الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية طب الأسنان
قسم أمراض النسج حول السنية

تقييم تأثير المعالجة بأضداد العامل المنخر الورمي على نتائج المعالجة حول السنية التقليدية عند المصابين بالتهاب القولون القرحي وداء كرون

Evaluation effects of anti-TNFα on the conventional periodontal treatment outcomes in patients with Ulcerative Colitis and Crohn Disease

أطروحة قدّمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في اختصاص أمراض النسج حول السنية

إعداد: الباحثة رنا الريحاوي

إشراف:
م.د طارق الشويكي

المشرف المشارك:
أ.د مازن مصري زادة

ماجستير 1434 هـ/2013

تصريح

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

الإهداء

Dedication

اذا كان الإهداء يعبر ولو بجزء من الوفاء، فالإهداء:

إلى نبع الحب وبلسم الشفاء، من كان دعاؤها سر نجاحي

أمي الغالية

إلى من رسمت معهم أحلى ذكرياتي

إخوتي

إلى من أنار بعلمه طريقي وشاركني أفراحي وأتراحي

زوجي د.عصام

إلى زهرتين لوّنتا ببراءتهما وحبهما حياتي

مريم ورامة

الشكر

Acknowledgment

بعد الحمد والشكر لله تعالى، لا يسعني إلا أن أتقدَم بفائق الشكر والعرفان إلى أساتذتي الكرام الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة وأبدأ بالأستاذة الدكتورة رزان خطاب عميدة كلية طب الأسنان، القدوة والمثل الأعلى في الإخلاص والعطاء، غرست فينا حب العلم والبحث العلمي منذ سنوات الدراسة الأولى وشرفت هذا البحث إذ قبلت تحكيمه وإغناءه بملاحظاتها القيمة فلها مني خالص الشكر والامتنان.

كما أتوجه بالشكر إلى وكيل الكلية للشؤون العلمية الأستاذ الدكتور إياد الشعراني ووكيل الكلية للشؤون الإدارية الأستاذ الدكتور ياسر المدلل لسعيهما الجاد في دفع عجلة التطور والبحث العلمي.

وأتقدم بالشكر الجزيل إلى أستاذي المشرف الدكتور طارق الشويكي لما قدم من نصائح وإرشادات لإتمام هذا البحث ولما بذل من وقت وجهد لتوجيهي وتصحيح أخطائي فله مني خالص الشكر والتقدير.

وأتوجه بالشكر والامتنان للأستاذ المشرف المشارك الأستاذ الدكتور مازن مصري زادة رئيس شعبة أمراض جهاز الهضم في مشفى الأسد الجامعي الذي لم يضن عليَ من علمه وخبرته فساعدني منذ الخطوات الأولى للتخطيط للبحث وإتاحة التسهيلات الممكنة وتجاوز العقبات.

وأتوجه بالشكر والتقدير إلى الأستاذ الدكتور أيمن علي الأستاذ في قسم الأمراض الباطنة في كلية الطب البشري لتفضله بقبول تحكيم هذا البحث وإغنائه بملاحظاته القيمة.

وكذلك أتقدم بالشكر والتقدير للأستاذة الدكتورة رويدة صايمة رئيسة قسم أمراض النسج حول السنية وأساتذة القسم لجهودهم الحثيثة نحو الارتقاء بقسم علم النسج حول السنية وتطويره.

كما أغتنم الفرصة لأشكر اختصاصي أمراض جهاز الهضم في مشفى الأسد الجامعي و مشفى المواساة الجامعي ومشفى ابن النفيس وأخص الأستاذ الدكتور معاذ فتيح اختصاصي أمراض جهاز الهضم في مشفى ابن النفيس لإتاحة التسهيلات الممكنة للحصول على بيانات عينة البحث و مقابلة المرضى ومراجعة سجلاتهم الطبية.

وأتوجه بالشكر والامتنان للدكتورة لمى البيطار رئيسة قسم شعبة جراحة الفم والفكين في مشفى ابن النفيس للموافقة على استخدام عيادات المشفى لفحص ومتابعة المرضى.

وكذلك أشكر أطباء قسم الهضمية والكادر التمريضي وأخصّ الممرضة حورية يوسف ومنال الواقا المسؤولتين عن تقديم جرعات الريميكاد.

وأتوجه بالشكر للأستاذ الدكتور محمد زينو لتقديمه الاستشارة في الدراسة الإحصائية.

ولا يسعني أخيراً إلا أن أشكر زملائي طلاب الدراسات العليا والعاملين في كلية طب الأسنان الذين كانوا خير معين على الدوام.

الفهرس Contents

الباب الأول: المراجعة النظرية	3
1.1. الداء المعوي الالتهابي	4
1.1.1. تعريف الداء المعوي الالتهابي	4
2.1.1. الوبائيات	4
3.1.1. السببيات والآلية الإمراضية	5
4.1.1. تشخيص و تقييم فعالية الداء المعوي الالتهابي	8
5.1.1. التشخيص التفريقي للداء المعوي الالتهابي	11
6.1.1. معالجة الداء المعوي الالتهابي	12
7.1.1. التظاهرات خارج المعوية	16
8.1.1. التظاهرات الفموية	18
9.1.1. المحافظة على الصحة العامة عند مرضى الداء المعوي الالتهابي	19
2.1. التهاب النسج حول السنية المزمن	22
1.2.1. تصنيف التهاب النسج حول السنية	22
2.2.1. العلاقة بين المرض حول السني والداء المعوي الالتهابي	24
3.1. معالجة التهابات النسج حول السنية	29
1.3.1. المعالجة الميكانيكية	29
2.3.1. المعالجة المضادة للجراثيم	30
3.3.1. تعديل التهاب النسج حول السنية	30
4.1. أضداد العامل المنخر الورمي	33
1.4.1. تحضير الأضداد	33
2.4.1. بنية الضد	34
3.4.1. Infliximab	35
4.4.1. الدليل الموصى به للاستخدام المناسب للأدوية البيولوجية	39
5.4.1. دور المعالجة المضادة للسيتوكينات في معالجة الأمراض حول السنية	40
6.4.1. الأدوية البيولوجية في عيادات طب الأسنان	42
الباب الثاني: المواد والطرائق	44
1.2. مواد وأدوات الدراسة السريرية	45
2.2. تصميم الدراسة	45
1.2.2. اختيار المرضى	45
2.2.2. طرائق الدراسة	47

3.2. مراحل الدراسة	51
1.3.2. مجموعة مرضى التهاب النسج حول السنية المعالجين بالأدوية المعدلة للمناعة فقط:	51
2.3.2. مجموعة مرضى التهاب النسج حول السنية المعالجين بالأدوية المعدلة للمناعة *Remicade:+*	52
4.2. الأمور المتعلقة بإعطاء جرعات الريميكاد	56
5.2. الدراسة الإحصائية	60
الباب الثالث: النتائج	61
1.3. وصف العينة	62
1.1.3. توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونمط التظاهر المرضي	62
2.1.3. توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والجنس	62
3.1.3. توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والعمر	63
4.1.3. توزع المدخنين في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	64
2.3. الدراسة الإحصائية التحليلية	65
1.2.3. دراسة مشعر اللويحة السنية	66
2.2.3. دراسة مشعر التهاب اللثة	70
3.2.3. دراسة مشعر النزف على السبر	74
4.2.3. دراسة مشعر عمق السبر	77
5.2.3. دراسة مشعر فقد الارتباط	84
الباب الرابع: المناقشة	91
1.4. مناقشة عينة وطرائق الدراسة	92
2.4. مناقشة نتائج المشعرات السريرية	93
الباب الخامس: الاستنتاجات	99
الباب السادس: المقترحات والتوصيات	101
الباب السابع: المراجع	104
الملخص باللغة العربية	112
الملخص باللغة الإنكليزية	114
الملاحق	116

قائمة الجداول : List of Tables

جدول 1. التشخيص التفريقي لداء كرون والتهاب القولون القرحي	11
جدول 2. مراجعة الحالة المرضية والمعالجة الدوائية	15
جدول 3. التظاهرات خارج المعوية الشائعة والأمراض المناعية الذاتية المرافقة	18
جدول 4. المعالم والصفات الرئيسية لالتهاب النسج حول السنية المزمن	22
جدول 5. قائمة جزئية للتشخيص المحتمل لأنماط تخرب النسج حول السنية	23
جدول 6. الدليل الموصى به للاستخدام المناسب للأدوية البيولوجية	39
جدول 7. مشعر *Truelove & Witts* لتقييم نشاط *UC*	47
جدول 8. مشعر نشاط داء كرون (*CDAI*)	48
جدول 9. يبين البينات الوصفية لمرضى عينة البحث	64
جدول 10. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمشعر اللويحة السنية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة	66
جدول 11. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر اللويحة السنية بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة وفقاً للفترة الزمنية المدروسة	67
جدول 12. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر اللويحة السنية المدروسة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	68
جدول 13. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمقدار التغير في قيم مشعر اللويحة السنية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	68
جدول 14. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر اللويحة السنية بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة	69
جدول 15. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمشعر التهاب اللثة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة	70
جدول 16. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر التهاب اللثة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة وفقاً للفترة الزمنية المدروسة	71
جدول 17. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر التهاب اللثة المدروسة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) وفقاً للمجموعة المدروسة	72
جدول 18. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمقدار التغير في قيم مشعر التهاب اللثة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	72
جدول 19. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر التهاب اللثة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة	73
جدول 20. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمشعر النزف في عينة	74

البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة	
جدول 21. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر النزف بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة وفقاً للفترة الزمنية المدروسة	75
جدول 22. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر النزف المدروسة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) وفقاً للمجموعة المدروسة	76
جدول 23. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمقدار التغير في قيم مشعر النزف في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	76
جدول 24. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر النزف بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث	77
جدول 25. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمشعر عمق السبر وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة	78
جدول 26. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة وفقاً للفترة الزمنية المدروسة	76
جدول 27. يبين نتائج اختبار *Mann- Whitney U* للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر عمق السبر للجيوب العميقة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة وفقاً للفترة الزمنية المدروسة	80
جدول 28. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) وفقاً للمجموعة المدروسة	80
جدول 29. يبين نتائج اختبار*Wilcoxon Signed Ranks* لدراسة دلالة تكرارات الفروق في مشعر عمق السبر للجيوب العميقة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) وفقاً للمجموعة المدروسة	81
جدول 30. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمقدار التغير في قيم مشعر عمق السبر في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	82
جدول 31. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة	83
جدول 32. يبين نتائج اختبار *Mann- Whitney U* للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في مقدار التغير في قيم مشعر عمق السبر للجيوب العميقة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث	83
جدول 33. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمشعر فقد الارتباط وفقاً للمجموعة	84

المدروسة والفترة الزمنية المدروسة	
جدول 34. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث وفقاً للفترة الزمنية المدروسة	85
جدول 35. يبين نتائج اختبار *Mann-Whitney U* للعينات المستقلة لاختبار تكرارات الفروق في مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث وفقاً للفترة الزمنية المدروسة	86
جدول 36. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة المدروسة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) وفقاً للمجموعة المدروسة	87
جدول 37. يبين نتائج اختبار*Wilcoxon Signed Ranks* لدراسة دلالة الفروق في مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) وفقاً للمجموعة المدروسة	87
جدول 38. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمقدار التغير في قيم مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.	88
جدول 39. يبين نتائج اختبار *T-Student* للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث	89
جدول 40. يبين نتائج اختبار *Mann- Whitney U* للعينات المستقلة لدراسة دلالة التغير في تكرارات متوسط مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث وفقاً للفترة الزمنية المدروسة	90

قائمة الأشكال والصور List of Figures & photos :

رسم توضيحي 1 يبين تطور الأضداد العلاجية من الضد الفأري الأصلي إلى الضد المختلط *Infliximab*	35
رسم توضيحي 2 يبين آلية عمل *Infliximab*	36
رسم توضيحي 3 يبين مراحل الدراسة	59
مخطط 1. توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونمط التظاهر المرضي	62
مخطط 2. يمثل النسبة المئوية لتوزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونمط المرض	63
مخطط 3. توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والعمر	63
مخطط 4. توزع المدخنين في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	64
مخطط 5. يمثل المتوسط الحسابي لمشعر اللويحة السنية المدروسة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة	67
مخطط 6. يمثل المتوسط الحسابي لمقدار التغير في قيم مشعر اللويحة السنية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	69
مخطط 7. يمثل المتوسط الحسابي لمشعر التهاب اللثة المدروسة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة	71
مخطط 8. يمثل المتوسط الحسابي لمقدار التغير في قيم مشعر التهاب اللثة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	73
مخطط 9. يمثل المتوسط الحسابي لمشعر النزف في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة	75
مخطط 10. يمثل المتوسط الحسابي لمقدار التغير في قيم مشعر النزف في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	77
مخطط 11. يمثل المتوسط الحسابي لمشعر عمق السبر في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة	79
مخطط 12. يمثل المتوسط الحسابي لمقدار التغير في قيم مشعر عمق السبر (بالملم) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.	82
مخطط 13. يمثل المتوسط الحسابي لمشعر فقد الارتباط وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة	85

مخطط 14. يمثل المتوسط الحسابي لمقدار التغير في قيم مشعر فقد الارتباط في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة	89
صورة سريرية(1) لمريض CD من المجموعة الشاهدة قبل المعالجة	53
صورة سريرية(2) لمريض CD من المجموعة الشاهدة بعد المعالجة	53
صورة سريرية (3) لمريضة UC من مجموعة الاختبار قبل المعالجة حول السنية	53
صورة سريرية (4) لمريضة UC من مجموعة الاختبار بعد المعالجة حول السنية	54
صورة سريرية (5) تبين لسان متشقق عند نفس المريضة السابقة	54
صورة سريرية (6) توضح الإصابة بالقلاع الفموي عند مريضة UC من مجموعة الاختبار	54
صورة سريرية (7) لمريض CD تبين آفات سليلية و التهاب الصوارين من مجموعة الاختبار	55
صورة سريرية (8) لمريض تبين ترصف مخاطية الخد عند نفس المريض (7)	55
صورة سريرية (9) لمريضة UC تظهر تقرحات في قبة الحنك من المجموعة الشاهدة	55
صورة سريرية (10) تظهر إصابة مريض UC بداء المبيضات الفموي البلعومي من مجموعة الاختبار	56
صورة سريرية (11) تظهر إصابة مريضة UC بالتهاب اللسان بالمبيضات من المجموعة الشاهدة	56
صورة (12) تبين تحضير جرعة الريميكاد لمريض بوزن 60 كغ	57
صورة (13) لتسريب الدواء وريدياً باستخدام مرشّح	58

قائمة الاختصارات: List of abbriviation

المختصر	المصطلح باللغة الانكليزية	المصطلح باللغة العربية
5-ASA	5- Aminosalicylic acid	5-أمينوساليسيلك
6-MP	6 Mercaptopurine	6-مركابتوبورين
AAP	American Academy of Periodontology	الأكاديمية الأمريكية لأمراض النسج حول السنية
ALT	Alkaline phosphatise	فوسفاتاز قلوية
ASCA	Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antibodies	أضداد السكيراء الجعوية
AST	Aminotransferases	أمينوترانسفراز
AZA	Azathioprine	آزاثيوبرين
BMI	Body Mass Index	مشعر كتلة الجسم
BUD	Budsonide	بودينوزيد
CD	Crohn Disease	داء كرون
CDAI	Crohn Disease Activity Index	مشعر نشاط داء كرون
c-Fms	macrophage-colony stimulating factor receptor	مستقبل منشط مستعمرة البالعات
COX2	Cyclooxygenase 2	السايكلوأكسجيناز 2
CRP	C-reactive protein	البروتين الارتكاسيC
CsA	Cyclosporine A	السيكلوسبورين
ECCO	European crhon's and colitis organization	الجمعية الأوروبية لداء كرون والتهاب القولون القرحي
ESR	Erythrocyte sedementation rate	سرعة التثفل
FBC	Full Blood Count	تعداد الدم الكامل
GCF	Gingival Crevicular Fluid	السائل الميزابي اللثوي
GCS	Glucocorticosteroids	الستيروئيدات القشرية
IBD	Inflammatory Bowel Disease	الداء المعوي الالتهابي
IFNγ	Interferon Gamma	إنترفيرون غاما
INFX	Infliximab	إنفليكسيماب
LDL	Low-Density Lipoprotein (Cholesterol)	البروتين الشحمي منخفض الكثافة

LFTs	Liver Functions Tests	اختبارات وظيفة الكبد
LPS	Lipo Poly Saccarrides	عديدات السكاكر الشحمية
M-CSF	macrophage-colony stimulating factor	عامل تنشيط مستعمرة البالعات
MMPS	Matrix metalloproteinases	الأنزيمات الحالة للقالب البروتيني المعدني
MTX	Methotrexate	ميثوتركسات
NK	Natural Killer	القاتلة الطبيعية
NSAIDs	Non-Steroidal anti-inflammatory Drugs	الأدوية المضادة للالتهاب
pANCA	Perinuclear Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies	أضداد الهيولى المحيطة بنوى العدلات
PMNs	Polymorph Nuclear Cells	الخلايا متعددة النوى
RANK NF-κB	Receptor activator NF kappaB	مستقبل منشط NF-κB
RANKL	Receptor activator NF kappaB ligand	لجينة مستقبل منشط NF-κB
SRP	Scaling & Root planning	تقليح وتسوية الجذور
Stnf	Soluble TNF	TNF المنحل
TB	Tuberculosis	السل
Th1	T helper 1	الخلايا التائية المساعدة من النمط 1
Th2	T helper 2	الخلايا التائية المساعدة من النمط 2
tmTNF	trans-membraneTNF	TNF الغشائي
TNF	Tumer necrosis Factor	العامل المنخر الورمي
TNFA	TNF Aleel	أليل TNF
TNFR	Tumer necrosis Factor Receptor	مستقبل العامل المنخر الورمي
TST	Tuberculin Skin Test	اختبار الجلد للسل
UC	Ulcerative Colitis	التهاب القولون القرحي

المقدمة

يزداد استخدام الأدوية البيولوجية لعلاج مختلف الحالات الالتهابية المتواسطة بالمناعة مثل التهاب المفاصل الروماتيزمي وداء كرون والتهاب القولون القرحي والصدفية وغيرها.
يلعب TNFα دوراً محورياً في الأمراض المتواسطة بالمناعة من خلال عدة مسارات تعزز تنشيط الخلايا الالتهابية وحشدها في المواقع الالتهابية، كما ثبت دوره في التهابات النسج حول السنية.

يعدّ Infliximab أحد أعضاء عائلة لجينات TNF التي تربط مستقبل TNF الموافق (TNFR) وبالتالي تكبح تأثيره الالتهابي.

قدَمت العديد من الأبحاث التجريبية لاستخدام أضداد TNF على حيوانات التجربة نتائج واعدة في التأثير على التأشير بين الخلوي وتموّت الخلية المبرمج وكبح إنتاج السيتوكين أو تحسين وظيفة الخلايا T المنظمة، قد تستطيع أضداد TNFα تعديل وظائف أورمات الخلايا العضلية الليفية وكاسرات العظم مما قد يفسر مقدرتها على إنقاص الأذى النسيجي في الأمراض الالتهابية المناعي، لكن الدراسات السريرية لأثر استخدام أضداد TNF على النسج حول السنية عند الإنسان محدودة واقتصرت على دراسة تأثير أضداد TNF عند مرضى التهاب المفاصل الروماتيزمي وقارنت في معظمها المشعرات السريرية دون إجراء معالجة حول سنية ميكانيكية.

لذلك هدفت دراستنا إلى تقييم نتائج المعالجة حول السنية عند مرضى الداء المعوي الالتهابي المعالجين بأضداد TNF بعد دراسة تمهيدية لتحري العلاقة بين المرض حول السني والداء المعوي الالتهابي وتمَ إجراء معالجة ميكانيكية وتعزيز إجراءات الصحة الفموية لتنحية دور اللويحة الجرثومية الرئيسي في التهاب النسج حول السنية.

تعدّ ردود أفعال المضيف الالتهابية والمناعية أساسية لدفاع المضيف تجاه الالتهاب الجرثومي إلا أن رد الفعل المفرط وطويل الأمد قد يكون مؤذياً للنسج حول السنية الوظيفية. قد يكون تنظيم رد الفعل الالتهابي والمناعي بالإضافة إلى السيطرة على الإنتان في النسج حول السنية واحداً من طرق الوقاية من الأمراض حول السنية ومعالجتها.

الهدف من البحث

Aim of the study

التقييم السريري لنجاح المعالجة حول السنية التقليدية (التقليح وتسوية الجذور) عند مرضى الداء المعوي الالتهابي (IBD) المعالجين بأضداد العامل المنخر الورمي.

الباب الأول: المراجعة النظرية

Literature Review

1.1. الداء المعوي الالتهابي

1.1.1. تعريف الداء المعوي الالتهابي

Definition of the Inflammatory Bowel Disease

يشمل الداء المعوي الالتهابي (IBD) مجموعة من الاضطرابات المزمنة المتواسطة بالمناعة للسبيل الهضمي المعوي والتي تصنف عادة إلى حالتين مرضيتين ناكستين رئيسيتين هما داء كرون (CD) والتهاب القولون القرحي (UC) وكلاهما اضطرابان معقدان ناتجان عن التفاعل بين عوامل مورثية وبيئية مع العديد من المظاهر المرضية والسريرية المتراكبة بينهما (Bernstein et al., 2010).

يحدث في داء كرون التهاب عبر جداري في مخاطية الأمعاء بسير نوبي. وقد يصيب أي جزء من الأنبوب الهضمي من الفم إلى المستقيم، تتضمن التظاهرات النموذجية للمرض تورط غير مستمر لقطاعات مختلفة من السبيل الهضمي المعوي وتطور اختلاطات متعددة كالخراجات والنواسير، بينما التهاب القولون القرحي هو التهاب غير عابر لجدار المخاطية المعوية بسير نوبي (Baumgart, 2009).

2.1.1. الوبائيات Epidemiology

يوجد UC في جميع أنحاء العالم ولكن تختلف نسبة حدوث الداء وانتشاره بين البلدان. إنّ قمة حدوث الداء هي ما بين العقدين الثاني والثالث مع وجود قمة أخرى في العقدين السادس والسابع ونسبة الحدوث متساوية تقريباً بين الذكور والإناث.

لوحظ مؤخراً زيادة في نسبة حدوث داء كرون في شمالي أوروبا وشمالي أمريكا مع ثبات نسبة الحدوث في جنوب أوروبا وتتناقص نسبة الحدوث كلما اتجهنا جنوباً وشرقاً. هناك ذروتان لحدوث داء كرون الأولى في العقد الثالث والثانية في العقد السابع. يبدو أن نسبة الإصابة في الإناث أعلى قليلاً من إصابة الذكور 1:1.2 وقد عزي ذلك إلى التأثيرات الهرمونية لدى الإناث (الحاج، 2009).

في دراسة لانتشار داء كرون في مشفى الملك خالد الجامعي في الرياض تبين ازدياد نسبة حدوث المرض خلال عشر سنوات من الدراسة، كما كان التوزع التشريحي للمرض مختلف عن باقي أنحاء العالم مع آفات معزولة أقل ارتباطاً بمنطقة القولون (Al-Ghamdi A et al., 2004).

3.1.1. السببيات والآلية الإمراضية Etiology and pathogenesis

تشير الدراسات المسندة بالدليل أن IBD ينتج عن استجابة التهابية غير مناسبة تجاه الجراثيم المعوية عند فرد مؤهب وراثياً (Boirivant and Cossu, 2012).

الجراثيم المعوية Intestinal microbiota

يستعمر الأمعاء عدد هائل من الجراثيم التي تشكل مستعمرات معقدة أو لويحة، وغالباً ما يتطور ترافق اللويحة–مضيف إلى علاقات مفيدة حيث تؤمن الجراثيم في السبيل الهضمي المعوي تغذية رئيسية وتمنع استعمار الجراثيم الانتهازية. كما أنها تساهم في التطور التشريحي ووظيفة الجهاز المناعي المخاطي. أظهرت دراسة الفلورا المعوية عند البالغين وجود أجناس جرثومية تمنع تطور الالتهاب و تحرض حدوثه في ظروف خاصة. ولذلك فإن للفلورا المعوية القدرة على تحريض الاستجابات قبل الالتهابية والالتهابية. ويرتبط تركيب المجموعات الجرثومية في المعي بالوظيفة السليمة للجهاز المناعي. لوحظ عند مرضى IBD تناقصاً في تعداد وتنوع *phyla Firmicutes* المرافقة للمخاطية و*Bacteroidetes*. بيَنت دراسات حديثة نقصاً في جراثيم *Faecalibacterium prausnitzii* المنتمية إلى *phyla Firmicutes* في حالات النكس عند مرضى CD. وأشارت دراسات أخرى وجود نمط جائح من جراثيم *Escherichia coli* قادرة على الالتصاق في المعي الدقيق عند مرضى CD. ولا يزال من غير المعروف فيما إذا كانت تلك التغيرات تساهم في حدوث هذا الاضطراب أو تعكس تغيرات ثانوية ناتجة عن الالتهاب (الحاج، 2009).

هناك العديد من الدراسات التي أشارت إلى دور الإنتان في تطور الداء المعوي الالتهابي وبرهنت عليها العديد من المشاهدات السريرية كتأخر زمن ظهور المرض وكذلك التحسن السريري الحادث بخفض نسبة الجراثيم المعوية. وعلى مدى سنوات تم تحديد العديد من الجراثيم المتورطة والمفاقمة للمرض المعوي الالتهابي مثل: العصيات الفطرية نظيرة السلية *Mycobacterium paratuberculosis* والإشريكِية القولونية *Escherichia coli* و*monocytogenes* والمتدثرات *Chlamydia* وكذلك الفيروسات كفيروس الحصبة measles والنكاف mumps والحصبة الألمانية rubella وفيروس Epstein–Barr والفيروس المضخم للخلايا Cytomegalovirus. كما تبين أن ترافق التعرض الجرثومي مع التأهب الوراثي يؤدي إلى فقد التحمل المناعي ضد الجراثيم المتعايشة والذي يعد أساساً لتطور IBD (Lidar et al., 2009).

الخلل المناعي في الداء المعوي الالتهابي Dysregulated immunity in IBD:

إن القاعدة في تطور IBD هي استجابة غير مناسبة للنظام المناعي المعوي تجاه كل من الفلورا المعوية وعناصر اللمعة. كما تبين دور وجود غشاء مخاطي سرب يسمح بنفاذ عناصر اللمعة إلى النسيج المخاطي القاعدي وعادة ما يسبق البدء السريري للمرض. يحدث تبدل في الآلية الطبيعية لعرض المستضد والتعرف عليه والخلايا المقدمة للمستضد عند مرضى IBD (Delima et al., 2001). وأيضاً يحدث تبدل في نشاط الخلايا المستفعلة T والقاتلة الطبيعية NK مع تأخر في تموت الخلية المبرمج (apoptosis) وفرط تفاعل تلك الخلايا. تبرهن تلك التبدلات الحادثة في مستويات مختلفة حدوث خلل في النظام المناعي الحساس للأمعاء عن طريق الخلايا المناعية المعوية (الخلايا التغصنية النقيوية) التي تميز الجراثيم المتعايشة للأمعاء على أنها جراثيم ممرضة مما يسمح للفورا المتعايشة بتنبيه استجابة التهابية والمحافظة عليها. يعزز هذا التغير في الحالة الوظيفية تمايز سلائف الخلايا T إلى NK و T مستفعلة والتي تحرض حدوث تأذٍّ في المخاطية المعوية.

يتمثل التظاهران السريريان للداء المعوي الالتهابي بآليتين متميزتين من الالتهاب المعوي. يتصف UC باستجابة التهابية شاذة للخلايا T المساعدة Th2 مع زيادة في إنتاج IL13 بينما تحدث في CD استجابة التهابية متميزة للنمط Th1 تسود بفرط إنتاج IFNγ.

تتنشط الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا Th1 بشكل نموذجي بالعضويات الممرضة داخل الخلوية مثل (الفيروسات والمتفطرات وHystoplasma) تهدف إلى حصر العنصر الغازي (ورم حبيبي نموذجي) وإنتاج وسائط تباشر إما القتل خارج الخلوي (IFγ, TNFα) أو تحرض تمايز الخلايا التي تتوسط القتل مثل (الخلايا اللمفاوية السامة cytotoxic T cells). وحديثاً تم تحديد تحت صف جديد هو Th17 الذي يفرز IL17 وIL22. يرافق Th1 وTh17 الأمراض المناعية الذاتية والأمراض الالتهابية العائدة للإنتانات والتأذي النسيجي إلا أن دورهما في IBD ما يزال قيد الدراسة (Boirivant and Cossu, 2012, Indriolo et al., 2011).

العوامل الوراثية Genetic Factors: بدأ الاعتقاد بوجود استعداد وراثي للإصابة بالداء المعوي الالتهابي من ملاحظة إصابة عدة أفراد في العائلة الواحدة. يرتفع خطر الإصابة عند أقرباء الدرجة الأولى إلى 14–15 ضعفاً عما هو عليه عند عامة الناس. يبدو أن العرق له دور في ظهور IBD حيث تزداد الإصابة عند اليهود والتوائم الحقيقية. تمّ التعرف على جينات خاصة بالداء المعوي الالتهابي وأكثرها شيوعاً ما وجد على الصبغي 16 ودُعي

الصبغي المسؤول عن داء كرون NO2/CARD15 حيث يرتفع خطر الإصابة عند الحاملين له إلى 40 ضعفاً. إن نسبة وجوده عند مرضى CD 20-30% (الحاج، 2009).

العوامل البيئية Ecologic Factors: تلعب العوامل البيئية دوراً مهماً في إطلاق الداء المعوي الالتهابي إذ بيّنت عدة دراسات الدّور المهم للإرضاع الطبيعي في الوقاية من حدوث الداء وقد يعود ذلك إلى دور الرضاعة الطبيعية في البرمجة الباكرة للارتكاس المناعي في الأنبوب الهضمي.

يبدو أن CD يكثر في المجتمعات ذات المستوى الاجتماعي الاقتصادي المرتفع وقد يعزى ذلك لعدم التّعرض للمستضدات البيئية في مراحل الطفولة. إنّ استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية قد يكون العامل المطلق للداء وقد يعود ذلك إلى زيادة النّفوذية المعوية. (Boirivant and Cossu, 2012)

إحدى الفرضيات التي تفسر اختلاف معدل الوقوع بين البلدان المتطورة والنامية هي فرضية الصحة والنظافة التي تشير إلى أن الفرد الأقل تعرضاً للأمراض الإنتانية أو الظروف غير الصحية خلال طفولته يخسر جراثيم متعايشة طبيعية أو جراثيم تحرض التّشكل الدوري للخلايا التائية وبشكل بديل لا يتطور مخزن مناعي كافي لعدم التعرض لعضويات ضارة مرافقة لأمراض مناعية مزمنة ومثال عليها المرض المعوي الالتهابي (Bernstein et al., 2010).

يكثر داء كرون لدى المدخنين وقد يعزى ذلك إلى تأثير التدخين في النفوذية المعوية وسوء وظيفة البالعات الكبيرة وتأذي عملية البلعمة وإنتاج سيتوكينات التهابية نوعية وتثبيط عملية الموت الخلوي المبرمج إضافة إلى حدوث الخثرات الوعائية (الحاج، 2009).

أكّدت دراسة (Bridger et al., 2002) دور التدخين كعامل خطورة بيئي قوي للإصابة بداء CD ويزيد خطورة الحاجة للجراحة. لوحظ في الإصابات العائلية الميل لإصابة المدخن بداء CD وإصابة غير المدخن بمرض UC وكأنَ التدخين يلعب دوراً في التأهب الوراثي في انحراف النمط الظاهري من UC إلى CD.

بيَنت دراسات عديدة أنه من غير المحتمل أن يكون مرضى UC مدخنين وعلى العكس فإن مرضى CD أكثر احتمالاً أن يكونوا مدخنين. ولذلك يبدو أن التدخين يلعب دور عامل مسبب لمرض CD بينما يقي من UC، أما فيما يتعلق بنشاط المرض فقد بيّنت الدراسة كون التدخين يفاقم CD ويزيد من الهجمات الفعالة والحاجة للمثبطات المناعية في حين يقلل

من عدد الهجمات في UC والحاجة إلى دخول المستشفى والجراحة (van der Heide et al., 2009).

العوامل النفسية Psychological Factors: يذكر الكثير من المرضى وجود علاقة بين الهجمات الحادة والإجهاد، على الرغم من أن القلق والاكتئاب هما ارتكاسان شائعان للمرض فقد تبين أن CD لا يحدث نتيجة للإجهاد والقلق (الحاج، 2009).

4.1.1. تشخيص و تقييم فعالية الداء المعوي الالتهابي
Diagnosis and assessment of IBD's activity

الأعراض: تتعلق الأعراض السريرية في UC بامتداد المرض وشدة الالتهاب وتشمل: النزف الشرجي والإسهال والألم البطني والزحير المستقيمي والإمساك والحمى ونقص الوزن والقهم والغثيان والإقياء في الحالات الشديدة.

تختلف الأعراض في CD من مريض لآخر وذلك بحسب توضع المرض وشدة الالتهاب. أشيع الأعراض هي الألم البطني والإسهال ونقص الوزن والنزف الهضمي السفلي والحمى والآفات ما حول الشرج والتظاهرات خارج المعوية وانسداد الأمعاء (الحاج، 2009).

يصنف التهاب القولون القرحي حسب توضعه :

- التهاب المستقيم القرحي
- التهاب السين والمستقيم القرحي
- التهاب الجانب الأيسر من القولون (حتى الزاوية الطحالية)
- التهاب القولون الشامل القرحي (ما بعد الزاوية الطحالية) (Baumgart, 2009).

يتم تشخيص داء كرون والتهاب القولون القرحي بالاعتماد على الموجودات السريرية والشعاعية والتنظيرية والنسيجية. لا يوجد معيار قياسي لتشخيص المرض وفقاً للجمعية الأوروبية لداء كرون والتهاب القولون القرحي (ECCO). عند تقرير التشخيص يجب استبعاد الأمراض الإنتانية والورمية والوعائية والسمية والالتهابية الأخرى التي تصيب الأمعاء مع أو بدون القولون (Baumgart, 2009).

الهجوع السريري Clinical remission: يعبر عن حالة المريض عندما لا يشكو من أعراض ولا يوجد علامة لالتهاب فعال. وهذا يشمل المرضى الذين استجابوا للمعالجة الدوائية أو الجراحية دون دليل على نشاط المرض (Baumgart, 2009).

يتم قياس درجة نشاط المرض في الأبحاث السريرية بجمع عدد من المشعرات المختلفة وأهمها مشعر Truelove & Witts (حوادث إسهال مدمى>6 مرات في اليوم، خضاب الدم<7.5g/dl، النبض> 90bpm، سرعة التثفل ESR>30mm/h) لتقييم نشاط UC (Bernstein et al., 2010) ومشعر CDAI لتقييم نشاط CD (CDAI<150 تعبر عن مرض فعال) (Freeman, 2008).

الاختبارات المصلية Serological tests

- لا يوجد فحص مصلي نوعي لتشخيص داء كرون.
- يشير ارتفاع تعداد الكريات البيض وتعداد الصفيحات مع ارتفاع بروتينات الطور الحاد CRP إلى فعالية التهابية شديدة في الأمعاء.
- يشير فقر الدم إلى خسارة الدم وإلى طول مدة الالتهاب في الأمعاء المصابة ويمكن أن يكون فقر الدم ناقص الصباغ صغير الكريات وعندها لابد من معايرة الحديد ومستويات الترانسفيرين والفيريتين أو كبير الكريات ويكون ناجماً عن نقص امتصاص فيتامين B12
- اختبار وظائف الكبد بالإضافة إلى مشعرات الركودة الصفراوية ضرورية للتقييم الشامل للداء (إصابة كبدية مرافقة، تأثير الأدوية)
- فحص البراز ضروري لتحري العوامل الممرضة الجرثومية والفيروسية والطفيلية ولابد من تحري المطثيات العسيرة لتمييز IBD من التهاب القولون الخمجي والكاذب.
- الواسمات المصلية أهمها:

أضداد السكيراء الجعوية (ASCA) وهي موجهة ضد المبيضات البيض الموجودة في الأمعاء

أضداد الهيولى المحيطة بالنواة للعدلات (pANCA). إن إيجابية ASCA مع سلبية pANCA لها حساسية في تشخيص CD بنسبة 55-60% مع نوعية 93% أما إيجابية pANCA فلها حساسية 55-60% ونوعية 89% في تشخيص UC.

تنظير القولون colonoscopy

تشمل نتائج التنظير القولوني في UC فقد النمط الوعائي الطبيعي والمظهر الحمامي والحبيبي وهشاشة مخاطية وتقرح.

إنّ معايير التنظير القولوني الهامة في CD تشمل آفات متقطعة وترصف في المخاطية

وتقرحات ذات حواف واضحة غالباً ماتكون محاطة بمخاطية طبيعية (Boirivant and Cossu, 2012).

