الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية طب الاسنان

قسم طب الفم

تحري بعض المظاهر الفموية للمعالجة بالبيسفوسفونات عند مرضى هشاشة العظام:

Investigation of Some Oral Manifestations for Treatment with Bisphosphonates in Patients with Osteoporosis

أطروحة قدمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة الماجستير في علوم طب الأسنان اختصاص طب الفم

إعداد الباحثة الدكتورة: سمر نسيب عبد الباقي

الأستاذ المشرف

المدرسة الدكتورة: عبير أحمد الجوجو

أستاذة طب الفم

كلية طب الأسنان – جامعة دمشق

1440 هـ- 2018 م

تصريح

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

الإهداء

إلى معلم البشرية

سيدي محمد صلى الله عليه وسلم

إلى نبض قلبي و إلى من مهدوا لي طريق حياتي و مازالوا

أبي الغالي وأمي الحنونة

إلى من شاركوني أحلى أيام حياتي وكانوا لي خير معين بكل خطوة ومازالوا

أخوتي الدكتور سامر والصيدلاني حسام

إلى رفيق دربي وحبيبي وسندي

زوجي العزيز الدكتور محمد عقيد

إلى فرحتي في هذه الحياة

ابني الغالي عبد الفتاح

سمر

كلمة شكر

بعد أن وفقني الله في إتمام هذا البحث ،لا يسعني إلا أن أتوجه ببالغ الشكر والتقدير لأساتذتي الكرام الذين أفاضوا علي من العلم والمعرفة وأخص بالشكر:

المدرسة الدكتورة عبير الجوجو مدرسة في قسم طب الفم في كلية طب الأسنان جامعة دمشق.

لتكرمها بقبول الإشراف على هذا البحث حيث قامت بتوجيهي ومساعدتي وتقديم الدعم العلمي ولم تبخل أو تتردد في الإجابة على أسئلتي طيلة فترة دراستي فلها مني كل التقدير والاحترام.

وأتقدم بالشكر والتقدير للأساتذة أعضاء لجنة الحكم:

الأستاذ الدكتور محمود عبد الحق أستاذ ورئيس قسم طب الفم في كلية طب الأسنان جامعة دمشق

الأستاذ الدكتور شريف الأشقر نائب رئيس الجامعة وعميد شؤون الطلاب في الجامعة الدولية الخاصة للعلوم والتكنولوجيا.

لتكرمهم بقبول تحكيم هذه الأطروحة وبذلهم الوقت والجهد في تدقيقها وإغنائها علمياً.

والشكر كل الشكر لعمادة كلية طب الأسنان ممثلة **بالأستاذ الدكتور محمد سالم ركاب** عميد كلية طب الأسنان و**الأستاذة الدكتورة رانيا حداد** نائب عميد الكلية للشؤون العلمية و**الأستاذ الدكتور أسامة الجبان** نائب عميد الكلية للشؤون الإدارية.

وأشكر السادة أساتذة قسم طب الفم وزملائي طلاب الدراسات العليا والعاملين فيه وأخص بالذكر **السيدة روضة محمد** فلهم مني كل الشكر.

الباحثة الدكتورة سمر عبد الباقي

قائمة المحتويات List of contents

قائمة المحتويات **6**

قائمة الجداول **9**

قائمة المخططات **12**

قائمة الأشكال **13**

قائمة الاختصارات **14**

المقدمة **16**

هدف الدراسة **18**

الباب الأول : المراجعة النظرية

1. الفصل الأول :بنية العظم **20**

2. الفصل الثاني :هشاشة العظام **26**

3. الفصل الثالث: تشخيص هشاشة العظام **40**

4. الفصل الرابع: معالجة هشاشة العظام **46**

5. الفصل الخامس : الاختلاطات الناجمة عن أدوية هشاشة العظام البيسفوسفونات **57**

6. الفصل السادس : البيسفوسفونات وزراعة الأسنان **69**

الباب الثاني : المواد والطرائق

1. عينة البحث **73**
2. المواد **74**
3. الطرائق **75**
4. التحاليل الإحصائية **77**

الباب الثالث : النتائج

1. نتائج الاستقصاء عن بعض خصائص المريضات في عينة البحث **82**
2. دراسة انتشار التظاهرات الفموية المدروسة في عينة البحث **97**

الباب الرابع: المناقشة

1. مناقشة تحديد حجم المجتمع الأصلي وحجم عينة البحث **99**
2. مناقشة نتائج الاستقصاء عن بعض خصائص المريضات في عينة البحث **100**
3. مناقشة دراسة انتشار التظاهرات الفموية المدروسة في عينة البحث **107**

الباب الخامس : الاستنتاجات **108**

الباب السادس : التوصيات والمقترحات

1. التوصيات **111**
2. المقترحات **112**

الباب السابع : المراجع **113**

الملخص باللغة العربية **126**

الملخص باللغة الانكليزية **128**

قائمة الجداول List 0f table

الجدول رقم (1)	يبين قيم الكثافة المعدنية العظمية BMD .	43
الجدول رقم (2)	يبين علاقات الهيكل والنشاط للبيسفوسفونات.	55
الجدول رقم (3)	يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري.	73
الجدول رقم (4)	يبين توزع عينة البحث وفقاً للفئة العمرية.	74
الجدول رقم (5)	يبين الدرجات المعتمدة لكل من الفئة العمرية للمريضة وفئة مدة الإصابة بهشاشة العظام والصحة الفموية في عينة البحث والقيمة الموافقة المعطاة لكل درجة.	82
الجدول رقم (6)	يبين نتائج الاستقصاء عن نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث.	82
الجدول رقم (7)	يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المريضات (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	83
الجدول رقم (8)	يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	84
الجدول رقم (9)	يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) بين مجموعات انوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (إباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، ألندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، ألندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.	85
الجدول رقم (10)	يبين نتائج المقارنة الثنائية بطريقة Bonferroni لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (إباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، ألندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، ألندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.	86

الجدول رقم (11)	يبين نتائج تحديد فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	87
الجدول رقم (12)	يبين نتائج اختبار Kruskal–Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (إباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، ألندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، ألندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.	87
الجدول رقم (13)	يبين نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام9 للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (إباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، ألندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، ألندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.	88
الجدول رقم (14)	يبين نتائج الاستقصاء عن وجود قصة عائلية للإصابة بهشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	89
الجدول رقم (15)	يبين نتائج الاستقصاء عن درجة الصحة الفموية في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	89
الجدول رقم (16)	يبين نتائج اختبار Kruskal–Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (إباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، ألندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، ألندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.	90
الجدول رقم (17)	يبين نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.	91
الجدول رقم (18)	يبين نتائج الاستقصاء عن عادة التدخين في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها	92
الجدول رقم (19)	يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات عادة التدخين بين	93

	مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (إباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، ألندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، ألندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.	
الجدول رقم (20)	يبين نتائج الاستقصاء عن عادة تناول الكحول في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها	93
الجدول رقم (21)	يبين نتائج الاستقصاء عن وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها	94
الجدول رقم (22)	يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (إباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، ألندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، ألندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.	95
الجدول رقم (23)	يبين نتائج الاستقصاء عن تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها	95
الجدول رقم (24)	يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (إباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، ألندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، ألندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث	96
الجدول رقم (25)	يبين نتائج الاستقصاء عن حدوث كل من التظاهرات الفموية المدروسة في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	97

قائمة المخططات: List of charts

مخطط رقم (1)	يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً للفئة العمرية.	74
مخطط رقم (1)	يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث.	83
مخطط رقم (2)	يمثل المتوسط الحسابي لأعمار المريضات (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	84
مخطط رقم (4)	يمثل المتوسط الحسابي لمدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	85
مخطط رقم (5)	يمثل النسبة المئوية لنتائج تحديد فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	87
مخطط رقم (6)	يمثل متوسط الرتب لفئة مدة الإصابة بهشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	88
مخطط رقم (7)	يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن درجة الصحة الفموية في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	90
مخطط رقم (8)	يمثل متوسط الرتب لدرجة الصحة الفموية للمريضة في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	91
مخطط رقم (9)	يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عادة التدخين في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	92
مخطط رقم (3)	يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	94
مخطط رقم (11)	يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	96
مخطط رقم (12)	يمثل النسبة المئوية لحدوث كل من التظاهرات الفموية المدروسة في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.	98

قائمة الأشكال: List of figures

الشكل رقم (1)	أنواع العظام.	22
الشكل رقم (2)	يبين النسيج العظمي في الحالة الطبيعية وفي حالة هشاشة العظام.	27
الشكل رقم (3)	بنية البيسفوسفونات وقدراتها التقريبية لتثبيط كاسرات العظم.	56
الشكل رقم (4)	تنخر عظمي مرتبط بالبيسفوسفونات، المنطقة الخلفية للفك السفلي الأيسر.	64
الشكل رقم (5)	يُظهر تآكلات وقرحات متموجة على الشفتين واللثة.	68
الشكل رقم (6)	يظهر تقرحات واسعة تغطيها طبقة سميكة نازفة وليفية على الشفاه.	69
الشكل رقم (7)	يوضح أدوات الفحص السريري المستخدمة.	75
الشكل رقم (8)	جهاز DXA المستخدم في هذا البحث.	76
الشكل رقم (9)	تقرير الكثافة الشعاعية لمنطقة الفخذ الأيسر والفقرات القطنية.	77
الشكل رقم (10)	الاستمارة المخصصة لكل مريض من مرضى البحث .	80

قائمة الاختصارات List of Abbreviations

TNFα	عامل التنخر الورمي	36
M-CSF	العامل المنبه لمستعمرات البلاعم	36
GM-CSF	العامل المنبه لمستعمرات البلاعم المحببة	36
TGF	عامل النمو المتحول	36
IL-1	انترلوكين 1	36
LRP5	البروتين الشحمي منخفض الكثافة ذو الصلة بمستقبلات البروتين5	36
SOST	سكليروستين	36
OPG	أوستوبروتيجيرين	36
PTH	هرمون الغدد جارات الدرقية	39
FRAX	أداة تقييم خطر الكسر وفق منظمة الصحة العالمية	40
X-ray	التصوير بالأشعة السينية	40
SXA	قياس امتصاص الطاقة المفردة	41
DXA	قياس امتصاص الطاقة المزدوجة	41
BMD	الكثافة المعدنية العظمية	42
QCT	التصوير المقطعي المحوسب	43
QUS	التصوير بالأمواج فوق الصوتية الكمية	44
MRI	التصوير بالرنين المغناطيسي	44
TSH	اختبارات وظائف الغدة الدرقية	45
25OHD	25- هيدروكسي فيتامين د	47
BPs	البيسفوسفونات	50
CKD	مرض الكلى المزمن	53
eGFR	معدل الترشيح الكبيبي	53
PPI	البيروفوسفات غير العضوي	54
ATP	الأدينوزين ثلاثي الفوسفات	56
AFF	كسر الفخذ غير النمطي	60

BRONJ	تنخر عظم الفك الناجم عن البيسفوسفونات	61

المقدمة Introduction

هشاشة العظام هي مرضٌ يصيب العظام في الجسم، ويؤدِّي إلى نقص كثافتها ويجعلها ضعيفة هشَّة، ويُضعف قدرتها على أداء وظائفها، وبالتَّالي يُصبح من السَّهل كسرها تحت أيِّ مؤثِّر خارجيٍّ، بمجرد القيام بأيّ حركة طبيعيّة واعتياديّة غير مُجهدة أو عند القيام بانحناء طبيعيّ أو حتى السعال عند البعض، والكثير من المرضى لا يعلمون أنّهم مصابون بهذا المرض إلاّ بعد التعرّض إلى حادث بسيط ككسر في الرسغ أو اليد ومن بعد الفحص يعرف المريض أنّهُ مصاب بهذا المرض، حيث تعدُّ كسور العظام أكثر مضاعفات هشاشة العظام انتشاراً وخطورة لدى المصابين به، ومن أبرز أنواع الكسور المرتبطة بهشاشة العظام التي تحدث للعمود الفقريّ لدى السيّدات اللواتي تجاوزن عمر الخمسين عاماً، كما أنّه يصيب مناطق المرفق والورك، وهذا المرض يصيب النِّساء على الأغلب إلَّا أنَّه يُصيب الرِّجال أيضاً، لكنه يصيب النساء بدرجة أكبر تعادل أربعة أضعاف نسبة إصابته للرجال، ويشيع انتشاره بعد تجاوز سنّ الأربعين عند النساء وترجع هذه النسبة العالية لإصابات النساء به بعد انقطاع الطمث هو اختلال النظام الهرموني، بحيث ينقص عندهن هرمون الاستروجين مما يمنع العظام من بناء نفسها، وزيادة كتلتها، مما يؤدي إلى ترققها وبالتالي سهولة كسرها.

إنّ الكثافة العظمية تصل عند الإنسان إلى ذروتها بين عمر الخامس و العشرين حتى الثلاثين للشخص و بعد ذلك فإنّه يبدأ بفقدان ما مقداره أربعة بالألف من قوة عظامه كل سنة، ولكنّ السيدة بعد انقطاع الطمث فإن فقدانها للكتلة العظمية يكون أكبر بكثير عن الرجل حيث تصل نسبة الفقد عندها إلى ثلاثة بالمئة كل سنة، و معظم النساء لا يتمتعن في سن اليأس بحياة صحية تسمح لهن بتعويض ما فقدوا من الكثافة العظمية.

