontologica Scandinavica*, 2013; 71(5): 1136–41.
134. Sonju Clasen AB, Hanning M, Skjorland K, Sonju T. Analytical and ultrastructural studies of pellicle on primary teeth. *Acta Odontol Scand*. 1997; 55: 339–343.

135. Sowmya K, Pranitha V, Dwijendra KS, Pujita C, Nagarjuna G. Evaluation of the cariogenic and erosive potential of pediatric liquid analgesics : An in-vitro study. Int J Pharm Med Res. 2016; 4(3): 317–320.
136. Stahl H. Effervescent Dosage Manufacturing. Pharmaceutical Technology Europe. 2003; 15(4): 25–28.
137. Standing JF, Tuleu C. Paediatric formulations - Getting to the heart of the problem. *International Journal of Pharmaceutics*. 2005; 300(1–2): 56–66.
138. Subramaniam P, Nandan N.Cariogenic potential of pediatric liquid medicaments--an in vitro study. *The Journal of clinical pediatric dentistry*. 2012; 36(4): 357–362.
139. Taji S, Seow W. A literature review of dental erosion in children. *Australian Dental Journal*. 2010; 55(4): 358–367.
140. Tanaka M,Kadoma Y.Comparative Reduction of Enamel Demineralization by Calcium and Phosphate in vitro.*Caries Research*. 2000; 34(3): 241–245.
141. Taniguchi C, Kawabata Y,Wada K, Yamada S,Onoue S. Microenvironmental pH-modification to improve dissolution behavior and oral absorption for drugs with pH-dependent solubility. Expert Opin Drug Deliv 2014: 505–516.
142. Tupalli AR, Satish B, Shetty BR, Battu S, Kumar JP, Nagaraju B. Evaluation of the Erosive Potential of Various Pediatric Liquid Medicaments: An in-vitro Study. *Journal of international oral health : JIOH*. 2014; 6(1): 59–65.
143. Vacca Smith AM, Bowen WH.The effects of milk and kappa-casein on salivary pellicle formed on hydroxyapatite discs in situ. *Caries Research*, 2000; 34(1): 88–93.
144. Valinoti AC, Da Silva Pierro VS, Da Silva EM, Maia LC. In vitro alterations in dental enamel exposed to acidic medicines. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2011; 21(2): 141–150.
145. Vukosavljevic D, Custodio W, Buzalaf MAR, Hara AT,Siqueira WL. Acquired pellicle as a modulator for dental erosion. *Archives of Oral Biology*. 2014; 59(6): 631–638.
146. Walker A, Gregory JR, Bradnock G, Nunn J, White D. National Diet and Nutritional Survey: young people aged 4 to 18 years. London. *HMSO*. 2000
147. Wang S, Lussi A. Functional foods/ingredients on dental erosion. *Eur J Nutr*. 2012; 51: 39–48.
148. Wegehaupt FJ, Taubck TT, Attin T. Durability of the anti- erosive effect of surfaces sealants under erosive abrasive conditions. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2013; 71(5): 1188–1194.
149. Wegehaupt FJ,Taubock TT, Sener B, Attin T. Long- term protective effect of surface sealants against erosive wear by intrinsic and extrinsic acids. *Journal of Dentistry*. 2012; 40(5): 416.
150. Wiegand A, Wegehaupt F, Werner C, Attin T. Susceptibility of Acid-Softened Enamel to Mechanical Wear-Ultrasonication versus Toothbrushing Abrasion. *Caries Research*. 2007; 41(1): 56–60.
151. XavierAFC. et al. Erosive and cariogenicity potential of pediatric drugs: study of physicochemical parameters. *BMC oral health*. 2013; 13: 71.
152. Yeh CK, Johnson DA, Dodds MS, Rugh JD, Hatch J. Association of salivary flow rates with maximal bite force. *J Dent Res*. 2000; 79: 1560–1565.

153. Young WG,Khan F. Sites of dental erosion are saliva-dependent. *J Oral Rehabil*. 2002; 29: 35–43.
154. Zero D, Lussi A. Behavioral factors. In: Lussi A: Dental erosion: from diagnosis to therapy. *Monographs in oral science*. 2006; 20: 100–5.
155. Zero D, Lussi A. Erosion--chemical and biological factors of importance to the dental practitioner. *Int Dent J*. 2005; 55: 285–90.
156. Zhang S, Chau A, Chu CH.Dental caries and erosion status of 12- year- old Hong Kong children. *BMC Public Health*. 2014; 14: 7.
157. Zhao D. Erosion effects of OTC Paediatric oral liquid on children teeth. University of Hong Kong, Pokfulam, Hong Kong SAR. Master of Science in Dental Materials Science 2015.
158. المرجع الدوائي السوري، الإصدر السابع، دمشق، سوريا، ميديكا سوريا -276 254؛ 2011.
159. سعيد، شآم. تأثير بعض التدابير الوقائية في pH اللويحة السنية بعد تناول الشرابات المسكنة الأكثر استخداماً عند الأطفال. بحث علمي لنيل درجة الدكتوراه في طب الأسنان، جامعة دمشق. إشراف أ. م. د. ندى بشارة، 2015.