التشريح المرضي Pathology

في المرحلة المبكرة تبدو اللويحة الخاصة متوذّمة ومحتقنة مع توسع شعيراتها واحتقانها وتشاهد فيها رشاحة التهابية مؤلفة من العدلات واللمفاويات والمصوريات والبالعات الكبيرة. تجتاح العدلات الظهارة وخصوصاً في منطقة الخبيئات (crypts) محدثة التهاب الخبايا وخراجاً خبيئياً. يترافق التهاب الخبيئات بخروج المخاط من الخلايا الكأسية وزيادة تجدد الخلايا الظهارية ويتظاهر ذلك نسيجياً بنفاذ الخلايا الكأسية وتشكل النضحات ونخر خلايا الظهارة. تنحصر المظاهر الالتهابية وصفياً في الطبقة المخاطية وعندما يزداد الالتهاب تتسطح الخلايا الظهارية السطحية وقد تتقرح مع امتداد التقرحات نحو العمق. في هذه المرحلة يمتد الالتهاب والاحتقان إلى الطبقة تحت المخاطية وتمتد التقرحات في توسع القولون الحاد إلى الطبقة العضلية التي يحدث فيها نخر إقفاري. أكثر المظاهر مصادفة في CDهي أذية الخبيئات واجتياح الارتكاس الالتهابي لكامل طبقات الأنبوب الهضمي مع وجود الأورام الحبيبية غير المتجبنة (الحاج، 2009).

الدراسة الشعاعية Radiographic study

- الصورة الشعاعية البسيطة للبطن
- تخطيط الصدى عن طريق البطن والتصوير المقطعي المحوسب
- الصورة الظليلة للأمعاء الدقيقة
- الصورة الظليلة للقولونات
- التصوير بالرنين المغناطيسي
- التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (Bernstein et al., 2010) (الحاج، 2009).

5.1.1. التشخيص التفريقي للداء المعوي الالتهابي
Differential diagnosis of IBD

التشخيص التفريقي لداء كرون والتهاب القولون القرحي (Baumgart, 2009) Differential diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease		
	التهاب القولون القرحي	داء كرون
الوبائيات		
نسبة الجنس (F:M)	1:1	2:1
النيكوتين	يمكن أن يمنع المرض	يفاقم المرض ونوباته
العوامل الوراثية	نعم ولكن أقل من داء كرون	نعم
التظاهرات السريرية		
تغوط مدمى	شائع	نادر
مخاط ودم في المستقيم	شائع	نادر
اشتمال المعي الدقيق	لا (إلا في حالة التهاب اللفائفي المنحسر)	نعم
اشتمال السبيل الهضمي العلوي	لا	نعم
كتلة بطنية	نادر	أحياناً في الربع السفلي الأيمن
تظاهرات خارج معوية	شائع	شائع
انسداد المعي الدقيق	نادر	شائع
انسداد قولوني	نادر	شائع
ناسور حول شرجي	لا	شائع
الموجودات الحيوية الكيميائية		
ANCA إيجابي	شائع	نادر
ASCA إيجابي	نادر	شائع
التشريح النسيجي المرضي		
التهاب مخاطي عابر للجدار	لا	نعم
هندسة شاذة للخبيئات	نعم	غير معتاد
خبيئات وخراجات خبيئية	نعم	نعم
أرورام حبيبية	لا	نعم ولكن نادرة في الخزعات المخاطية للأمعاء
شقوق أو آفات متخطية	نادر	شائع

جدول 1. التشخيص التفريقي لداء كرون والتهاب القولون القرحي

6.1.1. معالجة الداء المعوي الالتهابي Treatment of IBD

أهداف المعالجة في IBD:

- ❖ الحفاظ على الصحة العامة وتحسين جودة حياة المريض
- ❖ إزالة الأعراض وتقليل الآثار الجانبية والآثار المعاكسة طويلة الأمد
- ❖ إنقاص الالتهاب المعوي وشفاء المخاطية إن أمكن
- ❖ المحافظة على فترات هجوع طويلة الأمد (إنقاص تكرار وشدة نوبات النكس والاعتماد على الستيروئيدات)
- ❖ منع الاختلاطات وحالات دخول المستشفى والجراحة
- ❖ المحافظة على حالة غذائية جيدة (Bernstein et al., 2010).

العلاج الدوائي:

الأدوية المستخدمة لعلاج IBDهي:

الستيروئيدات القشرية Corticosteroids

الآلية: هي عوامل مضادة للالتهاب فعالة في الهجمات الحادة المتوسطة إلى الشديدة وهي تعمل عن طريق تثبيط عدة سبل التهابية.

الأشكال الدوائية: فموية (بريدنيزولون- بريدنيزون- بوديزونيد) وموضعية (تحاميل أو رحضات).

بودينوزيد (Budesonide) هو كورتيكوستيروئيد بطيء الامتصاص وبالتالي له تأثيرات جانبية أقل مع فعالية موضعية أعلى.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

السلفاسالازين: يتألف من 5-أمينوساليسيلك (5-ASA) المرتبط بالسلفابيريدين برابط آزوتي. عندما يصل إلى القولون تقوم الجراثيم بقطع الرابط الآزوتي مما يؤدي إلى تحوله إلى مكونيه الأساسيين. يعود تأثيره المفيد إلى وجود الساليسيلات مما أسهم في تطوير أدوية تهدف إلى إيصال الساليسيلات بتركيز عال إلى القولون من دون استخدم السلفابيريدين كجزيء ناقل.

الدور الرئيسي لحمض الساليسيليك هو المحافظة على الهجوع ولا يفيد في الطور الفعال.

التأثيرات الجانبية: تحدث لدى 10-45% من المرضى وأهمها القهم والغثيان وعسر الهضم وتساقط الأشعار وفقر الدم والحمى والآلام المفصلية (الحاج، 2009).

الصادات Antibiotics

يعد الميترونيدازول وسيبروفلوكساسين أكثر الصادات الحيوية شيوعاً والمستخدمة في CD. وتستخدم لمعالجة اختلاطات CD (المرض حول الشرجي، النواسير، الكتلة الالتهابية، النمو الجرثومي في حالة الانسدادات) كما تستخدم في معالجة التهاب القولون القرحي المفاجئ ولا فائدة من استخدامها في الطور الفعال (Bernstein et al., 2010).

معدلات المناعة Immunomodulators

أ-الآزاثيوبرين Azathioprine (AZA) و6-مركابتوبورين 6-MP يستقلب AZA في الكبد إلى 6-MP، أما آلية التعديل المناعي فتكون بإحداث الموت الخلوي المبرمج للخلايا T.

الجرعة: 2-2.5 ملغ/كغ/اليوم من AZA أو 1-1.5 مغ/كغ/اليوم من 6-MP لكل من CD و UC.

التأثيرات الجانبية: تثبيط نقي العظم والتهاب المعثكلة والغثيان والألم البطني والإسهال واضطراب وظائف الكبد والأخماج.

يوصى بإجراء تعداد الدم الكامل مرة أسبوعياً في الأسابيع الثمانية الأولى ثم مرة كل ثلاثة أشهر على الأقل.

ب-المثوتركسات

ج-السيكلوسبورين Cyclosporine وله شكلان فموي ووريدي

الشكل الوريدي سريع التأثير وهو علاج منقذ في حالة UC المعند.

الجرعة 2 مغ/كغ/اليوم. يوصى بقياس ضغط الدم وإجراء تعداد كامل للكريات ودراسة وظائف الكلية وتركيز الدواء وذلك عند بدء العلاج ثم بعد أسبوع وأسبوعين ثم شهرياً.

د-معدلات المناعة الأخرى:

الميكوفينولات موفتيل: له خصائص مشابهة لAZA يفيد في UC الشديد والمعند على الستيروئيدات القشرية.

التاكروليموس Tacrolimus: مثبط مناعة ذو تأثير مشابه للسيكلوسبورين له فائدة في IBD المعند على الستيروئيدات القشرية وأثبتت الأبحاث فائدة المثبطات المناعية في CD أكثر من UC (Sands, 2006) .

المعالجات المناعية البيولوجية Immunobiologic Treatment

إن التطور الحديث في فهم الآلية الإمراضية للداء المعوي الالتهابي أدى إلى إيجاد علاجات

حديثة موجهة ضد وسائط التهابية نوعية على مستوى البيولوجيا الجزيئية مسؤولة عن تطور الحدثية الالتهابية في IBD وانطلاقها.

توجد تراكيز مرتفعة من TNFα في الأمعاء المصابة والبراز وترتبط تلك التراكيز بالفعالية السريرية لكل من UC و CD. وتبيَن أن التقليل من فعالية هذا العامل بواسطة أضداده يؤدي إلى تخفيف مهم في الالتهاب المعوي مع نتائج سريرية جيدة (Cury et al., 2009). يعدّ Infliximab (INFX) أول دواء مضاد للعامل المنخر الورمي وقد اكتشفت أدوية أخرى لها تأثير مماثل منها Adalimumab, Certolizumab (Oussala et al., 2008).

الجرعة المعتمدة: 5 مغ/كغ/تسريباً وريدياً في الأسابيع 0-2-6 يتلوها جرعة صيانة 5 مغ/كغ كل 8 أسابيع.

تدبير IBD IBD management

يعد (mesalazine) 5-ASA الخط الأول للمعالجة التحريضية للمرض المتوسط والخفيف، كما في التهاب المستقيم والتهاب القولون بغض النظر عن امتداده يجب استخدام (mesalazine) الموضعي أو بالمشاركة بين الفموي والموضعي . تستخدم الستيروئيدات القشرية كبديل أو بالمشاركة مع (mesalazine) وذلك في الحالات غير المستجيبة للدواء. يمكن في حال استمرار أعراض الطور الفعال إعطاء الستيروئيدات فموياً كما في حالة التهاب المستقيم والتهاب القولون غير الشديد. يمكن في الحالات الشديدة والناكسة استخدام مثبطات المناعة مثل thiopurines (AZA و6-MP) و INFX و CsA والجراحة (Travis et al., 2006).

تبيَن أن INFX كان أكثر فعالية من الدواء الغفل لمعالجة التهاب القولون المتوسط والشديد وتمّ الوصول إلى هجوع سريري بنسبة 40% عند متابعة المرضى لمدة 9 أشهر (Gisbert et al., 2006).

يجب المعالجة بالستيروئيدات الوريدية مع دعم غذائي بالسوائل الوريدية لتعويض الشوارد ونقل الدم عند الضرورة عندما يكون المرض شديداً. تستطب الجراحة عندما تفشل المعالجات الدوائية وفي الحالات الشديدة والناكسة (Bernstein et al., 2010).

من الواضح أنه يمكن للسيطرة الكافية على الالتهاب في المرحلة المبكرة من CD أن تنقص من الهجمات الحادة بالوصول والمحافظة على الهجوع وتمنع الاختلاطات والحاجة للجراحة.

حدث تغير في الإجراء العلاجي من العلاج المعتمد على الأعراض (step-up) خطوة للأعلى في الهرم العلاجي، إلى العلاج (top-down) من الأعلى إلى قاعدة الهرم العلاجي

لتجنب انتقال المرض من الطور الالتهابي إلى آفات نسيجية معقدة تتطلب الجراحة وتداخل غير شاف (Boirivant M and Cossu A, 2012).

مراجعة الحالة المرضية والمعالجة الدوائية (Bernstein et al., 2010)			
	UC الوحشي	**UC الشامل**	**CD**
خفيف	5-ASA المستقيمي أو الفموي GCS المستقيمي	5-ASA الموضعي أو الفموي	5-ASA للإصابة القولونية Metronidazole أو Ciprofloxacine للإصابة حول الشرجية BUD للإصابة اللفائفية مع أو إصابة القولون الأيمن
متوسط	5-ASA المستقيمي أو الفموي GCS المستقيمي	5-ASA الموضعي أو الفموي	GCS الفموي AZA أو 6MP MTX Anti-TNF
شديد	5-ASA المستقيمي والفموي GCS الفموي أو الوريدي أو المستقيمي	GCS أو CsA أو INFX الوريدي	GCS الفموي أو الوريدي INFX وريدي أو Certolizumab أو Adalimumab تحت الجلد
المعند	GCS الفموي أو الوريدي + AZA أو6MP	GCS الفموي أو الوريدي + AZA أو 6MP أو INFX أو CsA	INFX وريدي أو Certolizumab أو Adalimumab تحت الجلد
الهادئ	5-ASA المستقيمي أو الفموي أو AZA أو6MP	5-ASA الفموي AZA أو 6MP الفموي	AZA أو 6MP أو MTX
حول شرجي			الصادات الفموية AZA أو6MP INFX وريدي
5-ASA: 5- Aminosalicylic acid، 6MP: 6 Mercaptopurine، AZA:Azathioprine، BUD: Budsonide،GCS: Glucocorticosteroids، CsA : Cyclosporine A، MTX: Methotrexate			

جدول 2. مراجعة الحالة المرضية والمعالجة الدوائية

المعالجة العرضية والتكميلية Complementory Therapy

- مضادات الإسهال مثل immodium والمسكنات مثل Acetaminophen أو Codein إذا لم يكن Acetaminophen كافياً.
- المكمّلات الغذائية عند مرضى سوء التغذية أو الذين تراجعت لديهم التغذية الفموية في بعض الهجمات الحادة.
- معالجة تعويضة بفيتامين B12 عند مرضى العوز الفيتاميني.
- إعطاء فيتامين D في البلدان التي لا يكون فيها التعرض لأشعة الشمس كافياً خلال السنة.
- يعطى الحديد وريدياً لمعالجة فقر الدم بعوز الحديد حقناً عضلياً كل أسبوع أو وريدياً عندما لا يتحمل المرضى تناول الحديد فموياً (Bernstein et al., 2010).

العلاج الجراحي Surgical Treatment

❖ استطبابات الجراحة في التهاب القولون القرحي:

الإصابات المعندة على المعالجات الدوائية وتوسع القولون السمي والنزف الغزير وانسداد القولون وخلل التّنسج والسرطان وتأخر النمو.

❖ استطبابات الجراحة في داء كرون:

يجب تأجيل الاستئصال الجراحي في CD ما أمكن بسبب عواقبه الوظيفية واحتمال النكس ويستطب عند ما تكون الإصابة في المعي الانتهائي ولتدبير الاختلاطات الانسدادية الليفية أو الانثقابات (Kozuch and Hanauer, 2008) والتضيقات والنواسير التي لم تستجب للعلاجات الأخرى والسرطانات وضخامة القولون السمية والخراجات البطنية (الحاج، 2009).

7.1.1. التظاهرات خارج المعوية Extra-intestinal manifestations

قد يعاني 47% من مرضى IBD من اضطرابات غير معوية توصف بتظاهرات خارج معوية لأنها غالباً ما تبدي مظهراً وبائياً وسريرياً واستجابة للمعالجة مما يؤكد ترافقها بشكل مساير للمرض. أكثر الأعضاء إصابة الجلد والعيون والمفاصل والقناة الصفراوية والرئتين. غالباً ما ترافق الإصابات الفموية والنشوانية amyloidosis داء CD أكثر من UC. بينما تكون الآفات التي تصيب الجلد والعيون متعادلة في كلا المرضين. كما أن تطور أحد التظاهرات يزيد من التأهب لتطور تظاهرات أخرى (Boirivant M and Cossu A, 2012).

ترتبط التظاهرات خارج المعوية بفعالية الداء المعوي الالتهابي أو تكون مستقلة عن ذلك.

- التظاهرات الجلدية: تحدث بنسبة 4% في UC ويمكن أن تصل إلى 15% في CD وجزء كبير منها مرتبط بفعالية الداء والتظاهرات الأكثر شيوعاً هي الحمامى العقدة وتقيح الجلد المواتي والتقرحات الفموية والتهاب الفم الزاوي والتهاب الفم القلاعي والصداف والبهق ومتلازمة سويت وهي الجلاد الحموي بالعدلات (Danese et al., 2005).

- التظاهرات العضلية والهيكلية: تقسم إلى قسمين: أمراض رثوية واضطرابات العظام الاستقلابية.

الأمراض الرثوية: مثل الاعتلالات المفصلية المحيطية واعتلال المفاصل المحورية:ومنها التهاب المفصل الحرقفي العجزي والتهاب الفقار اللاصق.

اضطرابات العظم الاستقلابية وتشمل تخلخل العظام واعتلال العظم والمفصل الضخامي.

- الاضطرابات العينية:

تحدث بنسبة 5–8% وتشمل التهاب العنبية والقزحية والصلبة والملتحمة وداء الشبكية الوعائي.

- التظاهرات الكبدية الصفراوية:

أكثرها شيوعاً: التشحم الكبدي والحصيات المرارية والتهاب الكبد المناعي الذاتي والتشمع الكبدي والتهاب الكبد الحبيبومي والتهاب الطرق الصفراوية المصلب الأولي.

- الاضطرابات الدموية:

أكثرها شيوعاً: فقر الدم وسببه فقدان الدم المزمن من السبيل الهضمي أو عوز حمض الفوليك وتعد حالة فرط الخثار أخطرها (الحاج، 2009).

التظاهرات خارج المعوية الشائعة والأمراض المناعية الذاتية المرافقة (Baumgart, 2009) Common extra-intestinal manifestations and associated autoimmune diseases	
التظاهرات خارج المعوية	الأمراض المناعية الذاتية
التظاهرات الهيكليلة العضلية	داء أديسون
التهاب المفاصل المحيطي	فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي
النمط I التهاب المفاصل قليل المفاصل	فرفرية قلة الصفيحات مجهولة السبب
النمط II التهاب المفاصل	الوهن العضلي الوبيل
اعتلال المفصل المحوري	التصلب المتعدد
التهاب الفقار اللاصق	الذئبة الحمامية الجهازية
التظاهرات الجلدية	الصداف
تقيح الجلد الغنغريني	ذرب بطني
حمامى عقدة	ألم العضلات الروماتيزمي
التظاهرات العينية	الربو
التهاب الصلبة\ التهاب ظاهر الصلبة	التهاب الدرقية
التظاهرات الكبدية الصفراوية	التهاب البانكرباس المناعي الذاتي
التهاب الأقنية الصفراوية التصلبي الأولي (PSC)	التهاب الكلية
التهاب الكبد المناعي الذاتي (AIH)	التهاب القصبات
التهاب الأقنية الصفراوية المناعي الذاتي	الداء السكري من النمط I

جدول 3. التظاهرات خارج المعوية الشائعة والأمراض المناعية الذاتية المرافقة

8.1.1. التظاهرات الفموية Oral manifestations

تشمل العلامات والأعراض الفموية عند المرضى التهاب فم قيحي تنبتي وفرط تنسج لثوي وأورام حليمية في المخاطية الفموية واندفاعات حويصلية كما في الفقاع التنبتي والتهاب نسج حول سنية ونخور. تمّ تسجيل العديد من الآفات اللثوية والمخاطية المرافقة للداء المعوي الالتهابي مثل ضخامة وتوذم الشفتين وفرط تنسج لثوي يشبه ورم لثوي تشققي ومظهر ترصفي للمخاطية الفموية وقبة الحنك ووجود حويصلات وتآكلات وقرحات تشبه القلاع وآفات سليلية ومناطق تنخر (Indriolo et al., 2011). يُعلل التَغاير المعتبر لمعدل انتشار الآفات الفموية المرافقة لداء CD (0.5%-80%) لأنه قد تُشمل في بعض الدراسات الآفات الفموية غير النوعية. يشير CD الفموي بشكل تقليدي إلى المرضى الذين يعانون من إصابة معوية وشمول الآفة لمنطقة الفم وغالباً ما تشاهد عند اليافعين. يشمل تشخيص الآفات االفموية التشريح المرضي للخزعات النسيجية الاستقصائية لتحري الأورام الحبيبية

غير المتجبنة المشابهة لداء CD المعوي مع تقييم السبيل الهضمي كاملاً (Boirivant and Cossu, 2012, Brito et al., 2008).

بيّنت دراستان تنبؤيتان عند أطفال يبدون CD فموي مشكوك فيه وجود آفات نموذجية فموية (وجود أورام حبيبية في 100% من الخزعات) عند 41.7 % من المرضى لكن 30% منهم أبدوا تظاهرات فموية في فترات المتابعة (55 شهر). تشير تلك النتائج إلى أهمية فحص الفم لكشف CD الفموي عند التشخيص الأولي لأن الحفرة الفموية تؤمن مدخلاً سهل التناول للتشخيص عند الشك بداء CD.

قد تكون الموجودات الوجهية الفموية مثل التهاب الفم واللسان والصوار والجلد المحيط بالفم كنتائج ثانوية لعوز الزلال والزنك وحمض الفوليك والنياسين وفيتامين B وبعض العناصر الغذائية الضرورية الأخرى ويعود ذلك لنقص الوارد الغذائي بسبب الآفات المعوية المرتبطة بالمرض وسوء الامتصاص أو قطع جزء من المعي أو الأدوية المستخدمة (Boirivant and Cossu, 2012).

وقد وجدنا في دراستنا التمهيدية لمجموعة مرضى IBD ارتفاع معدل انتشار التظاهرات الفموية لدى مقارنتهم مع مجموعة شاهدة سليمة جهازياً، شملت التظاهرات الفموية وجود الآفات القلاعية والحزاز وآفات اللسان والمبيضات البيض و التهاب الصوارين والمظهر الرصفي للمخاطية، الصور السريرية (5,6,7,8,9,10,11).

9.1.1. المحافظة على الصحة العامة عند مرضى الداء المعوي الالتهابي
General health maintenance in IBD patients

❖ التوصيات للتلقيح عند مرضى **IBD**

ينصح بأن يتبع مرضى IBD نفس تعليمات اللقاحات المتبعة لعامة المجتمع إلا فيما يخص المرضى المتلقين Anti–TNF فيجب عدم إعطائهم لقاحات فيروسية حية. ويعد أفضل وقت للتلقيح هو عند التشخيص الحديث للمرض قبل بدء أية معالجة مثبطة للمناعة (Melmed, 2009).

❖ **الفحوصات المخبرية:**

اختبار الجلد للسل Tuberculin Skin Test (TST)

هناك خطر متزايد للسل (TB) مع استخدام Anti–TNF ولا بد من فحص المرضى قبل

البدء بالمعالجة البيولوجية والمثبطة للمناعة.

الفحوصات المخبرية المجدولة: Schedualed Laboratory Testing

يجب إجراء فحوصات دموية دورية لمرضى IBD ويعتمد نوع الفحوصات وتكرارها على نوع المعالجة الدوائية والحالات المرضية.

تضم الفحوصات الأساسية: تعداد الدم الكامل (FBC) واختبارات وظيفة الكبد (LFTs) ويشمل ذلك (AST, ALT) Aminotransferases, Alkaline phosphatase وبيلروبين الإجمالي bilirubin وalbumin وcreatinin. قد يكون فحص البروتين الارتكاسي C-reactive protein وسرعة التثقل (ESR) لمراقبة نشاط المرض والاستجابة للمعالجة.

فحص الدم الصيامي السنوي ومعايرة الشحوم وخاصة عند المرضى المعالجين بالستيروئيدات.

يعد فقر الدم شائعاً عند المرضى وهو سبب للوهن وتساقط الشعر. يجب إجراء اختبار فيتامين B12 عند مرضى CD اللفائفي. كما يجب إجراء فحص سنوي عوز فيتامين D.

بالإضافة إلى الفحوص الدموية السنوية الأساسية المجمع عليها يوصى بإجراء فحوصات مرافقة لنوع الأدوية المستخدمة.

- ❖ التنظير القولوني Colonoscopy

يعد مفيداً لتحديد امتداد وشدة المرض وتحديد فعالية المعالجة (اعتماداً على شفاء المخاطية) وللبحث عن النكس بعد الجراحي وللتحري عن سرطان القولون والمستقيم.

- ❖ الإقلاع عن التدخين Tobacco cessation
- ❖ ترقق العظام Osteoporpsis

تشمل عوامل خطورة ترقق العظام الموجودة عند مرضى IBD: انخفاض في كثافة العظم المعدنية والعمر والتعرض للأدوية مثل الستيروئيدات السكرية (عند تجاوز الجرعة تتجاوز 7.5mg من prednisolone يومياً) وسوء الامتصاص وسوء حالة التغذية ونقص تناول الكالسيوم ونمط المعيشة غير النشط وانخفاض وزن الجسم عن الحد الطبيعي.

- ❖ فحص ضغط الدم Blood pressure screening

يزداد خطر تعرض مرضى IBD لارتفاع ضغط الدم الثانوي الناتج عن بعض الأدوية أهمها الستيروئيدات وسايكلوسيورين ولكن في غالبية الحالات يتراجع ارتفاع ضغط الدم عند إزالة العامل المسبب.

❖ الاكتئاب Depression

تلعب العوامل النفسية دوراً هاماً في IBD ويتراوح معدل الاكتئاب ما بين 15% –35% عند المرضى وقد يكون عامل خطورة مهدد للحياة.

❖ الفحص العيني Ophtalmologic screening

يوصى بإجراء فحص عيني سنوي. يبدي المرضى المعالجين بالستروئيدات تطور للزرق ويحدث لديهم تغيرات رؤية مؤقتة في طور المعالك، كما يجب تحري التظاهرات خارج المعوية تحت السريرية لمرض IBD أظهرت دراسة وجود تظاهرات عينية في 26 مريض من أصل 60 مريض (43%).

❖ السرطان وخلل التنسج Cancer and Dysplasia

يوصى بالتحري الدوري لارتفاع وجود خلل التنسج والسرطانات عند مرضى IBD مثل وجود خلل تنسج عنق الرحم والشرج وسرطان الثدي والموثة والجلد (Moscandrew et al., 2009).

2.1. التهاب النسج حول السنية المزمن

Chronic Periodontitis

تشمل الملامح السريرية لالتهاب النسج حول السنية المزمن وجود التهاب لثوي (تغير في لون وقوام اللثة) ونزف عند السبر وتشكل الجيب حول السني وفقد في الارتباط السريري وفقد في العظم السنخي. على الرغم من أن المرض حول السني يبدأ ويدعم باللويحة الجرثومية إلا أن الآليات المناعية الدفاعية للمضيف والتأهب المورثي تلعب دوراً هاماً في إمراضيته. إن تقدم التهاب النسج حول السنية المزمن يكون مستمراً ويخضع لنوبات حادة موضعة وفترات من الهجوع. تؤثر العوامل الموضعية والجهازية على معدل تطور المرض وتحدد فيما إذا كانت الحالة ستتظاهر كمرض حول سني متقدم.

المعالم والصفات الرئيسية لالتهاب النسج حول السنية المزمن (Armitage, 2004b)
أكثر انتشاراً عند البالغين ولكن قد يحدث عند الأطفال واليافعين
كمية التخرب موازية لوجود العوامل الموضعية
وجود القلح تحت اللثوي بشكل متكرر
مرافق لنموذج جرثومي متغير
معدل تطور المرض بطيء إلى متوسط ولكن قد يمر بأطوار من التقدم السريع
قد يكون مرافقاً لبعض العوامل المؤهبة (مرتبطة بالسن خارجية المنشأ)
قد يعدل بأمراض جهازية أو يرافقها (مثل الداء السكري)
قد يعدل بعوامل أخرى مثل التدخين والإجهاد

جدول 4. المعالم والصفات الرئيسية لالتهاب النسج حول السنية المزمن

1.2.1. تصنيف التهاب النسج حول السنية Periodontitis Classification

يصنف التهاب النسج حول السنية وفقاً لامتداد المرض:

موضع: ≥ 30% من المواقع مصابة أو معمم: ≤ 30% من المواقع مصابة

يمكن تحديد شدة المرض حول السني حسب مشعر فقد الارتباط إلى:

خفيف (CAL=1−2mm) أو متوسط (CAL=3−4mm) أو شديد (CAL>5mm).

إن امتداد وشدة التهاب النسج حول السنية هما مؤشران سريريان مفيدان للتنبؤ عن تطور المرض في المستقبل مع الأخذ بعين الاعتبار عمر المريض (Kinane and Lindhe, 2003).

يشمل تصنيف الأكاديمية الأمريكية لأمراض النسج حول السنية AAP لعام 1999 سبع مجموعات رئيسية كما هو موضَح في الجدول (5). قد يكون المرض حول السني تظاهراً لمجموعة من الأمراض الجهازية تقدر بحوالي 16 مرضاً وفي معظم الأمراض الجهازية قد يحدث إما تراجع في مقاومة المضيف للإنتانات أو اضطراب في النسيج الضام اللثوي مما يزيد من التأهب للانحلال المحرَض بالالتهاب.

قائمة جزئية للتشخيص المحتمل لأنماط تخرب النسج حول السنية (تصنيف AAP، 1999) (Armitage, 2004b)	
التهاب النسج حول السنية المزمن (الموضع/المعمم)	
التهاب النسج حول السنية الجائح (الموضع/المعمم)	
التهاب النسج حول السنية كتظاهر للأمراض الجهازية:	
المرافق للاضطرابات الدموية:	قلة العدلات المكتسب
	ابيضاض الدم
المرافق للاضطرابات المورثية:	قلة العدلات الدوري والعائلي
	تناذر داون
	تناذرات عوز التصاق الكريات البيض
	تناذر بابيلون لوفيفر
	تناذر شيدياك–هيغاشي
	مرض خلية لانغرهانس (تناذرات كثرة المنسجات)
	مرض ادخار الغليكوجين
	مرض الورم الحبيبي المزمن
	فقد التحبب الوراثي الطفولي
	تناذر كوهن
	تناذر Ehlers–Danlos
	داء كرون (الداء المعوي الالتهابي)
	تناذر Marfan
التهاب اللثة التقرحي التنخري	
خراجات النسج حول السنية	
الآفات اللبية–حول السنية المركبة	

جدول 5. قائمة جزئية للتشخيص المحتمل لأنماط تخرب النسج حول السنية (تصنيف AAP، 1999)

يمكن تأكيد التشخيص بالاستناد إلى الفحوص المخبرية والنسيجية وطلب استشارة طبية في بعض الحالات غير المعتادة وغير الناتجة عن اللويحة.

2.2.1. العلاقة بين المرض حول السني والداء المعوي الالتهابي

تملك إمراضية IBD والتهاب النسج حول السنية عناصر من التوافق والاختلاف،. إنّ إمراضية كل منهما متعددة الأسباب وتعتمد على تفاعل معقد وراثي ومناعي وبيئي.

يثير تفاعل المستضدات خارجية المنشأ مثل الجراثيم استجابة شديدة مؤدية لالتهاب مزمن وتخرب نسيجي. وُصف حدوث تخرب في الغشاء المخاطي في كلا المرضين المعوي في الغشاء المخاطي المعوي وكذلك في البشرة الجيبية للجيب حول السني، يسمح حدوث هذا الخلل لتعرض مباشر للجراثيم والعضويات الأخرى للنسيج المناعي القاعدي.

على الرغم من أن الفلورا المعوية ضرورية لتطوير IBD عند حيوانات التجربة إلا أنه لا يوجد دليل على وجود عامل إنتاني مسبّب، بينما تلعب جراثيم ممرضة محددة دوراً في إمراضية التهاب النسج حول السنية أهمها (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans* Aa, *Porphyromonas gingivalis* Pg, *Tannerella forsythia* Tf, *Treponema denticola* Td) تمتلك عوامل فوعة تتملص من الاستجابات المناعية الخلقية والمعدلة وتسمح بتفاعل التهابي مزمن شديد يميز الآفة حول السنية (kinane et al., 2003, Williams, 2008).

قد يكون تطبيق أجناس محددة من *S. mutans* عامل خطورة محتمل لتفاقم UC (Kojima et al., 2012).

يعد التدخين عامل خطورة لكل من التهاب النسج حول السنية وCD. ودوره غير واضح في UC وهناك عدة أبحاث تبرهن دوره الوقائي في تلك الحالات المرضية (Indriolo et al., 2011).

لم يثبت دور الحمية والتّوتر كعوامل خطورة واضحة في تطور IBD، ويبدو دورهما أكثر وضوحاً في التهاب النسج حول السنية (Hilgert et al., 2006). هناك بعض الأبحاث التي تدل على ارتباط قوي بينهما وخاصة لدى عوز تناول فيتامين C مع عدم القدرة على تحمل التوتر.

يعدّ التأهب الوراثي عاملاً رئيسياً في إمراضية IBD. تم تحديد طفرات في المورثة NOD2/CARD15 عد مرضى CD. وحديثاً تم تحديد ارتباط بين وجود طفرة في مستقبل IL23 ومورثات ATG16L و IBD (Indriolo et al., 2011).

بيّنت دراسة التوائم وجود تأهب وراثي للإصابة بالأمراض حول السنية وتمّ تحديد بعض المورثات والمتعددات الشكلية المسؤولة عن إنتاج السيتوكينات والتي تحمل خطورة مرتفعة للإصابة بالتهاب النسج حول السنية وتبيّن أنها تختلف بين الأفراد والأعراق (Kinane and Lindhe, 2003).

العوامل المناعية والسيتوكينات الالتهابية:

ينتج التهاب النسج حول السنية والداء المعوي الالتهابي عن رد فعل مناعي شاذ عند مضيف مؤهب للإصابة بوجود عوامل بيئية لأن الوسائط الالتهابية الأساسية المتورطة في التخرب النسيجي في كلا المرضين متشابهة، كالسيتوكينات والأنزيمات الحالة للقالب البروتيني المعدني (Gro¨ssner–Schreiber et al., 2006).

يعد اضطراب الاستجابة المناعية للمعي تجاه الفلورا المعوية صفة مميزة لمرضى IBD.

يتميز UC باستجابة Th2غير نموذجية مع ارتفاع إنتاج IL13 بينما تسود في CD النمط Th1 للاستجابة المناعية يليها فرط إفراز IFγ. قد تكون استجابة Th1 وTh2 للمخاطية المعوية كنتيجة لخلل الاستجابة المناعية واضطراب الخلايا T المنظمة. تبيَن أن الخلايا T المنظمة وTh17 تلعب الدور الإمراضي الأهم.

يحدث في التهاب النسج حول السنية تغيّرات في استجابة المضيف نتيجة غزو الجراثيم حول السنية الممرضة للجيب حول السني وتخرب البشرة الجيبية. تفرز كل من الخلايا Tو B جزيئات مساعدة للتنبيه وتساهم بالتعرف على المستضد وتنشيط الخلايا T. يؤدي تفعيل Th إلى إنتاج سيتوكينات مختلفة ومن المحتمل حدوث تغير في التوازن بين Th1 وTh2 مما يعدل تظاهر المرض حول السني (kinane et al., 2003)، وبالتالي بينما تكون آلية الاستجابة المتواسطة بالمناعة معتمدة بقوة على الخلايا T في إمراضية IBD فإنها تعتمد على الخلايا B في إمراضية التهاب النسج حول السنية (Indriolo et al., 2011).

تساهم عدة سيتوكينات مثل IL1β و TNFα و IL18 في الاستجابات المناعية الخلقية وكذلك في التهاب النسج حول السنية. لوحظ ارتفاع مستويات IL18 المصلي عند مرضى IBD مقارنة مع الأصحاء، كما كان تظاهر السيتوكينات في السائل الميزابي اللثوي متشابهاً عند مرضى التهاب النسج حول السنية عند مقارنة المجموعات الثلاثة مرضى CD ومرضى UC ومجموعة الأصحاء جهازياً (Figueredo et al., 2011).

يمكن للسيتوكينات المتورطة في IBD مثل IL6 و TNFα و IL18 أن تساهم في زيادة التخرب حول السني، تبين انخفاض مستويات IL4 في الجيوب الضحلة لمرضى IBD، وبما

أنّ IL4 يملك خواصاً مضادة للالتهاب ومضادة لتموت الخلية المبرمج (تموت الخلية المبرمج) ولذلك فإنّ انخفاض مستوياته يترافق مع زيادة تقدم المرض حول السني (Wiercinska-Drapalo et al., 2005) لوحظ ارتفاع مستويات IL18 عند مرضى IBD وكذلك عند مرضى الخمج الدموي والتهاب المفاصل والتهاب النسج حول السنية (Figueredo et al., 2011) وقد يكون لارتفاعه دوراً في زيادة مستوى IL1β الذي يعد سيتوكيناً رئيسياً في إمراضية المرض حول السني. توجد تراكيز مرتفعة من TNFα في الأمعاء المصابة والمصل وترتبط تلك التراكيز بالفعالية السريرية لكل من UC و CD ، كما وُجد ارتباط جوهري بين ارتفاع تراكيزه وامتصاص العظم الفعال وتأخّر تموت العدلات المبرمج (Gamonal et al., 2003).

بعض الأبحاث التي درست العلاقة بين المرض حول السني و IBD

وجد Flemmig وزملاؤه أنّ المرض حول السني كان أكثر ترافقاً ولكنه ليس أكثر شدة عند مرضى IBD إلا أنه في تلك الدراسة لم يتناول الفحص حول السني المواقع الستة لكل سن وإنما اقتصر تسجيل المشعرات حول السنية على المنطقتين الوسطى الدهليزية والأنسية الدهليزية في ربعين من أرباع الفم ولم يكن في تصميم الدراسة مجموعة شاهدة وتمت مقارنة النتائج وفق تقييم الصحة الفموية للبالغين في الولايات المتحدة الأمريكية (Flemmig et al., 1991). بينما لم تجد دراسة (Gro¨ssner-Schreiber et al., 2006) علاقة جوهرية بين التهاب النسج حول السنية و IBD لكن كانت نسبة مواقع فقد الارتباط أعلى بشكل جوهري في مجموعة IBD وتناول الفحص ربعين من أرباع الفم فقط.