تمر العظام بمرحلة هدم ومرحلة بناء طوال حياتها، أي أن العظام التالفة أو القديمة يتم بناءها من جديد والتخلص من القديم، حتى سن الثلاثين من عمر الشخص تكون مرحلة البناء أكثر نشاطاً من مرحلة الهدم، مما يؤدي إلى زيادة كثافة العظام وطولها، وبعد هذا السن تنعكس الآلية

، فتكون مرحلة الهدم أكثر نشاطاً من مرحلة البناء، فتبدأ العظام بخسارة كثافتها بشكل تدريجي وبنسبة ثابتة في الحالة الطبيعية، ولكن في الحالة المرضية يكون فقد الكثافة العظمية أسرع وغير ثابت، بل ومضطرب أيضاً، مما يؤدي في النهاية إلى الوصول للإصابة بمرض هشاشة العظام.

هشاشة العظام مرضٌ صامتٌ يبدأ أولاً بلا أعراض وبلا ألم، وقد يكون حدوث الكسر أوَّل دليل على الإصابة به، فمن الضَّروريِّ إجراء فحص كثافة العظام بالأشعَّة السِّينيَّة (DXA Scan) للنِّساء عند انقطاع الطمث، وللرِّجال بعد عمر السَّبعين للتَّأكُّد من سلامة العظام أو الكشف عن إصابتها بهشاشة العظام، وهذا الفحص سهلٌ وسريعٌ ونتائجه عالية الدِّقَّة، وتُقاس فيه كثافة العظام في الأماكن الأكثر عرضة للإصابة بكسور هشاشة العظام في الجسم، وتشمل هذه المناطق: العمود الفقري، وعظم الفخذ ويمكن إجراء فحص كثافة العظام لأسفل القدم واليد في بعض الحالات.

يوصي الأطباء لمعالجة مرض هشاشة العظام بتناول بعض المكملات الغذائية مثل الكالسيوم وفيتامين د، وبعض الأدوية بالاعتماد على حالة المريض، وأشيعها أدوية البيسفوسفونات التي تبطئ عملية خسارة العظم لكثافته أو كتلته.

تتضمن الآثار الجانبية لأدوية البيسفوسفونات الغثيان وألمًا بالبطن وأعراضًا تشبه حرقة المعدة، والتهاب وتقرحات في المريء، كما تسبب أيضًا تنخر عظام الفك وهو حالة نادرة يمكن أن تحدث عادة بعد قلع الأسنان و تقرحات في الغشاء المخاطي الفموي.

وبالتالي يهدف هذا البحث إلى ملاحظة تأثير هذه الأدوية الموصوفة لمعالجة هشاشة العظام على عظام الفكين والغشاء المخاطي الفموي.

هدف الدراسة: Aim of the study

إن أدوية البيسفوسفونات الفموية هي أدوية مستخدمة على نطاق واسع للعديد من الحالات الهيكلية العظمية الشائعة وخاصة هشاشة العظام، فمن المعقول أن نفترض أن التأثيرات الجانبية على المخاطية الفموية أكثر شيوعاً من العدد القليل من الحالات المنشورة.

فكان الغرض من هذه الدراسة هو التحقق مما إذا كان هذا التأثير الضار للبيسفوسفونات على المخاطية الفموية شائع، لعدم وجود دراسات سابقة أكدت تأثير هذه الأدوية على المخاطية الفموية، وكذلك لاكتساب المعرفة حول المواد التي ترتبط بالتفاعلات الدوائية الضارة التي تؤثر على الغشاء المخاطي للفم.

بناءً إلى ما سبق ونظراً لانتشار مرض هشاشة العظام واستخدام أدوية البيسفوسفونات بشكل واسع وطول مدة استخدامها وترافقها بحدوث تأثيرات جانبية عديدة كان لابد من هذه الدراسة للتحري عن التظاهرات الخاصة بالمخاطية الفموية الأكثر تواتراً عند مرضى هشاشة العظام المعالجين بأدوية البيسفوسفونات.

الباب الأول

المراجعة النظرية

Literature Review

الفصل الأول: بنية العظم: Bone structure

1) تعريف العظم:

العظم هو نسيج ضام متخصص يشكل الهيكل العظمي القوي والمتين.

هذا النسيج يقدم ثلاث وظائف رئيسية:

1- يؤمن ارتكاز للعضلات من أجل الحركة.

2- حماية الأعضاء الحيوية والأنسجة الرخوة.

3- خزان للشوارد وخاصة شوارد الكالسيوم والفوسفات.

واحدة من أهم الخصائص و الأكثر تميزاً للعظم هو قدرته على إعادة القولبة والبناء باستمرار حتى بعد النمو واكتمال تشكل الهيكل العظمي.(1)

2) أنواع العظام:

يمكن تصنيف العظام على أساس كل من التشريح والبنية المجهرية:

1- **التصنيف التشريحي:** عظام طويلة وعظام مسطحة.

أ) العظام الطويلة:

مثل عظم الفخذ، العضد، الساق، عظام الساعد.

يوجد ثلاث مناطق تشريحية في العظام الطويلة: الجدل، الكردوس والمشاشة.

الجدل: عظم قشري سميك يحيط بالقناة المركزية للعظم الإسفنجي، المنطقة الخارجية التي يغطيها السمحاق.

الكردوس: عظم قشري رقيق محيط بعظم إسفنجي ضعيف.

المشاشة: نهاية العظم الذي يشكل السطح المفصلي، يحتوي على المنطقة المسؤولة عن النمو ومنطقة تحت الغضروف المفصلي.(2)

ب) العظام المسطحة:

مثل الجمجمة، الحوض والكتف.

هيكل متفاوت إما من عظم قشري بحت أو عظم قشري مع منطقة إسفنجية مركزية رقيقة.(2)

2- التصنيف البنيوي المجهري: قشري ، إسفنجي ، نسيجي ورقائقي.(الشكل رقم 1)

أ) العظم القشري:Cortical bone

- يشكل 80% من الهيكل العظمي، ويتكون من مادة خارج خلوية هي المادة الأساسية، تتوضع الخلايا البانية للعظم في المادة الأساسية لتشكل طبقات رقيقة تسمى الصفائح العظمية، خلال عملية توضع المادة الأساسية تتغلف الخلايا البانية للعظم ضمن فجوات صغيرة ضمن هذه المادة فيصبح اسمها الخلايا العظمية.

- يحتوي على قنوات هافرس (Haversian canals): تقوم الصفائح العظمية بتشكيل حلقات صفائحية متمركزة حول قنوات طولانية كبيرة ضمن النسيج العظمي وتكون هذه القنوات موازية لسطح العظم ووفق محوره الطولاني وتحتوي على وعاء شعري مع بعض الألياف العصبية.

تسمى القنوات والصفائح العظمية التي تحيط بها بجهاز هافرس أو العظمون osteom (الوحدة العظمية :الوحدة الأساسية في بناء العظم).

- يحتوي على قنوات فولكمان (Volkmann chanals): وهي جهاز قنوي آخر مهمته إيجاد اتصال بين السطحين الداخلي والخارجي للعظم وتتوجه بشكل عمودي أو مائل على محور العظم.

الصفائح الخلالية: المنطقة بين العظمون.(2)

ب) العظم الإسفنجي: Cancellous bone

– تركيبه الكيميائي وبنيته تشابه العظم القشري لكنه لا يحتوي على أقنية هافرس.

– يتشكل على طبقات وهو عظم صفائحي، تشكيلها يعتمد على القوة الميكانيكية المطبقة على العظم، ذو مساحة واسعة فهو يتأثر بالتبدلات الفيزيائية والاستقلابية أكثر من العظم القشري، تزيد مساميته في مرض هشاشة العظام.(2)

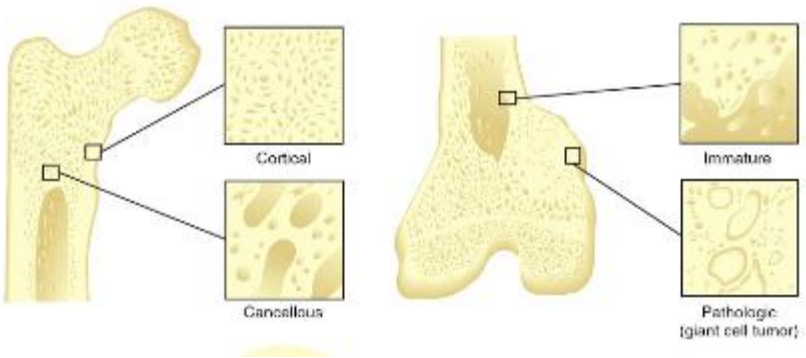
ج) العظم النسيجي:Immature bone

– يتواجد العظم الأولي غير الناضج أو المرضي في: الهيكل الجنيني الذي يختفي بعمر 4 سنوات، دشبذ الكسور، الساركوما (سرطان العظم) وعسر التصنع الليفي.

– بالمقارنة مع العظم الصفائحي العظم النسيجي لديه: توزع عشوائي للخلايا العظمية وألياف الكولاجين، لا يحتوي على صفائح خلالية، عدم انتظام في عملية التمعدن، زيادة معدل الهدم و البناء، ضعيف ولا يتوزع بحسب الشدة المطبقة عليه.(2)

د) العظم الرقائقي: Lamellar bone

العظم الثانوي الذي يتم إنشاؤه عن طريق إعادة قولبة العظم النسيجي، منظم و يتحمل الشدة، أقوى وأقل مرونة من العظم النسيجي.(2)



الشكل رقم (1): أنواع العظام (2)

3) مكونات النسيج العظمي:

يتكون العظم من: خلايا ومادة أساسية.

أ) خلايا العظم:

1- بانيات العظام: Osteoblasts

- تنشأ من الخلايا الميزانشيمية غير المتمايزة ومن الخلايا الجذعية في النقي، تحتوي على كميات متزايدة من الشبكة الهيولية الداخلية، جهاز غولجي والمتقدرات الحيوية مقارنةً بالخلايا الأخرى.

- وظيفتها : تشكل العظم عن طريق إنتاج مادة أساسية غير متمعدنة، نقل شوارد الكالسيوم، الاستجابة الهرمونية وتنظيم وظيفة كاسرة العظم.

- البعض منها يصبح منحشراً ضمن فجوات المادة الأساسية ويصبح اسمها الخلية العظمية، تحتوي مستقبلات ل 1،25 دي هيدروكسي فيتامين د، هرمون جارات الدرق والكالسيتونين.(2،1)

2- الخلية العظمية :Osteocyte

- هي خلايا عظمية ناضجة تنشأ من الخلايا بانية العظام، و تنطمر في المادة الأساسية للعظم حيث تقع داخل تجاويف صغيرة تسمى "فجوات lacuna " ، تمثل 90 - 95 ٪ من الخلايا في الهيكل العظمي الناضج، نواتها كبيرة بالنسبة للهيولى، ولها تفرعات هيولية تمتد خارجة من الفجوات إلى القنيات فتتصل من خلالها بالخلايا الأخرى في العظم.

- وظيفتها: الحفاظ على العظام و المادة الأساسية، مهمة في تنظيم تركيز الكالسيوم والفوسفور في العظام.

- خواصها: يحفزها الكالسيتونين وتتثبط بهرمون جارات الدرق.(2،1)

3- كاسرات العظام: Osteoclast

- خلايا عملاقة عديدة النوى و متحركة، سليفات كاسرات العظم تعود بأصولها إلى النسيج المكون للدم، فهي ذات شبه كبير بجهاز خلايا الوحيدات والبالعات.

– وظيفتها : امتصاص العظام.

– مراحل دورة امتصاص العظام: الهجرة إلى موقع الامتصاص، الالتصاق بالعظام، الاستقطاب، حل بلورات بلورات الهيدروكسي أباتيت، حل المكونات العضوية للمادة الأساسية، إزالة منتجات التحلل من فجوة الامتصاص، الموت الخلوي المبرمج لكاسرات العظام أو العودة إلى مرحلة عدم الامتصاص.

– العوامل المنظمة لفعالية كاسرات العظام: هرمون جارات الدرق،25،1 دي هيدروكسي فيتامين د، الكالسيتونين، الستيروئيدات القشرية، البروستاغلاندين، إنترلوكين 1–6 و عامل التنخر الورمي.(2،1)

ب) المادة الأساسية:

أ– المكونات العضوية :

تشكل ٪40 من الوزن الجاف للعظم و تتألف من:

1– الكولاجين: يشكل ٪90 من المكون العضوي وهو من النمط I من الكولاجين.

2– البروتيوغليكان: مسؤولة عن قوة الضغط، تتألف من معقدات بروتين– غليكوزأمينوغليكان.

3– بروتينات المادة الأساسية: وظيفتها تعزيز التمعدن وتشكيل العظام.

هناك ثلاثة أنواع رئيسية من البروتينات التي تشارك في المادة الأساسية للعظام:

أ) أوستيوكالسين: Osteocalcin

– البروتين غير الكولاجيني الأكثر وفرة في المادة الأساسية (٪10 –٪20)، تنتجه الخلايا البانية للعظام الناضجة.

– وظيفته: يعزز التمعدن وتشكيل العظام، تشارك مباشرة في تنظيم كثافة العظام ويجذب الخلايا كاسرة العظام.

– خواصه: يحفزه 25,1 دي هيدروكسي فيتامين د، يثبطه هرمون جارات الدرق ويمكن معايرته في البول أو المصل.

ب) أوستيونكتين:Osteonectin

– تفرزه الصفائح الدموية والخلايا العظمية.

– وظيفته: يعتقد أن لها دوراً في تنظيم الكالسيوم أو تنظيم المعادن في المادة الأساسية.

ج) أوستيوبونتين:Osteopontin

وظيفته: بروتين رابط للخلايا.

د) السيتوكين وعوامل النمو:cytokine and growth factors

– يوجد بكميات صغيرة في المادة الأساسية.