الملخص
Summary

تأثير أدوية الربو السائلة على قساوة ميناء الأسنان المؤقتة
"دراسة مخبرية "

المقدمة:

تعد الأدويّة الفموية السائلة أكثر الأشكال الدوائية قبولاً لدى الأطفال والأكثر وصفاً، التآثيرات الضّارة لهذه الأدويّة على أسنان الأطفال غير معروفة، وخاصة عند استخدامها لفترة طويلة لمعالجة بعض الأمراض المزمنة مثل الربو.

أهداف البحث:

هدفت هذه الدراسة المخبريّة إلى تحرّي تأثير أدوية الربو السائلة الأكثر استخداماً من قبل الأطفال في المجتمع السوري على تآكل ميناء الأسنان المؤقتة بالإعتماد على مقياس القساوة المجهريّة (فيكرز)، وتحليل الخصائص الفيزيائية الكيميائية لأدوية الربو السائلة المحليّة.

المواد والطرائق:

تألّفت عينة البحث من 60 مقطعاً مينائياً تعود ل 60 ناباً مؤقتة بشريّة سليمة مقلوعة حديثاً. تساوت جميع الشرائح بالأبعاد والحجوم وتمت إحاطتها بقالب إكريلي لقياس قساوتها، تم توزيع هذه الشرائح عشوائياً إلى ست مجموعات (n=10) تبعاً لوسط الغمر:5 مجموعات تجريبيّة (أدويّة الإيرونال والأزمكسينال والنيوفيللين والأستوميد والإيرونكس) ومجموعة شاهدة (حمض الليّمون 0,6%). استغرقت دورة الغمر بالأدويّة دقيقة 3 مرات يومياً لمدة 21 يوم (63 دورة غمر)،تم إخضاع هذه الشرائح لاختبار القساوة المجهريّة قبل دورات الغمر وبعدها. تم قياس كل من pH والحموضة القابلة للمعايرة لكل وسط

باستخدام مقياس الpH، واللزوجة باستخدام مقياس اللزوجة الأوتوماتيكي. درست النتائج إحصائيّاً باستخدام اختبار t ستيودنت واختبار ANOVA (p=0.05).

النتائج:

تراوح متوسط قيم pH أدوية الربو السائلة بين 3,22–4,31 بمتوسط قدره 3,72 وكانت جميع أدوية الربو السائلة ذات pH < القيمة الحرجة لانحلال الميناء. تراوحت قيم الحموضة القابلة للمعايرة بين 4,8–18,8 مل. تراوحت قيم اللزوجة بين 9,94–cP37,43 بمتوسط قدره cP22,6. أظهرت النتائج إحصائيّاً انخفاضاً في مقدار القساوة في جميع المجموعات المختبرة ($p<0.05$) إلا أنّ الانخفاض كان ملحوظاً في كل من مجموعة حمض الليّمون (citric acid) والإيرونال بالمقارنة مع المجموعات الأخرى.

الاستنتاجات:

انخفضت قساوة ميناء الأسنان المؤقتة بشكل واضح في مجموعة الإيرونال (أخفض pH وأعلى قيمة من الحموضة القابلة للمعايرة).

الكلمات المفتاحية:

القساوة الميناءيّة، أدوية الربو السائلة، الأسنان المؤقتة، التآكل الحمضيّ

Effect Of Liquid Asthma Medication on Microhardness Primary Teeth Enamel "An in Vitro study"

Introduction: Liquid oral medicines being the most accepted form of medications in children are frequently prescribed. The harmful effects of these liquid medicaments on a child's dental health are unknown, especially when used for a long time to treat chronic diseases such as asthma.

Aims: to investigate effect of some liquid asthma medications commonly used among children on erosive enamel primary teeth in Syrian society using Microhardness test Vickers, analyse the physicochemical properties of local liquid asthma medications.

Methods and Materials: A total of 60 enamel specimens were collected from extracted 60 intact human primary canines. All specimens were identical in size and dimensions, and had been surround by acrylic block. Specimen were randomaly assigned to 6 groups according to the immersion media: 5 experimental groups (Aironal, Azmaxinal,Astomed,Aironex and Newphillin medicines) and a control group(citric acid0,6%).The immersion cycle in the medicines were undertaken 1min,which was performed 3 times daily, during 21days(63 immersion cycles).Each enamel block are assessed using Vickers microscope at baseline and after emmersion cycles.The endogenous pH and titratable acidiy of the immersion media were measured using a pH meter.The viscosity was measured using a digital viscometer.The results was analyzed using Student'st-test and ANOVA test (p<0,05).

Results: The endogenous pH of liquid asthma medication ranged between 3.11 and 4.31 with a mean of 3.72, and All of liquid asthma medication had values less than the critical value for enamel demineralization. The titratable acidity ranged between 4.8 and 18.8 ml. The viscosity ranged between 9.94 cP and 37,43 cP with a mean of 22.6 cP. statistical analysis showed decreasing in the amount of hardness in all experimental groups(p<0.05) but decreasing was significantly in both groups citric acid and Aironal compared with other groups.

Conclusion: The hardness of enamel primary teeth decreased eventually in Aironal group (the lowest pH and the highest titratable acidity).

Key words: enamel hardness,liquid asthma medication, primary teeth, Erosion