وجد Brito وزملاؤه و Habashneh وزملاؤه أن معدل انتشار المرض حول السني وشدته كان أعلى جوهرياً في المجموعة المرضية من المجموعة الضابطة ووجد Brito اختلافاً بين UC و CD حيث كان المرض حول السني أكثر شدةً عند مرضى CD بينما في دراسة Habashneh وزملاؤه كانت شدة المرض أعلى عند مرضى UC (Habashneh et al., 2012, Brito et al., 2008).

دور TNFα في التهاب النسج حول السنية

يعد TNFα سيتوكيناً التهابياً يتحرر من وحيدات النوى المنشطة والبالعات واللمفاويات T والخلايا البدينة ومصورات الليف والخلايا البطانية والخلايا الشحمية ويتواسط وينظم العديد من العمليات الالتهابية. غالباً مايفرز TNF على شكل بروتين عبر غشائي من النمط II (tmTNF) يمكن أن ينشطر بواسطة ميتالوبروتيناز إلى إلى الشكل المنحل (sTNF) يتعلق

النشاط البيولوجي لشكلي TNF لارتباطهما النوعي بمستقبلين هما: النمط الأول: مستقبل (TNFαR1;p55 والنمط الثاني: (TNFαR2;p75) الذين يفرزان من قبل خلايا متعددة. يصعد تنشيط TNFαR1 الاستجابة الالتهابية بينما يخمدها TNFαR2. يظهر مستقبل TNFαR1 على عدة خلايا بينما TNFαR2 يكون مقتصراً على الخلايا البطانية وسلالة الأرومة الدموية (Caprioli et al., 2012).

يعزّز TNFα الاستجابات الالتهابية الرئيسية خلال المرض حول السني، حيث بيّنت دراسات وجود تراكيز مرتفعة من TNFα في السائل الميزابي اللثوي لدى مرضى التهابات النسج حول السنية. ووجدت دراسات أخرى ارتباطاً قوياً بين امتصاص العظم الفعال ومستويات مرتفعة موضعية من TNFα في المواقع المرضية. كانت مستويات IL1, IL6, TNFα مرتفعة بشكل جوهري في المواقع المرضية بالمقارنة مع المواقع السليمة وغير الفعالة، كما تبين وجود ارتباط بين ارتفاع TNF وM-CSF في GCF وبين تأخر في تموت العدلات المبرمج (Gamonal et al., 2003).

يرتبط IL1 بشكل جوهري مع زيادة أعماق السبر وفقد الارتباط. يمتلك IL1β فعلاً تآزرياً مع TNFα في تحريض الامتصاص العظمي. يؤدي تراجع الجراثيم والمنتجات الثانوية الاستقلابية عن طريق المعالجة حول السنية إلى إنقاص كل من IL1β وTNFα.

تترافق شدة التهاب النسج حول السنية المزمن بشكل جوهري مع مستويات TNF المصلية عند مرضى السكري، وقد عللت الدراسة ارتفاع مستويات TNF نتيجة انتقال بعض أجناس من الجراثيم سالبة الغرام من اللويحة حول السنية إلى الدوران أو انتقال السيتوكينات الالتهابية من GCF إلى البلاسما (Engebretson et al., 2007).

تبدي خلايا الأفراد المصابين بأمراض متواسطة بالمناعة مظاهر لإفراز سيتوكينات مختلفة قد تنتج عن اختلافات مورثية بين الأشخاص وتسبب فرط استجابة (Kirkwood et al., 2007)، يترافق A 308 (TNFA) مع ارتفاع مستويات TNF من قبل العدلات عند مرضى التهاب النسج حول السنية المزمن ومع شدة المرض حول السني (Trombone et al., 2009).

الآلية التي يؤثر فيها TNFα على تكون الخلايا الكاسرة للعظم:

❖ تنظيم تشكل الخلايا الكاسرة للعظم:

تنشأ الخلايا الكاسرة للعظم عديدة النوى من اتحاد سلائف وحيدات النوى. بيَنت الدراسات وجود مسارين لانتقال الإشارات يعدّ تنشيطهما ضرورياً لتوليد الخلايا الكاسرة للعظم. المسار

الأول يتنشط بعامل تنشيط مستعمرة البالعات (macrophage–colony stimulating factor) (M–CSF) والثّاني عن طريق لجينة مستقبل منشط NF–κB (RANKL) من خلال مستقبلها RANK (Boyce et al., 2005).

❖ آلية تولد كاسرات العظم المتواسط ب TNFα المعتمد على RANK وغير المعتمد على :RANK

خلال المراحل الأولى من تولد الخلايا الكاسرة للعظم يزيد TNF حجم مجمع سلائف كاسرات العظم النقوية بتعزيز تكاثرها وتمايزها استجابة ل M–CSF وبتنبيه تظاهر c–Fms الذي يعد مستقل عن مسار RANK ويتسرّع هذا المسار بوجود TNF. بينما يلعب TNF دوراً في المرحلة المتأخرة من تمايز كاسرات العظم على (Bartold et al., 2010).

RANKL/RANK

لجينة مستقبل منشط NF–κB (RANKL) هو عضو من عائلة لجينات TNF تم تحديده كعامل ارتباط على سطح الخلية مسؤول عن تمايز الخلايا الكاسرة للعظم وإحداث الامتصاص العظمي. ينتج من الخلايا المصورة للعظم أو الليفية أو الخلايا T وB. عند تنبيه مستقبل RANK على سطح سليفة الخلية الكسرة للعظم فإنه يحرض اتحادها وتمايزها إلى خلية كاسرة للعظم ناضجة وتحريض الامتصاص العظمي. يمكن كبح RANKL بواسطة مستقبل Osteoprotegerin المنحل (OPG) وهو من عائلة مستقبلات TNF. يسيطر التنبيه الجهازي والموضعي على إنتاج كل من RANKL وOPG من مختلف الخلايا ويشمل الهرمونات والوسائط الالتهابية والنواتج الجرثومية. وبالتالي فإن زيادة RANKL أو إنقاص OPG قد يسبب الامتصاص العظمي والعكس بالعكس.

أشارت بعض الدراسات أنه يمكن تحري كلاً من RANKL وOPG في النسج اللثوية والسوائل البيولوجية (اللعاب والمصل وGCF) يزداد RANKL بينما ينخفض OPG في المرض حول السني مقارنة مع حالة الصحة أو التهاب اللثة. يمكن تمثيل هذا التنظيم بزيادة نسبة RANKL/OPG مما يدل على حدوث المرض حول السني ويقدم مشعر حيوي لوجود مواقع لإصابة حول سنية غير معالجة أو فعالة دون أن يعبر عن النجاح السريري للمعالجة (Belibasakis and Bostanci, 2012).

3.1. معالجة التهابات النسج حول السنية
Treatment of periodontitis

1.3.1. المعالجة الميكانيكية (التقليح وتسوية الجذور)
Mechanical Treatment (Scaling & Root planning)

تهدف الطرق التقليدية للتنضير حول السني إلى إزالة اللويحة تحت الثوية والترسبات القلحية المتكلسة وفصل الذيفانات ضعيفة الارتباط عن السطوح الجذرية وبذلك يتم إعادة التوافق الحيوي الكافي لتسهيل الشفاء بتشكيل ارتباط بشري طويل.

يؤدي التنضير تحت اللثوي المرافق للعناية الفموية المنزلية إلى تغيرات مفيدة في البيئة الجرثومية تحت اللثوية، ولا يمكن إيقاف تطور المرض ما لم يتم إنجاز تنضير تحت لثوي في المواقع العميقة. إن عمق الجيوب المتبقية يتعلق بشكل ثابت باحتمال تقدم المرض ويشير عمق الجيوب ≥ 4 ملم بعد المعالجة بالإضافة إلى غياب النزف عند السبر لدى أخذ قياسات متكررة إلى وجود حالة حول سنية مستقرة بافتراض عدم تقدم الانحسار.

حدث تحول في معالجة سطح الجذر في أوائل 1990 من قبل Kieser الذي برهن أنه يمكن أن يؤدي الغسل البسيط للذيفانات الجرثومية إلى تطهير فعال وكاف لسطح الجذر دون الحاجة إلى المبالغة في تطبيق الأدوات على الملاط وظهر مصطلح "تنضير سطح الجذر" حيث يبدأ بتنضير شامل بتطبيق ضغط خفيف لتأمين المحافظة على الملاط. ولا يمكن محاكمة النتيجة النهائية بالوصول إلى سطح ناعم وقاسي وإنما بتحديد الاستجابة للمعالجة بعد 3 أشهر بإعادة القياسات فإذا حدث نزف على السبر في الجيوب وإذا لم تزل فإنه يمكن تطبيق الطريقة التقليدية. استمر Kieser 10 سنوات يدافع عن نظريته تخفيف ضغط الأدوات والمحافظة على الملاط قبل قبول هذه النظرية عالمياً كنظرية مسندة بالدليل (Corbet et al., 1993) بدل التجريف الجائح الذي اعتمده Nyman.

لم يجد chapple وزملاؤه في دراسة بطريقة تقسيم الفم split–mouth فارقاً جوهرياً في أعماق السبر وكسب الارتباط بين طريقة Nyman التقليدية وطريقة Kieser المحافظة.

لكن يجب الأخذ بعين الاعتبار أن نجاح إجراء Kieser المطبق من قبل اختصاصي علم النسج حول السنية عالمياً هو إجراء يعتمد على خبرة الممارس ومهارته أكثر من الإجراءات التقليدية لتسوية سطح الجذر (Chapple, 2009).

تطهير كامل الفم بمرحلة واحدة Full-mouth one-stage disinfection

هو مفهوم آخر قُدم من قبل Quirynen وزملاؤه عام 1995. ويعتمد على مبدأ أنه كلما طال الفاصل الزمني بين جلسات المعالجة الميكانيكية كلما زاد احتمال إعادة الاستعمار للمواقع المعالجة بانتقال أفقي للجراثيم من المواقع غير المعالجة. لذلك فإن بدء وإنهاء المعالجة خلال 24 ساعة بالمشاركة مع المطهرات الموضعية يحسن من النتائج السريرية (Quirynen et al., 1995). راجع Tomasi و Wennstrom هذا المفهوم وأرفقاه بنتائج دراستين تحليليتين مع إجماع ورشة العمل الأوروبية لعلم النسج حول السنية عام 2008.

قارنت دراسات عديدة بين التقليح الآلي والتقليح بالأمواج فوق الصوتية حيث يشعر بعض الممارسين أن التقليح اليدوي يزودهم بإحساس مرهف أكبر بينما آخرون يرون أن التقليح الآلي ينقص من تعب الممارس ويحسن الفعالية العلاجية.

2.3.1. المعالجة المضادة للجراثيم Antimicrobal therapy

تنقص المعالجة الميكانيكية سواء كانت جراحية أم محافظة بشكل جوهري الحمل الجرثومي تحت اللثوي إلا أنها محدودة في قدرتها على الإزالة الكاملة للجراثيم من النسج حول السنية مما يؤثر على التحول نحو فلورا تحت لثوية غير ممرضة. يترافق إعادة استعمار المواقع حول السنية بالجراثيم الممرضة بعد تنضير سطح الجذر مع نتائج علاجية ضعيفة، وتكون المصادر الرئيسية لإعادة الإنتان داخلية المنشأ وتشمل انعزال الجراثيم ضمن اللويحة المتبقية في المناطق صعبة الوصول مثل مناطق المفترق والأثلام الجذرية وغزو الخلايا البشرية بجراثيم نوعية وإعادة استعمار المواقع حول السنية من مناطق فموية أخرى. لذلك أشبع الأدب الطبي في 1990 بدراسات حول أنظمة التحرير الموضعي لمضادات الإنتان المستخدمة كطرق كيميائية مرافقة لإزالة الجراثيم حول السنية. كانت فوائدها محدودة لنقص دوامها من وسائل التحرير المضبوطة إلا أن بعضها مازال قيد الاستخدام السريري. مازال استخدام الصادات الحيوية الجهازية مثاراً للجدل (عدا معالجة التهاب النسج حول السنية الجائح) وتعد الإزالة الميكانيكية هي حجر الزاوية في نجاح المعالجة حول السنية (Chapple, 2009).

3.3.1. تعديل التهاب النسج حول السنية Modulation of Periodontitis

تعديل المضيف (host modulation) أو تعديل استجابة المضيف (Host response modulation) هو مصطلح حديث نسبياً في طب الفم وهو يعني بشكل مبسط: تعديل الجوانب التخريبية لاستجابة المضيف المناعية في النسج حول السنية تجاه التحدي

الجرثومي للويحة تحت اللثوية (Preshaw, 2008).

إنّ هدف المعالجة المعدلة للمضيف هو الحفاظ على التوازن بين الوسائط ما قبل الالتهابية أو الوسائط المخربة والوسائط المضادة للالتهاب أو الواقية إلى الحالة التي تشاهد عند الأصحاء (Kantarci et al., 2006).

الوسائط المستخدمة لتعديل استجابة المضيف:

❖ **مضادات البروتيناز** (تتمثل بالتتراسايكلين)

وصف Doxycline بأنه أكثر مجموعة التتتراسايكلينات قدرة على تثبيط انحلال الكولاجين. وقدم بجرعة تحت سريرية (20 مغ) لمنع حدوث مقاومة تجاه الصادات (Preshaw, 2008).

آلية عمله: بالإضافة إلى خواصه المضادة للجراثيم فإن له القدرة على خفض MMPS القادرة على حل القالب خارج الخلوي بما فيه الكولاجين . تفرز MMPS من قبل الخلايا المصورة لليف والمتقرنة والبطانية وPMNs وتفرزها بشكل مفرط النسج حول السنية الملتهبة. بينت العديد من الدراسات السريرية أن استخدام التتراسايكلين مرافقاً للتقليح وتسوية الجذر حقق تحسناً جوهرياً في المشعرات السريرية (Emingil G, 2004) (أحمد، 2007) وحتى عند المدخنين (Preshaw et al., 2005).

❖ **الأدوية المضادة للالتهاب** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs

تثبط إنتاج البروستاغلاندينات بما فيها PGE2 المنتج من قبل العدلات والبالعات ومصورات الليف والخلايا البشرية اللثوية كاستجابة لوجود (LPS). يرتفع PGE2 في النسج حول السنية مقارنة مع مستوياتها عند الأصحاء. ويثبط وظيفة مصورات الليف وله تأثير مثبط للاستجابة المناعية، وبماأن NSAIDs يثبط البروستاغلاندينات فهو ينقص الالتهاب النسيجي ولذلك يستخدم لمعالجة الألم والالتهاب الحاد والعديد من الحالات الالتهابية المزمنة. تشمل مايلي :

ساليسيلات Salicylates

إندوميتاسين Indomethacin

مشتقات حمض البروبيونيك (إيبوبروفين، نابروكسين)

يسبب استخدام NSAIDs لمدة 3 سنوات نقصاً جوهرياً في التخرب العظمي السنخي.

مساوئها:

مشاكل هضمية ونزف (نقص تكدس الصفيحات) وخلل كلوي كبدي وتسارع في فقد العظم

عند إيقافها المفاجئ.

الدواء البديل (مثبطات السايكلوأكسجيناز cyclooxygenase 2 inhibitors)

يتحرض cyclooxygenase 2 (COX2) بعد التنبيه بالسيتوكينات وعوامل النمو و LPS مما يؤدي لارتفاع كمية البروستاغلاندينات. أدى استخدام مثبطات (COX2) الانتقائية إلى إنقاص الالتهاب حول السني دون آثار جانبية ناتجة عن الاستخدام طويل الأمد لمضادات الالتهاب غير الانتقائية وتباطؤ في الفقد العظمي (Preshaw, 2008, Kantarci et al., 2006).

- ❖ **الأدوية الحفظية للعظم** bone-sparing drugs تتمثل بالأدوية المضادة للامتصاص مثل Bisphosphonates

هي صنف من المركبات الكيميائية تتعلق بنيوياً بمركب ثنائي الفوسفات الذي ينظم التمعدن بالارتباط ببلورات الهيدروكسي أباتيت ولكنه غير ثابت في الدراسات عند الأحياء لأنه يخضع لحلمهة الرابطة P-O-P . يؤدي استبدال ذرة الأكسجين بذرة الكربون (P-C-P) إلى تشكيل جزيئة Bisphosphonate ولذلك فإن لها القدرة على الارتباط ببلورات الهيدروكسي أباتيت وتمنع انحلالها (Preshaw, 2008). فهي أدوية مستبقية للعظم تثبط الامتصاص العظمي بكبح نشاط الخلية الكاسرة للعظم. تتداخل مع استقلاب الخلية المصورة للعظم وإفراز الأنزيمات الحالة كما تملك خواصاً مضادة للكولاجيناز. بيّنت الدراسات عند الإنسان أنها تعزز استقرار العظم السنخي وكثافته، تبيّن أن استخدام alendronate مرافقاً للمعالجة حول السنية يحسن كثافة العظم في دراسات عند الحيوان (Reddy et al., 1995) وكذلك عند الإنسان (El-Shinnawi and El-Tantawy, 2003, Jeffcoat et al., 2007). كما أنقص التطبيق الموضعي لهلام أليندرونات الصوديوم امتصاص العظم السنخي التالي للتجريف المفتوح وحسن الملء العظمي (عبد الصمد، 2011) .

المساوئ:

- تثبط تكلس العظم
- تسبب تغيرات في تعداد الكريات البيضاء
- تنخر لا وعائي في عظم الفك مما يستدعي احتياطات خاصة عند القلع لدى المرضى المعالجين بتلك الأدوية (Lam et al., 2007).

المعالجة المضادة للسيتوكينات

السيتوكينات: هي فئة من البروتينات الباعثة للإشارات والبروتينات السكرية والتي تستخدم بشكل واسع في التواصل الخلوي.

آلية عملها:

يعمل التحدي الجرثومي الممثل بالمستضدات وعديدات السكاكر الشحمية وعناصر الفوعة الأخرى كمنبه ينبه الخلايا المولدة للسيتوكينات. يحدث تنشيط لمورثة السيتوكين عند التنبيه مما يؤدي لتحرير السيتوكين في المحلول. يرتبط هذا السيتوكين بمستقبلات موجودة على الخلية الهدف. يحدث تنشيط للمورثة عند الارتباط بالخلية الهدف فتحرر وسائط ثانوية (MMPs وPGE_2). تعد هذه الوسائط مسؤولة عن تخرب النسيج الضام وامتصاص العظم.

إنقاص السيتوكينات:

يتم بشكل رئيسي بعدة آليات:

- أضداد مستقبل السيتوكين (Cytokine receptor antagonists)

ترتبط بالمستقبل الموجود على الخلية الهدف وتمنع السيتوكين من الارتباط بالخلية الهدف وبذلك تمنع تنشيط الخلية الهدف.

- مستقبلات السيتوكين القابلة للانحلال (Soluble cytokine receptors)

تشتق من الانقسام الحال للبروتين للقطاع خارج الخلوي لمستقبلات ارتباط السيتوكين الخلوية. قد تتواجد في الدم والسائل خارج الخلوي.

- الأضداد المضادة للسيتوكينات (Anti-cytokine antibodies)

تخفض من مستويات السيتوكينات (Doiphode et al., 2009).

4.1. أضداد العامل المنخر الورمي

Tumor necrosis factor antagonis

1.4.1. تحضير الأضداد

يعد التهجين (hybridoma technology) إحدى طرق تحضير الأضداد وحيدة النسيلة لمستضدات نوعية، يتم بحقن الخلايا المنتجة للأضداد بخلايا بلازمية خبيثة رئيسية، ثم تنتقى الخلايا المهجنة وتستنسخ وتحدد النوعية الضدية للنسخ. يمكن زرع النسخ بكميات كبيرة لإنتاج كميات هامة سريرياً للضد المطلوب.

يمكن استخدام تقنية Recombinant DNA المأشوب: لاستبدال أجزاء تتابع مورثة الفأر بمواد مورثية بشرية وهو ما يدعى Humanizing مما يجعل الأضداد المولدة أقل إثارة للحساسية.

يتضمن الاسم اللاحقة mura إذا كان الضد مأخوذاً من الفأر.

اللاحقة "iz" "xi" إذا تم إجراء تعديل بشري.

اللاحقة "mab"ضد وحيد النسيلة وهو يشير إلى صنف الدواء.

على الرغم من أن الأضداد متعددة النسائل أقل تكلفة بشكل نسبي للتوليد إلا أنها متعددة وأقل نوعية بينما تكون الأضداد وحيدة النسيلة نوعية ومتجانسة (Howland and Mycek, 2006).

الأدوية المحضرة المتوفرة تجارياً

Infliximab (INFX)

هو أحد أعضاء عائلة لجينات TNF التي تربط مستقبل TNF الموافق (TNFR). يتولد ويفرز TNF من قبل الخلايا المناعية. ويتواسط العديد من النشاطات المناعية المنظمة والالتهابية. وتشير العديد من الأبحاث إلى مساهمة TNFα في الالتهاب النسيجي الحادث في سياق الأمراض الالتهابية المزمنة المتواسطة بالمناعة (Elavarasu et al., 2012).

Etanercept (Enbrel)

هو بروتين اندماجي. يربط مستقبلTNF الذواب البشري مع القطعة Fc للغلوبولين IgG1 البشري.

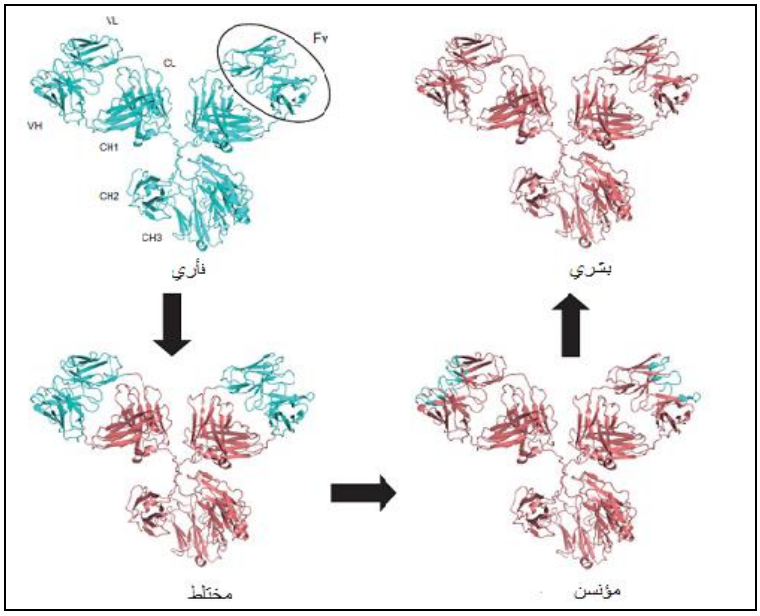
Anakinra (Kineretid)

هو ضد مستقبل IL1 . يثبط بشكل تنافسي ارتباط IL1 بمستقبل IL1. يكبح الدواء النشاط البيولوجي للإنتاج الطبيعي للإنترلوكين IL1 وبالتالي ينقص الالتهاب والتحلل الغضروفي. يستخدم لتدبير علامات وأعراض التهاب المفاصل الروماتيزمي (Doiphode et al., 2009).

2.4.1. بنية الضد Antibody structure

الوحدة الرئيسية في تركيب جميع الأضداد هي جزيئ IG يتكون من سلسلتين كبيرتين متماثلتين حجم كل سلسلة تقريباً 50kDA (السلسلتان الثقيلتان) وسلسلتين متماثلتين أصغر حجماً 25kDA (السلسلتان الخفيفتان)، الرسم التوضيحي (2)، تتكون كل سلسلة ثقيلة من أربعة قطاعات بروتينية، V_H القطاع المتغير المسؤول عن الارتباط بالمستضد وهو نوعي

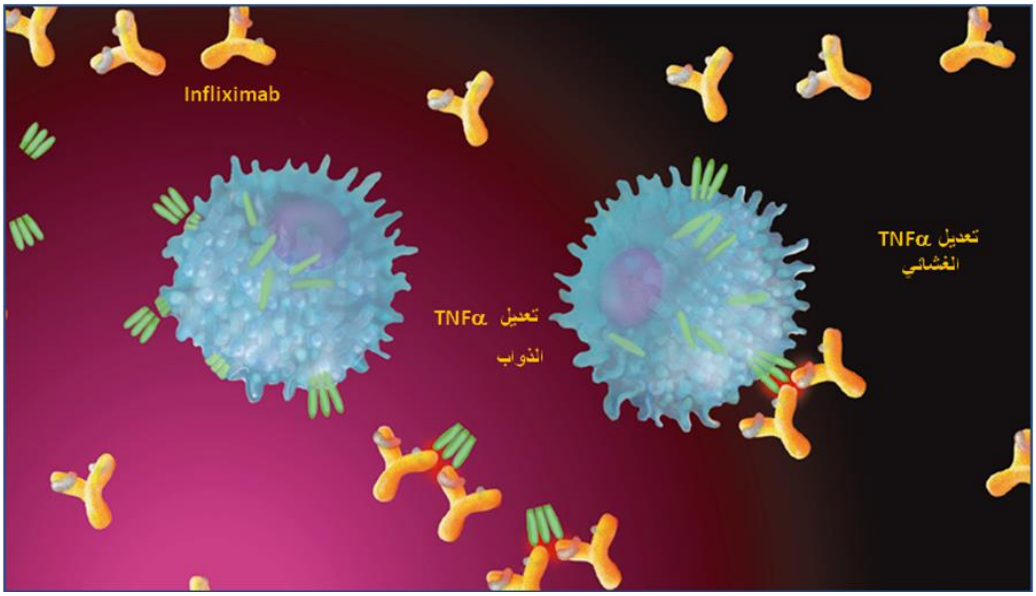
في كل ضد وثلاثة قطاعات ثابتة C_H والتي تكون معروفة لكل نوع ضدي وتتواسط وظائف الضد مثل السمية الخلوية وتثبيت المتممة. تتكون السلسلتان الخفيفتان من قطاعان متغيران V_L يشكلان مع القطاع V_H مكان ارتباط المستضد وقطاع مفرد ثابت C_L يكون معروفاً في جميع أضداد الصف نفسه (Campbell et al., 2011).



رسم توضيحي 1 يبين تطور الأضداد العلاجية من الضد الفأري الأصلي إلى الضد المختلط Infliximab

Infliximab .3.4.1

يتكون Infliximab من ضد مختلط (خيمر) مكون من مناطق ثابتة بشرية من IgG1κ ومناطق مختلفة من الفأر. يرتبط بنوعية وألفة مرتفعة إلى كل من TNFα الذواب وعبر الغشائي ولكن لا يرتبط مع TNFβ. يتواسط ارتباط INFX مع TNFα تموت الخلية المبرمج (apoptosis). تنقص نوعية INF mAb المرتفعة من الآثار غير النوعية المحتملة للمسارات البيولوجية الأخرى. قد يؤدي اختلاف القطاع من المنطقة المأخوذة من الفأر في mAb إلى إنتاج أضداد مضادة للضد الفأري مما قد يحد من فعاليته العلاجية (Wong et al., 2008, Howland and Mycek, 2006).



رسم توضيحي 2 يبين آلية عمل Infliximab (van Deventer, 1997)

استطبابات استخدام الدواء Indications for drug use

تمّ استخدام الدواء بنجاح في الحالات المرضية التالية:

- التهاب الفقار الروماتيزمي: 5 مغ لكل كغ
- داء كرون: 5 مغ لكل كغ
- التهاب المفاصل الصدفي: 5 مغ لكل كغ
- التهاب المفاصل الروماتيزمي: 3 مغ لكل كغ
- الصداف: 5 مغ لكل كغ (Doiphode et al., 2009)

الحرائك الدوائية pharmacokinetics

يتم تسريب الدواء وريدياً خلال ساعتين

نصف عمره الحيوي 9.5 أيام، ولم يوصف استقلابه بعد.

بينت الدراسات في الزجاج أن الدواء يشترك مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في خصائص الحرائك الدوائية، ويشمل ذلك تثبيط المسالك الالتهابية المعتمدة على العامل النووي κB-(NF) وحد جهد الأكسدة في الخلايا البشرية وزيادة استجابة بروتين الصدمة الحراري الخلوي وتثبيط إنتاج لوكوترين وتعديل استقلاب البروستاغلاندين (Actis et al., 2009).

الآثار المعاكسة Inverse effects

يترافق الاستخدام طويل الأمد بتشكل أضداد ما لم يستخدم Methotrexate
قد تحدث تفاعلات أثناء التسريب مثل الحمى أو القشعريرة أو الحكة أو الشرى.
ذكرت حالات عن التهاب ذات الرئة والتهاب خلوي وقلة الكريات البيض وقلة العدلات وقلة الصفيحات الدموية وقلة الخلايا الشامل Pancytopenia مع إمكانية التحول إلى ورم لمفاوي (Holand and Mycek, 2006).

الآثار الجانبية المحتملة للدواء Potential side effects

- إنتانات خطيرة مثل السل TB والإنتانات الناجمة عن الفيروسات والفطور، عند الإصابة بالإنتان قد يوقف الطبيب المعالجة بالدواء حتى تتم السيطرة على الإنتان.
- يجب إعلام الطبيب مباشرة عند وجود أي عرض للإنتان مثل: الحمى والوهن والسعال وأعراض الزكام وعندما يكون الجلد دافئاً ومحمراً ومؤلماً
- يجب إجراء اختبار السل قبل البدء بالمعالجة وفي حال تشخيصه يجب معالجة السل قبل البدء بالعالجة.
- يجب مراقبة المريض أثناء المعالجة لخطر الإصابة بالسل حتى لو كان اختبار السل سلبياً.
- عند المرضى الحاملين لالتهاب الكبد B قد يتنشط لديهم الفيروس ولذلك من الضروري إجراء فحص قبل المعالجة وأثنائها ويجب إعلام المريض عند الشعور بأي من الأعراض التالية:
  - الضعف والوهن وفقدان الشهية والحمى والطفح الجلدي وألم المفاصل
  - القصور القلبي:

يجب مراقبة مرضى قصور القلب الاحتقاني المعالجين بالريميكاد لأن حالتهم قد تسوء ويجب إعلام الطبيب عند الشعور بأي من الأعراض التالية:
عسر في التنفس ووذمة الكاحلين أو الأقدام ووزيادة مفاجئة في الوزن

- الأذية الكبدية:

حدث في بعض الحالات النادرة اضطرابات كبدية خطيرة لذلك يجب إعلام الطبيب في حال حدوث يرقان أو بيلة بنية داكنة أو ألم في الجهة اليمنى من المعدة أو حمى أو وهن شديد

- الاضطرابات الدموية:

قد لا ينتج الجسم كميات كافية من الخلايا الدموية عند تناول الدواء لذلك يجب إعلام الطبيب عند حدوث حمى معندة أو كدمة أو نزف عفوي أو شحوب.

- اضطرابات في الجهاز العصبي:

في بعض الحالات النادرة قد يعاني المرضى من: تغيرات في الرؤية أو ضعف في الأطراف أو حس خدر أو وخز أو اختلاجات أو ردود أفعال تحسسية.

- التناذر المشابه للفقاع:

الذي يتميز بألم مستمر في الصدر وصعوبة في التنفس وألم في المفاصل وطفح على الخدين أو الذراعين يزداد صيفاً.

- الآثار الجانبية المألوفة للدواء:

إنتانات الجهاز التنفسي مثل إنتانات الجيوب والتهاب البلعوم
الصداع أو السعال أو ألم المعدة.

مضادات الاستطباب Contra-indications

- قصور القلب
- التحسس للدواء أو تجاه أي من مكوناته
- الإصابة بالإنتان
- الإصابة السابقة بالسرطان أو سرطان حالي
- اضطرابات كبدية
- المعالجة الضوئية كما هو الحال في الصدفية لخطورة التعرض للسرطانات الجلدية
- الإصابة بالمرض الرئوي الانسدادي المزمن
- أذيات الجهاز العصبي
- عند تلقي لقاح حي (Janssen Biotech Inc, 2012).

4.4.1. الدليل الموصى به للاستخدام المناسب للأدوية البيولوجية
Recommended guidance on appropriate use of biologics

الاستحقاق المرض الشديد أو المعند على المعالجة الجهازية المعيارية يجب إعلام المرضى عن مخاطر وفوائد المعالجة وإعلامهم فيما إذا كانت غير مرخصة
مضادات الاستطباب فرط الحساسية تجاه المستحضر قصور القلب الشديد الإنتانات الفعالة الحمل والإرضاع Demyelinating disease داء مزيل للميالين وجود سرطان أو إصابة حديثة خلال السنوات العشر الماضية (عدا الورم غير الصباغي الجلدي)
الفحص الطبي ما قبل المعالجة الفحص الطبي وأخذ القصة السريرية واستبعاد مضادات الاستطباب فص دموي شامل، فحص وظائف الكبد، اختبار HCV وHIV ومستويات الغلوبولينات المناعية، صورة صدر لتحري TB وPPD (purified protein derivative) اللقاحات: لا تعطى اللقاحات الحية وإنما تعطى عند الضرورة اللقاحات المعطلة قبل المعالجة
الآثار المعاكسة المحتملة تفاعلات فرط الحساسية إعادة تنشيط TB الهاجع أو تطور TB المكتسب حديثاً إعادة تنشيط الإنتانات الفيروسية تفاقم القصور القلبي تفاعلات جلدية وجلدية مخاطية أو صدفية أو حزازية والأقل مشاهدة الحويصلية الفقاعية الإنتانات الانتهازية خاصة الفطرية
المراقبة علامات أو أعراض الإصابة بالإنتان خلال المعالجة اعتلال في الوظيفة القلبية دليل على وجود خباثة (O'Neill and Scully, 2012a)

جدول 6. الدليل الموصى به للاستخدام المناسب للأدوية البيولوجية

5.4.1. دور المعالجة المضادة للسيتوكينات في معالجة الأمراض حول السنية

يبدأ الإنتان حول السني بشكل رئيسي من إنتان جرثومي مزمن، يتكون التحدي الجرثومي من مستضدات وعديدات السكاكر الشحمية وعوامل فوعة مختلفة تنبه الاستجابات المناعية لدى المضيف. تؤدي ردود فعل المضيف تجاه العوامل الإنتانية إلى تحرر سيتوكينات قبل التهابية proinflammatory cytokine (IL1, IL6, TNFα) وبروستاغلاندينات Prostaglandins (PGE2) يمكنها أن تعزز تخرب القالب خارج الخلوي في اللثة وتحرض امتصاص العظم. تعد ردود أفعال المضيف الالتهابية والمناعية أساسية لدفاع المضيف تجاه الالتهاب الجرثومي إلا أن رد الفعل المفرط وطويل الأمد يكون مؤذياً للنسج حول السنية الوظيفية. قد يكون تنظيم رد الفعل الالتهابي والمناعي بالإضافة إلى السيطرة على الإنتان في النسج حول السنية واحداً من طرق الوقاية من الأمراض حول السنية ومعالجتها. تشمل المعالجة حول السنية التقليدية تنضير المادة المسببة للإنتان والنسج الملتهبة. ومن الحالات التي لا تنجح فيها المعالجات التقليدية وحدها:

- المرضى الذين لديهم عوامل خطورة غير عائدة لأسباب جرثومية والتي يكون من الصعب إزالتها أو إنقاصها مثل التدخين والمرض السكري وغيرها.
- العوامل الخارجة عن سيطرة الطبيب مثل الاستعداد المورثي
- الأشخاص المؤهبين لأنواع محددة من الأمراض حول السنية

ولذلك قد يكون استخدام المعالجة المضادة للسيتوكينات بالمشاركة مع المعالجات المضادة للويحة الجرثومية مفيداً في تلك الحالات (Doiphode et al., 2009).

<u>الدراسات حول المعالجة المضادة للسيتوكينات في التهابات النسج حول السنية:</u>

- تمّ إجراء العديد من الدراسات لدراسة فعالية الأدوية المضادة للسيتوكينات في الأمراض حول السنية، وأظهرت النتائج إمكانية استخدام أضداد IL1β وTNFα لإنقاص التخرب النسيجي في الأمراض حول السنية (Kirkwood et al., 2007).
- تمّ حقن أضداد مستقبلات IL1 وTNF القابلة للانحلال في الحليمة اللثوية بين السنية لحيوانات ثدية مصابة بالتهاب نسج حول سنية تجريبي بمعدل 3 مرات أسبوعياً لمدة 6 أسابيع مما أدى إلى تراجع فقد العظم وفقد الارتباط (Delima et al., 2001).
- في دراسة تجريبية لتقييم استخدام الفعالية العلاجية لتثبيط TNFα، تم إعطاء

Etanercept (Anti-TNF) بجرعة 5 مغ/كغ حقناً تحت الجلد لذكور جرذان مصابة بالتهاب نسج حول سنية تجريبي، تبيّن تراجع العملية الالتهابية والتخرب النسيجي والوسائط الالتهابية وتموت الخلية المبرمج (Paola et al., 2007).