– وظيفته: المساعدة في تمايز الخلايا العظمية و نمو الهيكل العظمي و تتضمن :

إنترلوكين 1، إنترلوكين 6، عامل النمو شبيه الأنسولين، عامل النمو النسيجي بيتا والبروتين المخلق للعظام.(3،2)

ب – المكونات غير العضوية للمادة الأساسية :

تشكل 60% من الوزن الجاف للعظم، وتشمل المكونات:

– أوستيوكالسيوم فوسفات. (3،2) – كالسيوم هيدروكسي أباتيت (Ca10(PO4)6(OH)2).

4) الأنسجة المحيطة بالعظم:

1– السمحاق: Periosteum

نسيج ضام يغلف العظام، الطبقة الداخلية منه رخوة ومواعاة وتحتوي على خلايا قابلة للتمايز إلى خلايا بانية للعظام، الطبقة الخارجية ليفية وأقل خلوية.

2- نقي العظم: Bone marrow

هو مصدر الخلايا السليفة الدموية وهو نوعان:

النقي الأحمر: نسيج دموي يتكون من: 40% ماء – 40% شحم – 20% بروتين، يتحول الى نقي أصفر مع تقدم العمر.

النقي الأصفر: نسيج شحمي غير فعال يتكون من: 15 % ماء – 80% شحم – 5%بروتين.(2)

الفصل الثاني: هشاشة العظام Osteoporosis:

1. تعريف الهشاشة:

يتميز مرض هشاشة العظام بفقدان كتلة العظام وقوتها والذي يؤدي إلى كسور، ربما كان موجوداً منذ القدم ولكن فقط في الآونة الأخيرة أصبح مشكلة سريرية كبيرة مع زيادة عمر الإنسان.

في أوائل القرن التاسع عشر أشار السير أستلي كوبر الجراح الإنجليزي المتميز إلى "الخفة والليونة التي تكتسبها العظام في مراحل متقدمة من العمر" وأن "حالة العظام هذه. . . ينتج عنها الكثير من الكسور ". وقد صيغ مصطلح هشاشة العظام من قبل يوهان لوبشتاين في نفس الوقت تقريباً، ولكن الاضطراب الذي وصفه ربما كان تكون العظم الناقص.(4)

في عام 1940 وصف الطبيب الأمريكي للغدد الصم فولر ألبرايت هشاشة العظام بعد انقطاع الطمث، واقترح أنه كان نتيجة لانخفاض تكوين العظام بسبب نقص هرمون الاستروجين.

وفي وقت لاحق اقترح مفهوم وجود نوعين لهشاشة العظام، واحدة تتعلق بنقص هرمون الاستروجين في سن اليأس والآخر لنقص الكالسيوم وشيخوخة الهيكل العظمي.(5)

هشاشة العظام هي اضطراب شائع للهيكل العظمي بأكمله (6) منهك (7) وصامت (8) يتميز بانخفاض كتلة العظام و قوتها (9)، قوة العظام = كثافة المعادن في العظام + نوعية العظم.(10)

حيث تؤدي لعظام ضعيفة، هشة وعرضة للكسر، بسبب فقدان الأنسجة العظمية، فالعظام التي كانت كثيفة وقوية تصبح غير قادرة على تحمل الإجهاد حتى في الأنشطة العادية كالانحناء والسعال.

تحدث نتيجة عدم توافق بين نشاط الخلايا كاسرات العظم والخلايا بانيات العظم التي تؤدي لتخرب في الهندسة البنيوية المجهرية للعظام.(11) (الشكل رقم 2)

قد تحدث الكسور حتى بعد إصابة طفيفة والتي غالباً لا تؤدي إلى كسر في العظم.(8)

الشكل رقم (2): يبين النسيج العظمي في الحالة الطبيعية وفي حالة هشاشة العظام.(2)

2. الوبائيات والتكلفة :Epidemiology and cost

هشاشة العظام مرض يؤثر على أكثر من 10 ملايين شخص (8 مليون امرأة و 2 مليون رجل) في الولايات المتحدة و ما يقارب 200 مليون شخص في جميع أنحاء العالم .

يحدث 1.5 مليون كسر بسبب هشاشة العظام كل عام، الكسور المرتبطة بهشاشة العظام لديها نمط واضح. الكسور الأكثر شيوعاً هي بالترتيب التالي: العمود الفقري > الورك > كسور الساعد.

قدر عدد الكسور العظمية بسبب هشاشة العظام في الاتحاد الأوروبي في عام 2000 ب 3.79 مليون كسر.(12)

نسبة الذكور: للإناث هي 1: 4

الكسور:

كسور المعصم أشيع حدوثاً في سن 50–60 عام

الكسور الفقرية أشيع حدوثاً في سن 60–70 عام

كسور الورك أشيع حدوثاً في سن 70–80 عام.(10)

1) كسور الورك: Hip fractures

أخطر كسور هشاشة العظام وعادةً ما تنتج عن السقوط، ولكن بعضها يحدث بشكل عفوي.(13)

معدل الإصابة عند النساء أكثر من عند الرجال ويرتفع أضعافاً مضاعفة مع التقدم بالعمر.(14)

ويتراوح خطر الإصابة بكسر الورك بين 14٪ إلى 20 % عند النساء القوقازيات في أوروبا والولايات المتحدة الأمريكية، ومن المرجح أن يزداد مع انخفاض معدل الوفيات.(15)

ستزداد كسور الورك في جميع أنحاء العالم من 1.26 مليون في عام 1990 إلى 2.6 مليون بحلول عام 2025 وإلى 4.5 مليون بحلول عام 2050.(16)

إن 30٪ من جميع كسور الورك تحدث عند النساء ولكن الوفيات الناجمة عنها هي أعلى بكثير عند الرجال منه عند النساء.(17،18)

حدوث الكسر الأول في الورك يؤدي لزيادة تصل إلى 10 أضعاف لخطر كسر ورك ثاني.(19)

تترافق كسور الورك بزيادة معدلات الإمراضية وانخفاض نوعية الحياة، فقط ثلث المرضى الذين يعانون من كسور الورك يعودون إلى مستوى نشاطهم السابق.(20)

2) كسور العمود الفقري:Spinal fractures

تشير البيانات إلى أن معدل حدوث كسور في العمود الفقري هي أكبر بين النساء منه عند الرجال و تزداد مع التقدم في السن، ويرتفع معدل الحدوث بين عمر 60 و 90 عام إلى 20 ضعف عند النساء و10 أضعاف فقط عند الرجال.(19)

وتشير النتائج الشعاعية إلى أن ما يصل إلى ثلث الرجال الذين تزيد أعمارهم عن عمر ال 65 عانوا من كسر في العمود الفقري.(17)

3) كسور الساعد:Forearm fractures

كسور النهاية البعيدة للساعد شائعة في منتصف العمر وعند كبار السن وعادةً ما يكون سببها السقوط على يد ممدودة.

عادةً ما يزداد معدل الإصابة عند النساء بشكل ملحوظ خلال 5 سنوات من انقطاع الطمث، ويصل إلى الذروة بين سن 60 و 70 عاماً، و يلاحظ بشكل أقل بكثير عند الرجال.(19،13)

العبء الاقتصادي والتكلفة:

تكلف كسور هشاشة العظام نظام الرعاية الصحية في الولايات المتحدة حوالي 17 مليار دولار سنوياً، مع تكلفة سنوية يتوقع أن تقترب من 50 مليار دولار بحلول عام 2040، هذه التكاليف الطبية المباشرة تمثل عبئاً أكبر من التكاليف السنوية المتوقعة للسكتة الدماغية وسرطان الثدي والسكري وأمراض الرئة المزمنة مجتمعة.(21)

وكذلك قدر العبء الاقتصادي المباشر لمرض هشاشة العظام في كندا بمبلغ 1.3 بليون دولار في عام 1993 وبمبلغ 2.3 بليون دولار في عام 2010.(22)

وبما أن انتشار مرض هشاشة العظام يزداد مع التقدم بالعمر، فإن عبء هشاشة العظام من المرجح أن يزيد على مدى العقد المقبل.(23)

هشاشة العظام لا تسبب فقط كسور، بل أيضاً تسبب في أن يصبح الناس طريحي الفراش مع المضاعفات الثانوية التي قد تكون مهددة للحياة عند كبار السن وتسبب أيضاً آلام في الظهر وفقدان الارتفاع والبقاء بوضعية منحنية، كل هذه الأعراض يمكن أن تؤدي إلى القلق والاكتئاب.(24)

فهم وبائيات هشاشة العظام هو خطوة أساسية في وضع استراتيجيات للحد من عبء والوقاية من كسور هشاشة العظام بين المرضى المعرضين لخطر كبير لهذه الكسور، وهو المفتاح لتقليل العبء البشري والاقتصادي المالي لهشاشة العظام.(25)

3. عوامل الخطورة الشائعة لهشاشة العظام:Risk factors for osteoporosis

تقسم الى قسمين:

أ) عوامل خطر لا يمكن تغييرها:

1- العمر:

تزداد احتمالية الإصابة بهشاشة العظام بزيادة العمر، بعد الوصول إلى ذروة كتلة العظام من الطبيعي أن يبدأ فقدان نسبة صغيرة من كتلة العظام كل عام، يحدث هذا لأن تشكيل العظم الجديد يتباطأ مع التقدم في العمر، في حين أن انهيار العظام يبقى نفسه أو يزيد.

2- الجنس:

هشاشة العظام أكثر شيوعاً عند النساء بعد سن اليأس بسبب انخفاض مستويات هرمون الاستروجين التي تسرع من فقدان العظام، أما عند الرجال المسنين يبدو أن نقص هرمون التستوستيرون المرتبط بالعمر يعتبر واحد من أهم الأسباب لهشاشة العظام الشيخوخي.

3- العرق:

القوقازيون والآسيويون أكثر عرضة لخطر الإصابة بهشاشة العظام.

4- الوراثة:

التاريخ العائلي هو مؤشر قوي لكتلة العظام المنخفضة بالإضافة لحجم جسم صغير.

5- عوامل الخطر المرتبطة بالصحة:

الظروف الصحية الفردية يمكن أن تؤثر على مرض هشاشة العظام.

6- الإنجاب:

تنخفض كثافة العظام ببطء خلال فترة الحمل وبسرعة أكبر خلال فترة الرضاعة ولكن هذه الخسارة في العظام تتعافى بغضون ستة أشهر بعد التوقف عن الرضاعة عند معظم النساء.

7- الأدوية:

يمكن لبعض الأدوية أن تسرع من فقدان العظام وتزيد من خطر الإصابة بهشاشة العظام مثل:

- **الستيروئيدات القشرية:** استخدامها على المدى الطويل عن طريق الفم أو الحقن كالكورتيزون ، البريدنيزون، البريدنيزولون و الدكساميثازون، يقلل من كتلة العظام ويتداخل مع عملية إعادة بناءها.

- **مضادات الاختلاج:** مثل الفينوباربيتال، كاربامازيبين أو الفينيتوين، يؤدي تناولها لفترة طويلة إلى استقلاب فيتامين د في الكبد بطريقة تسبب في نقصه.
- **مثبطات المناعة:** مثل السيكلوسبورين، التاكروليموس.
- **أدوية الغدة الدرقية:** عندما تستخدم بكميات مفرطة مثل ليفوثيروكسين تسرع من فقدان العظام.

- **مدرات البول:** تمنع تراكم السوائل في الجسم ولكنها يمكن أن لطرح الكلى الكثير من الكالسيوم، مما يؤدي إلى عظام أضعف.

- **عقاقير أخرى:** مثل مميعات الدم كالهيبارين عند استخدامها لفترة طويلة، ومثبطات الهرمونات كمثبطات الأروماتاز المستخدمة لعلاج سرطان الثدي حيث تقلل من كمية الاستروجين في الجسم.

8- **حالات طبية:**

يمكن أن تزيد من خطر هشاشة العظام عن طريق إبطاء تشكيل أو تسريع امتصاص العظام مثل:

- اضطرابات الغدد الصماء: مثل قصور الغدد التناسلية، فرط نشاط الغدة الدرقية، فرط نشاط جارات الدرق، متلازمة كوشينغ ومرض السكري النمط الأول.

- اضطرابات الجهاز الهضمي: داء كرون، عدم تحمل اللاكتوز واضطرابات الكبد مثل (تليف الصفراوي الابتدائي، مرض الكبد المزمن).

- جراحات الجهاز الهضمي: جراحة لتصغير حجم المعدة أو لإزالة جزء من الأمعاء يحد من قدرة هذه الأجهزة على امتصاص العناصر الغذائية بما في ذلك الكالسيوم.

- القصور الكلوي أو الفشل الكلوي، التهاب المفاصل الروماتوئيدي، فقدان الشهية العصبي، مرض الانسداد الرئوي المزمن، زرع الأعضاء، غياب تام لدورات الطمث عند النساء في سن الانجاب، الداء النشواني، التهاب الفقار اللاصق، متلازمة نقص المناعة المكتسب (الإيدز)، المايلوما المتعددة (سرطان الدم) والذئبة الحمامية الجهازية.(10،17،24،26)

ب)عوامل خطر يمكن تغييرها:

غالبا تتعلق بنمط الحياة:

1- انخفاض الوارد من الكالسيوم وفيتامين د: يساهم بانخفاض كثافة العظام، وفقدانها بوقت مبكر وزيادة خطر الكسور.

2- عدم التعرض لأشعة الشمس (قد يسبب نقص فيتامين د).

3- سوء التغذية واضطرابات الأكل : يمكن أن تؤدي لنقص الوزن وإضعاف العظام.

4- نقص النشاط الجسدي وعدم الحركة لفترات طويلة وعدم ممارسة الرياضة: النشاط البدني المنتظم هو المفتاح لمنع هشاشة العظام والكسور.

5-التدخين: يتداخل مع إنتاج هرمون الاستروجين والتستوستيرون الضروريان لبناء العظام.

6- تناول الكحول: استهلاك الكحول بشكل يومي > 3 وحدات (1 وحدة = 5 أوقية نبيذ، 1.5 أوقية كحول، 12 أوقية بيرة) حيث يثبط بناء العظام ويحفز عملية امتصاصها.(26)

4. أنواع هشاشة العظام:Types of osteoporosis

هناك أربعة أنواع مختلفة من هشاشة العظام و هي الموضحة أدناه:

1- هشاشة العظام الأولية Primary osteoporosis :

هذا النوع هو الأكثر شيوعاً من هشاشة العظام ويحدث أكثر عند النساء من الرجال، وعادةً ما يسبب هشاشة العظام الأولية العوامل المرتبطة بالعمر، ويمكن أن يشار إليها باسم هشاشة العظام الشيخوخي.

تعتمد الإصابة بهذا النوع من الهشاشة على كثافة العظام و على النظام الغذائي وممارسة الرياضة البدنية .

تحدث عند النساء عادةً بين سن 45 إلى55 (عند انقطاع الطمث) عندما يبدأ إنتاج هرمون الاستروجين بالانخفاض، وتحدث عند الرجال عادةً بعد عمر ال 70 أي عندما يبدأ إنتاج هرمون التستوستيرون بالانخفاض.(27)

2- هشاشة العظام الثانوية Secondary osteoporosis :

هذا النوع من الهشاشة له أعراض مماثلة لتلك التي تشاهد عادةً في هشاشة العظام الأولية، وتحدث نتيجة لبعض الحالات الطبية مثل سرطان الدم، فرط نشاط الغدة الدرقية أو فرط نشاط جارات الغدة الدرقية، و قد تنتج أيضاً عن تناول بعض الأدوية مثل الستيرؤئيدات القشرية بجرعة عالية و لفترة أكثر من ستة أشهر، أو جرعات عالية من بدائل هرمون الغدة الدرقية أو أدوية تعرف باسم مثبطات الهرمونات (مثبطات الأروماتاز) التي تستخدم في علاج سرطان الثدي.

هشاشة العظام الثانوية يمكن أن تؤثر على أي شخص في أي عمر.(27)

3- تكون العظم الناقص Osteogenesis imperfect:

نادر جداً ويشاهد منذ الولادة.

4- هشاشة العظام عند اليافعين مجهول السبب Idiopathic juvenile osteoporosis:

نادرة جداً، مجهولة السبب، لا تنتقل وراثياً ولا يوجد توزع حسب الجنس، تؤثر على الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 8 و 14 سنة (وقت النمو السريع في حياة الطفل)، وتؤثر على الأطفال الذين لديهم تاريخ من زيادة الوزن قبل سن البلوغ.

تبدأ بشكل مفاجئ قبل البلوغ غالباً بعمر 7 سنوات ثم يحدث شفاء تلقائي عقب النضج الهيكلي. لم يعرف بعد سبب هذا النوع من المرض وليس هناك علاج، تزيد من خطر الكسور عند الأطفال وتؤدي إلى انخفاض تكوين العظام وزيادة فقدانها.(27)

5. الإمراضية: Pathology

الفيزيولوجيا المرضية لفقدان العظام:

قوة العظام = كثافة المعادن في العظام + نوعية العظم، وكتلة العظام هي مركب من حجم العظام وكثافتها.

العوامل الأساسية التي تحدد كتلة العظام الحالية هي: ذروة كتلة العظام التي تتحقق بعد سن العشرين، ومعدل خسارتها.(10)

خلال فترة المراهقة تزيد كتلة العظام بسرعة استجابة لزيادة إفراز الهرمونات الجنسية، ويتم تحقيق ذروة الكتلة العظمية في حوالي عمر العشرين (العمود الفقري) إلى الثلاثين (العظام الطرفية) من الحياة .(17)

ذروة كتلة العظام التي تم تحقيقها هي مؤشر قوي للمخاطر المستقبلية للإصابة بمرض هشاشة العظام، ومن المعروف الآن أن تعديل ذروة الكتلة العظمية يمكن أن تحدث أثناء الحياة داخل الرحم ويتأثر بتغذية الأم والتدخين ومستوى ممارسة الرياضة.(28)

كما يتأثر ازدياد الكتلة العظمية في مرحلة الطفولة ومرحلة البلوغ المبكر بحالة الهرمونات وخاصة هرمون الأستروجين، وكذلك العوامل البيئية مثل التغذية، ممارسة الرياضة والتدخين تلعب أيضاً دوراً هاماً في تحقيق ذروة الكتلة العظمية.

يمكن أن تحدث هشاشة العظام بسبب الفشل في تحقيق ذروة كتلة العظام و امتصاص العظام المفرط و انخفاض في تكوين العظام أثناء إعادة التشكيل.(29)

تحقيق ذروة الكتلة العظمية:

تحقيق ذروة الكتلة العظمية ذو أهمية قصوى في الوقاية من هشاشة العظام والكسور اللاحقة في مرحلة البلوغ ، حيث يمكن أن تنخفض كسور الورك بنسبة 30٪ مع زيادة في ذروة الكتلة العظمية بنسبة 10٪.

العوامل الوراثية هي المحددات الرئيسية لذروة الكتلة العظمية وفقدان العظام، والمساهمة بنسبة تصل إلى 80٪ من ذروة تقلب الكتلة العظمية.(30)

التغيير في الكثافة المعدنية العظمية مع التقدم في السن:

يتم الوصول إلى ذروة كتلة العظام بعمر العشرينات للعمود الفقري والورك وبعمر الأربعين للعظام الأخرى مثل الكعبرة، خلال فترة انقطاع الطمث يحدث تسارع بفقدان العظام والذي يبدأ في العام قبل انقطاع الطمث ويستمر لمدة 3 سنوات أخرى قبل التسارع، ومع ذلك فإن معدل فقدان العظام في السنوات 4–8 سنوات السابقة لسن اليأس يبقى مرتفع.

متوسط الانخفاض في الكثافة المعدنية العظمية خلال مرحلة الانتقال لسن اليأس هو حوالي 10 بالمئة، ويمكن تصنيف 25% من النساء بعد سن اليأس على أنهن خاسرات عظام سريعة والتي تقاس بمعدلات فقدان العظام وعلامات امتصاصه ،وهذا يفسر لماذا 15–20 % من النساء في أوائل الستينات لديهن كسور في العمود الفقري وذلك بسبب تأثير انقطاع الطمث المبكر على العظام.(10)

تتكون عملية إعادة تشكيل العظام الطبيعية من خمس مراحل: مرحلة الاستراحة، التنشيط، الامتصاص، الإبطال والتشكيل.

- في مرحلة التنشيط من إعادة البناء يتم تعيين الخلايا الكاسرة للعظم على سطح العظم.
- في مرحلة الامتصاص تولد الخلايا كاسرات العظم حركة ميكروية حامضية بين الخلية وسطح العظم، تسبب حل أو إعادة امتصاص للمحتوى المعدني للعظم.
- في مرحلة الإيقاف تدخل الخلايا كاسرات العظم بحالة موت خلوي مبرمج و يتم تعيين الخلايا البانية للعظم على سطح العظم.
- في مرحلة التشكيل تتمعدن الخلايا البانية للعظم مع طبقة الكولاجين لتشكل العظم الجديد.

يضعف نقص هرمون الأستروجين في سن اليأس الدورة الطبيعية لبناء العظام عن طريق زيادة امتصاص العظم عن طريق الخلايا كاسرات العظم دون زيادة مقابلة في نشاط الخلايا بانية العظم وبالتالي فإن كمية العظام الممتصة أكبر من المبنية مما يؤدي إلى خسارة في بنية العظام.(10)

التغييرات الخلوية التي تحدث بسبب نقص هرمون الاستروجين :

هناك زيادة في إنتاج عامل التنخر الورمي (TNFα) وتصبح الخلايا بانية العظام أكثر حساسية ل IL-1.

يحفز IL-1 وTNF خلايا بانية العظم لتحرير عدة سيتوكينات منها:

العامل المنبه لمستعمرات البلاعم (M-CSF) ،العامل المنبه لمستعمرات البلاعم المحببة (GM-CSF)،

IL-6 ،IL-11 ، عامل النمو المتحول (TGF) .

تعمل هذه السيتوكينات على زيادة امتصاص العظام من قبل الخلايا الكاسرة للعظم و ينظمها هرمون الأستروجين.(10)

حددت الدراسات الجينية من المتغيرات الوراثية التي تنظم كتلة العظام وتتضمن:

- البروتين الشحمي منخفض الكثافة ذات الصلة بمستقبلات البروتين 5 (LRP5) .
- سكليروستين (SOST).
- أوستوبروتيجيرين (OPG).

– مستقبلات هرمون الاستروجين 1 ومنشط مستقبلات مسار الجينات (RANK) NF–κβ .(31).

حتى الآن تم تحديد 20 جين يهيئ للإصابة بمرض هشاشة العظام، ولكن كل منها يساهم بكمية صغيرة فقط من التباين الوراثي للقابلية بالإصابة بالمرض، وقد يرجع ذلك إلى أن الدراسات الجينية على مستوى واسع موجهة نحو تحديد المتغيرات الشائعة للآثار الصغيرة بدلاً من المتغيرات النادرة ذات التأثيرات الكبيرة (32).

هناك المزيد من العمل جارٍ لتحديد الأشكال النادرة في الجينات المرشحة الأخرى التي يمكن أن يكون لها آثار أكبر.(33)

الخلل في امتصاص وتشكيل العظام:

تعتبر عملية إعادة تشكيل العظام في مرحلة البلوغ عملية محورية للحفاظ على صحة العظام ،وتنطوي هذه العملية الخلوية على إجراءات منسقة من قبل الخلايا الكاسرة للعظم (خلايا امتصاص العظم) والخلايا البانية للعظم (خلايا تشكل العظم).

على الرغم من أنه يبدو من المرجح أن زيادة امتصاص العظام له الأثر الأكبر في فقدان العظام وخطر الكسر، فإن ضعف تكوين العظام رداً على زيادة معدل امتصاصها هو عنصر مهم في التسبب بهشاشة العظام ويعتقد أيضاً أن سبب ذلك يعود إلى انخفاض في عدد سليفة الخلايا العظمية أو عيب مرتبط بالعمر في قدراتها على التكاثر والتمايز.

مع التقدم بالعمر يفشل تشكيل العظام أكثر من امتصاصها ويرجع ذلك لتمايز خلايا اللحمة لنقي العظام إلى خلايا شحمية بدلاً من خلايا بانية العظام.

بالإضافة إلى ذلك فإن العوامل الوراثية والعوامل المرتبطة بالعمر مثل انخفاض حدة البصر وقوة العضلات و سوء التوازن وتناول الأدوية المختلفة التي تؤثر على التوازن تتداخل مع كثافة العظام بطريقة هامة لتزيد من مخاطر الكسر.(30)

يمكن أن تنجم هشاشة الهيكل العظمي عن :

أ) عدم إنتاج هيكل عظمي بكتلة وقوة مثالية أثناء النمو.

ب) الإفراط في امتصاص العظام مما يؤدي إلى انخفاض كتلة العظام واضطراب في الهندسة البنيوية المجهرية للعظم.

ج) استجابة تشكيل غير كافية لزيادة الامتصاص أثناء إعادة تشكيل العظام.

لفهم كيفية امتصاص العظام المفرط وعدم كفاية التشكيل الذي يؤدي إلى هشاشة الهيكل العظمي، فمن الضروري أن نفهم عملية إعادة تشكيل العظام التي هي النشاط الرئيسي للخلايا العظمية في الهيكل العظمي البالغ.

تبدأ العملية مع تفعيل الخلايا السليفة الدموية لتصبح خلايا كاسرة للعظم، والتي تتطلب عادة التفاعل مع خلايا أرومة بانية العظم، ولأن مراحل الامتصاص والانعكاس من إعادة تشكيل العظام قصيرة والفترة اللازمة لاستبدال الخلايا البانية للعظام طويلة فإن أي زيادة في معدل إعادة تشكيل العظام يؤدي إلى فقد في كتلة العظام، وبالتالي فإن استجابة تشكيل غير كافية أثناء إعادة التشكيل هي عنصر أساسي في التسبب بهشاشة العظام.

من المعروف عن نقص هرمون الاستروجين أنه يلعب دوراً حاسماً في تطوير هشاشة العظام، وكذلك فرط نشاط جارات الدرق الثانوي و نقص الكالسيوم وفيتامين د.

هناك آليات متعددة وراء تنظيم إعادة تشكيل العظام، وهذه تنطوي ليس فقط على سلالات الخلايا كاسرة وبانية العظم ولكن أيضاً على خلايا أخرى في نقي العظام، بالإضافة إلى تفاعل الهرمونات الدورانية، السيتوكينات الموضعية وعوامل النمو.(34)

الدور المركزي لهرمون الاستروجين في هشاشة العظام:

يلعب نقص هرمون الاستروجين المستمر دوراً في فقدان كتلة العظام عند النساء في عمر السبعينيات والثمانينات، حيث يتضح من حقيقة أن العلاج بهرمون الاستروجين يقلل من سرعة امتصاص العظام عند هؤلاء المسنات،(35) هذه الحساسية العالية للهيكل العظمي قد تكون مرتبطة بالعمر.(36)

وهرمون الاستروجين أمر بالغ الأهمية لإغلاق المشاشات في سن البلوغ عند كلا الجنسين، وله تأثير أكبر من هرمون الاندروجين في تثبيط امتصاص العظام واكتساب ذروة كتلة العظام لدى الرجال.(38،37)

وعلاوة على ذلك فإن هشاشة العظام عند كبار السن من الرجال أكثر ارتباطاً بانخفاض هرمون الاستروجين من انخفاض مستويات هرمون الاندروجين.(39)

دور الكالسيوم وفيتامين د وهرمون الغدد جارات الدرقية في هشاشة العظام:

إن مفهوم هشاشة العظام يرجع في المقام الأول إلى نقص الكالسيوم، وخاصة عند كبار السن، تم طرحه في البداية كمنهج مضاد لنظرية نقص الاستروجين.