- تم تحضير الببتيد WP9QY صغير الجزيئات له فعالية Anti-TNF للتغلب على سيئات استخدام الأضداد المعدلة أو مستقبلات Anti-TNF القابلة للانحلال ذات الجزيئات الكبيرة، ، تمّ حقن Pg تحت النسيج الجلدي المغطي لقحف فئران التجربة مرة في اليوم لمدة 6 أيام ثم في الوقت نفسه حُقن الببتيد بجرعة (1مغ/كغ أو 2 مغ/كغ أو 4 مغ/كغ) كشف الفحص النسيجي قدرة WP9QY على تثبيط دور Pg في زيادة الخلايا الالتهابية في المنطقة المحقونة وتثبيط دورها في زيادة عدد الخلايا الكاسرة للعظم وزاد الفعل المثبط بزيادة الجرعة. برهنت هذه الدراسة أن تقنية تحضير Anti-TNF ذو الحجم الجزيئي الصغير قد يكون مفيداً لمعالجة الفقد العظمي الموضعي المحرض بالإنتان حول السني بالجراثيم الممرضة (Suzuki et al., 2006).
- دُرس تأثير أضداد TNF وأضداد IL1 على شفاء الجرح حول السني عند حيوانات ثديَة. حيث تم تطوير آفات حول سنية لمدة 16 أسبوع تبعها تطبيق تجريف جراحي مفتوح وتلقت مجموعة الاختبار حقن موضعية للأضداد القابلة للانحلال لمستقبلات السيتوكينين بتكرار 3 مرات في الأسبوع وتم إجراء التقييم في الفترات الزمنية التالية (0، 3، 14، 35 يوم). حدث تحسن ملحوظ في مشعرات شفاء الجرح حول السني (هجرة البشرة، امتصاص العظم، تشكل الملاط، تجمع الخلايا الالتهابية بعمق في النسيج الضام، عدد الخلايا الكاسرة للعظم، عدد الخلايا المتعرضة للتموت المبرمج) في الفترتين (0-3- 14) بشكل ملحوظ في المجموعة المعالجة بالأضداد مقارنة مع المجموعة الشاهدة أما بعد 35 يوماً من الجراحة تزايد عدد الخلايا الالتهابية في النسيج الضام اللثوي وساءت مشعرات شفاء الجرح حول السني مما يشير إلى أن السيتوكينات الالتهابية قد تلعب أدواراً وظيفية مختلفة باختلاف مرحلة الشفاء فبينما يسهل كبح IL1 وTNF لفترة محدودة شفاء الجرح حول السني فإن الكبح طويل الأمد له آثار جانبية (Zhang et al., 2010).
- أدى حقن المستقبلات الذوابة لكل من IL1 وTNFα ضمن الصفاقي عند حيوانات التجربة أنجز لديها امتصاص جذري تجريبي إلى تراجع أو تثبيط كامل للنشاط

الامتصاصي. مما أثبت أن تركيز المستقبلات الذوابة كان كافياً في الحقن الموضعي في التجربة لإنقاص وظائف السيتوكينات التي تلعب دوراً في النشاط الامتصاصي. إن تثبيط إفراز IL1 أو TNFα قد يضخم من تأثير الآخر في العملية التتابعية لذلك قارنت الدراسة بين تأثير العاملين ووجدت أن دور كبح TNFα أهم من كبح IL1 لتثبيط الامتصاص الجذري المحرض ميكانيكياً (Zhang et al., 2003).

إن نقص البيانات الداعمة لاستخدام الأدوية البيولوجية في طب الفم يجعل من غير المتاح وجود دليل رسمي لاستخدامها عدا دليل رسمي في ألمانيا لاستخدام Rituximab في المرض الحويصلي الفقاعي وهناك بعض الحالات تشير إلى نجاح استخدامها لعلاج بعض أشكال القرحات القلاعية الناكسة والمعندة ولا يزال استخدامها لعلاج الحزاز الفموي مثاراً للجدل، قد يقلل التحرير الموضعي للأدوية البيولوجية من آثارها الجهازية المعاكسة ويجعلها فعالة في الآفات الفموية المحدودة بالغشاء المخاطي وقد يصبح استخدامها الموضعي أكثر فعالية من استخدامها الجهازي، حيث نجح التطبيق الموضعي لأضداد TNF (Infliximab, Etanercept) لعلاج قرحات الجلد المزمنة (O'Neill and Scully, 2012a, O'Neill and Scully, 2012b).

6.4.1. الأدوية البيولوجية في عيادات طب الأسنان
Biologics in the dental settings

تزايد أعداد المرضى المعالجين بالأدوية البيولوجية الذين يرتادون عيادات طب الفم والأسنان وعيادات الجراحة الفموية والتشريح المرضي. على الرغم من عدم وجود بيانات مؤكّدة إلا انه يحتمل حدوث آثار معاكسة مرافقة للإجراءات السنية.

قد يكون من الهام طلب إجراء تقييم سني رسمي قبل بدء المعالجة البيولوجية في محاولة لاستبعاد أي إنتان مزمن. بما أنه لم ينجز بعد أي دليل رسمي لتدبير المعالجة السنية عند المرضى إلا أنه يمكن استخلاص النقاط التالية من الدراسات المهتمة:

- عند الحاجة لإجراء معالجة سنية لمريض يتلقى الأدوية البيولوجية يجب توعية المريض حول الآثار المعاكسة وأخذ موافقة مسجلة بطريقة مشابهة كما هو موصى عند المرضى المتلقين Bisphosphanate المعرضين لخطر التنخر العظمي التالي للمعالجة والمرافق لتعاطي الدواء.
- أشارت عدة تقارير لحالات سريرية تظاهرات مرضية في الغشاء المخاطي الفموي

مثل التفاعلات الحزازية والحمامى متعددة الأشكال وتناذر Stevens–Johnson.

- تمَ تشخيص الآفات ما قبل السرطانية والسرطانية (على الرغم من أن العلاقة السببية ما تزال غير مثبتة) عند المرضى المعالجين بالأدوية البيولوجية لذلك يجب اتخاذ مشعر قوي لتحري حدوث أي تحول ورمي.
- هناك احتمال لحدوث إنتانات انتهازية وتشمل التهاب فموي بلعومي بالمبيضات أو إنتانات غير نموذجية.

يقدم الفحص الفموي السني فرصة لتحديد أية إمراضية مثل التفاعلات الحزازية التي قد تنفرد بالتظاهر في الحفرة الفموية وقد لا تكتشف بالفحص الطبي الروتيني مما يسمح بالكشف المبكر ويدعو لاستشارة الطبيب الاختصاصي فيما يتعلق بإيقاف الدواء أو استبداله.

لا يوجد احتياطات خاصة فيما يتعلق بالعناية السنية التعويضية والترميمية في الممارسات السنية (O'Neill and Scully, 2012b). أما فيما يتعلق بالمعالجة حول السنية فإن دور كبح TNFα غير واضح كدليل للفائدة المباشرة له على الرباط حول السني على الرغم من أن بعض الدراسات أشارت إلى فائدته عند استخدامه عند مرضى التهاب المفاصل الروماتيزمي (Mayer et al., 2009, Pers et al., 2008, Ortiz et al., 2009).

لم تسجل دراسة حدوث أية آثار معاكسة عند إجراء معالجة حول سنية فعالة (تقليح وتسوية جذور) عند مرضى يتقلون معالجة بيولوجية (Ortiz et al., 2009). ولذلك لا توجد احتياطات خاصة قبيل إجراء معالجة حول سنية محافظة وربما في حالة المعالجات الجائحة والمعالجة اللبية والجراحة حول السنية والزرع الفموي والقلع السني والجراحة السنية السنخية فإنّ هناك خطر احتمال إنتان تالي وعواقب أخرى. على الرغم من وجود قلق لحدوث التهاب شغاف القلب نتيجة المعالجة اللبية إلا أنه لا توجد بيانات تدعم الاستخدام الروتيني للصادات الحيوية في سياق الوقاية من التهاب شغاف القلب. وتمّ توثيق ارتباط بين التهاب السنخ التالي للقلع وخمج الدم التالي للمعالجة اللبية مما يشير إلى أهمية إعطاء الصادات الوقائية قبل القلع والجراحة السنخية والزرعات المندخلة بالعظم والجراحة حول السنية ومن الممكن في المعالجات اللبية الحادة. وعند الشك يجب أخذ استشارة المختص (O'Neill and Scully, 2012a).

الباب الثاني: المواد والطرائق

Materials & Methodes

1.2. مواد وأدوات الدراسة السريرية

أدوات الفحص وتشمل مرآة سنية وملقط وسابر لثوي (UNC15) من شركة Medesy مقسم إلى 15 تدريجة، يوجد على السابر شريط أسود بقدر 2 ملم على بعد 3-8-13 ملم من رأس السابر وذلك لتسهيل قراءة التدريجة.

أدوات التقليح U15 و CK6 من شركة Hu-Friedy

مجارف غريسي التقليدية بقياسات مختلفة من شركة Medesy (5, 6, 7, 8 , 11, 12, 13, 14)

مخدر موضعي

لفافات قطنية

2.2. تصميم الدراسة

1.2.2. اختيار المرضى

تمّ إجراء دراسة أولية لتحديد حدوث المرض حول السني عند مرضى IBD (الريحاوي وزملاؤها، 2013)، شملت 80 مريضاً من مراجعي العيادات الخارجية لشعبة أمراض جهاز الهضم في ثلاثة مشافي حكومية رئيسية في مدينة دمشق هي مشفى الأسد الجامعي ومشفى المواساة الجامعي ومشفى ابن النفيس تأكّدت إصابتهم بأحد نمطي الداء المعوي الالتهابي (CD أو UC) بالتشخيص التنظيري والشعاعي والمخبري. وبعد إجراء الفحص حول السني الشامل وتسجيل المشعرات حول السنية تم تشخيص التهاب نسج حول سنية عند (59 مريض كان منهم 25 CD و34 UC)، ثمّ وُزّع المرضى الذين أبدوا استعداداً للمشاركة بعد شرح الهدف من البحث والإجراء العلاجي حول السني ومرحلة المتابعة إلى مجموعتين اعتماداً على المعالجة الجهازية الدوائية المطبقة في مرحلة الصيانة:

مجموعة الاختبار: تضم مرضى IBD يتلقون معالجة بالأدوية المعدلة للمناعة مع جرعات منتظمة من Remicade بالتسريب الوريدي بمقدر 5 مغ/كغ كل 8 أسابيع

المجموعة الشاهدة: تضم مرضى IBD يتلقون معالجة بالأدوية المعدلة للمناعة فقط.

شملت الأدوية المعدلة للمناعة 5-أمينوساليسيلات بجرعة صيانة 1-4غ/اليوم و آزاثيوبرين AZA بجرعة صيانة 2- 2.5 مغ/كغ/اليوم أو 6-مركابتوبورين 1-1.5 مغ/كغ/اليوم.

شروط قبول المرضى Including Critiria:

- شُخّص لدى المرضى التهاب نسج حول سنية مزمن حسب تصنيف AAP

تمّ تشخيص التهاب النسج حول السنية اعتماداً على مشعر فقد الارتباط السريري ومشعر

عمق السبر حيث يعتبر المريض مصاباً بالتهاب نسج حول سنية في حال كان لديه 4 مواقع أو أكثر فيها فقد إرتباط سريري ≤3 ملم وعمق سبر≤4 ملم في نفس الموقع (Armitage, 1999).

- شُخص لدى المرضى أحد نمطي IBD لمدة تزيد عن 3 سنوات
- المرض بحالة هجوع وفق مشعر (Truelove & Witts) لمرض UC ومشعر (CDAI) لمرض CD
- يتناول المرضى أدوية معدلة للمناعة بجرعة صيانة
- عمر المرضى ≤ 30 سنة
- لم يتلق المرضى معالجة حول سنية خلال الأشهر الستة السابقة لمشاركتهم في الدراسة على الأقل
- لم يتناول المرضى صادات حيوية خلال الأشهر الثلاثة السابقة لمشاركتهم في الدراسة على الأقل
- تلقَى المريض في مجموعة الاختبار أكثر من 4 جرعات من الريميكاد ولم يتجاوز الجرعة 8

شروط الاستبعاد Excluding Criteria

- ترافق الداء المعوي الالتهابي بمرض جهازي آخر يتطلب معالجة دوائية إضافية
- الحوامل والمرضعات ومستخدمات موانع الحمل الفموية
- تعرض المرضى لتداخلات جراحية سابقة
- تعرض المرضى لهجمات حادة تتطلب تعديل الجرعات العلاجية الدوائية

تحققت شروط الدراسة عند 55 مريضاً أبدوا رغبتهم في المشاركة ، تم استبعاد 5 مرضى لتعرض اثنين منهم لهجمة حادة مما اضطر لإعطائهما الكورتيكوستيروئيدات وبالتالي حدث تعديل في المعالجة الدوائية وتمّ استبعاد مريض بسبب عدم االتزامه بتعليمات الصحة الفموية وانقطع مريضان عن المتابعة لأمور لا تتعلق بالبحث ليصبح حجم العينة 50 مريضاً.

2.2.2. طرائق الدراسة

الفحص العام

أُخذت البيانات العامة والقصة المرضية لكل فرد من أفراد الدراسة عن طريق بطاقة استجواب خاصة (الاستمارة 1)، تناول الاستجواب السريري العام الأمور التالية:

العمر والجنس والتدخين والقصة العائلية وتاريخ تشخيص الحالة والاختلاطات المرافقة

تمّ الرجوع إلى سجلات المرضى الطبية لمعرفة مشعر نشاط المرض والأدوية الجهازية ومقدارها والآثار الدوائية الارتكاسية إن وجدت.

الهجوع السريري Clinical remission: يعبر عن حالة المريض عندما لا يشكو من أعراض ولا يوجد علامة لالتهاب فعال.

تمّ استخدام مشعر Truelove & Witts (حوادث إسهال مدمى>6 مرات في اليوم، خضاب الدم<7.5g/dl، النبض> 90bpm، سرعة التثفل ESR>30mm/h) لتقييم نشاط UC ومشعر CDAI لتقييم نشاط CD (CDAI>150 تعبر عن مرض فعال).

مشعر Truelove & Witts لتقييم نشاط UC (Bernstein et al., 2010)			
	خفيف	متوسط	شديد
التبرز المدمى/اليوم	4>	4 فما فوق	6≤ أو
النبض	90 bpm >	90 bpm ≤	90 bpm < أو
الحرارة	37.5°C >	37.8 °C ≤	37.8 °C < أو
خضاب الدم	11.5 g/dL >	10.5 g/dL ≤	10.5 g/dL> أو
سرعة التثفل ESR	20mm/h >	30 mm/h ≤	30mm/h < أو
أو CRP	طبيعي	30mg/L ≤	30mg/L<

جدول 7. مشعر Truelove & Witts لتقييم نشاط UC

مشعر نشاط داء كرون (CDAI):

هو حساب رقمي يشتق من جمع عناصر من قائمة مؤلفة من 8 عناصر وضربها بعوامل التثقيل لكل عنصر والتي تشير إلى شدة المرض. يمثل CDAI تقدير رقمي للطبيب لتفسير أعراض المريض.

مشعر نشاط داء كرون (CDAI) (Freeman, 2008)		
العنصر	القيم عند المريض	عوامل التثقيل (weighting factors)
عدد مرات التبرز السائل في اليوم		2
الألم البطني في أسبوع يقدر بدرجات من 0-3		5
الحالة العامة للمريض تتراوح من 1-4		7
مجموع نتائج التحاليل الطبية خلال أسبوع التهاب المفاصل الآفات المخاطية التهاب القزحية ناسور أو شق شرجي حمى أعلى من 37.8		20
استخدام مضادات الإسهال		30
كتلة بطنية (لا: 0، مشكوك: 2، نعم: 5)		10
قيمة الهيماتوكريت أقل من 47 عند الذكور وأقل من 42 عند الإناث		6
يضرب 1 بوزن المريض ويقسم على الوزن المثالي		1

جدول 8. مشعر نشاط داء كرون (CDAI)

الفحص السريري حول السني

تضمّن التقييم السريري (الفحص داخل الفموي) كلاً من المشعرات التالية:

مشعر اللويحة السنية، مشعر التهاب اللثة، مشعر عمق السبر، مشعر الانحسار اللثوي بالإضافة إلى مشعر فقد الارتباط. أُخذت المشعرات حول السنية قبل المعالجة (خط البداية) ثم أُعيد أخذ القياسات بعد 4 أشهر من انتهاء المعالجة حول السنية (الاستمارة 2).

شملت المشعرات السريرية حول السنية للمرضى ما يلي:

مشعر اللويحة السنية:(PI) Dental Plaque Index (Silness & Löe 1964)

تمّ فحص السطوح الأربعة لكل سن (دهليزي – أنسي – لساني – وحشي) وأُعطي لكل سطح رقم يشير إلى كمية اللويحة السنية على هذا السطح وجمعت الأرقام الأربعة وقُسمت على أربعة لتعطي كمية اللويحة السنية على كل سن وفقاً للتالي:

0– لا توجد لويحة أو توضعات في المنطقة اللثوية.

1– توجد طبقة رقيقة جداً من اللويحة تلتصق باللثة الحفافية الحرة والمنطقة المجاورة للسن، وهذه الطبقة لا يمكن مشاهدتها بالعين المجردة ويمكن كشفها بتمرير المسبر على سطح السن.

2– كمية متوسطة من اللويحة على طول الحافة اللثوية، وتمتد تاجياً حتى تشمل الثلث اللثوي من سطح السن، ويمكن مشاهدتها بالعين المجردة ولا توجد بالمسافة بين السنية.

3– تجمع شديد للويحة على الحافة اللثوية، وتمتد تاجياً حتى تشمل الثلث المتوسط من سطح السن أو أكثر، وتتوضع في المسافات بين السنية.

مشعر التهاب اللثة:(GI) **Gingival Index: (Loe & Silness 1963)**

تمَ تقييم الحالة الصحية اللثوية كما يلي:

0 – لثة طبيعية دون التهاب أو نزف أو تلون.

1– التهاب بسيط يترافق مع تغير بسيط في لون اللثة دون وجود نزف عند السبر.

2– التهاب لثوي متوسط مع احمرار مع انتباج ونزف عند السبر أو الضغط.

3– التهاب شديد مع احمرار وانتباج ملحوظ وميل للنزف العفوي.

مشعر عمق الجيوب Probing pocket depth (PPD)

فُحصت جميع الأسنان باستثناء الرحى الثالثة وأُخذت القياسات للمشعرات حول السنية لست مناطق:

المنطقة الأنسية الدهليزية– المنطقة المتوسطة الدهليزية– المنطقة الوحشية الدهليزية– المنطقة المتوسطة اللسانية (الحنكية)– المنطقة الأنسية اللسانية (الحنكية)– المنطقة الوحشية اللسانية (الحنكية) (Armitage, 2004a).

قُدّر عمق الجيب بالمسافة بين الحافة اللثوية وذروة المسبر حول السني (أي قاع الجيب أو

الميزاب) بتطبيق قوة معتدلة (تقدر 25 غ)، تمّ الفحص دون تخدير باستخدام المسبر حول السني التقليدي UNC-15.

طريقة السبر: أُدخل المسبر بشكلٍ موازٍ للمحور الطولي للسن عند منتصف السطوح الدهليزية واللسانية ، بينما سُبرت السطوح الملاصقة الأنسية والوحشية بإمالة المسبر قليلاً باتجاه منتصف السطح الملاصق الذي توجد فيه غالباً المنطقة الأعمق من الجيب وأُخذت قيمة القياس إلى أقرب ملم.

قُسمت الجيوب عند المريض إلى جيوب سليمة (0-3 ملم) وجيوب متوسطة (4-6 ملم) وجيوب عميقة (> 6 ملم) ثم حسب متوسط قيمة الجيوب المتوسطة ومتوسط قيمة الجيوب العميقة بجمع قيم مواقع الجيوب وتقسيمها على عددها وبذلك نحصل على قيمتين لكل مريض متوسط عمق الجيوب المتوسطة ومتوسط عمق الجيوب العميقة، وتم إهمال قيم الجيوب السليمة (Eberhard et al., 2008a).

مشعر النزف على السبر Bleeding on probing (BOP) أو مشعر النزف اللثوي (Lenox & Kopczy, 1973)

تمّ تقييم النزف مباشرة بعد قياس عمق السبر للمناطق الستة فإذا حدث نزف خلال 30 ثانية من السبر، أُعطي الموقع النازف رقم 1 وإذا لم يحدث نزف أُعطى الموقع السليم رقم 0 ثم جُمعت الحفافات اللثوية النازفة وقُسمت على عدد الحفافات المفحوصة للحصول على النسبة المئوية للمواقع النازفة.

مشعر فقد الارتباط Clinical attachment loss

المسافة بين الملتقى الميناني الملاطي وقاع الجيب أو الميزاب.

حيث يكون فقد الارتباط السريري = عمق السبر في حال عدم وجود انحسار لثوي وعندما يكون هناك انحسار لثوي فإن قيمة فقد الارتباط السريري = عمق الجيب اللثوي + الانحسار اللثوي CAL= PPD+GR

في حالة صعوبة تمييز الملتقى الميناني الملاطي لوجود تعويض أو حشوة فإنه قُدر من خلال استقراء موضع الملتقى الميناني للسن المجاور.

تم تحديد قيم فقد الارتباط في مواقع الجيوب المتوسطة ثم حسبت قيمة متوسط فقد الارتباط للجيوب المتوسطة، ثم حُسبت قيمة متوسط فقد الارتباط للجيوب العميقة وبذلك نحصل على

قيمتين لكل مريض متوسط فقد الارتباط للجيوب المتوسطة ومتوسط فقد الارتباط للجيوب العميقة.

3.2. مراحل الدراسة

1.3.2. مجموعة مرضى التهاب النسج حول السنية المعالجين بالأدوية المعدلة للمناعة فقط:

- ❖ تمَ إجراء الفحص الفموي وحول السني عند خط البداية (الاستمارة رقم 1)، أنجز السبر وأخذت المشعرات حول السنية بعد الطلب من المرضى المضمضة بمحلول كلور هيكسيدين غلوكونات بتركيز 0.12%(Addy, 2003)، حسب توصية متعلقة بالمرضى المعالجين بالأدوية المضادة للسيتوكينات (Doiphode et al., 2009, Addy, 2003) ولا يوجد دليل خاص بالمعالجة السنية عند هؤلاء المرضى فيما يتعلق بالمعالجة حول السنية غير الجراحية (O'Neill and Scully, 2012a) .
- ❖ أُنجزت المعالجة الميكانيكية التقليدية (التقليح وتسوية الجذور) بطريقة تطهير الفم الكامل بمرحلة واحدة (Full-mouth one-stage disinfection) بجلسة واحدة أو جلستين علاجيتين على أن يكون بدء وإنهاء المعالجة خلال 24 ساعة. أُنجز التقليح وتسوية الجذور يدوياً ، استغرق العمل حوالي 6-8 دقائق لكل سن.
- ❖ توعية المرضى لتعليمات الصحة الفموية:

لم يتم اختيار طريقة تفريش محددة وحث المرضى على تعلمها وإنما طُلب من المرضى ممارسة طريقة التفريش التي يعتادونها مع إجراء تعديل طفيف بحيث تكون فعالة لإزالة اللويحة كما تمَ تشجيع المرضى على استخدام وسائل التنظيف بين السنية المناسبة (خيوط بين سنية، فراشي بين سنية) ليس فقط للمريض وإنما للموضع الخاص في فمه (Echeverria and sanz, 2003).

- ❖ تمَ استدعاء المرضى كل شهر للتأكيد على إجراءات العناية الفموية والسيطرة على اللويحة
- ❖ تمَ إعادة تقييم المشعرات السريرية بعد أربعة أشهر (الاستمارة رقم 2)

2.3.2. مجموعة مرضى التهاب النسج حول السنية المعالجين بالأدوية المعدلة للمناعة +Remicade:

- ❖ تمَ إجراء الفحص الفموي وحول السني عند خط البداية (الاستمارة رقم 1)، أنجز السبر وأخذت المشعرات حول السنية بعد الطلب من المرضى المضمضة بمحلول

كلور هيكسيدين غلوكونات بتركيز 0.12% (Addy, 2003).

- ❖ أُنجزت المعالجة الميكانيكية التقليدية (التقليح وتسوية الجذور) بطريقة تطهير الفم الكامل بمرحلة واحدة (Full-mouth one-stage disinfection) بجلسة واحدة أو جلستين علاجيتين على أن يكون بدء وإنهاء المعالجة خلال 24 ساعة.
- ❖ توعية المرضى لتعليمات الصحة الفموية
- ❖ تلقَى المرضى بعد انتهاء المعالجة الميكانيكية والتقييم الأولي جرعة (5 مغ/كغ) من أضداد العامل المنخر الورمي ،النوع: Infliximab، الاسم التجاري: الريميكاد Remicade من شركة Centocor Schering-Plough elsewher (©Janssen Biotech) بالتسريب الوريدي حسب تعليمات الشركة المصنعة (Janssen Biotech Inc, 2012) بإشراف طبيب مختص وكادر تمريضي مدرَب.
- ❖ استُدعي المرضى كل شهر للتأكيد على إجراءات العناية الفموية والسيطرة على اللويحة.
- ❖ تلقّى المرضى جرعة ثانية (5 مغ/كغ) خلال فترة المتابعة بعد شهرين من الجرعة السابقة بما يتوافق مع الإجراء العلاجي المقرَر من قبل اختصاصي الهضمية المشرف على الحالة.
- ❖ أُعيد تقييم المشعرات السريرية بعد أربعة أشهر من انتهاء المعالجة الميكانيكية، التقليح وتسوية الجذور (الاستمارة 2).

صورة سريرية(1) لمريض CD من المجموعة الشاهدة قبل المعالجة

صورة سريرية(2) لمريض CD من المجموعة الشاهدة بعد المعالجة

صورة سريرية (3) لمريضة UC من مجموعة الاختبار قبل المعالجة حول السنية

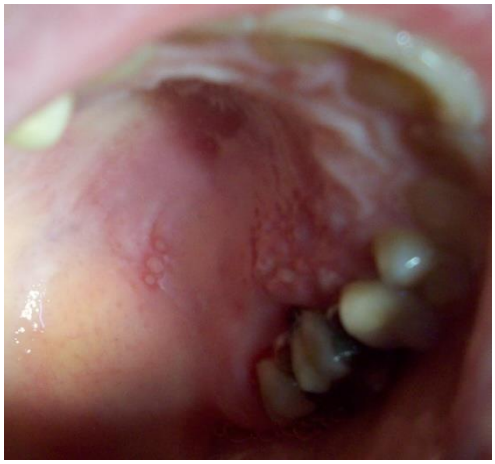
صورة سريرية (4) لمريضة UC من مجموعة الاختبار بعد المعالجة حول السنية

صورة سريرية (5) تبين لسان متشقق عند نفس المريضة السابقة

صورة سريرية (6) توضح الإصابة بالقلاع الفموي عند مريضة UC من مجموعة الاختبار

صورة سريرية (7) لمريض CD تبين آفات سليلية و التهاب الصوارين من مجموعة الاختبار

صورة سريرية (8) لمريض تبين ترصف مخاطية الخد عند نفس المريض (7)



صورة سريرية (9) لمريضة UC تظهر تقرحات في قبة الحنك من المجموعة الشاهدة

صورة سريرية (10) تظهر إصابة مريض UC بداء المبيضات الفموي البلعومي من مجموعة الاختبار

صورة سريرية (11) تظهر إصابة مريضة UC بالتهاب اللسان بالمبيضات من المجموعة الشاهدة

4.2. الأمور المتعلقة بإعطاء جرعات الريميكاد

مكونات الريميكاد

المكونات الفعالة للريميكاد هو Infliximab

المكونات غير الفعالة هي السكروز وبوليسوربات 80 والصوديوم وفوسفات الصوديوم أحادي القاعدة أحادي الإماهة وفوسفات الصوديوم ثنائي القاعدة ثنائي الإماهة ولا يوجد مواد حافظة.

طريقة إعطاء الدواء

لا تحتوي حبابات الدواء على مواد حافظة مضادة للجراثيم لذلك يجب استخدام الدواء بعد

تحضيره مباشرة دون إعادة تخزينه. تُمدّد كل حبابة زجاجية بواسطة محقنة تحوي 10 مل من الماء المعقم علماً أنه سيعاد تمديدها إلى 250 مل من سيروم ملحي حاوي على 0.9% من كلوريد الصوديوم. يجب أن يتراوح تركيز التسريب بين 0.4 مغ/مل و4 مغ/مل.

- يجب أن يبدأ التسريب خلال 3 ساعات من تحضير الدواء
- يجب حساب الجرعة وعدد الحبابات المتطلبة لكل مريض وحجم محلول الدواء المطلوب.

عندما تكون الجرعة المطلوبة هي 5 ملغ/كغ فيكون عدد الحبابات من عيار 100 مغ وفق المعادلة التالية:

عدد الحبابات من عيار 100مغ= وزن المريض/20 حيث 20= تركيز الدواء في الحبابة 100/ مقدار جرعة 5 مغ لكل كغ

صورة (12) تبين تحضير جرعة الريميكاد لمريض بوزن 60 كغ

- يتم تحضير كل حبابة زجاجية بواسطة محقنة تحوي ماء معقم سعة 10 مل (ذات إبرة قياس 21 gauge أو أصغر) تدخل في مركز السدادة المطاطية ويوجه من خلالها الماء المعقم من المحقنة إلى الحبابة، ثم يحرك بتدوير الحبابة لحل المسحوق المجفَد lyophilized powder (المجفف بالتبريد). يجب تجنب الرجّ العنيف أو المطوَل ويجب ألا تتشكل رغوة خلال عملية تحضير الدواء. ثم يترك المحلول المحضر لمدة 5 دقائق ويجب أن يكون عديم اللون أو مائل قليلاً للأصفر الفاتح وبرَاق وقد تتطور فيه بعض الجزيئات الشفافة لأن Infliximab هو بروتين. ويجب عدم استخدام المحلول في حال وجود جزيئات ظليلة أو متلونة أو غريبة في داخله.

- يُمدّد الحجم الكلي للمحلول بواسطة 250 مل من السيروم الملحي كلوريد الصوديوم ذو التركيز 0.9% بسحب نفس حجم المحلول الدوائي المحضر من عبوة السيروم الملحي ذو الحجم 250 مل. ثم يحقن المحلول الدوائي المحضَر ضمن كيس السيروم بعد مسحه بالكحول الطبي.
- يجب أن يتم التسريب الوريدي للدواء لفترة لا تقل عن ساعتين باستخدام مرشّح خطي معقم غير مولّد للحمى ضعيف الارتباط بالبروتين (قياس المسام 1.2m µ أو أقل) ويجب عدم إعادة تخزين أي جزء من المحلول المحضر أو إعادة استخدامه.

يجب عدم إعطاء الدواء وريدياً مع أدوية أخرى.

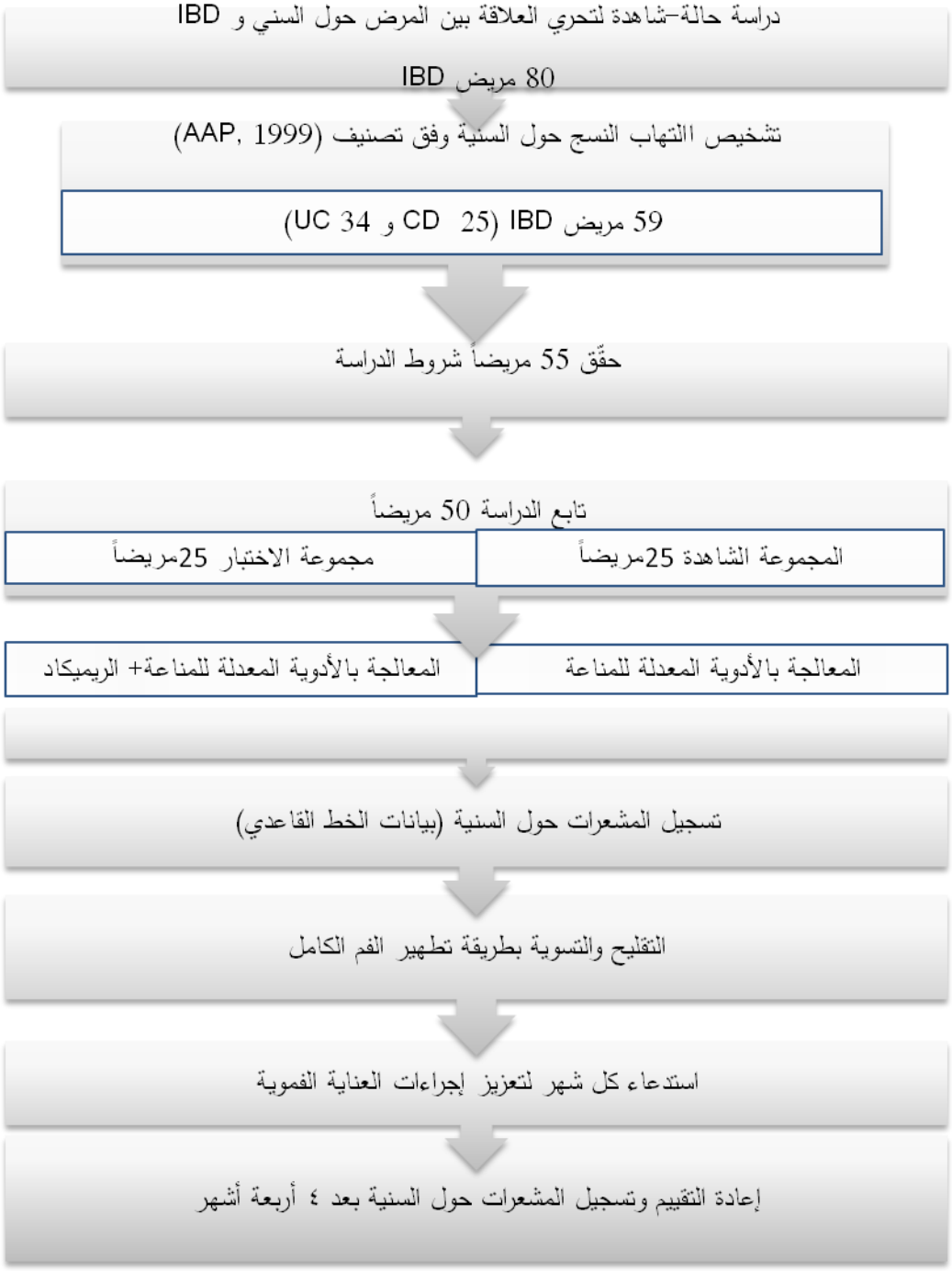
صورة (13) لتسريب الدواء وريدياً باستخدام مرشّح

الحفظ Storage:

يحفظ العقار المجفّد بالتبريد بدرجة 2C° إلى 8C° (36°F to 46°F).

تعليمات حول إعطاء الدواء فيما يتعلق بارتكاسات التسريب:

تشمل الآثار الجانبية أعراضاً تشبه الزّكام والصّداع وضيق النفس وانخفاض الضغط وحمى عابرة وارتعاش وأعراضاً معوية وطفح جلدي. قد يحدث التّأق في أي مرحلة من التسريب الدوائي مما يستدعي تدخل الطبيب المختص. أما الارتكاسات الخفيفة والمتوسطة فقد تتحسن من خلال الإبطاء من أو تعليق التسريب أو إعطاء مضادات الهيستامين أو أسيتامينوفين أو الكورتيكوستيروئيدات. إذا لم يتحمل المرضى التسريب رغم تلك الإجراءات فلابد من إيقاف إعطاء الدواء واستبداله بدواء آخر باستشارة الطبيب الاختصاصي المشرف (Janssen Biotech Inc, 2012).



رسم توضيحي 3 يبين مراحل الدراسة

5.2. الدراسة الإحصائية Statistical analysis

- تمّ نقل البيانات إلى الحاسوب ثم استخدم برنامج SPSS Statistics 17.0 لإجراء التحاليل الإحصائية التالية:

- تحليل skewed و Kurtosis لدراسة انتظام توزع عينة البحث
- تحليل T-Student حيث تم استخدام اختبار العينات المستقلة (Independent T Test) لاختبار تساوي المتوسطات الحسابية أو فروق المتوسطات (بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة) للمشعرات السريرية التالية : مشعر اللويحة ومشعر التهاب اللثة ومشعر النزف على السبر ومشعر عمق السبر وفقد الارتباط للجيوب المتوسطة.
- اختبار T-Student للعينات المترابطة (Paired-samples T test) للمقارنة بين متوسطات المشعرات السريرية السابقة بين فترتين زمنيتين (الخط القاعدي- بعد أربعة أشهر من المعالجة).
- تحليل Mann-Whitney U للعينات المستقلة لمقارنة تكرارات المشعرات السريرية والفروق في التكرارات بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة لمشعر عمق الجيوب العميقة وفقد الارتباط للجيوب العميقة.
- تحليل Wilcoxon Signed Ranks للرتب ذات الإشارة الجبرية لمقارنة تكرارت المشعرات السريرية والفروق في التكرارات بين فترتي الدراسة (الخط القاعدي- بعد أربعة أشهر من المعالجة) في كل من مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة لمشعر عمق الجيوب العميقة وفقد الارتباط للجيوب العميقة.
- تمَ اعتبار الفارق دال إحصائياً عند مستوى الدلالة $p=0.05$ ودرجة الثقة 95%.