إن انخفاض كمية الكالسيوم وضعف امتصاص الأمعاء له بسبب الشيخوخة أو المرض ونقص فيتامين د يمكن أن يؤدي إلى فرط نشاط جارات الدرق الثانوي.(40)

والشكل الهرموني النشيط ل 1،25 دي هيدروكسي فيتامين د ليس ضروري فقط لامتصاص الأمعاء الأمثل للكالسيوم والفوسفور، ولكن أيضاً يمارس تأثير مثبط فعال على تركيب هرمون الغدد جارات الدرقية (PTH) ،الذي يمكن أن يساهم ليس فقط في تسارع فقدان العظام وزيادة هشاشتها، ولكن أيضاً إلى ضعف الأعصاب العضلية التي يمكن أن تزيد من خطر السقوط.(42،41)

دور عوامل النمو في هشاشة العظام:

يبدو أن عيوب محددة في إنتاج أو نشاط عوامل النمو الموضعية والجهازية يسهم في ضعف تكوين العظام.

هناك بعض الارتباط بين انخفاض الكثافة المعدنية العظمية وحدوث كسور هشاشة العظام وبين تعدد أشكال ترميز جينات عوامل النمو IGF−1 و TGF−β و BMP2.(45،44،43)

قد يكون لتثبيط الإنتاج الموضعي لعوامل النمو IGF−1 دوراً هاماً في التسبب بهشاشة العظام الناجمة عن الستيروئيدات القشرية.(46)

دور السيتوكينات والبروستاغلاندينات :

إن السيتوكينات المنتجة موضعياً IL−1 ، IL−6 و TNF−α والبروستاغلاندينات مثل البروستاغلاندين E2(PGE2)، يمكن أن تؤثر على العظام إما بتحفيز أو تثبيط امتصاص وتشكيل العظام.(48،57)

دور العوامل NO و Leukotrienes:

يتم إنتاج NO من قبل الخلايا العظمية وهو عامل مساعد للاستجابة البنائية للتحميل الميكانيكي،(49) يمنع امتصاص العظام،(50) ويكون هذا التأثير مسؤول عن زيادة الكثافة المعدنية العظمية.(51)

أما منتجات الأوكسيجيناز الشحمية (Leukotrienes)، تؤثر على العظام عن طريق تحفيز الامتصاص وتثبيط التشكيل للعظام.(52)

دور تشوهات الكولاجين:

إن تعدد أشكال الترميز الجيني للكولاجين النوع الأول من السلسلة a1،يمكن أن تؤثر على زيادة خطر الكسر بغض النظر عن الكثافة المعدنية العظمية.(53)

الفصل الثالث: تشخيص هشاشة العظام:Diagnosis of osteoporosis

1) التاريخ الطبي والفحص السريري.

2) FRAX:

أداة تقييم خطر الكسر وهو خوارزمية تعتمد على الكمبيوتر (http://www.shef.ac.uk/FRAX) الذي يحسب احتمال لكسر كبير خلال الأعوام العشرة القادمة (كسر: الورك ، العمود الفقري ، العضد أو المعصم) ،(54) باستخدام عوامل الخطر المعروفة (العمر والجنس وكسر هشاشة سابق بعد عمر ال 45 والعلاج بالستيروئيدات القشرية والتدخين وتعاطي الكحول والتهاب المفاصل الروماتوئيدي وغير ذلك من الأسباب الثانوية لفقدان العظام) والكثافة المعدنية العظمية لعنق الفخذ (قياس الكثافة ب DXA).(17)

هناك قيد وهو أن خوارزمية FRAX تستخدم T-scores للكثافة المعدنية العظمية لعنق الفخذ.(54)

3)التقنيات التي تستخدم الإشعاع المؤين:

I)التصوير بالأشعة السينية Radiography X-ray:

يمكن تشخيص هشاشة العظام في كثير من الأحيان عن طريق الفحص البصري للأشعة السينية البسيطة، ولكن بحساسية منخفضة والتي تكون في كثير من الأحيان الأداة الوحيدة المتاحة للشخيص في العديد من مناطق العالم، المناطق الأكثر استخداماً مع هذه التقنية هو تقدير العرض القشري لعظام المشط الثاني والثالث والرابع.(19)

II) قياس امتصاص الأشعة السينية أحادية وثنائية الطاقة (DXA، SXA) :

هي طرق لتقييم المحتوى المعدني للهيكل العظمي بأكمله، من مواقع محددة والأكثر عرضة للكسر.(19)

أ) قياس امتصاص الطاقة المفردة (SXA) Single X-ray absorptiometry:

قياس امتصاص الفوتون المفرد (SPA):

يستخدم شعاعًا واحدًا لقياس الكثافة المعدنية العظمية في العظام الطرفية مثل المعصم أو الكعب.(55) متاح على نطاق واسع لقياس المعادن في الساعد.(19)

ب) قياس امتصاص الطاقة المزدوجة (DXA) Dual Energy X-Ray Absorptiometry

قياس امتصاص الفوتون المزدوج (DPA) :

يقوم بقياس الكثافة المعدنية العظمية في كل من العمود الفقري الأمامي الخلفي (L1-L4) ، والورك (عظم الفخذ القريب ، عنق الفخذ ، أو المدور) عند جميع المرضى والساعد عندما لا يمكن القياس من العمود الفقري أو الورك أو في حالات فرط نشاط جارات الدرق أو عند المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة.(55)

يعتمد التشخيص بهذه التقنية على أدنى كثافة معدنية ثابتة يتم الحصول عليها، وهو الأكثر تطوراً من الناحية التقنية والأكثر شمولاً والذي يعتبر "المعيار الذهبي" لتشخيص مرض هشاشة العظام، التنبؤ بالكسر، مراقبة التاريخ الطبيعي للمرض وتقييم الاستجابة للعلاج.(56)

الاختبار سريع (حوالي 10 دقائق تقريباً) ودقيق (يزيد عن 90٪ في الورك) ،مع إشعاع منخفض (جرعة أشعة تعادل بين 3/1 إلى 5/1 من الأشعة السينية للصدر).(57)

يوصى بإجرائه عند جميع النساء اللاتي تزيد أعمارهن عن 65 عامًا أو النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين 50 و 64 عام مع بعض عوامل الخطر و لجميع الرجال الذين تزيد أعمارهم عن 70 عام.(58)

يرسل جهاز قياس امتصاص الأشعة السينية المزدوجة حزمة رقيقة من الأشعة السينية ذات الجرعة المنخفضة ،يتم امتصاصها من الأنسجة الرخوة ومن العظام.

الفرق في امتصاص الأشعة بين العظام والأنسجة الرخوة يتم حساب الكثافة العظمية المعدنية (BMD)، يحسب برنامج على الكمبيوتر الكثافة العددية للعظم من الصورة ويقارنها بالمتوسط عند الشبان الأصحاء، ثم يقوم أخصائي الأشعة بتفسير البيانات وإنشاء تقرير موجز عن حالة كثافة العظام عند المريض.(55)

قياسات T-scores:

T-scores تسمى وحدات الانحراف المعياري المستخدمة للتعبير عن قيم الكثافة المعدنية العظمية.

الفئات التشخيصية العامة الأربعة التالية لها تم اقتراحها من قبل لجنة الدراسات التابعة لمنظمة الصحة العالمية على أساس القياسات بواسطة DXA :

1- طبيعي: قيمة BMD أكثر من 1(1- ≤ T-score)

2- انخفاض كتلة العظام (تلين العظام):BMD أقل من 1 وأكثر من -2.5(2.5- <و 1-> T-score)

3- هشاشة العظام: قيمة BMD أقل من -2.5(2.5- > T-score)

4- هشاشة العظام الحاد : قيمة BMD أقل من -2.5 (2.5- > T-score) مع وجود واحد أو أكثر من كسور الهشاشة.(55،59،60) (الجدول رقم 1)

T-Score: World Health Organization Criteria for Osteoporosis in Women	
Normal	BMD > −1.0 below the young adult reference range
Low Bone Mass (Osteopenia)	BMD is −1.0 to −2.5 SD below the young adult reference range
Osteoporosis	BMD < −2.5 SD below the young adult reference range
Severe Osteoporosis	BMD < −2.5 SD below the young adult reference range and the patient has one or more fractures

الجدول رقم (1): يبين قيم الكثافة المعدنية العظمية BMD.(55)

قياسات T-scores في الورك هي أفضل عامل للتنبؤ بكسوره ،فهو الموقع البيولوجي والسريري الأكثر ملاءمة و كسر الورك هو من المضاعفات الشائعة لهشاشة العظام وبالتالي فإن قياس T-score في الورك بواسطة DXA يوفر أفضل معايير التشخيص.(55)

III) التصوير المقطعي المحوسب Quantitative Computed Tomography (QCT):

يقوم التصوير المقطعي المحوسب بتقييم وقياس كثافة العظام بتقنية ثلاثية الأبعاد.(55)

تم استخدامه على حد سواء للهيكل العظمي الطرفي وللعمود الفقري ، وهو مناسب لمراقبة العلاج.

الماسحات الضوئية التقليدية للجسم بأكمله تولد عادةً معلومات الكثافة بحسب وحدات هاونسفيلد التي يتم تحويل نتائجها إلى وحدات ذات صلة بالكثافة المعدنية العظمية .

الميزة الرئيسية له هي تقييم كثافة العظم الإسفنجي بالمقارنة مع ديكسا الذي يقيس الكثافة الحجمية الحقيقية،

كما أنه لا يتأثر بالأمراض التنكسية، والتي هي مشكلة خاصة مع DXA.

على الرغم من أنه يوفر معلومات عن الشكل وعن الهندسة البنيوية المجهرية الدقيقة للعظام، إلا أن الوضوح في بنية العظم الإسفنجي تكون أقل من المستوى الأمثل.

عيوبه الرئيسية هي التعرض لجرعة إشعاع عالية جداً وارتفاع التكلفة مقارنة مع DXA.(19)

4)التقنيات التي لا تستخدم الإشعاع المؤين هي:

I) التصوير بالأمواج فوق الصوتية الكمية (QUS)Quantitative Ultrasonography:

استخدمت مؤخراً الأمواج فوق الصوتية الكمية لتقييم حالة الهيكل العظمي في مرض هشاشة العظام. يعكس انتقال الصوت عبر العظم كثافته وبنيته ويمكن تقييمه كمياً باستخدام الأمواج فوق الصوتية واسعة النطاق عند الكعب ،فهي مناسبة لتقييم خطر الكسر عند النساء المسنات.

ميزتها أنها لا تنطوي على التعرض للإشعاع المؤين ويمكن أن توفر معلومات عن التنظيم الهيكلي للعظام بالإضافة إلى كتلة العظام، وهي أقل تكلفة وأكثر جاذبية للاستخدام، لم يستخدم على نطاق واسع بسبب دقته المنخفضة.(55،19)

II) التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) Magnetic resonance imaging:

كان في البداية غير مناسب لتقييم العظام ،حيث تنبعث منه إشارة تتحلل بسرعة بسبب تركيبة العظام البلورية الصلبة، ومع ذلك زاد الاهتمام به بسبب عجز CT لإظهار البنية المجهرية للعظم الإسفنجي بالكامل.

على الرغم من أن التصوير بالرنين المغناطيسي لا يوفر معلومات مباشرة عن الكثافة العظمية إلا أنه يوفر بعض الدقة للبنية الداخلية للعظم الاسفنجي مع دقة عالية لجميع أنواع نقي العظام.(19)

III) الواسمات الحيوية للعظام Bone Markers:

توفر الواسمات الحيوية للعظام في الدم معلومات حول إعادة تشكيل العظام، تكون واسمات العظام الحيوية الخاصة بتشكيل العظام (الفوسفاتاز القلوي العظمي bone alkaline phosphatase) وامتصاص العظام (ديوكسي ريدينولين deoxypyridinoline)، وقد تتأثر بالعمر، الجنس، العرق، سن اليأس، الأمراض ،الكسور الأخيرة، عدم الحركة، العلاج وتوقيت جمع العينات.

لا يمكن استخدام واسمات العظام الحيوية لتشخيص مرض هشاشة العظام لوحدها ولكنها قد تحسن من التنبؤ بمخاطر الكسر ،حيث أن استخدامها محدود بسبب تقلبها وتغيرها.

بما أن مستويات واسمات العظم الحيوية تتغير بسرعة مع بدء علاج هشاشة العظام، يمكن استخدامها كعلامة للتأكد من فعالية العلاج.(55)

تشمل الفحوصات المخبرية الأساسية للتشخيص التفريقي من هشاشة العظام:

عدد خلايا الدم، قياس سرعة التثفيل، الكالسيوم في الدم، الزلال (الالبومين)، الكرياتينين، الفوسفات، الفوسفاتاز القلوية، ترانسأمينات الكبد ومستويات البروتين الكلي وفيتامين د.