الباب الثالث: النتائج

Results

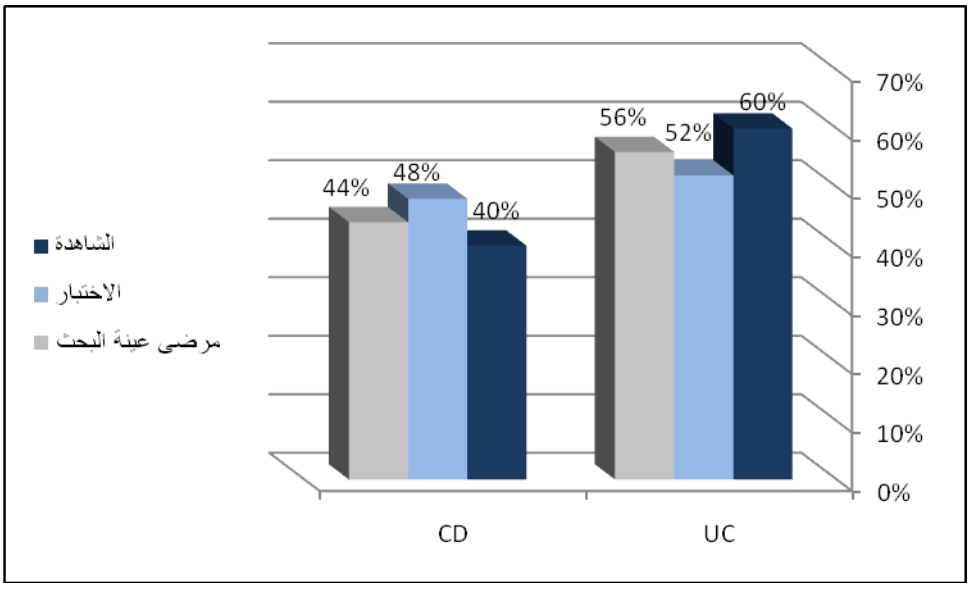
الدراسة الإحصائية

1.3. وصف العينة

تألفت عينة البحث من 50 مريض IBD (22 CD, 28 UC) متوسط أعمارهم (41.34) عاماً، لديهم التهاب نسج حول سنية مزمن وتم تقسيمهم إلى مجموعتين رئيستين: المجموعة الشاهدة (مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة) شملت 25 مريضاً، ومجموعة الاختبار(مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة +Remicade) شملت 25 مريضاً.

1.1.3. توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونمط التظاهر المرضي

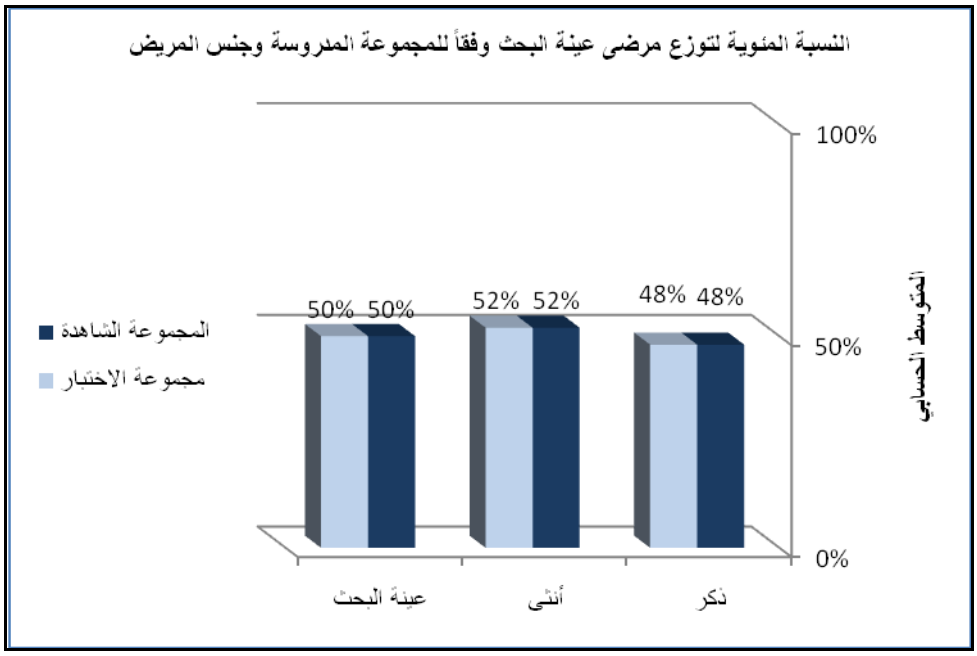
كان توزع المرضى في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونمط التظاهر المرضي كما يلي: 15 مريض UC بنسبة (60%) و10 مرضى CD بنسبة (40%) في المجموعة الشاهدة أما في مجموعة الاختبار فكان لدينا 13 مريض UC بنسبة (52%) و12 مريض CD بنسبة (48%) كما هو موضح في الجدول (9) والمخطط (1).



مخطط 1. توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونمط التظاهر المرضي

2.1.3. توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والجنس

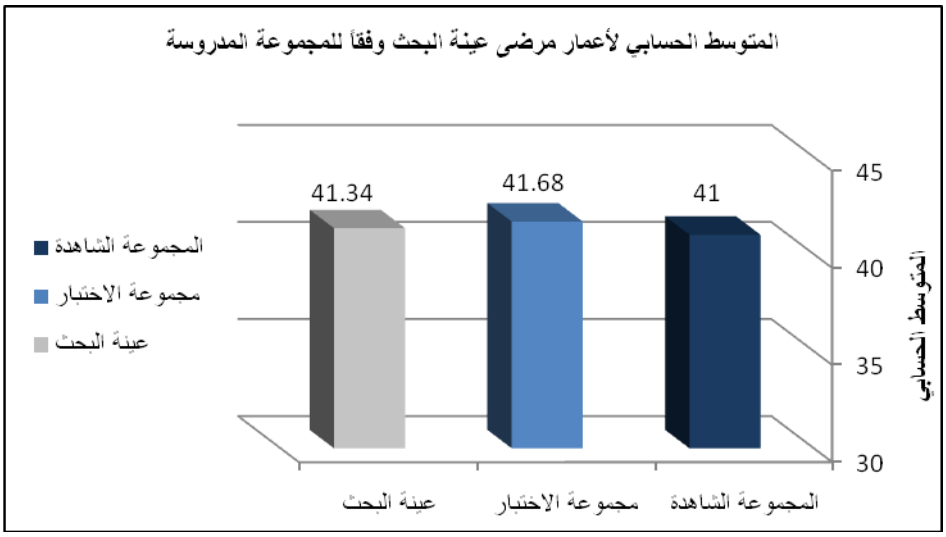
بلغ عدد الذكور في المجموعة الشاهدة 12 مريض بنسبة 48% والإناث 13 مريضة بنسبة 52% و بلغ عدد الذكور في مجموعة الاختبار 12 مريض بنسبة 48% والإناث 13 مريضة بنسبة 52%، كما هو موضح في الجدول (9) والمخطط (2).



مخطط 2. يمثل النسبة المئوية لتوزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونمط المرض

3.1.3. توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والعمر

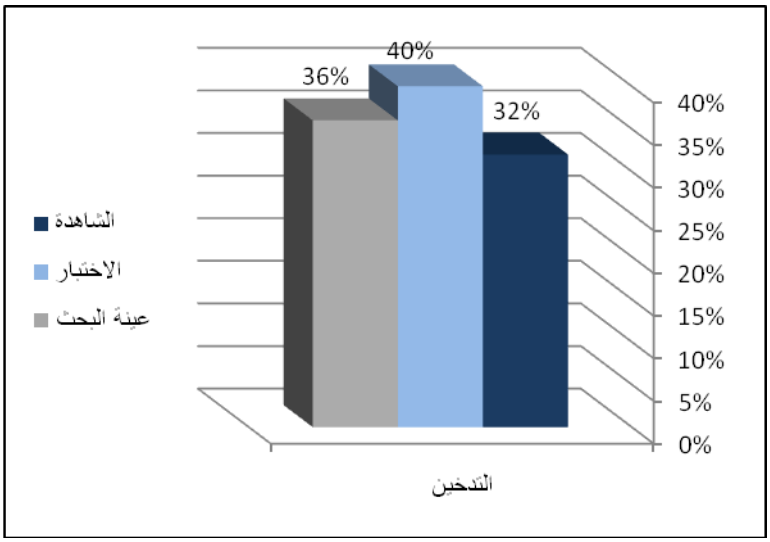
بلغ متوسط أعمار المجموعة الشاهدة (8.03 ± 41) ومتوسط أعمار مجموعة الاختبار (8.35 ± 41.68) وكان متوسط أعمار مجموعة البحث كاملة (8.11 ± 41.34) كما هو موضح في الجدول (9) والمخطط (3).



مخطط 3. توزع مرضى عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والعمر

4.1.3. توزع المدخنين في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

بلغ عدد المدخنين في مجموعة الاختبار 10 مرضى بنسبة (40%)، بينما بلغ عدد المدخنين في المجموعة الشاهدة 8 مرضى بنسبة (32%) كما هو موضح في الجدول (9) والمخطط (4).



مخطط 4. توزع المدخنين في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

المتغيرات			المجموعة الشاهدة n=25	مجموعة الاختبار n=25	مرضى عينة البحث N=50
نمط التظاهر المرضي:	UC	العدد (النسبة المئوية)	15 (60%)	13 (52%)	28 (56%)
	CD	العدد (النسبة المئوية)	10 (40%)	12 (48%)	22 (44%)
العمر (بالسنوات)		المتوسط± الانحراف المعياري	41 ± 8.03	41.68 ± 8.35	41.34 ± 8.11
		المدى	30-60	30-58	30-60
مدة التعرض للمرض		المتوسط± الانحراف المعياري	7.12± 4.30	7.32± 3	7.22± 3.98
الجنس:	الذكور	العدد (النسبة المئوية)	12 (48.0%)	12 (48.0%)	24 (48%)
	الإناث	العدد (النسبة المئوية)	13 (52%)	13 (52%)	26 (52%)
التدخين		العدد (النسبة المئوية)	8 (32%)	10 (40%)	18 (36%)

جدول 9. يبين البينات الوصفية لمرضى عينة البحث

2.3. الدراسة الإحصائية التحليلية

تمّ قياس وحساب متوسط كل من مشعر اللويحة السنية ومشعر التهاب اللثة ومشعر النزف على السبر ومشعر عمق السبر (بالملم) ومشعر فقد الارتباط (بالملم) في فترتين زمنيتين مختلفتين قبل المعالجة و بعد أربعة أشهر من المعالجة) لكل مريض في عينة البحث ثم تمّ حساب مقدار التغير في كل من المشعرات وفقاً للمعادلات التالية:

- مقدار التغير في متوسط مشعر اللويحة السنية = متوسط مشعر اللويحة السنية بعد أربعة أشهر من المعالجة– متوسط مشعر اللويحة السنية قبل المعالجة
- مقدار التغير في متوسط مشعر التهاب اللثة = متوسط مشعر التهاب اللثة بعد أربعة أشهر من المعالجة– متوسط مشعر التهاب اللثة قبل المعالجة
- مقدار التغير في متوسط مشعر النزف على السبر= متوسط مشعر النزف على السبر بعد أربعة أشهر من المعالجة – متوسط مشعر النزف على السبر قبل المعالجة

– أما بالنسبة لمشعر عمق السبر فقد تم حساب متوسط عمق السبر للجيوب المتوسطة (4–6 ملم) ومتوسط عمق السبر للجيوب العميقة (>6 ملم) لكل مريض ثم حُسب متوسط عمق السبر لكل مجموعة ثم حُسب مقدار التغير لمتوسط عمق الجيوب المتوسطة ومقدار التغير لمتوسط عمق الجيوب العميقة كالتالي:

- مقدار التغير في مشعر عمق الجيوب المتوسطة = قيمة مشعر عمق الجيوب المتوسطة بعد أربعة أشهر من المعالجة– متوسط مشعر عمق الجيوب المتوسطة قبل المعالجة
- مقدار التغير في مشعر عمق الجيوب العميقة = قيمة مشعر عمق الجيوب العميقة بعد أربعة أشهر من المعالجة– متوسط مشعر عمق الجيوب العميقة قبل المعالجة

– تمَّ التعبير عن مشعر فقد الارتباط لكل مريض بقيمتين: متوسط فقد الارتباط للجيوب المتوسطة ومتوسط فقد الارتباط للجيوب العميقة ثم حُسب:

مقدار التغير في قيم مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة = متوسط مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة بعد أربعة أشهر من المعالجة– متوسط مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة قبل المعالجة

- مقدار التغير في قيم مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة= متوسط مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة بعد أربعة أشهر من المعالجة– متوسط مشعر فقد الارتباط

للجيوب العميقة قبل المعالجة

تمّ دراسة تأثير المجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة على قيم كل من المتغيرات المدروسة وكانت نتائج التحليل كما يلي:

1.2.3. دراسة مشعر اللويحة السنية

دراسة تأثير المجموعة المدروسة على قيم مشعر اللويحة السنية وفقاً للفترة الزمنية المدروسة:

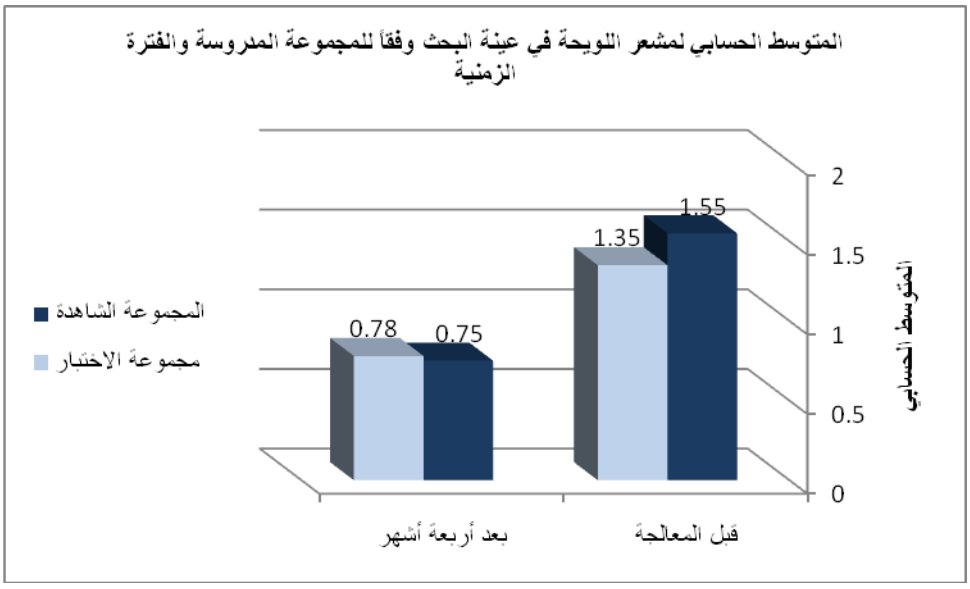
تمّ إجراء اختبار T-Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر اللويحة السنية بين مجموعة الاختبار(الأدوية المعدلة للمناعة+ Remicade) والمجموعة الشاهدة (الأدوية المعدلة للمناعة) في عينة البحث، وذلك وفقاً للفترة الزمنية المدروسة كما يلي:

إحصاءات وصفية:

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
مشعر اللويحة السنية	قبل المعالجة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	1.55	0.53	0.11
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة +Remicade	25	1.35	0.55	0.11
	بعد أربعة أشهر	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	0.75	0.28	0.06
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة +Remicade	25	0.78	0.31	0.06

جدول 10. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمشعر اللويحة السنية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة

يُلاحظ من الجدول (10) أن المتوسط الحسابي لمشعر اللويحة في المجموعة الشاهدة (مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة) بلغ 1.55 قبل المعالجة وتراجع بعد أربعة أشهر من العلاج حيث أصبح 0.75 أما في مجموعة الاختبار بلغ 1.35 ثم تراجع إلى0.78 بعد أربعة أشهر من المعالجة، كما هو موضح في المخطط (5).



مخطط 5. يمثل المتوسط الحسابي لمشعر اللويحة السنية المدروسة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة

نتائج اختبار T-Student للعينات المستقلة:

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق في المتوسط الحسابي	الخطأ المعياري للفرق	قيمة P	دلالة الفروق
مشعر اللويحة السنية	قبل المعالجة	-1.317	48	-0.20	0.15	0.900	لا توجد فروق دالة
	بعد أربعة أشهر	.366	48	0.03	0.08	0.428	لا توجد فروق دالة

جدول 11. يبين نتائج اختبار T-Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر اللويحة السنية بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة وفقاً للفترة الزمنية المدروسة

يُلاحظ من الجدول (11) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت الفترة الزمنية المدروسة (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر)، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مشعر اللويحة السنية قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث.

دراسة تأثير المعالجة على قيم مشعر اللويحة السنية وفقاً للمجموعة المدروسة:

تمّ إجراء اختبار T-Student للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر

اللويحة السنية المدروسة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

نتائج اختبار T-Student للعينات المترابطة:

المتغير المدروس	المقارنة بين الفترتين	المجموعة المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر اللويحة السنية	قبل المعالجة – بعد المعالجة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	10.64	24	−0.80	0.37	0.07	<0.001	**توجد فروق دالة**
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	7.50	24	−0.57	0.38	0.08	<0.001	**توجد فروق دالة**

جدول 12. يبين نتائج اختبار T-Student للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر اللويحة السنية المدروسة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

يُلاحظ من الجدول (12) أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 مهما كانت المجموعة المدروسة (مجموعة الاختبار، المجموعة الشاهدة) أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مشعر اللويحة السنية بين الفترتين الزمنيتين المدروستين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر)، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن قيم اللويحة السنية بعد أربعة أشهر من المعالجة كانت أصغر مما كانت عليه قبل المعالجة في عينة البحث، وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة.

دراسة تأثير المجموعة المدروسة على مقدار التغير في قيم مشعر اللويحة السنية:

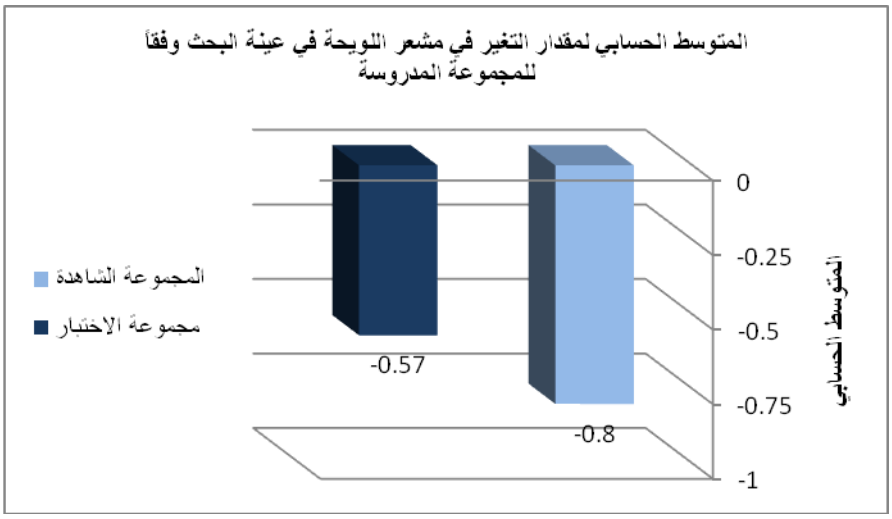
تم إجراء اختبار T-Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر اللويحة السنية بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث كما يلي:

إحصاءات وصفية:

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
مقدار التغير في مشعر اللويحة السنية	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	−0.80	0.37	0.07
	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	−0.57	0.38	0.08

جدول 13. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمقدار التغير في قيم مشعر اللويحة السنية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

يُلاحظ من الجدول (13) مقدار التغير في مشعر اللويحة والذي بلغ في المجموعة الشاهدة 0.80- وهو أكبر بالقيمة المطلقة من مقدار التغير 0.57- في مجموعة الاختبار، كما هو موضح في المخطط (6)



مخطط 6. يمثل المتوسط الحسابي لمقدار التغير في قيم مشعر اللويحة السنية في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

نتائج اختبار T-Student للعينات المستقلة:

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق في المتوسط الحسابي	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مقدار التغير في مشعر اللويحة السنية	-2.164	48	-0.23	0.08	0.89	لا توجد فروق دالة

جدول 14. يبين نتائج اختبار T-Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر اللويحة السنية بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة

يُلاحظ من الجدول (14) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر اللويحة السنية بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة ولا تأثير للمجموعة المدروسة على مقدار التغير في قيم مشعر اللويحة السنية في عينة البحث.

2.2.3. دراسة مشعر التهاب اللثة

دراسة تأثير المجموعة المدروسة على قيم مشعر التهاب اللثة وفقاً للفترة الزمنية المدروسة:

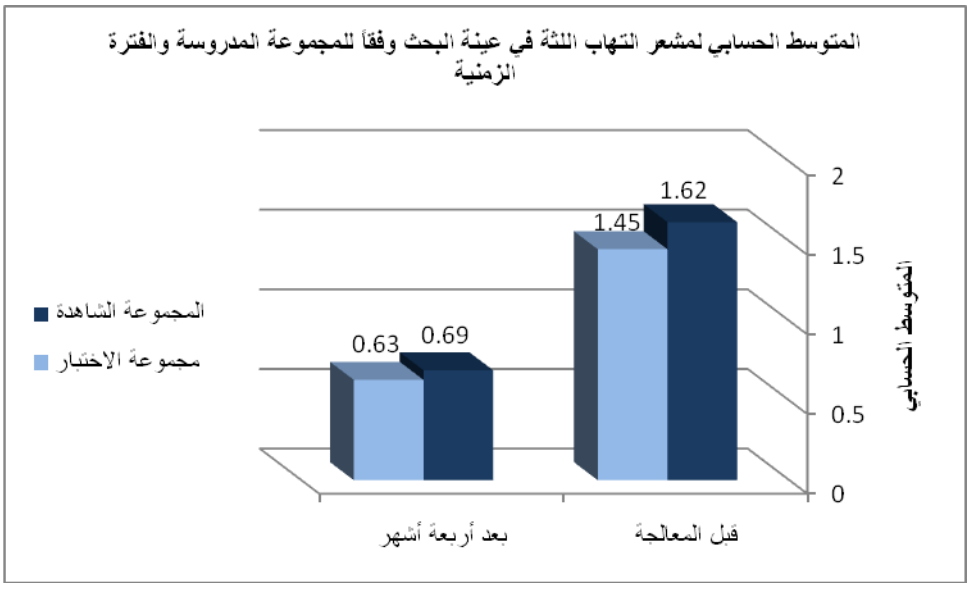
تمّ إجراء اختبار T–Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر التهاب اللثة بين مجموعة الاختبار (مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade) والمجموعة الشاهدة (مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة) في عينة البحث، وذلك وفقاً للفترة الزمنية المدروسة كما يلي:

إحصاءات وصفية:

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
مشعر التهاب اللثة	قبل المعالجة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	1.62	0.46	0.09
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	1.45	0.57	0.11
	بعدأربعة أشهر	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	0.69	0.42	0.08
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	0.63	0.34	0.07

جدول 15. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمشعر التهاب اللثة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة

يُلاحظ من الجدول (15) أن المتوسط الحسابي لمشعر التهاب اللثة في مجموعة الاختبار بلغ 1.45 وفي الشاهدة 1.62 قبل المعالجة وتراجع بعد أربعة أشهر من العلاج حيث أصبح 0.63 في مجموعة الاختبار و0.69 في المجموعة الشاهدة، المخطط (7).



مخطط 7. يمثل المتوسط الحسابي لمشعر التهاب اللثة المدروسة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة

نتائج اختبار T-Student للعينات المستقلة:

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق في المتوسط الحسابي	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر التهاب اللثة	قبل المعالجة	-1.18	24	-0.17	0.15	0.15	لا توجد فروق دالة
	بعد أربعة أشهر	-.54	24	-0.06	0.11	0.41	لا توجد فروق دالة

جدول 16. يبين نتائج اختبار T-Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر التهاب اللثة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة وفقاً للفترة الزمنية المدروسة

يُلاحظ من الجدول (17) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت الفترة الزمنية المدروسة (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر)، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مشعر التهاب اللثة قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث.

دراسة تأثير المعالجة على قيم مشعر التهاب اللثة وفقاً للمجموعة المدروسة:

تمّ إجراء اختبار T-Student للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر

التهاب اللثة المدروسة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي

نتائج اختبار T-Student للعينات المترابطة:

المتغير المدروس	المقارنة بين الفترتين	المجموعة المدروسة	الفرق بين المتوسطين	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر التهاب اللثة	قبل المعالجة – 4 أشهر من المعالجة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	-0.93	9.81	24	.000	**توجد فروق دالة**
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	-0.82	8.78	24	.000	**توجد فروق دالة**

جدول 17. يبين نتائج اختبار T-Student للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر التهاب اللثة المدروسة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) وفقاً للمجموعة المدروسة

يُلاحظ من الجدول (18) أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت المجموعة المدروسة (مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة) أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مشعر التهاب اللثة بين الفترتين الزمنيتين المدروستين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر)، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن متوسط مشعر التهاب اللثة بعد أربعة أشهر من المعالجة كان أصغر مما كان عليه قبل المعالجة في عينة البحث، وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة.

دراسة تأثير المجموعة المدروسة على مقدار التغير في قيم مشعر التهاب اللثة:

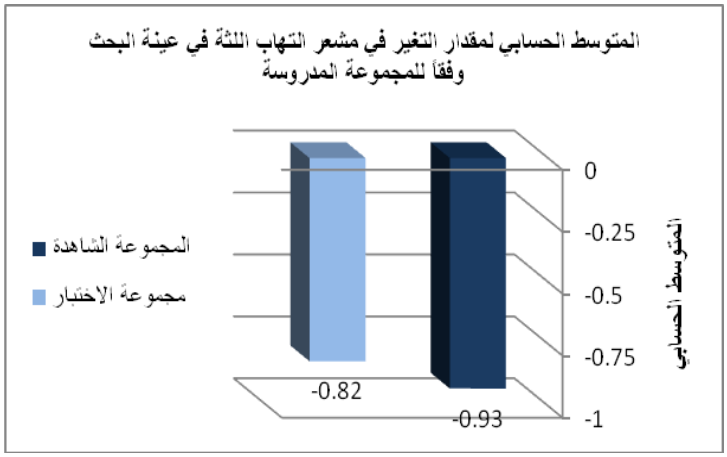
تمّ إجراء اختبار T-Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر التهاب اللثة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث كما يلي:

إحصاءات وصفية:

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
مقدار التغير في مشعر التهاب اللثة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	-0.93	0.47	0.09
	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	-0.82	0.47	0.09

جدول 18. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمقدار التغير في قيم مشعر التهاب اللثة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

يُلاحظ من الجدول (19) مقدار التغير في مشعر التهاب اللثة في مجموعة االاختبار والذي بلغ 0.82- وهو أصغر بالقيمة المطلقة مما هو عليه في المجموعة الشاهدة 0.93-. المخطط (8).



مخطط 8. يمثل المتوسط الحسابي لمقدار التغير في قيم مشعر التهاب اللثة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

نتائج اختبار T-Student للعينات المستقلة:

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق في المتوسط الحسابي	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مقدار التغير في مشعر التهاب اللثة	-.870	48	-0.12	0.133	.980	لا توجد فروق دالة

جدول 19. يبين نتائج اختبار T-Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر التهاب اللثة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة

يُلاحظ من الجدول (19) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر التهاب اللثة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة، ولا تأثير للمجموعة المدروسة على مقدار التغير في قيم مشعر التهاب اللثة في عينة البحث.

3.2.3. دراسة مشعر النزف على السبر

دراسة تأثير المجموعة المدروسة على قيم مشعر النزف وفقاً للفترة الزمنية المدروسة:

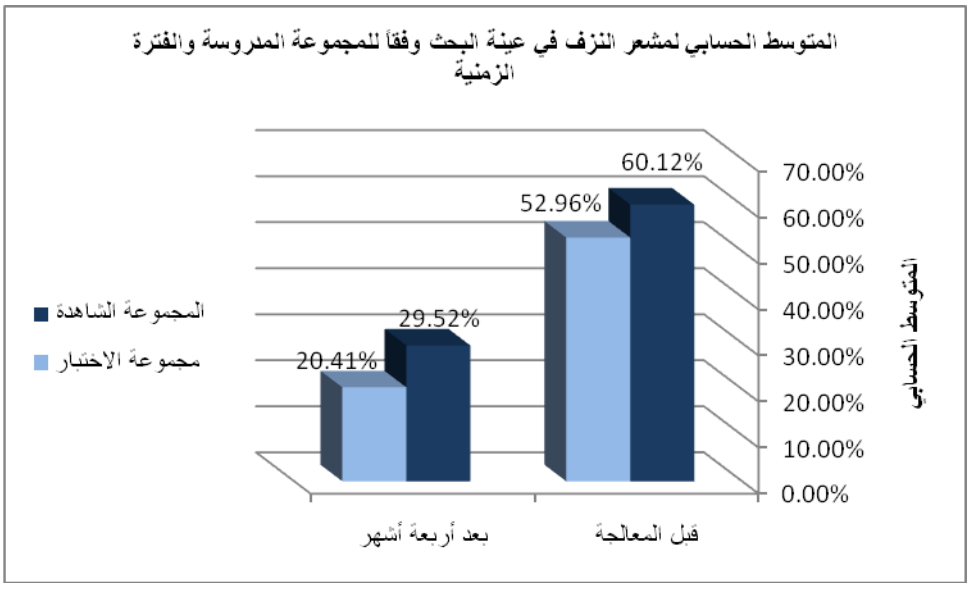
تمّ إجراء اختبار T–Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر النزف بين مجموعة الاختبار (مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade) والمجموعة الشاهدة (مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة) في عينة البحث، وذلك وفقاً للفترة الزمنية المدروسة كما يلي:

إحصاءات وصفية:

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
مشعر النزف	قبل المعالجة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	60.12	23.35	4.67
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	52.96	23.95	4.79
	بعد أربعة أشهر	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	29.52	14.64	2.93
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	20.41	11.20	2.24

جدول 20. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمشعر النزف في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة

يُلاحظ من الجدول (20) أن المتوسط الحسابي لمشعر النزف على السبر بلغ في مجموعة الاختبار 52.96% وفي المجموعة الشاهدة 60.12% قبل المعالجة وتراجع بعد أربعة أشهر من العلاج حيث أصبح 20.41% في مجموعة الاختبار و29.52% في المجموعة الشاهدة، المخطط (9).



مخطط 9. يمثل المتوسط الحسابي لمشعر النزف في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة

نتائج اختبار T-Student للعينات المستقلة:

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق في المتوسط الحسابي	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر النزف	قبل المعالجة	-1.070	48	-7.16	6.69	.712	لا توجد فروق دالة
	بعد أربعة أشهر	-2.471	48	-9.11	3.69	.295	لا توجد فروق دالة

جدول 21. يبين نتائج اختبار T-Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر النزف بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة وفقاً للفترة الزمنية المدروسة

يُلاحظ من الجدول (22) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 قبل المعالجة وبعد المعالجة ، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مشعر النزف ولا تأثير للمجموعة المدروسة على مقدار التغير في قيم مشعر النزف في عينة البحث.

دراسة تأثير المعالجة على قيم مشعر النزف وفقاً للمجموعة المدروسة:

تمّ إجراء اختبار T-Student للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر النزف المدروسة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

نتائج اختبار T-Student للعينات المترابطة:

المتغير المدروس	المقارنة بين الفترتين	المجموعة المدروسة	الفرق بين المتوسطين	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر النزف	قبل المعالجة – بعد أربعة أشهر	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	-30.60	7.697	24	.000	**توجد فروق دالة**
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	-32.55	7.867	24	.000	**توجد فروق دالة**

جدول 22. يبين نتائج اختبار T-Student للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر النزف المدروسة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) وفقاً للمجموعة المدروسة

يُلاحظ من الجدول (23) أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت المجموعة المدروسة (مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة)، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مشعر النزف بين الفترتين الزمنيتين المدروستين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر)، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن قيم النزف بعد أربعة أشهر من المعالجة كانت أصغر مما هي عليه قبل المعالجة في عينة البحث، وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة.

دراسة تأثير المجموعة المدروسة على مقدار التغير في قيم مشعر النزف:

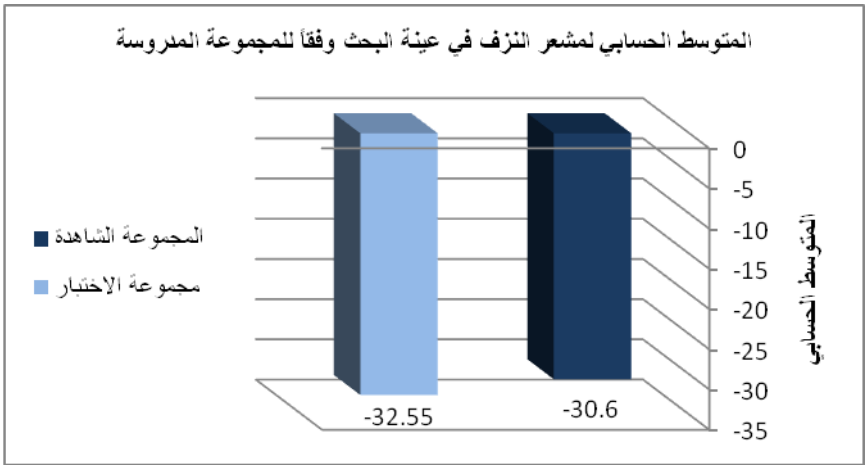
تمّ إجراء اختبار T-Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر النزف بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث كما يلي:

إحصاءات وصفية:

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
مقدار التغير في مشعر النزف	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	-30.60	19.88	3.98
	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	-32.55	20.69	4.14

جدول 23. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمقدار التغير في قيم مشعر النزف في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

يُلاحظ من الجدول (24) مقدار التغير في مشعر النزف في مجموعة الاختبار والذي بلغ -32.55 وهو أكبر بالقيمة المطلقة مما هو عليه في المجموعة الشاهدة 30.60- كما هو موضح في المخطط (10).



مخطط 10. يمثل المتوسط الحسابي لمقدار التغير في قيم مشعر النزف في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

نتائج اختبار T-Student للعينات المستقلة:

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق في المتوسط الحسابي	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مقدار التغير في مشعر النزف	0.61	47	3.41	35.6	0.917	لا توجد فروق دالة

جدول 24. يبين نتائج اختبار T-Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر النزف بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث

يُلاحظ من الجدول (24) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر النزف بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة.

4.2.3. دراسة مشعر عمق السبر

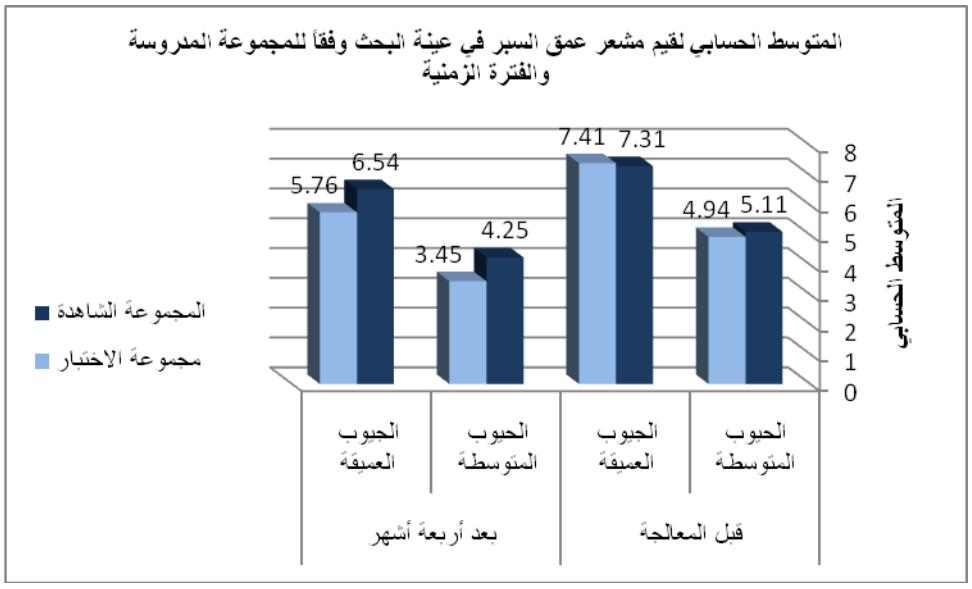
دراسة تأثير المجموعة المدروسة على قيم مشعر عمق السبر وفقاً للفترة الزمنية المدروسة:

إحصاءات وصفية:

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة	قبل المعالجة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	5.15	0.44	0.09
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	4.94	0.43	0.09
	بعد أربعة أشهر	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	4.25	0.51	0.10
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	3.45	0.49	0.1
مشعر عمق السبر للجيوب العميقة	قبل المعالجة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	7.31	0.31	0.08
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	7.41	0.45	0.11
	بعد أربعة أشهر	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	6.54	0.41	0.10
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	5.76	0.75	0.18

جدول 25. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمشعر عمق السبر وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة

يُلاحظ من الجدول (25) أن المتوسط الحسابي لمشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة في مجموعة الاختبار بلغ 4.94 ملم و 5.51 ملم في المجموعة الشاهدة وذلك قبل المعالجة وتراجع المتوسط الحسابي لمشعر عمق السبر بعد المعالجة بأربعة أشهر في مجموعة الاختبار حيث بلغ 3.45 ملم و4.25 ملم في المجموعة الشاهدة. كما بلغ المتوسط الحسابي لمشعر عمق السبر للجيوب العميقة في مجموعة الاختبار 7.41 ملم و 7.31 ملم في المجموعة الشاهدة وذلك قبل المعالجة وتراجع المتوسط الحسابي لمشعر عمق السبر بعد المعالجة بأربعة أشهر في مجموعة الاختبار حيث بلغ 5.76 ملم و 6.54 ملم في المجموعة الشاهدة. المخطط (11).