في المراحل اللاحقة من الإجراء التشخيصي يتم استخدام :

TSHاختبارات وظائف الغدة الدرقية لفرط نشاط الغدة الدرقية ،الكورتيزول الحر في البول لمتلازمة كوشينغ

،الرحلان الكهربائي للبروتين لسرطان الدم، PTH هرمون جارات الغدة الدرقية في المصل،1،25 دي

هيدروكسي فيتامين د (في حال عوز فيتامين د)، قياس إفراز الكالسيوم اليومي في البول، خزعة نخاع العظم الحرقفي، الهرمونات الجنسية (خاصة عند الرجال).(19،24)

IV) أجهزة لقياس البنية المجهرية للعظام

Devices for Measurement of Microscopic Bone

بما أن التركيب المجهري هو محدد لقوة العظام ،فإنه يتم دراسة تقنيات لقياسها، ويجري التحقيق في جهاز محمول جديد يسمى محلل أنسجة الاستجابة الميكانيكية كوسيلة لقياس الخواص الميكانيكية للزند وقصبة

الساق لتعكس كلاً من المحتوى المعدني وهندسة وبنية العظام ،هذا الجهاز غير متاح للاستخدام السريري بعد.(55)

الفصل الرابع: معالجة هشاشة العظام:Treatment of osteoporosis

تدبير المرضى المصابون بمرض هشاشة العظام ويرتفع لديهم خطر الاصابة بالكسور في الأعوام العشرة القادمة:

يجب البدء بالأدوية التي أثبتت فعاليتها المضادة للكسور بشكل متزامن مع برنامج مكافحة السقوط، فمن الضروري أن نعتبر أن أي دواء متاح سيستغرق ما لا يقل عن ستة أشهر لسنة واحدة على الأقل لاستعادة احتياطي الأنسجة العظمية المتبقية ،وتطوير وحدات تشكيل العظام الجديدة التي ستحمي الهيكل العظمي على المدى الطويل وتحسين جودة وقوة العظام للوقاية من كسور جديدة.(61)

يوصى بالتداخلات الدوائية وغير الدوائية بناءً على تقييم مخاطر الكسر، والتي تقسم وفقًا لنظام FRAX إلى:

– منخفض الخطورة: ينصح بمدخول يومي كافي من الكالسيوم 1200 ملغ و فيتامين د 800 وحدة دولية.

– معتدل الخطورة: لا تكون الأدوية ضرورية عادةً ولكن ينصح بتناول كميات كافية من الكالسيوم و فيتامين د يومياً.

– عالي الخطورة : ينصح بالعلاج الدوائي مع تناول كمية كافية من الكالسيوم وفيتامين د، ويعتبر المرضى الذين يعانون من كسور الورك عاليي الخطورة.(10)

1) العلاج الغير دوائي:

التغذية، البروتين (1 غ / كغ / يوم)، الرياضة، التوقف عن التدخين و تناول الكحول (أكثر من 3 وحدات باليوم)، الوقاية من السقوط،(10) معالجة عجز الرؤية وخلل التوازن وتشوهات المشي و الضعف الادراكي والدوخة، تحسين الإضاءة وإزالة السجاد وإضافة قضبان إمساك بالقرب من أحواض الاستحمام والمراحيض والسلالم، التخلص من الأدوية التي يمكن أن تؤثر على اليقظة والتوازن.(24)

مكملات الكالسيوم:

ينصح بتناول ما لا يقل عن 1200 ملغ يومياً من الكالسيوم لجميع النساء المصابات بهشاشة العظام، وعادةً ما يعطى على شكل كربونات الكالسيوم الأقل كلفة و يجب تناولها مع الوجبات، أو سيترات الكالسيوم أكثر تكلفة ولا تحتاج إلى تناولها مع الوجبات.

تسبب جميع مكملات الكالسيوم الإمساك والاضطراب الهضمي والجرعات العالية منها قد تسبب زيادة تكوين حصوات الكلى واحتشاء عضلة القلب.

إن امتصاص العديد من الأدوية أبرزها: ليفوثروكسين، الكينولونات، التتراسيكلين، الفينيتوئين، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، الحديد والبيسفوسفونات يمكن أن تنقص بشكل كبير عندما تعطى مع الكالسيوم فيجب إعطاء هذه الأدوية لعدة ساعات قبل أو بعد مكملات الكالسيوم.(24،10)

مكملات فيتامين د:

يتم تعريف نقص فيتامين د على أنه مستوى 25 هيدروكسي فيتامين د في المصل أقل من 20 نانوغرام/مل.

يوصي الصندوق الوطني NOF بتناول 800 إلى 1000 وحدة دولية من فيتامين د3 يومياً للأشخاص البالغين من العمر 50 عاماً وما فوق، من أجل تحقيق مستوى 25OHD في المصل لا يقل عن 20 نانوغرام لصحة العظام.(61)

2) العلاج الدوائي:

تصنف التدخلات الدوائية إلى:

1) الأدوية المضادة للامتصاص تمنع امتصاص العظام عن طريق إعادة جميع الخلايا الكاسرة النشطة إلى حالتها الطبيعية وتشمل: الهرمونات البديلة (HRT)، البيسفوسفونات، SERMS، Denosuma.

2) الأدوية المنشطة للبناء التي تزيد من نشاط تكوين العظام من خلال تنشيط الخلايا العظمية وتشمل: الكالسيتونين و teriparatide.(62)

العلاج بالهرمونات البديلة:

كان يعتبر العلاج بهرمونات الأستروجين والبروجسترون (HT) أو الأستروجين(ET) الخيار الأول للوقاية من فقدان العظام والكسور عند النساء بعد سن اليأس.

يستخدم بجرعة عالية لمدة 6 أشهر للحد من سرعة امتصاص العظام ومن ثم تقليل مستوى الجرعة بالسنوات اللاحقة.(10)

يقلل من خطر الإصابة بكسور الورك بنسبة 35 % ومن كسور العمود الفقري، ولكن هذه الفائدة لم تفوق زيادة خطر الإصابة بالسكتة الدماغية والجلطات الدموية الوريدية وأمراض القلب التاجية وسرطان الثدي.(24)

الرالوكسيفين raloxifene (SERMS):

شهد العقد الماضي تصميم وتطوير مركبات تعمل كهرمون الاستروجين على بعض الأنسجة، ومضادة لهرمون الاستروجين على بعض الأنسجة الأخرى.

الرالوكسيفين من الجيل الثاني هو فقط المعتمد لعلاج هشاشة العظام وهو مستقبل انتقائي لمستقبلات الاستروجين، يزيد الكثافة المعدنية العظمية في العمود الفقري والورك بعد عامين من العلاج وبالتالي الحد من كسورها، ويعتبر فعال في علاج هشاشة العظام عند النساء بعد سن اليأس اللواتي لا يستطعن تناول البيسفوسفونات بسبب آثارها الجانبية.(10)

لوحظ أنه يقلل من خطر الإصابة بسرطان الثدي ولكنه يزيد من خطر الإصابة بالجلطات الدموية الوريدية.(24)

Denosumab:

هو جسم مضاد بشري وحيد النسيلة يقلل من امتصاص العظام ويزيد من كثافتها، يستخدم لعلاج هشاشة العظام ومنع كسور العمود الفقري والورك.

يتم إعطاؤه حقن تحت الجلد كل 6 أشهر، ووافقت إدارة الأغذية والأدوية على جرعة 60 ملغ لعلاج هشاشة العظام ولكن لم يتم اعتماده بعد للوقاية.

الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً له: التهاب المسالك البولية والتنفسية، إعتام عدسة العين، الإمساك، الطفح الجلدي وآلام المفاصل.(10،9)

Romosozumab

هو جسم مضاد أحادي النسيلة تحت التطوير السريري ،يعمل على زيادة تكوين العظام ومنع امتصاصها أظهرت النتائج زيادة ملحوظة في الكثافة المعدنية العظمية في العمود الفقري وعظم الفخذ القريب خلال 12 شهر فقط من العلاج، ومنع الكسور الفقرية عند النساء بعد سن اليأس المصابات بهشاشة العظام.(9)

Teriparatide:

تحتوي حقن Teriparatide على هرمون الغدة الجار درقية المؤتلف hPTH(1–34).
تمت الموافقة عليه لعلاج النساء بعد سن اليأس مع فقد شديد بالعظام، والرجال الذين يعانون من مرض هشاشة العظام ولديهم مخاطر عالية للكسور، وللمرضى الذين لم يتحسنوا بعلاج البيسفوسفونات.
له فعالية إبتنائية للعظام فهو يحفز تكوينها وإعادة بناءها وبالتالي زيادة الكثافة المعدنية العظمية.
يعطى عن طريق الحقن تحت الجلد يومياً بجرعة مقدارها 20 ميكوغرام لمدة سنتين لمنع كسور العمود الفقري.

على الرغم من أن زيادة الكثافة المعدنية العظمية تحدث في الأشهر القليلة الأولى ،إلا أن فعالية مقاومة الكسر تصبح واضحة فقط بعد ستة أشهر أو أكثر من المعالجة.

حددت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية استخدامه لمدة عامين و ألا يستخدم عند المرضى الذين لديهم تاريخ مرضي بمرض باجيت أو أي خطر للإصابة بسرطان العظام (osteosargoma).

الآثار الجانبية الرئيسية له: انخفاض ضغط الدم الانتصابي، فرط كالسيوم الدم، فرط كالسيوم البول، الغثيان، الصداع، ألم مفصلي وتشنجات في الساق.(24،10،9)

الكالسيتونين:

قوي للغاية في البشر لأن انجذابه أعلى ب 40 مرة من الكالسيتونين البشري لمستقبل الكالسيتونين البشري، تمت الموافقة عليه في الولايات المتحدة ليعطى بخاخ بالأنف أو عن طريق الحقن تحت الجلد أو العضلي.

هو عامل مضاد للامتصاص معتمد لعلاج هشاشة العظام عند النساء بعد سن اليأس بجرعة 200 وحدة دولية بخاخ بالأنف كل يوم بالتناوب.

على الرغم من أن له خصائص مسكنة متواضعة قصيرة المدى في تحديد كسور العمود الفقري الحادة والمزمنة، لكنه لا يعتبر الخط الأول لعلاج مرض هشاشة العظام.

ارتبط استخدامه مؤخراً بزيادة خطر الإصابة بالسرطان وبالتالي ينصح بتقييد استخدامه لأقصر فترة ممكنة.(24،10)

البيسفوسفونات:

ظهرت أول منشورات كاملة عن التأثيرات الحيوية للديفسفونات والتي سميت لاحقاً باسم البيسفوسفونات في عام 1969.(63)

استخدمت البيسفسفونات (BPs) على نطاق واسع منذ تسعينيات القرن العشرين وتعتبر حجر الزاوية في علاج هشاشة العظام وخاصة بعد سن اليأس ولكن تبقى مدة العلاج الأمثل بها غير واضحة.(64) استخدمت بشكل متزايد عند الأطفال الذين يعانون من مرض هشاشة العظام الأولية والثانوية،(65) كما تم استخدام هذه الفئة من الأدوية لعلاج مجموعة متنوعة من الاضطرابات العظمية غير هشاشة العظام لدى البالغين، مثل مرض باجيت، فرط كالسيوم الدم، خلل التنسج الليفي متعدد الأوتار، تكون العظم الناقص وعدد من الأورام الخبيثة كالورم النخاعي المتعدد، سرطان الثدي وسرطان البروستات.(66)

أنواع البيسفوسفونات:

هناك نوعان من البيسفوسفونات:

1) غير حاوية على نيتروجين: Etidronate، clodronate، tiludronate.
2) حاوية على نيتروجين: alendronate، risedronate، pamidronate، zolendronate.(67)

الأليندرونات Alendronate:

تمت الموافقة عليه لأول مرة في عام 1995 لعلاج مرض هشاشة العظام والوقاية منه عند النساء بعد سن اليأس، وانخفضت معه كسور العمود الفقري بنسبة 50 % و كسور الورك بشكل ملحوظ.(62)
الفعالية: فعال عند تناول جرعات يومية (5–10 ملغ/يوم)، أو أسبوعية (70ملغ/مرة بالأسبوع).(66)

الريزيدرونات: Risedronate

هو من الجيل الثالث يستخدم لزيادة كثافة العظام والحد من خطر كسور العمود الفقري عند النساء بعد سن اليأس.(62)

الفعالية : فعال عند تناول جرعات يومية (5 ملغ) أو أسبوعية (35 ملغ) أو شهرية (150 ملغ).(66)

حمض الزوليدرونيك Zoledronic acid:

هو من الجيل الثالث للبيسفوسفونات الأكثر فعالية يعطى عن طريق الوريد (IV) خلال فترة لا تقل عن 30 دقيقة مرة واحدة سنويًا بجرعة 5 ملغ ،وهو خيار بديل للأفراد الذين لا يستطيعون تحمل البيسفوسفونات الفموية.(68)

يمكن استخدامه بأمان وفعالية في علاج هشاشة العظام في مرحلة الطفولة،(65) وهو علاج فعال عند النساء اللواتي يعانين من هشاشة العظام بعد سن اليأس.(62)

في دراسة أجريت لمدة 3 سنوات بإعطاء 5 ملغ من حمض الزولدرونيك / سنة، انخفضت كسور العمود الفقري بنسبة 70 %، وكسور الورك بنسبة 41 %.(67)

الإباندرونات Ibandronate:

متاح للوقاية والعلاج من مرض هشاشة العظام وفعال لزيادة الكثافة المعدنية العظمية بشكل كبير والحد من خطر كسر العمود الفقري بنحو 50 ٪ على مدى ثلاث سنوات.

الجرعات:

جرعات يومية : نظام فموي يومي (2.5 ملغ / يوم) ونظام فموي متقطع (20 ميلي غرام كل يوم مقابل 12 جرعة كل ثلاثة أشهر)، وتمت الموافقة على الصيغة اليومية للاستخدام في عام 2003 ولكن لم يتم تسويقها.
جرعات شهرية: 150 ملغ عن طريق الفم مرة واحدة كل شهر.

في الوريد: 3 ملغ كل ثلاثة أشهر.(66)

بيسفوسفونات أخرى:

تستخدم بشكل أقل (أو لا تستخدم على الإطلاق) لعلاج مرض هشاشة العظام.