مخطط 11. يمثل المتوسط الحسابي لمشعر عمق السبر في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة

– تم إجراء اختبار T–Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث، وذلك وفقاً للفترة الزمنية المدروسة كما يلي:

نتائج اختبار T–Student للعينات المستقلة:

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق في المتوسط الحسابي	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة	قبل المعالجة	-1.764	48	-0.22	0.12	0.421	لا توجد فروق دالة
	بعد أربعة أشهر	-5.595	48	-0.80	0.14	0.997	لا توجد فروق دالة

جدول 26. يبين نتائج اختبار T–Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة وفقاً للفترة الزمنية المدروسة

يُلاحظ في الجدول (26) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مشعر عمق السبر بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث قبل المعالجة وكذلك لا يوجد فروق

جوهرية بين المجموعتين بعد أربعة أشهر من المعالجة.

– تمّ إجراء اختبار Mann– Whitney U للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر عمق السبر للجيوب العميقة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث، وفقاً للفترة الزمنية المدروسة كما يلي:

نتائج اختبار Mann– Whitney U للعينات المستقلة

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	قيمة Z	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر عمق السبر للجيوب العميقة	قبل المعالجة	−.625	.532	لا توجد فروق دالة
	بعد أربعة أشهر	−3.18	.001	توجد فروق دالة

جدول 27. يبين نتائج اختبار Mann– Whitney U للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر عمق السبر للجيوب العميقة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة وفقاً للفترة الزمنية المدروسة

يلاحظ من الجدول (27) أن قيمة مستوى الدلالة قبل المعالجة أكبر من 0.05 أي أنه عند مستوى الثقة 95% لايوجد فروق دالة في مشعر عمق السبر للجيوب العميقة بين المجموعتين المدروستين.

أما بعد أربعة أشهر فقيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05 أي أنه عند مستوى الثقة 95% يوجد فروق دالة إحصائياً بين المجموعتين.

دراسة تأثير المعالجة على قيم مشعر عمق السبر وفقاً للمجموعة المدروسة:

– تم إجراء اختبار T–Student للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) في عينة البحث، وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

نتائج اختبار T–Student للعينات المترابطة:

المتغير المدروس	المقارنة بين الفترتين	المجموعة المدروسة	الفرق بين المتوسطين	قيمةt المحسوبة	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة	قبل المعالجة – بعد أربعة أشهر	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	−0.90	9.18	24	0.00	**توجد فروق دالة**
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	−1.48	19.26	24	0.00	**توجد فروق دالة**

جدول 28. يبين نتائج اختبار T–Student للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) وفقاً للمجموعة المدروسة

يُلاحظ من الجدول (28) أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت المجموعة المدروسة (مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة) ، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة بين الفترتين الزمنيتين المدروستين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر)، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن قيم عمق السبر بعد أربعة أشهر من المعالجة كانت أصغر مما كانت عليه قبل المعالجة في عينة البحث، وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة.

– تم إجراء اختبار Wilcoxon Signed Ranks للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر عمق السبر للجيوب العميقة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

– نتائج اختبار Wilcoxon Signed Ranks للعينات المترابطة

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	قيمة Z	قيمة P	دلالة الفروق
مشعر عمق السبر للجيوب العميقة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	−2.023	.043	توجد فروق دالة
	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	−2.371	.018	توجد فروق دالة

جدول 29. يبين نتائج اختبار Wilcoxon Signed Ranks لدراسة دلالة تكرارات الفروق في مشعر عمق السبر للجيوب العميقة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) وفقاً للمجموعة المدروسة

يلاحظ من الجدول (29) أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05 مهما كانت المجموعة المدروسة (مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة) ، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مشعر عمق السبر للجيوب العميقة بين الفترتين الزمنيتين المدروستين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر).

دراسة تأثير المجموعة المدروسة على مقدار التغير في قيم مشعر عمق السبر:

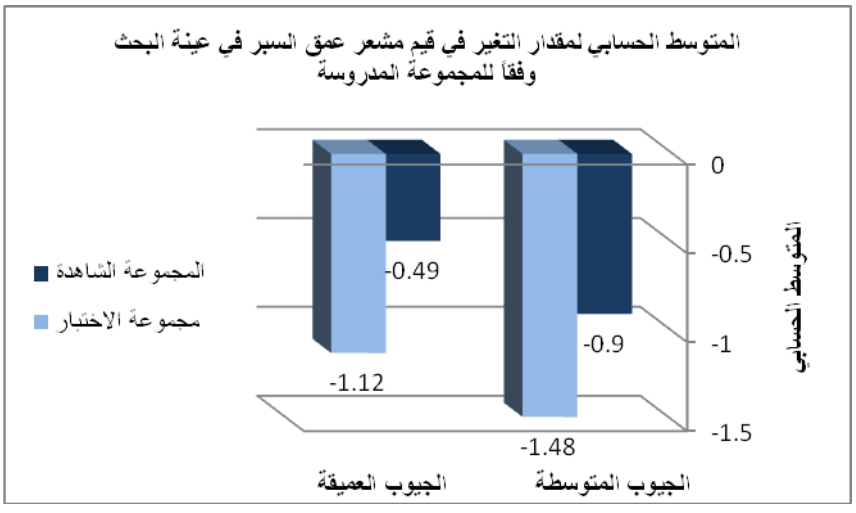
إحصاءات وصفية:

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
مقدار التغير في مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	−0.90	0.49	0.098
	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	−1.48	0.38	0.077
مقدار التغير في مشعر عمق السبر للجيوب للجيوب العميقة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	−0.49	0.48	0.096
	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	−1.12	0.94	0.189

جدول 30. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمقدار التغير في قيم مشعر عمق السبر في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

يُلاحظ من الجدول (30) مقدار التغير في مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة والذي بلغ في مجموعة الاختبار 1.48− وهو أكبر بالقيمة المطلقة مما هو عليه في المجموعة الشاهدة حيث بلغ 0.9− ملم. المخطط (12).

يُلاحظ من الجدول (30) مقدار التغير في مشعر عمق السبر للجيوب العميقة والذي بلغ في مجموعة الاختبار 1.12− ملم وهو أكبر بالقيمة المطلقة مما هو عليه في المجموعة الشاهدة حيث بلغ 0.49− ملم. المخطط (12).



مخطط 12. يمثل المتوسط الحسابي لمقدار التغير في قيم مشعر عمق السبر (بالملم) في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

- تم إجراء اختبار T-Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر عمق السبر بين مجموعة الاختبار (مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade) والمجموعة الشاهدة (مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة) في عينة البحث كما يلي:

نتائج اختبار T-Student للعينات المستقلة:

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق في المتوسط الحسابي	الخطأ المعياري للفرق	قيمة P	دلالة الفروق
مقدار التغير في مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة	4.641	48	0.58	0.12	0.193	لا توجد فروق دالة

جدول 31. يبين نتائج اختبار T-Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر عمق السبر للجيوب المتوسطة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة

يُلاحظ من الجدول (31) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر عمق السبرللجيوب المتوسطة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة.

- تم إجراء اختبار Mann- Whitney U للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر عمق السبر للجيوب العميقة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث كما يلي:

- نتائج اختبار Mann- Whitney U للعينات المستقلة

المتغير المدروس	قيمة Z	قيمة P	دلالة الفروق
مقدار التغير في مشعر عمق السبر للجيوب العميقة	-3.878	.000	توجد فروق دالة

جدول 32. يبين نتائج اختبار Mann- Whitney U للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في مقدار التغير في قيم مشعر عمق السبر للجيوب العميقة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث

يلاحظ من الجدول (32) 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 قيم مشعر عمق السبر للجيوب العميقة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة.

5.2.3. دراسة مشعر فقد الارتباط

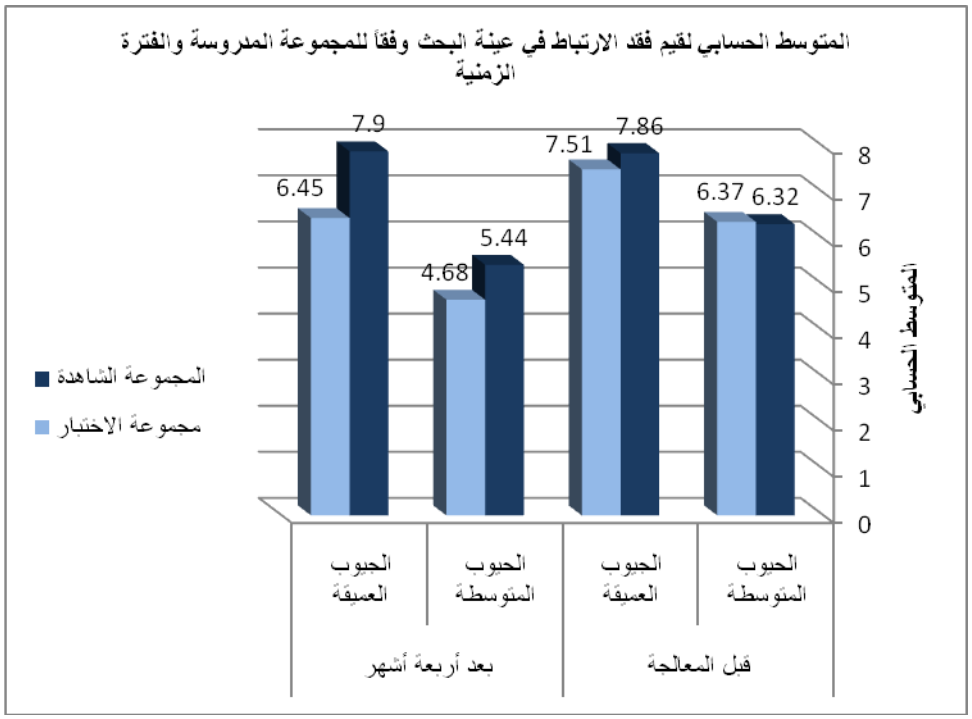
دراسة تأثير المجموعة المدروسة على قيم مشعر فقد الارتباط وفقاً للفترة الزمنية المدروسة:

إحصاءات وصفية:

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة	قبل المعالجة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	6.32	0.96	0.19
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	6.37	1.03	0.21
	بعد أربعة أشهر	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	5.44	0.96	0.19
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	4.68	1.13	0.23
مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة	قبل المعالجة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	7.86	0.85	0.21
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	7.51	0.96	0.24
	بعد أربعة أشهر	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	7.90	0.88	0.21
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	6.45	1.06	0.26

جدول 33. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمشعر فقد الارتباط وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة

يُلاحظ من الجدول (33) أن المتوسط الحسابي لمشعر فقد الارتباط في مجموعة الاختبار بلغ 6.37 ملم قبل المعالجة وفي المجموعة الشاهدة 6.32 ملم وتراجع المتوسط الحسابي لمشعر فقد الارتباط بعد المعالجة بأربعة أشهر في مجموعة الاختبار حيث بلغ 4.68 ملم وفي المجموعة الشاهدة 5.44 ملم. بينما بلغ المتوسط الحسابي لمشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة 7.51 ملم قبل المعالجة وتراجع إلى 6.45 ملم بعد 4 أشهر، بينما كان 7.86 ملم وتراجع إلى 7.90 ملم بعد أربعة أشهر من المعالجة، المخطط (13).



مخطط 13. يمثل المتوسط الحسابي لمشعر فقد الارتباط وفقاً للمجموعة المدروسة والفترة الزمنية المدروسة

– تم إجراء اختبار T–Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة وفقاً للفترة الزمنية المدروسة كما يلي:

نتائج اختبار T–Student للعينات المستقلة

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق في المتوسط الحسابي	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة	قبل المعالجة	0.173	48	0.05	0.28	0.653	لا توجد فروق دالة
	بعد أربعة أشهر	−2.547	48	−0.75	0.30	0.919	لا توجد فروق دالة

جدول 34. يبين نتائج اختبار T–Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث وفقاً للفترة الزمنية المدروسة

يُلاحظ من الجدول (34) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 مهما كانت الفترة الزمنية المدروسة (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر)، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مشعر فقد الارتباط قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث للجيوب المتوسطة.

– تمّ إجراء اختبار T–Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة وفقاً للفترة الزمنية المدروسة كما يلي:

نتائج اختبار Mann– Whitney U للعينات المستقلة

المتغير المدروس	الفترة الزمنية المدروسة	قيمة Z	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة	قبل المعالجة	–.091	.927	لا توجد فروق دالة
	بعد أربعة أشهر	–2.58	.010	توجد فروق دالة

جدول 35. يبين نتائج اختبار Mann–Whitney U للعينات المستقلة لاختبار تكرارات الفروق في مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث وفقاً للفترة الزمنية المدروسة

يلاحظ من الجدول (35) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة بين المجموعتين في مقدار التغير في قيم فقد الارتباط للجيوب العميقة قبل المعالجة. بينما نلاحظ 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 قيم فقد الارتباط للجيوب العميقة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة بعد أربعة أشهر.

دراسة تأثير المعالجة على قيم مشعر فقد الارتباط وفقاً للمجموعة المدروسة:

تمّ إجراء اختبار T–Student للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة المدروسة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

نتائج اختبار T-Student للعينات المترابطة:

المتغير المدروس	المقارنة بين الفترتين	المجموعة المدروسة	الفرق بين المتوسطين	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة	بعد أربعة أشهر – قبل المعالجة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	-0.50	8.07	24	0.000	**توجد فروق دالة**
		مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	-1.08	12.77	24	0.000	**توجد فروق دالة**

جدول 36. يبين نتائج اختبار T-Student للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة المدروسة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) وفقاً للمجموعة المدروسة

يُلاحظ من الجدول (36) أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 مهما كانت المجموعة المدروسة (مجموعة المعالجة والمجموعة الشاهدة) ، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ذات دلالة إحصائية في متوسط مشعر فقد الارتباط بين الفترتين الزمنيتين المدروستين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر)، وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن قيم فقد الارتباط بعد أربعة أشهر من المعالجة كانت أصغر مما كانت عليه قبل المعالجة في عينة البحث، وذلك مهما كانت المجموعة المدروسة.

– تم إجراء اختبار Wilcoxon Signed Ranks للعينات المترابطة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

نتائج اختبار Wilcoxon Signed Ranks للعينات المترابطة

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	قيمة Z	قيمة P	دلالة الفروق
مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	-1.857	.063	لا توجد فروق دالة
	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	-2.371	.018	توجد فروق دالة

جدول 37. يبين نتائج اختبار Wilcoxon Signed Ranks لدراسة دلالة الفروق في مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة بين الفترتين الزمنيتين (قبل المعالجة وبعد أربعة أشهر) وفقاً للمجموعة المدروسة

يلاحظ من الجدول (37) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من 0.05 أي أنه عند مستوى الثقة 95% لاتوجد فروق دالة بين الفترتين الزمنيتين قبل المعالجة وبعد المعالجة في المجموعة الشاهدة. بينما توجد فروق دالة في مجموعة الاختبار بين الفترتين الزمنيتين لأن قيمة مستوى الدلالة أصغر من 0.05 عند مستوى الثقة 95%.

دراسة تأثير المجموعة المدروسة على مقدار التغير في قيم مشعر فقد الارتباط:

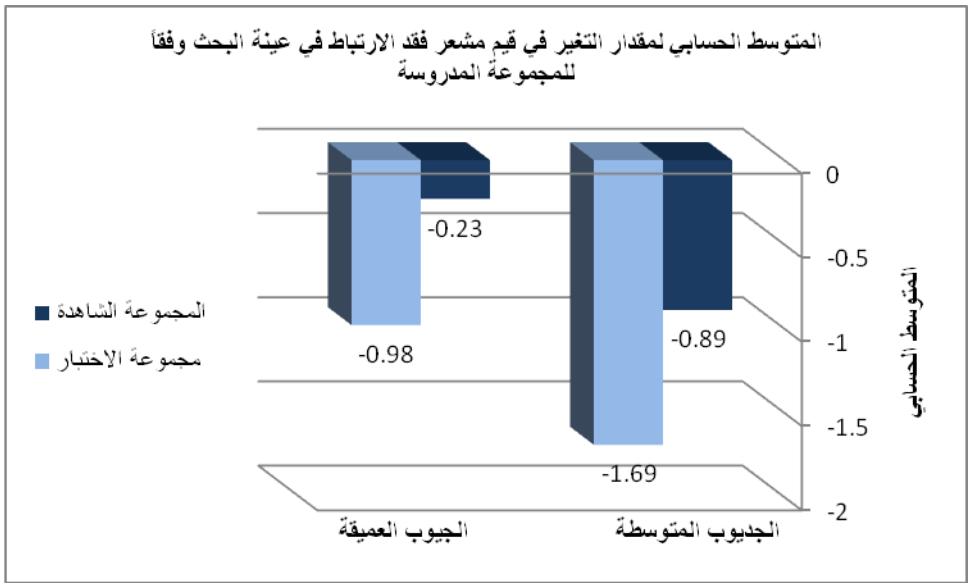
إحصاءات وصفية:

المتغير المدروس	المجموعة المدروسة	عدد المرضى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري
مقدار التغير في مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	−0.89	0.52	0.104
	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	−1.69	0.73	0.146
مقدار التغير في مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة	25	−0.23	0.34	0.07
	مجموعة الأدوية المعدلة للمناعة + Remicade	25	−0.98	0.90	0.18

جدول 38. يبين المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري لمقدار التغير في قيم مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

يُلاحظ من الجدول (38) مقدار التغير في مشعر فقد الارتباط والذي بلغ في مجموعة الاختبار1.69− ملم وهو أخفض مما هو عليه في المجموعة الشاهدة حيث بلغ 0.89− ملم، المخطط (14).

يُلاحظ من الجدول (38) مقدار التغير في مشعر فقد الارتباط والذي بلغ في مجموعة الاختبار 0.98− ملم وهو أخفض مما هو عليه في المجموعة الشاهدة حيث بلغ 0.23− ملم، المخطط (14).



مخطط 14. يمثل المتوسط الحسابي لمقدار التغير في قيم مشعر فقد الارتباط في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة

– تم إجراء اختبار T–Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر فقد الارتباط بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث كما يلي:

نتائج اختبار T–Student للعينات المستقلة:

المتغير المدروس	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق في المتوسط الحسابي	الخطأ المعياري للفرق	قيمة P	دلالة الفروق
مقدار التغير في مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة	4.46	48	−0.80	0.18	0.299	لا توجد فروق دالة

جدول 39. يبين نتائج اختبار T–Student للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث

يُلاحظ من الجدول (39) أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر فقد الارتباط للجيوب المتوسطة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة، ولا تأثير للمجموعة المدروسة على مقدار التغير في قيم مشعر فقد الارتباط في عينة البحث.

– تم إجراء ا اختبار Mann–Whitney U للعينات المستقلة لدراسة تكرارت الفروق في مقدار التغير في قيم مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث كما يلي:

نتائج اختبار Mann– Whitney U للعينات المستقلة:

المتغير المدروس	قيمة Z	قيمة P	دلالة الفروق
مقدار التغير في مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة	-4.023	.000	توجد فروق دالة

جدول 40. يبين نتائج اختبار Mann– Whitney U للعينات المستقلة لدراسة دلالة التغير في تكرارات متوسط مشعر فقد الارتباط للجيوب العميقة بين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة في عينة البحث وفقاً للفترة الزمنية المدروسة

يلاحظ من الجدول (40) أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة في مقدار التغير بين المجموعتين مجموعة الاختبار والمجموعة الشاهدة وفقاً للفترة الزمنية المدروسة.

الباب الرابع: المناقشة

Discussion

1.4. مناقشة عينة وطرائق الدراسة

تعتمد إمراضية كل من الداء المعوي الالتهابي والمرض حول السني على التفاعل المعقد بين عوامل وراثية ومناعية وبيئية وهناك عوامل مشتركة ومتباينة وبالأخص فيما يتعلق بدور الجراثيم واستجابة المضيف النوعية. بناءً على وجود آليات إمراضية مشتركة بين IBD والتهاب النسج حول السنية قد يكون للأدوية المستخدمة في IBD تأثير مفيد على الحالة حول السنية (Indriolo et al., 2011). لذلك هدف البحث إلى تقييم نتائج المعالجة حول السنية الميكانيكية (التقليح وتسوية الجذور) عند مرضى IBD المعالجين جهازياً بدواء Remicade (أضداد العامل المنخر الورمي) مقارنة مع مجموعة شاهدة من المرضى تتلقى الأدوية المعدلة للمناعة فقط.

سبق اختيار عينة الدراسة إجراء دراسة تمهيدية (دراسة حالة–شاهدة) لتحري العلاقة بين المرض حول السني والداء المعوي الالتهابي فتبيّن وجود ارتباط جوهري بين المرضين حيث كانت نسبة المصابين بالمرض حول السني من مرضى CD و UC أعلى بشكل جوهري من المجموعة الشاهدة وكذلك كان أكثر شدة (الريحاوي وزملاؤها،2013) (الملحق). وهذا يتّفق مع عدة دراسات (Flemmig et al., 1991, Brito et al., 2008, Habashneh et al., 2012) ، بينما لم تجد دراسة (Gro¨ssner–Schreiber et al., 2006) ارتباطاً بين المرضين وأشارت إلى حدوث فقد ارتباط أشد عند مرضى IBD، ويعود الاختلاف بين الدراسات إلى اختلاف في التصميم واختلاف في تصنيف التهاب النسج حول السنية المعتمد.

تمَ تشخيص المرض حول السني سريرياً وفق تصنيف AAP 1999، ثُم وُزّع المرضى بعد الرجوع إلى سجلاتهم الطبية وفق نمط المعالجة الدوائية المطبقة في مرحلة الصيانة لمعالجة مرضى UC و CD. لم يكن بين المجموعتين فروق جوهرية في العمر والجنس والتدخين ومدة التعرض للمرض لضبط المتغيرات ما أمكن، كان هجوع المرض شرطاً لاختيار المريض للدراسة لأنه في حالة الهجمة الحادة قد يتم تعديل الجرعات الدوائية أو إدخال أدوية أخرى مثل الكورتيكوستيروئيدات مما يزيد من متغيرات الدراسة كما أن المريض في مرحلة الطور الفعال قد يعاني من عوز غذائي تنعكس آثاره على الحفرة الفموية أو تعيق حالته الصحية التزامه بجلسات العلاج والمتابعة. أُجريت المعالجة الميكانيكية بطريقة تطهير الفم الكامل بجلسة أو جلستين خلال 24 ساعة بعد الطلب من المريض المضمضة بمحلول كلورهيكسيدين غلوكونات 0.12% وعند إعادة التقييم في كلا المجموعتين للحد من إعادة

الاستعمار الجرثومي للمناطق المعالجة (Eberhard et al., 2008b). تمَ إجراء المعالجة حول السنية لدى مرضى مجموعة الاختبار خلال الأسبوع السابق لإعطاء الجرعة لتوحيد توقيت التداخل بين مرضى مجموعة الاختبار ولتجنب حدوث آثار جانبية كخطر الإصابة بالإنتانات علماً أنَ نصف العمر الحيوي للريميكاد 9.5 يوماً (O'Neill and Scully, 2012a).

2.4. مناقشة نتائج المشعرات السريرية

تعد أضداد TNFα إحدى المعالجات البيولوجية التي تمَت الموافقة على استخدامها عام 1998 وظهرت فوائدها السريرية في العديد من التجارب السريرية المضبوطة التي ضمت أكثر من 8000 مريض IBD إلا أنه على الرغم من انتشارها العلاجي لا يعرف الكثير عن طرق عملها عند الأحياء (Wong et al., 2008).

نظراً لعدم وجود دراسات (إلى حد علمنا) لتقييم تأثير Anti- TNF على النسج حول السنية لدى مرضى IBD سوى ما ذكر (Persson, 2012) عن تحسن الحالة حول السنية لمريض CD يتلقى Anti-TNF سنقارن نتائج دراستنا مع نتائج دراسات استخدمت Anti-TNF عند مرضى التهاب المفاصل الروماتيزمي RA و نتائج الدراسات التجريبية عند الحيوانات.

أظهرت الدراسة الإحصائية باستخدام T-test للمقارنة بين متوسطات مشعرات الدراسة السريرية لكلا المجموعتين عدم وجود فروق دالة إحصائياً ($p>0.05$) في المشعرات المدروسة بين المجموعتين قبل المعالجة مما يشير إلى تجانس العينتين ونتفق مع (Ortiz et al., 2009) حيث لم يجدوا فارقاً جوهرياً في المشعرات السريرية بين المجموعتين قبل المعالجة حول السنية و نختلف مع بعض الدراسات (Mayer et al., 2009, Mirrielees et al., 2010, Pers et al., 2008) التي وجدت اختلافاً في المشعرات السريرية المدروسة بين المجموعة المعالجة بأضداد TNF والمجموعة غير المعالجة عند مرضى التهاب المفاصل الروماتيزمي RA.

مشعر اللويحة:

تراجع مشعر اللويحة في كلا المجموعتين وبدلالة إحصائية ($P<0.05$) باستخدام اختبار T-test للعينات المترابطة وبينت الدراسة الإحصائية باستخدام T-test للعينات المستقلة

عدم وجود فروق جوهرية بين المجموعتين بعد المعالجة ولا توجد فروق جوهرية في متوسط مقدار التغير في قيم مشعر اللويحة السنية بين المجموعتين بعد المعالجة وهذا ما يلغي تأثير عامل اللويحة في اختلاف نتائج المشعرات السريرية ويشير إلى التزام المرضى بتعليمات الصحة الفموية وفائدة تكرارها كل شهر مع تقييم مستوى الرعاية الذاتي. تعتمد النتيجة السريرية للمعالجة الميكانيكية بشكل كبير على خبرة الممارس ومهارته في توعية المريض لممارسة العناية الفموية الذاتية (Armitage, 2004b). بينت نتائج دراسة تحليلة منهجية محدودية تقديم معالجة ميكانيكية اختصاصية حول سنية دون تعزيز إجراءات التوعية والرعاية الفموية (Needleman et al., 2005).

مشعر الالتهاب اللثوي:

تناقصت قيم مشعر الالتهاب اللثوي في كلا المجموعتين المدروستين بعد 4 أشهر من المعالجة وبفروق دالة إحصائياً ($p<0.05$) ولم يكن هناك فروق دالة إحصائياً في مقدار التغير في مشعر التهاب اللثة بين المجموعتين بعد المعالجة ($p>0.05$). يتعلق تراجع التهاب اللثة بمستوى الصحة الفموية، بالإضافة إلى أن الاستخدام المديد للأدوية المعدلة للمناعة قبل الدراسة قد يخفي من علامات الالتهاب اللثوي والجيوب الكاذبة (Persson, 2012) . تتفق نتائج دراستنا مع (Ortiz et al., 2009) حيث وجدوا انخفاضاً جوهرياً في مشعر التهاب اللثة في مجموعة الاختبار إلا أننا لم نجد فارقاً جوهرياً بين المجموعتين وقد يعود السبب إلى اختلاف مدة الدراسة حيث كان تقييمهم للمشعرات السريرية بعد 6 أسابيع من المعالجة حول السنية. تختلف نتائج دراستنا مع دراسة(Pers et al., 2008) التي أشارت إلى ارتفاع في قيمة مشعر التهاب اللثة عند المعالجين بدواء Anti-TNF لكن تقييمهم للمشعرات حول السنية كان عند 9 مرضى قبل تسريب الدواء وبعد الجرعة 9 دون إجراء معالجة حول سنية، بينما بيّن Mayer وزملاؤه أن Anti-TNF لا يؤثر على مشعر الالتهاب اللثوي وإنما ينقص الفقد العظمي (Mayer et al., 2009) .

مشعر النزف على السبر:

تراجع مشعر النزف على السبر بعد 4 أشهر في المجموعتين بشكل جوهري ($p<0.05$). ولم يُلاحظ وجود فروق جوهرية بين المجموعتين بعد المعالجة مما يشير إلى فعالية المعالجة حول السنية. يعد النزف على السبر مشعراً هاماً لتقييم تقدم المرض حول السني خلال جلسات المتابعة (Lang et al., 1996)، تتفق نتائج دراستنا مع دراسة (Ortiz et al.,

2009) التي وجدت تحسناً في المشعرات حول السنية ومنها مشعر BOP بعد المعالجة حول السنية بدلالة إحصائية عند مجموعة الاختبار وكذلك وجدت دراسة (Mayer et al., 2009) أن قيمة BOP أقل عند مجموعة الاختبار (+RA) مقارنة مع المجموعة غير المعالجة بAnti-TNF وعند الأصحاء، ونختلف مع دراسات أخرى (Al-Katma et al., 2007, Pers et al., 2008) أشارت إلى ارتفاع في قيمة BOP في مجموعة الاختبار وقد يعود السبب إلى مقارنتهم المشعر بين فترتين زمنيتين دون إجراء معالجة حول سنية.

مشعر عمق السبر

انخفض متوسط عمق السبر بعد 4 أشهر من المعالجة حول السنية في المجموعتين بشكل جوهري. ولم يلاحظ وجود فروق جوهرية بين المجموعتين بعد المعالجة في الجيوب المتوسطة، بينما تبين وجود فروق جوهرية بين المجموعتين في تحسن الجيوب العميقة حيث انخفض عمق السبر بدلالة إحصائية في مجموعة الاختبار (المعالجة المعدلة للمناعة +Remicade) مقارنة مع المجموعة الشاهدة. وهذا ما يشير إلى دور التقليح وتسوية الجذور الفعال فالمعالجة الميكانيكية تحسّن الجيوب المتوسطة بمقدار 1 ملم والجيوب العميقة بمقدار 2 ملم (Hung and Douglass, 2002) ، بالإضافة إلى دور الأدوية المعدلة للمناعة الجهازية مثل NSAIDs حيث بيّنت مراجعة منهجية فائدة استخدام NSAIDs كمعالجة داعمة للتنضير الميكانيكي لعلاج التهاب النسج حول السنية لأنها تثبط مستقلبات حمض الأراكيدونيك (Reddy et al., 2003)، (العلي، 2003)، كما تحسّنت في دراسة (Funosas et al., 2009) أعماق الجيوب لدى التطبيق الموضعي لهلام كيتوبروفن بعد المعالجة الميكانيكة ، بينما لم تجد دراسة (Pers et al., 2008) تأثيراً للأدوية المعدلة للمناعة وحدها مثل الميثوتركسات MTX على الناحية حول السنية، أما تحسن الجيوب العميقة في مجموعة الاختبار فقد يعزى إلى دور Anti TNF في كبح الامتصاص العظمي و إنقاص السيتوكينات الالتهابية (Mayer et al., 2009, Ortiz et al., 2009).

مشعر فقد الارتباط:

انخفض متوسط فقد الارتباط للجيوب المتوسطة بعد 4 أشهر من المعالجة حول السنية في المجموعتين بشكل جوهري ($p<0.05$) بينما لم يحدث كسب في الارتباط في الجيوب العميقة في المجموعة الشاهدة وقد يعود السبب إلى حدوث تحسن في عمق الجيب على

حساب حدوث الانحسار اللثوي. بيّنت المقارنة بين المجموعتين عدم وجود فروق جوهرية بعد المعالجة في متوسط قيم فقد الارتباط للجيوب المتوسطة ($p>0.05$) بينما تبين وجود فروق جوهرية بين المجموعتين في متوسط قيم فقد الارتباط للجيوب العميقة ($p<0.05$).

يعدّ التقليح تحت اللثوي هو أساس المعالجات حول السنية وتؤكد العديد من الدراسات فعاليته في السيطرة على التهاب النسج حول السنية المتوسط والخفيف. أما في الجيوب حول السنية العميقة قد يكون التقليح وحده غير كافياً للسيطرة على المرض على الرغم من أنه المعالجة الأولية الموصى بها ولا بد من التفكير بالصادات الجهازية أو أنظمة التحرير الموضعي أو الجراحة عندما تكون نتائج التقليح والتسوية وحدها غير مرضية (Gjermo and Grytten, 2009). بيّنت دراسة تحليلية أن التقليح وتسوية الجذور SRP يحسن فقد الارتباط بمقدار 0.5 ملم في الجيوب المتوسطة و1 ملم في الجيوب العميقة بينما تؤدي المعالجة الجراحية للجيوب العميقة إلى نتائج أفضل من التقليح والتسوية وحدها (Hung and Douglass, 2002).

تتفق نتائج دراستنا مع (Ortiz et al., 2009) حيث قدّمت المعالجة حول السنية المرافقة لاستخدام Anti-TNF الجهازي تحسناً جوهرياً في المشعرات حول السنية ومنها كسب الارتباط في مجموعة الاختبار مقارنة مع المجموعة الشاهدة عند مرضى التهاب المفاصل الروماتيزمي إلا أننا لم نجد فارقاً جوهرياً بين المجموعتين إلا في تحسن عمق الجيب وفقد الارتباط للجيوب العميقة، حيث كان التحسن أفضل في مجموعة الاختبار، وقد يعود السبب إلى اختلاف مدة المتابعة وطريقة الدراسة حيث استخدمنا في تصنيف الجيوب الطريقة المطبقة Stratified Method، فتم تقسيم الجيوب وفقاً للعمق، ثم تم تقييم فقد الارتباط ومقدار التغير. نتفق مع (Ribeiro et al., 2005) حيث أدخلت المعالجة حول السنية تحسناً جوهرياً في CAL في المواقع الشديدة في مجموعة التنضير اللثوي، قد يعود ذلك إلى تأثير Anti-TNF المثبط للسيتوكينات الالتهابية مما قد ينقص الالتهاب حول السني وفقد العظم (Han and Reynolds, 2012). بيّنت دراسة (Mayer et al., 2009) وجود ارتباط جوهري بين انخفاض مستويات TNF في GCF وبين انخفاض فقد الارتباط إلا أن مقارنتهم للمشعرات حول السنية كانت عند مرضى +RA معالجين بأضداد TNF و مرضى -RA غير معالجين بالأضداد دون إجراء معالجة حول سنية، كما وجدت دراسة (Mirrielees et al., 2010) ارتباطاً بين المعالجة بكابحات TNF وبين انخفاض مستويات $TNF\alpha$ و $IL1\beta$ في GCF. وجد (Ortiz et al., 2009) انخفاضاً في مستويات

TNFα المصلية بعد المعالجة حول السنية.

يوجد TNF بتراكيز مرتفعة في كل من GCF والنسج حول السنية للمواقع المريضة. تشير الدراسات عند حيوانات التجربة أن TNF يلعب دوراً رئيسياً في التفاعل الالتهابي وفقد الارتباط النسيجي الضام في التهاب النسج حول السنية التجريبي. يرتبط IL1 وIL6 وسيتوكينات Th1 (INFγ) مع شدة المرض حول السني في حين يكون التأثير المعاكس من قبل سيتوكينات Th2 مثل IL4 وIL10(Garlet et al., 2006) . يؤدي استخدام Anti-TNF إلى تثبيط السيتوكينات الالتهابية مما قد ينقص الالتهاب حول السني (Mayer et al., 2009, Han and Reynolds, 2012).

تعتمد آلية عمل أضداد TNFα على قدرتها على تعديل TNFα الذوابة أو كبح مستقبلات TNFα بالارتباط مع لجيناتها. أشارت دراسات إلى أن كابحات TNFα قد تؤثر على التأشير بين الخلوي وتموت الخلية المبرمج وكبح إنتاج السيتوكين أو تحسين وظيفة الخلايا T المنظمة، قد تستطيع أضداد TNFα تعديل وظائف أورومات الخلايا العضلية الليفية وكاسرات العظم مما قد يفسر قدرتها على إنقاص الأذى النسيجي في الأمراض الالتهابية المناعية (Wong et al., 2008).

ظهرت فعالية استخدام علاجات تستهدف TNF وIL1 في التهاب النسج حول السنية المحرض عند الحيوانات (Culshaw et al., 2011, Kozuch and Hanauer, 2008). أدى حقن أضداد مستقبلات IL1 وTNF الذوابة في الحليمة اللثوية بين السنية لحيوانات ثديّة مصابة بالتهاب نسج حول سنية تجريبي إلى تراجع فقد العظم وفقد الارتباط (Delima et al., 2001)، كما أدى إعطاء Etanercept (Anti-TNF) بجرعة 5مغ/كغ حقناً تحت الجلد لذكور جرذان مصابة بالتهاب نسج حول سنية تجريبي إلى تراجع العملية الالتهابية والتخرب النسيجي والوسائط الالتهابية وتموت الخلية المبرمج (Paola et al., 2007). برهنت إحدى الدراسات أنه قد يكون من المفيد استخدام تقنية تحضير Anti-TNF بحجم الجزيئات الصغير لمعالجة الفقد العظمي الموضعي المحرض بالإنتان حول السني بالجراثيم الممرضة (Suzuki et al., 2006). كما تبين دور كبح TNFα لتثبيط الامتصاص الجذري المحرض ميكانيكياً (Zhang et al., 2003).