الإتيدرونات Etidronate :

كان أول بيسفوسفونات يستخدم في علاج هشاشة العظام ، له تأثير ضعيف مضاد لامتصاص العظام.(67) يزيد من الكثافة المعدنية العظمية ويخفض من كسور العمود الفقري، الاستخدام على المدى الطويل له قد يسبب تلين العظام، لذا تم استبداله بالبيسفوسفونات الأخرى.(66)

الباميدرونات Pamidronate:

هو من الجيل الثاني من البيسفوسفونات ،يتم إعطاؤه بالتسريب الوريدي لمدة 4 ساعات لمدة 3 أيام متتالية كل 2-4 أشهر للحصول على جرعة سنوية تبلغ 9 ميلي غرام لكل كيلوغرام.(65)

تم استخدامه في المقام الأول لعلاج فرط كالسيوم الدم والوقاية من المضاعفات الهيكلية للمايلوما المتعددة، سرطان الثدي وسرطان البروستات، وفعال لعلاج مرض هشاشة العظام واستخدم للمرضى الذين لا يستطيعون تحمل البيسفوسفونات الفموية، ومع ذلك فقد تم استبداله بحمض الزوليدرونيك.(66)

موانع استعمال البيسفوسفونات:

1- ينبغي ألا تعطى البيسفوسفونات الفموية للمرضى الذين يعانون من أمراض الجهاز الهضمي العلوي النشطة، أو أي أعراض لاضطرابات المري (تشنج المري، تضيق المري، دوالي المري ومري باريت)، وبعد أنواع معينة من جراحات علاج البدانة التي توجد بها مفاغرة جراحية في الجهاز الهضمي.

2- يجب أن تؤخذ البيسفوسفونات الفموية بمفردها على معدة فارغة أول شيء في الصباح قبل الإفطار بنصف ساعة على الأقل مع 240 مللتر من الماء لتقليل خطر التصاق حبة الدواء بالمري.

3- يجب على المريض البقاء مستقيم (جالس أو واقف) لمدة 30 دقيقة على الأقل بعد الإعطاء لتقليل خطر الارتجاع.(66)

4- ينبغي ألا تستخدم البيسفوسفونات الفموية والوريدية بشكل روتيني عند المرضى الذين يعانون من مرض

الكلى المزمن(CKD) ومعدل الترشيح الكبيبي (eGFR) أقل من 30 مل/ دقيقة.(79)

البيسفوسفونات الفموية:

تمتص البيسفوسفونات الفموية (أقل من 1% من الجرعة) ويفضل استخدامها كعلاج أولي بسبب فعاليتها وتكلفتها المقبولة وتوافر بيانات السلامة على المدى الطويل كالأليندرونات و الريزيدرونات.(66)

البيسفوسفونات الوريدية:

الحقن الوريدي للبيسفوسفونات (حمض الزوليدرونيك و الإباندرونات)، توفر خيار بديل للمرضى الذين لا يستطيعون تحمل البيسفوسفونات الفموية، أو الذين يجدون صعوبة في متطلبات الجرعات كعدم القدرة على الجلوس لمدة 30 أو ابتلاع حبة الدواء.(67)

علم الأدوية السريري:

تتميز البيسفوسفونات بامتصاص معوي منخفض جداً ومتغير (1–10٪).

20– 80 ٪ من البيسفوسفونات تمتص سريعاً من قبل العظام والباقي يفرز بسرعة في البول، ونصف عمرها في الدورة الدموية قصير (0.5–2 ساعة).

تترسب في العظام في مواقع تكوين العظام وامتصاصها، بعد أن تؤخذ البيسفوسفونات وتحدث تأثيرها، يتم تخزينها في العظام، وبالتالي فترة فعالية طويلة جداً (ربما تصل إلى عدة سنوات).

تكون البيسفوسفونات المخزنة في العظام غير نشطة لكن يمكن إطلاق كميات كبيرة منها عند بدء عملية إعادة الامتصاص العظمي.(70)

الحد الأقصى لقمع امتصاص العظم يحدث في غضون 3 أشهر تقريبًا من بدء العلاج بالبيسفوسفونات، يتم كبت الامتصاص بسرعة أكبر بعد إعطاء البيسفوسفونات الوريدية مقارنة بالبيسفوسفونات الفموية.(71)

آلية عمل البيسفوسفونات:

تم استخدام عدد قليل من البيسفوسفونات على نطاق محدود لأكثر من 20 عام في علاج أمراض العظام، دون فهم الآلية الجزيئية لعملها.(72)

إن التأثيرات الدوائية الكلاسيكية للبيسفوسفونات ناتجة عن خاصيتين رئيسيتين :

1) ألفتها لمعادن العظام.

2) تأثيراتها المثبطة للخلايا الكاسرة للعظم.(73)

الأمر الذي يؤدي إلى زيادة كتلة العظام وتحسين تمعدنها.(75،74)

البنية الكيميائية للبيسفوسفونات:

هيكلياً: البيسفوسفونات هي مشتقات مستقرة كيميائياً من البيروفوسفات غير العضوي (PPi) وهو مركب موجود طبيعياً حيث ترتبط فيه مجموعتين من الفوسفات عن طريق الاسترة وهو منظم داخلي لتمعدن العظام. إذا تم استبدال ذرة الأوكسجين الرابط في جزيء البيروفسفات بذرة كربون يتم تشكيل البيسفوسفونات.

ترتبط البيسفوسفونات ببلورات الهيدروكسي أباتيت العظمية وتمنع انحلالها وبالتالي تمنع امتصاص العظام بشكل فعال.(71،70)

علاقات البنية بالنشاط للبيسفوسفونات:

يمكن تعديل النشاط البيولوجي للبيسفوسفونات عن طريق تغيير بنية السلسلتين الجانبين على ذرة الكربون. حيث تحتوي البيسفوسفونات على كربون مركزي غير قابل للتحلل ويتم الحفاظ على مجموعات الفوسفات التي تحيط بهذا الكربون المركزي فتوفر ألفة قوية لبلورات الهيدروكسي أباتيت في العظام .

وتقريباً جميع البيسفوسفونات لديها مجموعة هيدروكسيل مرتبطة بالكربون المركزي (يطلق عليه الموضع R_1)، تزيد من قدرة البيسفوسفونات على ربط الكالسيوم.

(يعتمد ربط البيسفوسفونات لمعادن العظام على بنية P–C–P ويتعزز بتضمين مجموعة الهيدروكسيل). (70)

على الرغم من أن مجموعات الفوسفات والهيدروكسيل ضرورية لألفة البيسفوسفونات للهيكل العظمي ،فإن الشق الهيكلي النهائي (في الموضع R2) المرتبط بالكربون المركزي هو المحدد الأساسي لقوة البيسفوسفونات لتثبيط امتصاص العظام.

يحدد التركيب والتكوين الثلاثي الأبعاد للسلسلة الجانبية R2 التأثيرات الخلوية للبيسفوسفونات وكفاءتها كمثبطات لامتصاص العظام.(الجدول رقم 2)

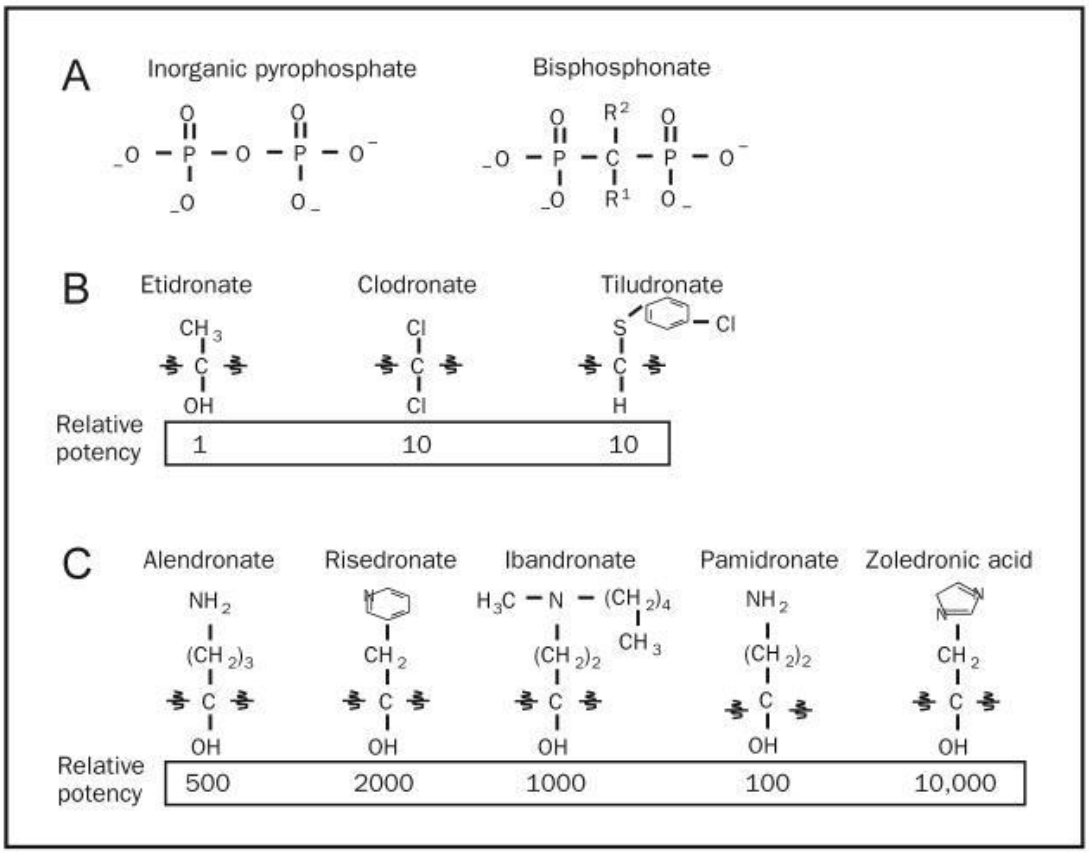
لكل نوع من البيسفوسفونات نشاط خاص به ،تحدده هذه السلسلة الجانبية الفريدة.(71)

Bi phosphonate	R_1 side chain	R_2 side chain
Etidronate*	OH	CH_3
Clodronate*	Cl	CI
Pamidronate*	OH	$CH_2CH_2NH_2$
Alendronate*	OH	$(CH_2)_3NH_2$
Risedronate*	OH	CH_2-3-pyridine
Tiludronate*	H	CH_2-S-phenyl-Cl
Ibandronate*	OH	$CH_2CH_2N(CH_3)$(pentyl)
Zoledronate	OH	CH_2-imidazole

الجدول رقم (2): يبين علاقات الهيكل والنشاط للبيسفوسفونات.(70)

بعد الاستخدام السريري لبيسفوسفونات الجيل الأول غير حاوية على النتروجين (clodronate و etidronate)، تم تصنيع بيسفوسفونات جديدة الجيل الثاني والثالث تحتوي على النيتروجين في السلسلة الجانبية R2 (alendronate, risedronate, ibandronate, pamidronate, zoledronic acid)، حيث يؤدي وجود مجموعة النيتروجين إلى زيادة فعالية البيسفوسفونات المضادة للامتصاص بمقدار 10 إلى 10 آلاف مقارنة بالبيسفوسفونات غير حاوية على النتروجين.

أقوى البيسفوسفونات حتى الآن zoledronate و risedronate فهي تصل إلى 10000 مرة أقوى من etidronate.(71)(الشكل رقم 3)



الشكل رقم (3) : بنية البيسفوسفونات وقدراتها التقريبية لتثبيط كاسرات العظم.(71)

الآليات الجزيئية لعمل البيسفوسفونات:

تبين الدراسات الحديثة الآلية الجزيئية التي تثبط بها البيسفوسفونات الحاوية على النيتروجين N–BP نشاط الخلايا الكاسرة للعظام.(71)

تشبه بيسفوسفونات الجيل الأول (clodronate و etidronate) البيروفوسفات أدرج فيها الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) وهو مصدر الطاقة في الخلية، تكون المركبات الناتجة عنها مقاومة للتحلل المائي ويؤدي تراكمها في الخلايا كاسرة العظم إلى موتها.

أما بيسفوسفونات الجيل الثاني والثالث الحاوية على النيتروجين فمن غير المعروف ما إذا كانت تضم ATP أيضًا فمن المحتمل أنها ليست كذلك، حيث أن تأثيراتها الخلوية تنتج بتراكيز أقل بكثير من تلك غير حاوية على النتروجين في الجيل الأول من البيسفوسفونات.

حيث أنها تعمل على تثبيط العمليات الحيوية داخل الخلايا كاسرة العظم مما يؤدي إلى تعطيل وظيفتها وبالتالي تعزز الموت الخلوي المبرمج لها.(70)

إن إحداث الموت الخلوي المبرمج لكاسرات العظم بواسطة البيسفوسفونات لا يمكن قياسه مباشرة ضمن الاختبارات السريرية، ولكن يلاحظ انخفاض مؤقت في العلامات الحيوية لامتصاص العظام (وبالتحديد منتجات تكسير الأحماض الأمينية والكربوكسيل من النمط الأول من الكولاجين في الدم والبول)، و يعتبر هذا بديل موثوق ومعقول للتأكد من كفاءة وفعالية البيسفوسفونات عند البدء بتناولها.(74،75)

حالياً جميع المرضى يتلقون العلاج بالبيسفوسفونات الحاوية على النتروجين الأكثر فعالية بدلاً من البيسفوسفونات غير حاوية على النيتروجين.(71)

الفصل الخامس: الاختلاطات الناجمة عن أدوية البيسفوسفونات:

Complications caused by bisphosphonate drugs

تفوق فوائد العلاج مع أي نوع من البيسفوسفونات المخاطر تقريباً.(76)

1- الرجفان الأذيني: Atrial fibrillation

لوحظ زيادة في حدوث الرجفان الأذيني الخطير عند إعطاء حمض الزوليدرونيك بعد أكثر من 30 يوم من التسريب الوريدي.