كان توزع المدخنين متجانساً بين المجموعتين، ولم تتم دراسة تأثير المعالجة الجهازية الدوائية عند المدخنين بشكل مستقل لصغر حجم العينة. لا يؤثر التدخين على الاستعمار تحت اللثوي للجراثيم الممرضة وإنما يؤثر على الاستجابة المناعية للمضيف (Palmer et al.,

2005)، قد يعدل التدخين إنتاج السيتوكينات أو الوسائط الالتهابية حيث تبين ارتفاع مستويات IL6 و TNF في GCF عند المدخنين (Erdemir et al., 2004) كما أكد Doiphode وزملاؤه أن استخدام المعالجة المضادة للسيتوكينات بالمشاركة مع المعالجات المضادة للويحة الجرثومية قد يكون مفيداً عند وجود عوامل خطورة لا تعود لأسباب جرثومية وقد يكون من الصعب إزالتها أو إنقاصها مثل التدخين والمرض السكري وغيرها أو عند وجود عوامل خارجة عن سيطرة الطبيب مثل الاستعداد المورثي (Doiphode et al., 2009).

كانت الدراسات السريرية التي قيَمت تأثير المعالجة المضادة للسيتوكينات قليلة في عددها كما أن حجم العينة كان حسب المتاح، ولم تفصل التدخين كمتغير لكن مثل المدخنون جزءاً من العينة. ولكن بينت الدراسات التي قيمت تأثير استخدام الأدوية المعدلة عند المدخنين مثل الجرعة تحت السريرية للدوكسيسايكلين بالترافق مع التقليح وتسوية الجذور حدوث تحسن ملحوظ في CAL و PPD (Preshaw, 2008)، بينما لم تثبت دراسات أخرى فائدتها كمعالجة داعمة للتقليح والتسوية عند المدخنين (Needleman et al., 2007).
تمَ في هذه الدراسة ضبط العديد من المتغيرات إلا أنه من محدودياتها صعوبة دراسة تأثير Anti TNF دون ترافقه مع الأدوية المعدلة للمناعة التي تمنع تشكيل الأضداد تجاهه كما أنه كان من المفيد دعم نتائج الدراسة السريرية بدراسة جرثومية ومناعية وبحجم عينة أكبر.
للمعالجة الجهازية بأضداد TNF تأثيرات معاكسة ولا يمكن في الوقت الحالي التوصية باستخدامها كمعالجة مفردة لتدبير التهاب النسج حول السنية ولكن دراسة تأثيرها يعد مفيداً للفهم الحديث لتدبير التهابات النسج حول السنية (Persson, 2012). قد تقود الجهود والأبحاث إلى تقديم تقنيات تعديل مناعية آمنة قادرة على التداخل المبكر والوقاية من فقد العظم المتقدم كما أن تطوير تقنيات تحرير موضعي قد تخلص من الآثار الجانبية والمعاكسة لاستخدام الدواء جهازياً (O'Neill and Scully, 2012a).

الباب الخامس: الاستنتاجات

Conclusions

ضمن –حدود دراستنا– أمكننا استنتاج ما يلي:

- أدخلت المعالجة حول السنية التقليدية (التقليح وتسوية الجذور) تحسناً في المشعرات السريرية حول السنية عند مرضى IBD المعالجين جهازياً بالأدوية المعدلة للمناعة والمعالجين بالأدوية المعدلة للمناعة والمرافقة لجرعات Anti TNF

- لم يكن هناك فارق جوهري في نتائج المعالجة حول السنية التقليدية بين المجموعتين في كل المشعرات السريرية المدروسة إلا فيما يتعلق بتحسن مشعر عمق الجيب و فقد الارتباط للجيوب العميقة

- حدث تحسن ملحوظ في عمق الجيوب وكسب الارتباط في الجيوب العميقة لدى مرضى IBD المعالجين بجرعات Remicade.

- لم تسجل أية آثار غير مرغوبة مرافقة للمعالجة حول السنية عند مرضى IBD

الباب السادس: المقترحات والتوصيات

Suggestions & Recommendations

مقترحات لأعمال مستقبلية:

- دراسة تأثير المعالجة بأضداد TNFα على مستويات الواسمات الالتهابية للسائل الميزابي اللثوي والمصلي عند مرضى الداء المعوي الالتهابي

- دراسة نجاح المعالجة حول السنية المحافظة والجراحية عند المعالجين بأضداد TNFα سريرياً وجرثومياً وشعاعياً

- دراسة تأثير التحرير الموضعي لأضداد TNFα كمعالجة داعمة لالتهاب النسج حول السنية الناكس والمعند

التوصيات:

- التأكيد على أمان وفعالية المعالجة حول السنية التقليدية عند مرضى IBD

- التوصية بإجراء تقييم سني رسمي قبل بدء المعالجة البيولوجية في محاولة لاستبعاد أي إنتان مزمن

- توثيق التعاون بين اختصاصي أمراض جهاز الهضم واختصاصي طب الفم لوضع التشخيص المبكر وخطة المعالجة

- استخدام مصطلح طب النسج حول السنية (Periodontal Medicine)، نظراً للعلاقة الكبيرة بين صحة النسج حول السنية وبين الحالة الجهازية

الباب السابع: المراجع

References

A

ACTIS, G., PELLICANO, R., RIZZETTO, M., AYOUBI, M., LEONE, N. & TAPPERO, G. 2009. Individually administered or co-prescribed thiopurines and mesalamines for inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol, 15(12), 1420-1426.

ADDY, M. 2003. The use of Antiseptics in Periodontal Therapy. In: LINDHE, J., KARRING, T. & LANG, N. (eds.) Clinical Periodontology and Implant Dentistry. Oxford, UK: Blackewll Publishing Ltd.

AL-GHAMDI A, AL-MOFLEH I, AL-RASHED R, AL-AMRI S, ALJEBREEN A, ISNANI A & EL-BADAWI R 2004. Epidemiology and outcome of Crohn's disease in a teaching hospital in Riyadh. World J Gastroenterol, 10(9), 1341-1344.

AL-KATMA, M., BISSADA, N., BORDEAUX, J., SUE, J. & ASKARI, A. 2007. Control of periodontal infection reduces the severity of active rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol 13, 134_7, Abstract.

ARMITAGE, C. 1999. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions

Ann Periodontol, 4, 1-6.

ARMITAGE, C. 2004a. The complete periodontal examination. Periodontol 2000, 34, 22-33.

ARMITAGE, C. 2004b. Periodontal diagnosis and classification of periodontal diseases. Periodontology 2000, 34, 9-21.

B

BARTOLD, P., CANTLEY, M. & HAYNES, D. 2010. Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. Periodontology 2000, 53, 55-69.

BAUMGART D 2009. The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Deutsches Ärzteblatt International□Dtsch Arztebl Int, 106(8), 123-133.

BELIBASAKIS, G. & BOSTANCI, N. 2012. The RANKL–OPG system in clinical periodontology. J Clin Periodontol, 39, 239–248.

BERNSTEIN, C., FRIED, M., KRABSHUIS, J., COHEN, H., ELIAKIM, R., FEDAIL, S., GEARRY, R., GOH, K., HAMID, S., KHAN, A., LEMAIR, L., MALFERTHEINER, OUYANG, Q., REY, J., SOOD, A., STEINWURZ, F., THOMSEN, O., THOMSON, A. & WATERMEYER, G. 2010. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010. Inflamm Bowel Dis, 16, 112–124.

BOIRIVANT M & COSSU A 2012. Inflammatory bowel disease. Oral Diseases, 18 1–15.

BOYCE, B., YAO, Z., ZHANG, Q., BADELL, R., SCHWARZ, E., O'KEEFE, R. & XING, L. 2005. TNFa and pathologic bone resorption. Keio J Med 54(3), 127–131.

BRIDGER, S., LEE, J., BJARNASON, I., JONES, J. & MACPHERSON, A. 2002. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non–smokers develop ulcerative colitis. Gut 51, 21–25.

BRITO, F., DE BARROS, F., ZALTMAN, C., CARVALHO, A., CARNEIRO, A., FISCHER, R., GUSTAFSSON, A. & FIGUEREDO, C. 2008. Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. J Clin Periodontol 35, 555–560.

C

CAMPBELL, J., LOWE, D. & SLEEMAN, M. 2011. Developing the next geneneration of monoclonal antibodies for the treatment of rheumatoid arthritis. British Journal of Pharmacology, 162, 1470–1484.

CAPRIOLI, F., CARUSO, R., SARRA, M., PALLONE, F. & MONTELEONE, G. 2012. Disruption of inflammatory signals by cytokine–targeted therapies for inflammatory bowel diseases. British Journal of Pharmacology, 165 820–828.

CHAPPLE, C. 2009. Periodontal diagnosis and treatment – where does the future lie? Periodontology 2000, 51, 9–24.

CORBET, E., VAUGHN, A. & KIESER, J. 1993. The periodontally involved root surface. J Clin Periodontol, 20, 402–410.

CULSHAW, S., MCINNES, I. & LIEW, F. 2011. What can the periodontal community learn from the pathophysiology of rheumatoid arthritis? . J Clin Periodontol, 38, 106–113.

CURY, D., CURY, M., ELIAS, G. & MIZSPUTEN, S. 2009. Infliximab to treat severe ulcerative colitis. World J Gastroenterol, 15(14), 1771–1773.

D

DANESE, S., SEMERARO, S., PAPA, A., ROBERTO, I., SCALDAFERRI, F., FEDELI, G., GASBARRINI, G. & GASBARRINI, A. 2005. Extraintestinal manifestations in infl ammatory bowel disease. World J Gastroenterol, 11(46), 7227–7236.

DELIMA, A., OATES, T., ASSUMA, R., SCHWARTZ, Z., COCHRAN, D., AMAR, S. & GRAVES, D. 2001. Soluble antagonists to interleukin–1

(IL–1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. J Clin Periodontol 2000, 28, 233–240.

DOIPHODE, Y., RAKHEWAR, P. & MHASKE, M. 2009. Anticytokine therapy for periodontal diseases: Where are we now? Journal of Indian Society of Periodontology, 13, 64–68.

E

EBERHARD, J., JERVøE–STORM, P.–M., NEEDLEMAN, I., WORTHINGTON, H. & JEPSEN, S. 2008a. Full–mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. J Clin Periodontol, 35, 591–604.

EBERHARD, J., JERVøE–STORM, P.–M., NEEDLEMAN, I., WORTHINGTON, H. & JEPSEN, S. 2008b. Full–mouth treatment concepts for chronic periodontitis: a systematic review. J Clin Periodontol, 35, 591–604.

ECHEVERRIA, J. & SANZ, M. 2003. Mechanical Supragingival Plaque Control. In: LINDHE, J., KARRING, T. & LANG, N. (eds.) Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 4th edition ed. Oxford, UK: Blackewll Publishing Ltd.

EL-SHINNAWI, U. & EL-TANTAWY, S. 2003. The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). J Int Acad Periodontol, 5, 5-10.

ELAVARASU, S., SEKAR, S. & MURUGAN, T. 2012 Host modulation by therapeutic agents. J Pharm Bioallied Sci, 4, S256–S259.

EMINGIL G, A. G., SORSA T, LUOTO H, KIRILMAZ L, BAYLAS H. 2004. The effect of adjunctive low-dose doxycycline therapy on clinical parameters and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in chronic periodontitis. J Periodontol, 75, 106-115.

ENGEBRETSON, S., CHERTOG, R., NICHOLS, A., HEY-HADAVI, J., CELENTI, R. & GRBIC, J. 2007. Plasma levels of tumour necrosis factor-a in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. J Clin Periodontol, 34, 18-24

ERDEMIR, E., DURAN, I. & HALILOGLU, S. 2004. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-a in patients with chronic

periodontitis. J Clin Periodontol, 31, 99-104.

F

FIGUEREDO, C., BRITO, F., BARROS, F., MENEGAT, J., PEDREIRA, R., FISCHER, R. & GUSTAFSSON, A. 2011. Expression of cytokines in the gingival crevicular fluid and serum from patients with inflammatory bowel disease and untreated chronic periodontitis. J Periodont Res, 46, 141-146.

FLEMMIG, T., SHANAHAN, F. & MIYASAKI, K. 1991. Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Periodontol, 18, 690–697.

FREEMAN, H. 2008. Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. World J Gastroenterol, 14, 4127-4130.

FUNOSAS, E., ESCOVICH, L. & MAESTRI, L. 2009. The use of topical subgingival gels of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) as an adjunct to non-surgical management of chronic periodontitis. 22(3), 215-9.

G

GAMONAL, J., SANZ, M., O'CONNOR, A., ACEVEDO, A., SUAREZ, I. & SANZ, A. 2003. Delayed neutrophil apoptosis in chronic periodontitis patients. J Clin Periodontol, 30, 616–623.

GARLET, G., CARDOSO, C., CAMPANELLI, A., MARTINS, W. & SILVA, J. 2006. Expression of suppressors of cytokine signaling in diseased periodontal tissues: a stop signal for disease progression? J Periodont Res 41, 580–584.

GISBERT, J., GONZA´ LEZ–LAMA, Y. & MATE, J. 2006. Systematic review: infliximab therapy in ulcerative colitis

Aliment Pharmacol Ther, 25, 19–37.

GJERMO, P. & GRYTTEN, J. 2009. Cost–effectiveness of various treatment modalities for adult chronic periodontitis. Periodontology 2000, 51, 269–275.

GRO¨SSNER–SCHREIBER, B., FETTER, T., HEDDERICH, J., KOCHER, T., SCHREIBER, S. & JEPSEN, S. 2006. Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case–control study. J Clin Peridontol, 33, 478–484.

H

HABASHNEH, R., KHADER, Y., ALHUMOUZ, M., JADALLAH, K. & AJLOUNI, Y. 2012. The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case–control study J Periodont Res, 47, 293–298.

HAN, J. & REYNOLDS, M. 2012. Effect of anti–rheumatic agents on periodontal parameters and biomarkers of inflammation: a systematic review and meta–analysis. J Periodontal Implant Sci, 42, 3–12.

HARTY, S., FLEMING, P., ROWLAND, M., CRUSHELL, E., MCDERMOTT, M., DRUMM, B. & BOURKE, B. 2005. A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol, 3(9), 886–91.

HILGERT, J., HUGO, F., BANDEIRA, D. & BOZZETTI, M. 2006. Stress, cortisol and periodontitis in a population aged 50 years and over. Journal of Dental Research, 85, 324-328.

HOWLAND, R. & MYCEK, M. 2006. Adrenocorticosteroids, Imunosuppressant. Lippincott's illustrated reviews in Pharmacology. 3rd edition ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins.

HUNG, H.-C. & DOUGLASS, C. 2002. Meta-analysis of the effect of scaling and root planing, surgical treatment and antibiotic therapies on periodontal probing depth and

attachment loss. J Clin Periodontol, 29, 975-986.

I

INDRIOLO, A., GRECO, S., RAVELLI, P. & FAGIUOLI, S. 2011. What can we learn about biofilm/host interactions from the study of inflammatory bowel disease. J Clin Periodontol, 38, 36–43.

J

JANSSEN BIOTECH INC. 2012 Medication Guide [Online]. [Accessed available at: www.remicade.com accessed at 22/11/2012].

JEFFCOAT, M., CIZZA, G., SHIH, W., GENCO, R. & LOMBARDI, A. 2007. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. J Int Acad Periodontol, 9, 70-76.

K

KANTARCI, A., HASTURK, K. & VAN DYKE, T. 2006. Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. Periodontology 2000, 40, 144-163.

KINANE, D., BERGLUNDH, T. & LINDHE, J. 2003. Host-Parasite Interactions in Periodontal Disease. . . In: LINDHE, J., KARRING, T. & LANG, N. (eds.) Clinical Periodontology and Implat Dentistry. 4th edition ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.

KINANE, D. & LINDHE, J. 2003. Chronic Periodontitis. In: LINDHE, J., KARRING, T. & LANG, N. (eds.) Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 4th edition ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd.

KIRKWOOD, K., CIRELLI, J., ROGERS, J. & GIANNOBILE, W. 2007. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. Periodontol 2000, 43, 294–315.

KOJIMA, A., NAKANO, K., WADA, K., TAKAHASHI, H., KATAYAMA, K. & YONEDA, M. 2012. Infection of specific strains of Streptococcus mutans, oral bacteria, confers a risk of ulcerative colitis. Scientific Reports [Online], 2 : 332. Available: www.nature.com/scientificreports.

KOZUCH, P. & HANAUER, S. 2008 Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy. World J Gastroenterol, 14(3), 354-377.

L

LAM, D., SANDOR, G., HOLMES, H., EVANS AW & CLOKIE, C. 2007. A review of bisphosphonate–associated osteonecrosis of the jaws and its management. J Can Dent Assoc, 73, 417–422.

LANG, N., JOSS, A. & TONETTY, M. 1996. Monitoring disease during supportive periodontal treatment by bleeding on probing. Periodontology 2000 12, 44-48.

LIDAR, M., LANGEVITZ, P. & SHOENFELD, Y. 2009. The Role of Infection in Inflammatory Bowel Disease: Initiation, Exacerbation and Protection. IMAJ, 11, 558–563.

M

MAYER, Y., BALBIR-GURMAN, A. & MACHTEI, E. 2009. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy and periodontal parameters in patients with rheumatoid arthritis. J Periodontol, 80, 1414–1420.

ME˛Z˙YK-KOPEC, R., BZOWSKA, M., POTEMPA, J., BZOWSKA, M., JURA, N., SROKA, A., BLACK, R. & BERETA, J. 2005. Inactivation of Membrane Tumor Necrosis Factor Alpha by Gingipains. Infection and Immunity, 73(3), 1506–1514.

MELMED, G. 2009. Vaccination Strategies for Patients with Inflammatory Bowel Disease on Immunomodulators and Biologics. Inflamm Bowel Dis 15(9), 1410–1416.

MIRRIELEES, J., CROFFORD, L., LIN, Y., KRYSCIO, R., DAWSON, D., EBERSOLE, J. & MILLER, C. 2010. Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. J Clin Periodontol, 37, 1068–1074.

MOSCANDREW, M., MAHADEVAN, U. & KANE, S. 2009. General Health Maintenance in IBD. Inflamm Bowel Dis, 15, 1399–1409.

N

NEEDLEMAN, I., SUVAN, J., GILTHORPE, M., TUCKER, R., ST GEORGE, G. & GIANNOBILE, W. 2007. A randomized-controlled trial of low-dose doxycycline for periodontitis in smokers. J Clin Periodontol, 34, 325–33.

NEEDLEMAN, I., SUVAN, J., MOLES, D. & PIMLOTT, J. 2005. A systematic review of professional mechanical plaque removal for prevention of periodontal diseases. J Clin Periodontol, 32, 229–282.

O'NEILL, I. & SCULLY, C. 2012a. Biologics in oral medicine: principles of use and practical considerations. Oral Diseases [Online]. Available: www.wiley.com.

O

O'NEILL, I. & SCULLY, C. 2012b. Biologics in oral medicine: ulcerative disorders. Oral Diseases [Online]. Available: www.wiley.com.

ORTIZ, P., BISSADA, N., PALOMO, L., HAN, Y., AL-ZAHRANI, M. & PANNEERSELVAM, A. 2009. Periodontal therapy reduces the severity of active rheumatoid arthritis in patients treated with or without tumor necrosis factor inhibitors. J Periodontol, 80, 535–540.

OUSSALA, A., LACLOTTE, CHEVAUXE, J., BENSENANE, M., BABOURI, A., SERRE, A., BOUCEKKINE, T., ROBLIN, X., BIGARD, M. & PEYRINE-BIROULET, L. 2008. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. Aliment Pharmacol Ther, 28, 966–972.

P

PALMER, R., WILSON, R., HASAN, A. & SCOTT, D. 2005. Mechanisms of action of environmental factors - tobacco smoking. J Clin Peridontol, 32, 180-195.

PAOLA, R., MAZZON, E., MUIA, C., CRISAFULLI, C., TERRANA, D. & GRECO, S. 2007. Effects of etanercept, a tumour necrosis factor-a antagonist, in an experimental model of periodontitis in rats. British Journal of Pharmacology, 150, 286–297.

PERS, J., SARAUX, A., PIERRE, R. & YOUINOU, P. 2008. Anti-TNF-alpha immunotherapy is associated with increased gingival inflammation without clinical attachment loss in subjects with rheumatoid arthritis. J Periodontol 79, 1645–1651.

PERSSON, G. 2012. Rheumatoid arthritis and periodontitis - inflammatory and infectious connections. Review of the literature. Journal of Oral Microbiology [Online], 4,11829. Available: http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0, .

PRESHAW, P. 2008. Host response modulation in periodontics. Periodontology 2000, 48, 92-110.

PRESHAW, P., HEFTI, A. & BRADSHAW, M. 2005. Adjunctive subantimicrobial dose doxycycline in smokers and non-smokers with chronic periodontitis. J Clin Periodontol, 32, 610-616.

Q

QUIRYNEN, M., BOLLEN, C., VANDEKERCKHOVE, B., DEKEYSER, C., PAPAIOANNOU, W. & EYSSEN, H. 1995. Full- vs. partial mouth disinfection in the treatment of periodontal infections: short term clinical and microbiological observations. J Dent Res, 74, 1459-1467.

R

REDDY, M., GEURS, N. & GUNSOLLEY, J. 2003. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. Ann Periodontol, 8(1), 12-37.

REDDY, M., WEATHERFORD, T., SMITH, C., WEST, B., JEFFCOAT, M. & JACKS, T. 1995. Alendronate treatment of naturallyoccurring periodontitis in beagle dogs. J Periodontol 66, 211-217.

RIBEIRO, J., LEA˜O, A. & NOVAES, A. 2005. Periodontal infection as a possible severity factor for rheumatoid arthritis. J Clin Periodontol, 32, 412_6, Abstract.

S

SANDS, B. 2006. Immunosuppressive drugs in ulcerative colitis: twisting facts to suit theories? Gut, 55, 437-441.

SUZUKI, Y., AOKI, K., SAITO, H., UMEDA, M., NITTA, H. & BARON, R. 2006. A tumor necrosis factor-a antagonist inhibits inflammatory bone resorption induced by porphyromonas gingivalis infection in mice. J Periodont Res 41, 81-91.

T

TRAVIS, S., STANGE, E., LE´MANN, M., RESLAND, T., CHOWERS, Y., FORBES, A., D'HAENS, G., KITIS, G., CORTOT, A., PRANTERA, C., MARTEAU, P., COLOMBEL, J.-F., GIONCHETTI, P., BOUHNIK, Y., TIRET, E., KROESEN, J., STARLINGER, M. & MORTENSEN, N. 2006. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut, 55, 16-35.

TROMBONE, A., CARDOSO, C., REPEKE, C., FERREIRA, S., MARTINS, W. & CAMPANELLI, A. 2009. Tumor necrosis factor-alpha 308G/A single nucleotide polymorphism and red-complex periodontopathogens are independently associated with increased levels of tumor necrosis factor-a in diseased periodontal tissues. J Periodont Res, 44, 598-608.

V

VAN DER HEIDE, F., DIJKSTRA, A., WEERSMA, R., ALBERSNAGEL, F., VAN DER LOGT, E. & FABER, K. 2009. Effects of Active and Passive Smoking on Disease Course of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis, 15(9), 1199 –1207.

VAN DEVENTER, S. 1997. Gut, 40, 443–8.

W

WIERCINSKA–DRAPALO, A., FLISIAK, R., JAROSZEWICZ, J. & PROKOPOWICZ, D. 2005. Plasma interleukin–18 reflects severity of ulcerative colitis. World J Gastroenterol, 11, 605–608.

WILLIAMS, R. 2008. Understanding and Managing Periodontal Diseases: A Notable Past, a Promising Future. J Periodontol, 79.

WONG, M., ZIRING, D., KORIN, Y., DESAI, S., KIM, S., LIN, J., GJERTSON, D., BRAUN, J., REED, E. & SINGH, R. 2008. TNFα blockade in human diseases: Mechanisms and future directions. Clin Immunol, 126(2), 121–136.

Z

ZHANG, D., GOETZ, W., BRAUMANN, B., BOURAUEL, C. & JAEGER, A. 2003. Effect of soluble receptors to interleukin–1 and tumor necrosis factor alpha on experimentally induced root

resorption in rats. J Periodont Res 38, 324–332.

ZHANG, L., BUDIMAN, V., DAY, A., MITCHELL, H., LEMBERG, D. & RIORDAN, S. 2010. Isolation and detection of Campylobacter concisus from saliva of healthy individuals and patients with inflammatory bowel disease. J Clin Microbiol, 48(8), 2965–2967.

المراجع العربية

- أحمد، ع. تقييم تأثير المينوسيكلين الجهازي بجرعات منخفضة كمعالجة داعمة لالتهاب النسج حول السنية المزمن. (ماجستير)، دمشق، جامعة دمشق، 2007، ص14.

- الحاج،ن. أمراض المعي الدقيق والقولونات. تنبكجي،إ. الحصري،أ. علي،أ. الموسوعة الطبية المتخصصة، المجلد الأول، الطبعة الأولى، دمشق، مؤسسة الصالحاني، 2009، 246-268.

_ الريحاوي، ر. الشويكي، ط. مصري زادة، م. العلاقة بين المرض حول السني والداء المعوي الالتهابي. دراسة حالة–شاهدة. مقبولة للنشر في مجلة جامعة دمشق للعلوم الصحية بتاريخ 2013/2/25.

- العلي، م. استخدام الفلوربيروفن في معالجة التهاب النسج الداعمة الكهلي. (ماجستير)، دمشق، جامعة دمشق، 2003، ص 23.

- عبد الصمد، م. دراسة تأثير التطبيق الموضعي لهلام مادة الأليندرونات عند مرضى التهاب النسج حول السنية المزمن. (ماجستير)، دمشق، جامعة دمشق، 2011، ص79، 128.

الملخص باللغة العربية

خلفية وهدف البحث:

قد يؤدي الاستخدام الجهازي لكابحات TNF عند مرضى الداء المعوي الالتهابي (IBD) إلى تثبيط التهاب النسج حول السنية لأن TNFα يلعب دوراً رئيسياً في العمليات الالتهابية لكلا المرضين. هدفت الدراسة الحالية إلى التقييم السريري لنجاح المعالجة حول السنية التقليدية عند مرضى الداء المعوي الالتهابي (IBD) المعالجين بأضداد TNFα.

مواد وطرائق البحث:

أجريت دراسة مجموعة اختبار مقرونة بمجموعة شاهدة شملت 50 مريضاً مصاباً ب(IBD) مرافقاً لالتهاب نسج حول سنية. تمَ توزيع المرضى إلى مجموعتين وفق نمط المعالجة الدوائية الجهازية: مجموعة الاختبار: (مرضى +IBD يتلقون تسريباً وريدياً منتظماً من جرعات Anti-TNF مع الأدوية المعدلة للمناعة) و مجموعة شاهدة (مرضى -IBD يتلقون الأدوية المعدلة للمناعة فقط). تلقَى جميع المرضى معالجة حول سنية ميكانيكية. تمَ تقييم المشعرات السريرية (PI, GI, BOP, PPD, CAL) عند خط البداية وبعد أربعة أشهر من المعالجة حول السنية الميكانيكية. استُخدم تحليل T Student و Mann-Whitney U لتحديد الفروق الجوهرية بين المجموعتين.

النتائج:

حدث انخفاض جوهري في كلا المجموعتين (IBD+, IBD-) في متوسط المشعرات السريرية ($p<0.01$) إلا في CAL للجيوب العميقة في -IBD. لم يلاحظ فارق جوهري بين المجموعتين في (PI و GI و BOP و PPD و CAL للجيوب المتوسطة)($p>0.05$). حدث تحسن ملحوظ في CAL وPPD للجيوب العميقة ($p<0.01$) في+IBD.

الاستنتاجات:

كان للمعالجة بأضداد TNFα المرافقة للمعالجة حول السنية الميكانيكية تأثير مفيد في إنقاص عمق الجيب وكسب مستوى الارتباط للجيوب العميقة عند مرضى IBD.

الكلمات المفتاحية: الداء المعوي الالتهابي، التهاب النسج حول السنية، المعالجة الميكانيكية، الأدوية المعدلة للمناعة ، Anti- TNFα، الريميكاد.

الملخص باللغة الإنكليزية

Abstract

Background & objective:

The use of systemic Anti-TNF blockade in patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD) might prove beneficial in suppressing periodontitis, as TNFα plays a key role in the inflammation processes of both diseases. The aim of this study was to evaluate the clinical success of conventional periodontal treatment in IBD patients treated with Anti-TNFα therapy.

Materials & Methods:

A case-control study was conducted including fifty IBD patients with co-existing chronic periodontitis who were divided into two groups according to their systemic maintenance medication:

Test group (IBD+ patients received routinly Anti-TNF infusions with Modulating Immunity Drugs) and Control group (IBD- patients received only Modulating Immunity Drugs). All patients underwent mechanical periodontal therapy. Clinical parameters including (PI, GI, PPD, BOP, CAL) were assesed at the base line and 4 months after completing the periodontal therapy. T Student and Mann-Whitney U tests were used to identify significant differences between the two groups.

Results: Patients in both groups (IBD+, IBD-) showed a significant decrease in means of clinical parameters except CAL of deep pockets ($p>0.05$) in IBD-. No significant differences were found between two groups in means of PI, GI, BOP, PPD and CAL of

moderate pockets ($p>0.05$). There was a significant improvement in CAL and PPD of deep pockets ($p<0.01$) in IBD+.

Conclusions: Anti TNFα therapy accompanied with mechanical periodontal therapy had beneficial effect on decreasing deep periodontal pockets and gaining of attatchment level in IBD patients.

Key words:
IBD, periodontitis, Mechanical treatment, Immunomodulator drugs, Anti-TNFα, Remicade.

الملاحق

Appendix

العلاقة بين المرض حول السني والداء المعوي الالتهابي
دراسة حالة- شاهدة

إعداد طالبة الماجستير :د.رنا الريحاوي*

إشراف: م.د طارق الشويكي** **المشرف المشارك الأستاذ الدكتور مازن مصري زادة*****

الملخص

خلفية وهدف البحث: تلعب الاستجابات المناعية الالتهابية دوراً هاماً في إمراضية كل من الداء المعوي الالتهابي IBD والمرض حول السني مما قد يجعل مرضى IBD أكثر عرضة للتحديات الفموية، لذلك كان هدفنا هو دراسة حدوث المرض حول السني وشدته عند مرضى الداء المعوي الالتهابي IBD بشكليه (التهاب القولون القرحي UC وداء كرون CD).

مواد وطرائق البحث: تمّ إجراء دراسة (حالة-شاهدة) شملت مرضى IBD المراجعين للعيادات الخارجية التابعة لثلاثة مشافي رئيسية في دمشق بين (آذار 2011 وحزيران 2012). تمَ ملء استبيانات شاملة مرافقة لفحص حول سني. تمَ تشخيص المرض حول السني سريرياً عند وجود أربعة أسنان أو أكثر تملك سطحاً أو أكثر بعمق جيب ≤ 4 ملم وفقد في الارتباط السريري ≤ 3ملم. تم تحليل البيانات إحصائياً باستخدام (k^2 و 1-way ANOVA).

النتائج: شملت الدراسة 80 مريض IBD (47 مريض UC و33 CD) و80 فرداً سليماًجهازياً. تبين وجود فارق جوهري ($p<0.01$) بنسبة حدوث المرض حول السني عند مرضى IBD (CD:75.8%, UC:72.3%) مقارنة مع المجموعة الشاهدة 32%) دون وجود فارق جوهري بين UC وCD في حدوث وشدة المرض حول السني ($P>0.05$)، كان متوسط PPD و CAL أعلى بشكل جوهري عند مرضى IBD مقارنة مع المجموعة الشاهدة ($P<0.05$)، كان متوسط CAL و PI أكبر بشكل جوهري عند مرضى CD مقارنة مع مرضى UC ($P<0.05$).

الاستنتاجات: تزداد نسبة حدوث المرض حول السني وشدته عند مرضى IBD مقارنة مع الأصحاء.

الكلمات المفتاحية: التهاب النسج حول السنية، الداء المعوي الالتهابي، داء كرون، التهاب القولون القرحي.

* طالبة ماجستير- قسم أمراض النسج حول السنية- كلية طب الأسنان- جامعة دمشق

** مدرس في قسم علم النسج حول السنية- كلية طب الأسنان – جامعة دمشق

*** أستاذ في كلية الطب- جامعة دمشق- رئيس شعبة أمراض جهاز الهضم في مشفى الأسد الجامعي

The Association between Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease- A Case-Control Study

Dr. Rana Alrihawi*

Asst.Prof Tarek Shwaiki** **Prof. Mazen Masri Zada*****

Abstract

Background &: Objective: Immuno-inflammatory responses play a key role in the pathogenesis of both Inflammatory Bowel Disease (IBD) and periodontitis which may increase the susceptibility of IBD patients to more oral challenges. Thus, our aim was to study the incidence and severity of periodontitis in patients with IBD (Ulcerative colitis UC and Crohn's Disease CD).

Materials & methods: A case-control study was conducted among IBD patients who attended outpatient clinics at three hospitals in Damascus during (March 2011- June 2012). All participants completed the questionnaire and underwent thorough periodontal examinations. Periodontitis was defined as presence of four or more teeth with one or more sites with PPD $\geq$ 4mm and clinical CAL $\geq$ 3mm. k^2 and 1-way ANOVA were used to statistically analyze data.

Results: The study included 80 IBD patients (47 with UC, 33 with CD) matched 80 healthy participants. The incidence of periodontitis was much higher among patients with IBD (CD; 75.8%, UC; 72.3% compared with controls (32%) at ($p < 0.01$) with no significant difference between CD and UC ($P<0.05$). PPD and CAL were significantly higher among patients with IBD compared with controls ($P<0.05$). CAL and PI were significantly higher among patients with CD than in UC ($P<0.05$).

Conclusions: Patients with IBD have higher incidence and severity of periodontitis compared with those having no IBD.

Key words: Periodontitis, IBD, CD, UC.

*MSc student in Periodontology Department - Faculty of Dentistry- Damascus University

** Asst.Prof in Periodontology Department – Faculty of Dentistry – Damascus University

***Professor in Faculty of Medicine- Damascus University- Head of Gastroenterology Department in Al Asad University Hospital

المقدمة:

يشمل الداء المعوي الالتهابي (IBD) مجموعة من الاضطرابات المزمنة المتواسطة بالمناعة للسبيل الهضمي المعوي والتي تصنف عادة إلى حالتين مرضيتين ناكستين رئيسيتين هما: داء كرون CD والتهاب القولون القرحيUC . تقوم الفيزيولوجية الإمراضية للداء المعوي الالتهابي على عدة أسباب وتنتج عن تفاعل معقد بين عوامل وراثية ومناعية وبيئية تقود إلى تخرب مادي في الحاجز المخاطي المعوي[1]. يحدث في داء كرون التهاب عبر جداري في مخاطية الأمعاء بسير نوبي وقد يصيب أي جزء من الأنبوب الهضمي من الفم إلى المستقيم وقد يترافق مع تطور اختلاطات متعددة كالخراجات والنواسير أما في التهاب القولون القرحي يحدث التهاب غير عابر لجدار المخاطية المعوية بسير نوبي [2]. يتظاهر بشكل تفضيلي في العقد الثاني والثالث من العمر [3]. كما أشارت دراسات حديثة أن مجموعة الأمراض التي تبدو غير مترابطة فيما بينها كالتهاب المفاصل الروماتيزمي والنمط الأول من مرض السكري والتصلب اللويحي والداء الالتهابي المعوي لها آلية ممرضة مشابهة في كونها أمراض التهابية مزمنة متواسطة بالمناعة تتميز بحشد غير مناسب للخلايا الالتهابية في النسج المصابة مما ينتج عنه أذية نسيجية وفقد للوظيفة [4].

قد يعاني 47% من مرضى IBD من تظاهرات خارج معوية وأكثر الأعضاء إصابة: الجلد والعيون والمفاصل والقناة الصفراوية والرئتين. ترتبط التظاهرات خارج المعوية بفعالية الداء المعوي الالتهابي أو قد تكون مستقلة عنه [5]. يتراوح معدل انتشار الآفات الفموية عند مرضى CD بين 6% و20%. تشمل التهاب فم قيحي تنبتي وفرط تنسج لثوي وأورام حليمية في المخاطية الفموية واندفاعات حويصلية كما في الفقاع التنبتي والتهابات نسج حول سنية ونخور. تم تسجيل العديد من الآفات اللثوية والمخاطية المرافقة للداء المعوي الالتهابي مثل ضخامة وتوذم الشفتين وفرط تنسج لثوي يشبه ورم لثوي تشققي ومظهر ترصفي ووجود حويصلات وتآكلات وقرحات تشبه القلاع وآفات سليلية ومناطق تنخر [1، 6، 7]. أكدت دراسة Bridger دور التدخين كعامل خطورة بيئي قوي للإصابة بداء CD ويزيد خطورة الحاجة للجراحة. ولوحظ في الإصابات العائلية الميل لإصابة المدخن بداء CD وإصابة غير المدخن بمرض UC وكأن التدخين يلعب دوراً في التأهب الوراثي في انحراف النمط الظاهري من UC إلى CD [8]. هناك العديد من الدراسات التي أشارت إلى دور الإنتان في تطور المرض المعوي الالتهابي كما تبين أن ترافق التعرض الجرثومي مع التأهب الوراثي يؤدي إلى فقد التحمل المناعي ضد الجراثيم المتعايشة والذي يعد أساس تطور IBD [9]. كماتبين حدوث خلل في النظام المناعي المعوي من خلال تظاهر مختلف لمستقبلات (TLR) وتبدل في نشاط الخلايا المستفعلة T والقاتلة الطبيعية NK مع تأخر في تموت الخلية المبرمج وفرط في استجابة تلك الخلايا [10]. تم افتراض وجود استعداد وراثي للإصابة بالداء المعوي الالتهابي من ملاحظة إصابة عدة أفراد في العائلة الواحدة. يرتفع خطر الإصابة عند أقرباء الدرجة الأولى إلى 14–15 ضعفاً عما هو عليه عند عامة الناس. يبدو أن للعرق دوراً في ظهور IBD حيث تزداد الإصابة عند اليهود والتوائم الحقيقية[36]. تبيّن بالمسح الجيني أن المورثة NOD2–CARD15 هي أول مورثة تمّ تحديدها مرافقة لداء كرون. كما برهنت دراسات وراثية ومصلية وجود تغاير بين داء كرون والتهاب القولون القرحي [11].

تهدف المعالجة الدوائية للداء المعوي الالتهابي إلى تخفيف الأعراض والمحافظة على الهجوع وتشمل

الأمينوساليسيلات وتعد الخط الأول للمعالجة التحريضية للمرض المتوسط والخفيف، تستخدم في الحالات غير المستجيبة للدواء الستيروئيدات القشرية كبديل أو بالمشاركة مع الأدوية المعدلة للمناعة مثل Azathioprine ،6-mercaptopurine، Methotrexate [12]. كما ثبتت فعالية Anti-TNF لعلاج الحالات الناكسة وعند المرضى غير المتحملين للستيروئيدات القشرية [13، 14].

يُعدّ التهاب النسج حول السنية والداء الالتهابي المعوي مرضين متعددي الأسباب ومن المعروف أن كلاً منهما ينتج عن رد فعل مناعي شاذ عند مضيف مؤهب للإصابة بوجود عوامل بيئية لأن الوسائط الالتهابية الأساسية المتورطة في التخرب النسيجي في كلا المرضين متشابهة، كالسيتوكينات والأنزيمات الحالة للقالب البروتيني المعدني [15]. تساهم عدة سيتوكينات مثل IL1β و TNFα و IL18 في الاستجابات المناعية الخلقية وكذلك في التهاب النسج حول السنية. لوحظ ارتفاع مستويات IL18 المصلي عند مرضى IBD مقارنة مع الأصحاء كما تبيَن أن تظاهر السيتوكينات في السائل الميزابي اللثوي كان متشابهاً عند مرضى التهاب النسج حول السنية عند مقارنة المجموعات الثلاثة مرضى CD ومرضى UC ومجموعة الأصحاء جهازياً، تبيَن انخفاض مستويات IL4 في الجيوب الضحلة والذي ثبت أن انخفاضه يرافق زيادة التخرب حول السني[16].

وجد Flemmig وزملاؤه، 1991 أن المرض حول السني كان أكثر ترافقاً ولكنه ليس أكثر شدةً عند المصابين بالداء المعوي الالتهابي [17]. لم يجد Crössner- Schreiber وزملاؤه، 2006 علاقة جوهرية بين حدوث المرض حول السني والداء المعوي الالتهابي ولكنهم أشاروا إلى وجود مناطق أكثر لفقد الارتباط 4- 5 ملم عند مرضى IBD[15] . أكَد Brito وزملاؤه، 2008 أنّ معدل انتشار المرض حول السني كان أعلى عند مرضى IBD بنمطيه وأن متوسط أعماق سبر الجيوب كان أكبر عند مرضى UC و CD مقارنة مع المجموعة الشاهدة وكذلك مشعر الفقد والترميم والنخر السني DMFT [18]. كانت دراسة Habashneh وزملاؤه، 2012 أول دراسة في الشرق الأوسط لوصف العلاقة بين المرض حول السني و IBD في المجتمع الأردني وتبين لهم أنه كان أكثر انتشاراً وشدة مقارنة مع الأصحاء [19]، ولم نجد -إلى حد علمنا- دراسة مماثلة في المجتمع السوري تكشف العلاقة بين المرض حول السني والداء المعوي الالتهابي.

هدف البحث: دراسة معدل حدوث المرض حول السني وشدته عند مرضى IBD .

المواد والطرق Materials & Methods:

عينة مرضى البحث: دراسة مجموعة مرضية مقرونة بمجموعة شاهدة Case-Control Study شملت المجموعة المرضية 80 مراجعاً للعيادات الخارجية لشعبة أمراض جهاز الهضم في ثلاثة مشافي رئيسية في دمشق (مشفى الأسد الجامعي ومشفى المواساة الجامعي ومشفى ابن النفيس) تمَ التأكد من إصابتهم بأحد نمطي الداء المعوي الالتهابي UC أو CD سريرياً وشعاعياً وتنظيرياً في الفترة الواقعة ما بين (آذار 2011 وحزيران 2012) وشملت المجموعة الشاهدة 80 فرداً سليماً جهازياً متوافقاً بالعمر (±3سنوات) والجنس مع المجموعة المرضية، وكان يفضل اختياره من مرافقي المرضى لضبط عوامل الخطورة إن وجدت بين المجموعتين كالمستوى الاجتماعي والعوامل المورثية والبقعة الجغرافية. تمَ استبعاد الحوامل والحالات التي يستطب فيها إعطاء صادات حيوية وقائية عند إجراء الفحص حول السني والمرضى الذين تلقوا معالجة حول سنية خلال فترة تقل عن 6 أشهر. تمَ أخذ موافقة خطية من المرضى لقبولهم

المشاركة. حصلت الدراسة على موافقة مجلس الشؤون العلمية في جامعة دمشق رقم (911).

البيانات السريرية: تمَ ملء استبيانات لأفراد العينة تشمل معلومات عن العمر والجنس والقصة الطبية والتدخين كما تمَ الرجوع إلى السجلات الطبية لمرضى IBD للحصول على معلومات حول نمط المرض والأدوية المستخدمة وتاريخ تشخيص الإصابة ومشعر نشاط المرض حيث تم الاعتماد على مشعر Truelove & Witts (حوادث إسهال مدمى>6 مرات في اليوم، خضاب الدم<7.5g/dl، النبض> 90 bpm، سرعة التثقل ESR>30mm/h [20] لتقييم نشاط UC ومشعر CDAI لتقييم نشاط CD (CDAI>150 تعبر عن مرض فعال) [21].

الفحص حول السني: تم إجراء فحص حول سني لجميع الأسنان عدا الأرحاء الثالثة وتم تسجيل المشعرات حول السنية للمواقع الستة لكل سن (أنسي دهليزي، دهليزي متوسط، وحشي دهليزي، أنسي لساني أو حنكي، لساني أو حنكي متوسط، وحشي لساني، حنكي): مشعر عمق الجيب PPD (Loe, 1976) ومشعر فقد الارتباط (فقد الارتباط السريري = عمق الجيب اللثوي + الانحسار اللثوي) أما مشعر اللويحة السنية PI (Silness & Loe, 1964) فتم أخذه للمناطق الأربعة لكل سن (أنسي، وحشي، دهليزي، لساني) [22]. أنجزت الفحوصات السريرية من قبل نفس الباحث باستخدام مسبر (UNC15, Medesy) مع إجراء اختبار لدقة تكرار القياسات قبيل البدء بالدراسة لعشرة مرضى فكان مقدار التوافق 88%. تمَ تشخيص المرض حول السني سريرياً عند وجود أربعة أسنان أو أكثر تملك سطحاً أو أكثر بعمق جيب ≥4 ملم وفقد في الارتباط السريري ≥ 3ملم.

الدراسة الإحصائية:

تمَ إجراء الدراسة الإحصائية باستخدام برنامج SPSS (17.0) حيث تم تمثيل المتغيرات المستمرة بالمتوسطات والانحرافات المعيارية (العمر، مدة الإصابة، المشعرات حول السنية) بينما مُثلت المتغيرات الاسمية بالتكرار والنسب المئوية (الجنس، التدخين، وجود التظاهرات خارج المعوية، فعالية IBD). تمّ إجراء تحليل cross–tabulation k^2 لدراسة العلاقة بين وجود المرض حول السني و IBD وبين التدخين ووقوع المرض حول السني وشدته بين المجموعات الثلاثة. أما مقارنة متوسطات المشعرات حول السنية (PI, PPD CAL) وشدة المرض فتمّ باستخدام تحليل 1–way ANOVA ($p<0.05$). طُبق تحليل post hoc–Tukey لتعيين المجموعات التي كان بين متوسطاتها فروق جوهرية كما تمَ استخدام T–test عند مقارنة متغيرات مستمرة بين مجموعتين مثل العمر ونسبة المدخنين بين مجموعة IBD والمجموعة الشاهدة. تمَ اعتماد قيمة مستوى الدلالة $p<0.05$ لتحديد وجود فروق جوهرية ودلّت $p<0.01$ على فروق عالية الدلالة الإحصائية.

النتائج:

وصف العينة:

نتائج المجموعة المرضية: شملت 80 مريض IBD، كان توزعهم على الشكل التالي:

مجموعة مرضى داء كرون CD: شملت 33 مريضاً متوسط أعمارهم 36.77 سنة، كان متوسط مدة تعرضهم للإصابة 6.62 سنة، تلقّى 6 مرضى: ستيروئيدات قشرية+ أدوية معدلة للمناعة و 33 مريضاً أدوية معدلة للمناعة و 2 مريضاً صادات حيوية+ أدوية معدلة للمناعة و 20 مريضاً أضداد العامل المنخر الورمي + أدوية معدلة للمناعة، كان المرض المعوي فعالاً لدى 6 مرضى. بلغ متوسط مشعر PI 1.60 ومتوسط مشعر PPD 2.91 ملم ومتوسط مشعر CAL 3.5 . تمَ تشخيص المرض حول السني عند 75.8% من مرضى CD وبلغت شدة المرض حول السني 57.52% وكانت نسبة المدخنين 76% .

مجموعة مرضى التهاب القولون القرحي UC:
تألفت من 47 مريضاً متوسط أعمارهم 38.36 سنة، كان متوسط مدة تعرضهم للإصابة 6.32 سنة، تلقّى 12 مريضاً: ستيروئيدات قشرية + أدوية معدلة للمناعة و 40 مريض أدوية معدلة للمناعة و 5 مرضى صادات حيوية + أدوية معدلة للمناعة و 25 مريض أضداد العامل المنخر الورمي + أدوية معدلة للمناعة، كان المرض المعوي فعالاً لدى 14 مريضاً، وكانت نسبة المدخنين 4% . بلغ متوسط مشعر PI 1.14 ومتوسط مشعر PPD 2.62 ملم ومتوسط مشعر CAL 3.09. تمَ تشخيص المرض حول السني عند % 72.3 من مرضى UC وبلغت شدة المرض حول السني 51.83%.

نتائج المجموعة الشاهدة:
شملت 80 فرداً سليماً جهازياً متوسط أعمارهم 35.98 سنة، بلغ متوسط مشعر PI 1.31 ومتوسط مشعر PPD 1.53 ملم ومتوسط مشعر CAL 1.67. تمَ تشخيص المرض حول السني عند % 32.5 من أفراد المجموعة الشاهدة وبلغت شدة المرض حول السني 14.07%، وكانت نسبة المدخنين 27%. يبين الجدول (1) البيانات الوصفية لمتغيرات مرضى عينة البحث والمجموعة الشاهدة.

نتائج التحاليل الإحصائية:
تمَ التأكد من تجانس العينتين المرضية والشاهدة من حيث العمر والجنس وتوزع المدخنين. يبين الجدول (2) قيم المشعرات حول السنية وقيم مستوى الدلالة p للتحاليل الإحصائية.

دراسة مشعر اللويحة PI: تبين وجود فارق جوهري بين المجموعة المرضية والشاهدة ($p<0.01$)، كما كان متوسط مشعر PI عند مرضى CD أعلى بشكل جوهري من مرضى UC ($p<0.05$).

دراسة مشعر عمق الجيب PPD: تبين وجود فروق جوهرية ($p<0.01$) بين المجموعة المرضية والشاهدة، لم يكن بين المجموعتين المرضيتين فارق جوهري في متوسط مشعر PPD ($p>0.05$).

دراسة مشعر فقد الارتباط CAL: تبين وجود فروق جوهرية ($p<0.01$) بين المجموعة المرضية والشاهدة. كان متوسط CAL أعلى بشكل ملحوظ عند مرضى CD من قيمته عند مرضى UC ($p<0.05$).

حدوث المرض حول السني: بيّنت الدراسة وجود علاقة جوهرية بين حدوث المرض حول السني و IBD بنمطيه حيث بلغت نسبة المصابين بالمرض حول السني % 72.3 من مرضى UC و75.8% من مرضى CD بينما شُخص المرض حول السني لدى % 32.5 من المجموعة الشاهدة ($p<0.01$) دون وجود فرق جوهري في نسبة الحدوث بين المجموعتين المرضيتين.

شدة المرض حول السني: كانت شدة المرض حول السني أعلى بشكل دال إحصائياً في المجموعة المرضية مقارنة مع المجموعة الشاهدة ($P<0.01$). كانت شدة المرض حول السني لدى مرضىCD أعلى من شدة المرض لدى مرضى UC دون وجود فارق جوهري بين المجموعتين ($p>0.05$).

دراسة تأثير التدخين: كان هناك فارق جوهري في توزع المدخنين بين المجموعتين UC وCD ($p<0.05$) دون وجود فارق جوهري في توزع المدخنين بين المجموعة المرضية كاملة والشاهدة ($p>0.05$). لم يرتبط وقوع المرض حول السني بشكل جوهري مع التدخين في المجموعات الثلاثة ولا بين المجموعتين المرضيتين UC و CD ($p>0.05$).

الجدول (1): يبين البيانات الوصفية لمتغيرات المجموعة الشاهدة والمرضية

المتغيرات	المجموعة الشاهدة n=80	UC n=47	CD n=33	P value
الجنس ذكر	(55%) 44	(60%) 28،	(60%) 20	(2X2) κ^2 0.54
أنثى	(45%) 36	(40%) 19	(40%) 13	
العمر	35.98	38.36	36.77	P^>0.05
التدخين مدخن	(29%) 23	(4%) 2	(76%) 25	P^>0.05
غير مدخن	(71%) 57	(96%) 45	(24%) 8	بين وقوع المرض والتدخين (2X3) κ^2 0.242 (2X2) κ^2 0.963
القصة العائلية		(23%)11	(16%) 5	0.536
مدة التعرض للمرض		6.32	6.62	
فعالية المرض		(30%) 14	(18%) 6	

(2X2) تشير إلى إجراء الاختبار بين مجموعة IBD والمجموعة الشاهدة

(2X3) تشير إلى إجراء الاختبار بين UC و CD والمجموعة الشاهدة

P^ تشير إلى قيمة مستوى الدلالة لاختبار T test بين المجموعة المرضية والشاهدة

الجدول (2): يبين متوسطات المشعرات حول السنية وأهم الاختبارات الإحصائية المطبقة

المتغير	CD n=33	P1	المجموعة الشاهدة n=80	P2	UC n=47	P3	P
PI	1.60 (.51)	.009	1.31 (.45)	.111	1.14 (.47)	1.00	P<0.01
PPD	2.91 (.88)	.000	1.53 (.84)	.000	2.62 (.90)	.306	P<0.01
CAL	3.5 (1.38)	.000	1.67 (1.03)	.000	3.09 (1.37)	.043	P<0.01
الشدة CAL≥3 %	57.52 (33.92)	.000	14.07 (18.82)	.000	51.83 (32.46)	.620	P<0.01
وجود المرض حول السني	75.8 %		32.5 %		72.3 %	P** = 0.732	P* <0.01

يشير P إلى قيمة مستوى الدلالة لاختبار ANOVA بين المجموعات (المجموعة الشاهدة و UC و CD)

يشير P1 إلى قيمة مستوى الدلالة لاختبار (post–hoc Tukey) بين المجموعة الشاهدة و CD

يشير P2 إلى قيمة مستوى الدلالة لاختبار (post–hoc Tukey) بين المجموعة الشاهدة و UC

تشير *p إلى قيمة مستوى الدلالة لاختبار κ^2 (2X2) بين (المجموعة الشاهدة و IBD)

تشير **p إلى قيمة مستوى الدلالة لاختبار κ^2 (2X2) بين (UC و CD)

المناقشة:

تمّ إجراء دراسة حالة–شاهدة لتحرّي نسبة حدوث المرض حول السني عند مرضى IBD، شملت 80 مريضاً تأكّدت إصابتهم سريرياً وشعاعياً وتنظيرياً وتمَ الرجوع إلى سجلاتهم الطبية للحصول على البيانات اللازمة، وتمّ اختيار مجموعة شاهدة متوافقة بالعمر (±3) سنوات والجنس مع المجموعة المرضية، حيث أثبت اختبار T Student عدم وجود فوارق جوهرية بين المجموعتين المرضية والشاهدة في العمر والجنس وتوزّع المدخنين وبذلك تحققنا من تجانس العينتين، كما أنّ اختيار العينة الشاهدة من مرافقي المرضى أو ذويهم شريطة خلوهم من الأمراض الجهازية قلّل الفوارق بين المجموعتين في التعرض لعوامل الخطورة المرتبطة

بالمرض حول السني كاختلاف المستوى البيئي والاجتماعي والاستعداد الوراثي. بينما لم يكن تحقيق التجانس بين المجموعتين المرضيتين UC و CD ممكناً من حيث العدد ونسبة المدخنين والمعالجة الدوائية وفعالية المرض. تمَ تشخيص المرض حول السني سريرياً وفق تصنيف AAP 1999 بوجود أربعة أسنان أو أكثر تملك سطحاً أو أكثر بعمق جيب ≥4 ملم وفقد في الارتباط السريري ≤ 3ملم. تمّ دراسة مشعر اللويحة لأنّ اللويحة هي العامل الرئيسي لتطور المرض حول السني. كان متوسط PI أعلى عند مرضى IBD مقارنة مع المجموعة الشاهدة، وقد يعود السبب إلى أنّ سوء الحالة الجهازية للمرضى قد يعيق التزامهم بالعناية الفموية الدورية، وهذا يتفق مع ما وجده Crössner–Schreiber وزملاؤه [15] 2005 و Flemmig وزملاؤه [17] 1991، بيَنت الدراسة الحالية أنَ متوسط PI أعلى عند مرضى CD مقارنة مع UC وقد يعود السبب إلى ترافق المرض مع بعض التظاهرات الفموية المؤلمة مثل ترصف الفموية والقرحات والتهاب الفم الزاوي التي تؤثر على السيطرة الفاعلة على اللويحة. بينما لم تجد دراسة Habashneh [19] وزملاؤه 2012 فارقاً في متوسط PI بين المجموعة المرضية والشاهدة، أما في دراسة Brito [18] فكان هناك فارق بين المجموعتين المرضيتين حيث كان متوسط PI أعلى عند UC. تناول الفحص حول السني مشعري PPD و CAL لتشخيص وقوع المرض. كان متوسط PPD أعلى عند مرضى IBD مقارنة مع المجموعة الشاهدة وهذا يتفق مع ما سُجّل في دراسات سابقة [15، 17] ، بينما لم يكن هناك فارق ملحوظ بين المجموعتين المرضيتين، أما في دراسات أخرى [19 18] فكان متوسط PPD أعلى بشكل جوهري عند UC مقارنة مع CD وهذا قد يعود إلى اختلاف في طريقة جمع العينة. كان متوسط CAL أعلى عند مرضى IBD مقارنة مع المجموعة الشاهدة ويتفق ذلك مع نتائج Habashneh وزملائه 2012 [19] و Brito وزملائه 2008 [18]. بيّنت الدراسة الحالية ارتفاع قيمة متوسط CAL عند مرضى CD مقارنة مع UC وقد يعود السبب إلى ارتفاع نسبة المدخنين في مجموعة CD حيث يؤثر التدخين على فقد الارتباط[23]. بلغت نسبة المدخنين 76% في مجموعة CD بينما بلغت نسبة المدخنين 4% في مجموعة UC، وهذا يتفق مع العديد من الدراسات التي لاحظت في الإصابات العائلية الميل لإصابة المدخن بداء CD وإصابة غير المدخن بمرض UC وكأنَ التدخين يلعب دوراً في التأهب الوراثي في انحراف النمط الظاهري من UC إلى CD [24، 25]، يلعب التدخين دور عامل خطورة رئيسي في تقدم المرض حول السني [26، 27] بتأثيره المزمن على الاستجابة المناعية الالتهابية، حيث يحدث زيادة جوهرية في العدلات مع تثبيط في هجرتها ضمن الأوعية الشعرية وتثبيط في انتشار الكيموكينات والانجذاب الكيميائي والبلعمة. كما يؤثر النيكوتين ومركبات التبغ الأخرى سلباً على وظيفة صانعات الليف وتكاثرها والتصاقها بسطح الجذر بالإضافة إلى سميتها الخلوية [23]. قد يعدّل التدخين إنتاج السيتوكينات أو الوسائط الالتهابية مثل ارتفاع مستويات IL6 و TNF في GCF [28] نختلف في هذه النتيجة مع Habashneh وزملائه [19] و Brito وزملائه [18]، حيث كان فقد الارتباط أعلى عند UC في الدراستين السابقتين وقد عللت الدراستان نتائجها لاختلاف في نمط الاستجابة المناعية بين المرضين فبينما يتميز UC باستجابة Th2 تسود في CD استجابة Th1.

بيّنت دراستنا وجود علاقة جوهرية بين حدوث المرض حول السني و IBD بنمطيه حيث كان % 72.3 من مرضى UC و 75.8% من مرضى CD لديهم التهاب نسج حول سنية، بينما شُخص المرض حول السني لدى % 32.5 من المجموعة الشاهدة ($p<0.01$) دون وجود فرق جوهري في

نسبة الحدوث بين مرضى UC و CD. تتفق نتائج دراستنا مع بعض الدراسات حيث أظهر Flemmig وزملاؤه [17] وجود ارتباط بين المرض حول السني و IBD إلا أنه في تلك الدراسة لم يتناول الفحص حول السني المواقع الستة لكل سن وإنما اقتصر تسجيل المشعرات حول السنية على المنطقتين الوسطى الدهليزية والأنسية الدهليزية في ربعين من أرباع الفم ولم يكن في تصميم الدراسة مجموعة شاهدة وتمّت مقارنة النتائج وفق تقييم الصحة الفموية للبالغين في الولايات المتحدة الأمريكية. كما تتفق دراستنا مع دراسة Brito وزملائه [18] و Habashneh وزملائه [19] حيث كان معدل انتشار المرض حول السني أعلى بشكل ملحوظ في المجموعة المرضية مقارنة مع المجموعة الشاهدة. لم يجد Crössner– Schreiber وزملاؤه [15] فارقاً إحصائياً في انتشار أمراض النسج حول السنية بين مرضى IBD والمجموعة الشاهدة وقد يعود ذلك لاختلاف عدد المواقع المفحوصة.

تمّ دراسة شدة المرض حول السني باستخدم النسبة المئوية لعدد المواقع التي تبدي CAL≥3 فتبيّن أنّ المرض حول السني كان أكثر شدة عند مرضى IBD مقارنة مع المجموعة الشاهدة ($p<0.05$)، تتفق نتائج دراستنا مع العديد من الدراسات [15، 18، 19] التي أكدَت أنَ الاضطرابات المناعية الالتهابية في سياق IBD تلعب دوراً في تفاقم وتسريع التخرب حول السني ولا تعد العامل المسبب لإحداث المرض. لم يجد Flemmig وزملاؤه [17] أن المرض حول السني كان أكثر شدة عند مرضى IBD. لم نجد فارقاً جوهرياً ($p>0.05$) في شدة المرض بين المجموعتين المرضيتين UC (51.8%) و CD (57.5%) على الرغم من أن قيمتا PI و CAL كانتا أعلى في مجموعة CD وقد يعود السبب إلى استخدامنا النسبة المئوية لعدد المواقع التي يكون فيها CAL≥3 للتعبير عن الشدة ويمكن أن يقود استخدام عتبات أكثر حساسية مثل CAL≥4 و CAL≥5 إلى نتائج مختلفة. وجد Brito وزملاؤه [18] أن المرض حول السني كان أكثر شدة عند مرضى CD بينما وجد Habashneh وزملاؤه [19] أن المرض حول السني كان أكثر شدة عند مرضى UC.

تعتمد إمراضية IBD والتهاب النسج حول السنية على تفاعل معقد وراثي ومناعي وبيئي يقود إلى تخرب قاعدي في الغشاء المخاطي[3]. قد يعلل الارتباط بين المرضين بوجود جراثيم حول سنية ممرضة كجراثيم *Campylobacter rectus* و *Porphyromonas gingivalis* و *Tannerella forsythia* التي وُجدت بتراكيز مرتفعة عند مرضى CD [29]. كما يمكن للسيتوكينات المتورطة في IBD مثل IL6 و TNFα و IL18 أن تساهم في زيادة التخرب حول السني [16]. تبين انخفاض مستويات IL4 في الجيوب الضحلة لمرضى IBD، وبما أن IL4 يملك خواصاً مضادة للالتهاب ومضادة لتموت الخلية المبرمج ولذلك فإن انخفاض مستوياته يترافق مع زيادة تقدم المرض حول السني[30]. وُجد ارتفاع ملحوظ في مستويات IL18 عند مرضى IBD وكذلك عند مرضى الخمج الدموي والتهاب المفاصل والتهاب النسج حول السنية[31]، وقد يكون لارتفاعه دوراً في زيادة مستوى IL1β الذي يعد سيتوكيناً رئيسياً في إمراضية المرض حول السني. توجد تراكيز مرتفعة من TNFα في الأمعاء المصابة والمصل وترتبط تلك التراكيز بالفعالية السريرية لكل من UC و CD ، كما وُجد ارتباط جوهري بين ارتفاع تراكيزه وامتصاص العظم الفعال وتأخّر تموت العدلات المبرمج [32].

لم يرتبط وقوع المرض حول السني بشكل جوهري مع التدخين في المجموعات الثلاثة ولا بين المجموعتين المرضيتين UC و CD، وذلك لأنّ التدخين هو من عوامل الخطورة للإصابة بالمرض

حول السني ولكن توجد عوامل أخرى أكثر ارتباطاً بمرض IBD مثل ترقق العظام نتيجة التعرض المديد للأدوية مثل الستيروئيدات القشرية وسوء الامتصاص وسوء حالة التغذية وانخفاض وزن الجسم عن الحد الطبيعي [33،36]، كما قد يترافق IBD مع بعض الأمراض الجهازية مثل التهاب المفاصل والسكري [2] التي تعد من عوامل الخطورة للإصابة بالمرض حول السني [34، 35].

من محدوديات دراستنا أنها درست المشعرات السريرية فقط لمرضى IBD مما يقترح دعم النتائج السريرية بدراسة جرثومية لتحري الزمرة الجرثومية المرافقة لالتهابات النسج حول السنية عند مرضى IBD وإجراء دراسة مناعية لتحري تظاهر السيتوكينات في السائل الميزابي اللثوي وفي المصل لتفسير جوانب الآلية الإمراضية المشتركة بين التهاب النسج حول السنية والداء المعوي الالتهابي.

الاستنتاجات:

ضمن حدود الدراسة الحالية تبيّن وجود علاقة بين المرض حول السني والداء المعوي الالتهابي حيث كانت نسبة المصابين بالمرض حول السني من مرضى CD و UC أعلى بشكل جوهري من المجموعة الشاهدة وكذلك كان المرض حول السني أكثر شدة، مما يستدعي نشر الوعي الصحي بين اختصاصيي الرعاية الفموية واختصاصيي الأمراض الهضمية للعلاقة المحتملة بين المرضين لإجراء التشخيص المبكر وتقديم المعالجة المناسبة.

References:

1. Boirivant, M. and A. Cossu, *Inflammatory bowel disease.* Oral Diseases, 2012. 18: 1–15.
2. Baumgart, D., *The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis.* Deutsches Ärzteblatt International□Dtsch Arztebl Int, 2009. 106: 123–133.
3. Indriolo, A., et al., *What can we learn about biofilm/host interactions from the study of inflammatory bowel disease.* J Clin Periodontol, 2011. 38: 36–43.
4. Rivera-Nieves, J., Gorfu, and K. Ley, *Leukocyte Adhesion Molecules in Animal Models of Inflammatory Bowel Disease.* Inflamm Bowel Dis, 2008. 14: 1715–1735.
5. Danese, S., et al., *Extraintestinal manifestations in infl ammatory bowel disease.* World J Gastroenterol, 2005. 11: 7227-7236.
6. Katz, J., et al., *Oral signs and symptoms in relation to disease activity and site of involvement in patients with inflammatory bowel disease.* Oral Diseases, 2003. 9: 34-40.
7. Roujayee, A., *Review Article: Cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease.* Saudi Journal of Gastroenterology, 2007. 13: 159-162.
8. Bridger S, et al., *In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis.* Gut 2002. 51: 21–25.
9. Lidar, M., P. Langevitz, and Y. Shoenfeld, *The Role of Infection in Inflammatory Bowel Disease: Initiation, Exacerbation and Protection.* IMAJ, 2009. 11: 558–563.
10. Delima, A., et al., *Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis.* J Clin Periodontol 2000, 2001. 28: 233-240.
11. Sands, B., *Infl ammatory bowel disease: past, present, and future.* J Gastroenterol, 2007. 42: 16-25.
12. Kozuch, P. and S. Hanauer, *Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy.* World J Gastroenterol, 2008 14: 354-377.

13. Cury, D., et al., *Infliximab to treat severe ulcerative colitis.* World J Gastroenterol, 2009. 15: 1771-1773.
14. Baumgart, D., *Treatment of inflammatory bowel disease: A review of medical therapy.* World J Gastroenterol 2008. 14: 354-377.
15. Gro¨ssner-Schreiber, B., et al., *Prevalence of dental caries and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease: a case–control study.* J Clin Peridontol, 2006. 33: 478-484.
16. Figueredo, C., et al., *Expression of cytokines in the gingival crevicular fluid and serum from patients with inflammatory bowel disease and untreated chronic periodontitis.* J Periodont Res, 2011. 46: 141-146.
17. Flemmig, T., F. Shanahan, and K. Miyasaki, *Prevalence and severity of periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease.* J Clin Periodontol, 1991. 18: 690–697.
18. Brito, F., et al., *Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis.* J Clin Periodontol 2008. 35: 555–560.
19. Habashneh, R., et al., *The association between inflammatory bowel disease and periodontitis among Jordanians: a case–control study* J Periodont Res, 2012. 47: 293–298.
20. Bernstein, C., et al., *World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of IBD in 2010.* Inflamm Bowel Dis, 2010. 16: 112–124.
21. Freeman, H., *Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents.* World J Gastroenterol, 2008. 14: 4127-4130.
22. Carranza, F. and H. Takei, *Clinical Diagnosis*, in *Clinical Periodontology*, F. Carranza, M. Newman, and H. Takei, Editors. 2003, W.B. Saunders Companny: Philadelphia. 340-437.
23. Palmer, R., et al., *Mechanisms of action of environmental factors - tobacco smoking.* J Clin Peridontol, 2005. 32: 180-195.
24. Bridger, S., et al., *In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis.* Gut 2002. 51: 21–25.

25. van der Heide, F., et al., *Effects of Active and Passive Smoking on Disease Course of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis.* Inflamm Bowel Dis, 2009. 15: 1199 –1207.

26. Heitz-Mayfield, L., *Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis.* J Clin Periodontol, 2005. 32: 196-209.

27. Chen, X., et al., *Cigarette smoking, salivary/gingival crevicular fluid cotinine and periodontal status. A 10-year longitudinal study.* Journal of Clinical Periodontology 2001. 4: 331-339.

28. Erdemir, E., I. Duran, and S. Haliloglu, *Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-a in patients with chronic*

periodontitis. J Clin Periodontol, 2004. 31: 99-104.

29. Stein, J., F. Lammert, and V. Zimmer, *Clinical Periodontal and Microbiologic Parameters in Patients With Crohn's Disease With Consideration of the CARD15 Genotype.* J Periodontol, 2010. 81: 535–545.

30. Wiercinska-Drapalo, A., et al., *Plasma interleukin-18 reflects severity of ulcerative colitis.* World J Gastroenterol, 2005. 11: 605–608.

31. Figueredo, C., B. Rescala, and R. Teles, *Increased interleukin-18 in gingival crevicular fluid from periodontitis patients.* Oral Microbiol Immunol, 2008. 23: 173-176.

32. Gamonal, J., et al., *Delayed neutrophil apoptosis in chronic periodontitis patients.* J Clin Periodontol, 2003. 30: 616-623.

33. Moscandrew, M., U. Mahadevan, and S. Kane, *General Health Maintenance in IBD.* Inflamm Bowel Dis, 2009. 15: 1399–1409.

34. Persson, G. (2012) *Rheumatoid arthritis and periodontitis – inflammatory and infectious connections. Review of the literature*. Journal of Oral Microbiology 4,11829, DOI: 10.3402/jom.v4i0.11829.

35. Kim, J. and S. Amar, *Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship.* Odontology, 2006. 94: 10–21.

36- الحاج، ن ، أمراض المعي الدقيق والقولونات. تنبكجي،إ ، الحصري،أ ، علي،أ. الموسوعة الطبية المتخصصة، المجلد الأول، الطبعة الأولى، دمشق، مؤسسة الصالحاني، 2009، 246-268.

الاستمارة (1)

جامعة دمشق

كلية طب الأسنان

بطاقة الفحص السريري

اسم المريض: التاريخ:

العمر: الجنس:

العنوان: الهاتف:

القصة السريرية:

نمط المرض المعوي الالتهابي: داء كرون: التهاب قولون قرحي:

تاريخ تشخيص الحالة:

الإجراء العلاجي المطبق: دوائي: دوائي جراحي:

وجود إصابات عند أفراد العائلة: يوجد: لا يوجد:

التدخين: مدخن: غير مدخن:

وجود إصابات خارج معوية:

الأدوية المستخدمة:

نوع الدواء	الصنف التجاري	الجرعة المستخدمة	مدة الاستخدام
Aminosalicylate			
Immunomodulators			
Corticosteroids			
Antibiotics			
Anti-TNFα			
هل يوجد أدوية أخرى مرافقة؟			

نشاط المرض المعوي الالتهابي: فعال: هاجع:

بطاقة الفحص الفموي وحول السني:

الاسم: التاريخ:

المعالجات السنية السابقة:

التدخين: مدخن: غير مدخن:

فحص الغشاء المخاطي الفموي :

سليم

آفات قلاعية: مبيضات بيض:

حزاز منبسط: إصابات أخرى:

التشخيص: سريري: نسيجي:

المشعرات السريرية حول السنية:

مشعر اللويحة PI (Plaque Index)

متوسط مشعر اللويحة:

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

مشعر الالتهاب اللثوي GI

متوسط مشعر الالتهاب اللثوي

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

مشعر عمق الجيوب Probing pocket depth **(PPD)**

متوسط عمق الجيوب:

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

مشعر الانحسار اللثوي Gingival Recession Index (GR)

متوسط مشعر الانحسار اللثوي:

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

مشعر النزف على السبر Bleeding on Probing (**BOP**)

متوسط مشعر النزف على السبر:

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

مشعر فقد الارتباط Clinical attachment (**CAL**)

متوسط مشعر فقد الارتباط:

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

عدد المواقع التي يكون فيها CAL $\leq$ 3 ملم :

النسبة المئوية للمواقع التي يكون فيها CAL $\leq$ 3 ملم :

هل المريض مصاب بالتهاب نسج حول سنية وفق تصنيف APP 1999:

الاستمارة (2)

جامعة دمشق

كلية طب الأسنان

بطاقة متابعة مريض التهاب نسج حول سنية:

المشعرات السريرية بعد المعالجة حول السنية (التقليح وتسوية الجذر)

الاسم: التاريخ:

التدخين: مدخن: غير مدخن:

المشعرات السريرية حول السنية:

مشعر اللويحة PI (Plaque Index)

متوسط مشعر اللويحة:

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

مشعر الالتهاب اللثوي GI

متوسط مشعر الالتهاب اللثوي

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

مشعر عمق الجيوب Probing pocket depth (**PPD**)

متوسط عمق الجيوب:

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

مشعر الانحسار اللثوي Gingival Recession Index (GR)

متوسط مشعر الانحسار اللثوي:

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

مشعر النزف على السبر Bleeding on probing (**BOP**)

متوسط مشعر النزف عى السبر

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37

مشعر فقد الارتباط Clinical attachment (**CAL**)

متوسط مشعر فقد الارتباط:

17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27
47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37