يمكن أن تكون التغييرات بمستويات الكالسيوم في المصل مرتبطة بالرجفان الأذيني ،لكن إعطاء حمض الزوليدرونيك كان له تأثير قليل أو معدوم على مستويات الكالسيوم في الدم التي تم قياسها من 9 إلى 11 يومًا بعد التسريب، مسببات هذا الشذوذ الكهربائي غير معروفة.(77)

2 - الإفراط في قمع دوران العظام: Excessive suppression of bone turnover

بما أن البيسفوسفونات تثبط نشاط كاسرات العظم، فإن هناك بعض القلق من أن العلاج بها لفترات طويلة يمكن أن يؤدي إلى ما يسمى ب "العظام المجمدة"، التي تتميز بالقمع المفرط لإعادة تشكيل العظام، إعاقة القدرة على إصلاح الكسور الهيكلية الدقيقة وزيادة هشاشة الهيكل العظمي.(71)

3 – نقص كالسيوم الدم: Lack of blood calcium

غالباً ما يتبع نقص كالسيوم الدم بعد إعطاء البيسفوسفونات بالتسريب الوريدي، ويمكن أن يحدث عند المرضى الذين يعانون من ارتفاع معدلات امتصاص العظام بواسطة الخلايا الكاسرة للعظام كما هو الحال عند المرضى الذين يعانون من مرض باجيت، أو ورم كبير في الهيكل العظمي، قصور جارات الدرق، اختلال وظائف الكلى أو نقص فيتامين د، يكون العلاج داعم بمكملات الكالسيوم وفيتامين د.(71)

4 – الاستجابة الالتهابية الحادة:Acute inflammatory response

ما يقارب من 10 ٪ إلى 30 ٪ من المرضى الذين يتلقون أول جرعة من البيفوسفونات الوريدية التي تحتوي على النيتروجين يعانون من تفاعل الطور الحاد ،يتميز بحمى عابرة مع ألم عضلي ،ألم بالمفاصل ،صداع ، وأعراض تشبه أعراض الأنفلونزا ،هذه الأعراض مؤقتة ومحدودة ذاتياً وعادةً ما تتبع فقط التسريب الأول وهو غير مهم إلى حد كبير بعد ذلك.(76)

ارتبطت الأعراض الشبيهة بالأنفلونزا مع كلاً من البيسفوسفونات الفموية والوريدية.(78)

يمكن أن يقلل العلاج المسبق بمضادات مستقبلات الهيستامين أو خافضات الحرارة وأحيانا الستيروئيدات القشرية من حدوث وشدة الأعراض بين المرضى المعرضين للإصابة.(71)

5– التهاب العين :

من الآثار السلبية النادرة للعلاج بالبيسفوسفونات والتي يجب أن يكون الأطباء على علم بها هي التهاب العين (التهاب الملتحمة، التهاب القزحية، التهاب ظاهر الصلبة والتهاب الصلبة)، تحدث مع كلا البيسفوسفونات الفموية والوريدية.(71)

تظهر غالباً بعد التسريب الأول من خفيفة إلى معتدلة، وعادةً ما يتم شفاء هذه الأعراض في غضون 3 أيام بعد ظهورها وتتراجع بشكل ملحوظ مع عمليات الحقن اللاحقة.

يبدو أن المعالجة باستخدام المسكنات الخافضة للحرارة (مثل الأيبوبروفين والأسيتامينوفين) تخفف من هذه الأعراض.(77)

6- آلام العضلات الهيكلية الشديد:

إن جميع المستحضرات الفموية والوريدية للبيسفوسفونات يمكن أن تتسبب بالألم العضلي الهيكلي كأثر سلبي محتمل لها.

أصدرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية مؤخراً تحذيراً يسلط الضوء على إمكانية حدوث الألم العضلي الهيكلي الحاد والعجز في أي وقت بعد بدء العلاج بالبيسفوسفونات.

يتميز هذا الألم العضلي الهيكلي الشديد عن استجابة المرحلة الحادة الموصوفة سابقًا، وقد تم الإبلاغ عن 120 حالة في أواخر عام 2002 للألندرونات والريزيدرونات.(71)

7- المضاعفات المحتملة الأخرى لعلاج البيسفوسفونات:

أ- أضرار هضمية علوية:

يمكن أن يحدث تهيج المريء وتآكله، قرحة المريء والتهاب المريء مع العلاج بالبيسفوسفونات الفموية، وبخاصة عند المرضى الذين يعانون من مرض الجزر المعدي المريئي أو تضيق المريء.(71،78،79) ويمكن أن تسبب حبوب البيسفوسفونات الفموية اضطراب في المعدة وآلام في البطن، هذه الآثار قليلة الحدوث إذا ما تم أخذ الدواء بشكل صحيح.

البيسفوسفونات الوريدية لا تسبب اضطراب في المعدة ولكن قد تسبب خلال 2-3 أيام حمى خفيفة، آلام في الجسم والشعور بالضيق.(80)

ب- المضاعفات الكلوية: Kidney complications

تم وصف المضاعفات الكلوية عند إعطاء البيسفوسفونات الوريدية، خاصة عندما يتم إعطائها بجرعات عالية أو كتسريب سريع، والتي عادةً ما يمكن التنبؤ بها وعكسها.

المضاعفات الكلوية الخطيرة التي تسببها البيسفوسفونات (بما في ذلك الفشل الكلوي) نادرة (<0.5%) وذلك لأن الاختلال الكلوي نادر الحدوث. (76)

ينبغي ضبط جرعات البيسفوسفونات ومعدلات التسريب للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي متوسط إلى شديد، ويجب استخدامها بحذر عند المرضى الذين يعانون من قيم إزالة الكرياتين أقل من 30 مل/ دقيقة.

يمكن أن يؤدي استخدام البيسفوسفونات الوريدية إلى تدهور سريع في وظائف الكلى، ويرجع ذلك إلى تراكمها الموضعي في الكلية.

يجب تحديد وظيفة الكلى للمرضى الذين يعانون من قصور كلوي ويتلقون العلاج بالبيسفوسفونات الوريدية، قبل وبعد إعطاء الدواء.

نادراً ما يؤدي استخدام البيسفوسفونات الفموية عند المرضى الذين يعانون من قصور كلوي خفيف إلى معتدل إلى مزيد من التدهور في وظائف الكلى، ويرجع ذلك بسبب ضعف امتصاصها عبر الجهاز الهضمي وبالتالي محدودية التوافر الحيوي قصير المدى.(71)

ارتبطت البيسفوسفونات الوريدية (الإتيدرونات) بحدوث الفشل الكلوي الحاد.(78)

8- الكسور الفخذية غير النمطية:Atypical femoral fracture

ارتبطت البيسفوسفونات على المدى الطويل بزيادة خطر حدوث مشكلة نادرة ولكنها خطيرة وهي نوع غير عادي من الكسر في عظم الفخذ العلوي (عظم الفخذ) أو كسر تحت المدورين ،يسمى بكسر الفخذ غير النمطي ATYPICAL FEMORAL FRACTURE (AFF).(80)

تشبه هذه الإصابة بكسر الإجهاد مما يسبب الألم الذي يبدأ ببطء ويزداد تدريجيًا إذا لم يتم تحديده في وقت مبكر ويتطور أحياناً في كلا الساقين في وقت واحد ،وإذا لم يعالج يمكن أن يحدث كسر كامل لعظم الفخذ يتطلب معه التداخل الجراحي.(80)

لا يحصل معظم المرضى على أي فوائد إضافية للوقاية من الكسر بعد تناول البيسفوسفونات الوريدية لأكثر من ثلاث سنوات أو الفموية لأكثر من خمس سنوات، لهذا السبب ولتجنب الآثار الجانبية يوصى بوقف تناول البيسفوسفونات بعد ثلاث إلى خمس سنوات خاصةً إذا كان خطر الكسر الكلي منخفضًا.(81) عندما يحدث كسر الفخذ غير النمطي عند المرضى الذين يتناولون البيسفوسفونات لمرض هشاشة العظام

يوصى بإيقافها.

أفادت العديد من الدراسات أن الشفاء من AFF يحدث عادةً في غضون بضعة أشهر من بدء العلاج ب teriparatide.(82)

10- تنخر عظم الفك :Necrosis of the jaw bone

- تسمية:

نشأ مصطلح تنخر العظم المرتبط BP (BON) في بحث منشور في مجلة الجمعية الأمريكية لطب الأسنان، تستخدم تسميات مختلفة لتحديد التنخر العظمي المرتبط ب BP

ONJ المتعلقة بBP (BRONJ)

ONJ الناجمة عن BP (BIONJ)

ONJ المرتبطة بBP (BONJ)

غالبا يستخدم مصطلح BRONJ لأن الإمراضية وراء هذا المرض لا تزال غير حاسمة.(83)

- تعريف:

تم الإبلاغ عن تنخر العظم في الفكين لأول مرة في عام 2003 من قبل ماركس ،وحددت الجمعيات الطبية وجمعيات البحوث المختلفة ONJ لتمييزه عن أمراض العظام الأخرى.

وتم اعتماد التعريف العملي التالي لONJ من قبل الجمعية الأمريكية لجراحي الفم والوجه والفكين.

يمكن اعتبار المرضى لديهم BRONJ بوجود جميع الخصائص الثلاث التالية:

1) معالجة سابقة أو حالية ب BP

2) عظام مكشوفة ومتنخرة في منطقة الوجه والفكين استمرت لأكثر من 8 أسابيع.

3) لا يوجد تاريخ للعلاج الشعاعي في المنطقة .(85،84)

- نسبة الحدوث:

إن خطر الإصابة به أكبر بالنسبة للمرضى الذين يتلقون البيسفوسفونات الوريدية لفترة أكثر من ثلاث سنوات للأورام الخبيثة مثل الورم النخاعي المتعدد أو النقائل العظمية لسرطان الثدي والبروستات وسرطان الرئة، مقارنة بالمرضى الذين يتلقونها عن طريق الفم لمرض هشاشة العظام أو مرض باجيت.(87،86)
معدل الإصابة به منخفض للغاية يتراوح من 0.8 إلى 12٪.(84)

- طريقة تطور المرض:

اقترحت عدة آليات محتملة للآلية الإمراضية ل BRONJ:

يتأخر الجرح العظمي المفتوح بالشفاء عندما يتم تنفيذ عمليات قلع الأسنان على المرضى الذين يعالجون بالبيسفوسفونات بسبب البكتيريا الموجودة بالفم، ثم يصاب العظم بالعدوى ويتطور إلى التهاب العظم والنقي ثم يتطور إلى تنخر عظمي.(83)(الشكل رقم 4)

- عوامل الخطر ل Bronj:

1) تاريخ لأذية العظم السنخي السني :

العامل الأكثر انتشارًا مثل الخراجات اللثوية والسنية، حيث تزيد من خطر الإصابة بسبعة أضعاف لتطوير BRONJ.(83)

2) الحالات الجهازية:

الأورام الخبيثة كالورم النخاعي المتعدد، نقص بروتينات الدم، القصور الكلوي والعلاج الكيميائي وبعض الحالات المرضية الأخرى مثل فرط ضغط الدم، وفرط كولسترول الدم، والتهاب المفاصل الروماتوئيدي والسكر.(87)

3) مدة المعالجة بالبيسفوسفونات:

احتمال إصابة أكبر مع أنظمة معالجة أطول.(88)

4) نوع البيسفوسفونات:

كان يشاهد فقط مع استخدام الأشكال الوريدية ومع ذلك كانت هناك تقارير لتنخر العظم عند المرضى الذين يتناولون البيسفوسفونات الفموية على المدى الطويل.(89)

5) جنس المريض:

عند الإناث أكثر من الذكور.(90)

6) تشريح الفك:

يحدث أكثر بمرتين في الفك السفلي من الفك العلوي وخاصة بمناطق الغشاء المخاطي الرقيق مثل العرن العظمي والحافة الضرسية اللامية.(83)

7) العوامل الوراثية.(88)

8) عوامل خطر عامة:

عوامل موضعية (سوء نظافة الفم، قلع الأسنان، والعدوى).

عوامل جهازية (السرطان، نقائل الأوام الخبيثة، العلاج الكيميائي، التدخين، السمنة وسوء التغذية).

الأدوية (مدة العلاج بالبيسفوسفونات، استخدام الستيروئيدات القشرية والأدوية المثبطة للمناعة).
(93،92،91)

- الأعراض السريرية ل Bronj:

ألم لا يفسر بسبب سني، خدر في جسم الفك السفلي قد يتشعع إلى منطقة المفصل الصدغي الفكي، ألم

الجيوب، تغير بالوظيفة الحسية العصبية، فقد بالأسنان لا يفسر بمرض حول سني مزمن، ناسور لثوي أو ذروي لا يرتبط بتموت لبي بسبب النخر.(94)

- استراتيجيات قبل بدء العلاج بالبيسفوسفونات:

يجب قبل البدء بعلاج البيسفوسفونات تحسين الصحة الفموية، معالجة الأسنان القابلة للعلاج معالجة ترميمية أو لبية، قلع الأسنان غير قابلة للترميم، إجراء العمليات الجراحية حول السنية وحدوث الشفاء العظمي التام، فحص أجهزة الأسنان المتحركة الكاملة أو الجزئية إن وجدت.(88)

- العلاج:

استخدام مضامض فموية مضادة للبكتيريا كالكلورهكسيدين 0.12% مع المضادات الحيوية.(95)
التنضير الجراحي للتخلص من العظام المتنخرة، والحصول على هامش جراحي بعظم نازف قابل للحياة.(88)

Figure 1
Bisphosphonate-related osteonecrosis. Left retromandibular region.

الشكل رقم (4): تنخر عظمي مرتبط بالبيسفوسفونات، المنطقة الخلفية للفك السفلي الأيسر.(97)

11- تقرحات فموية:Oral ulcers

يبدو أن هناك وعيًا محدودًا بأن البيسفوسفونات الفموية يمكن أن تحدث تأثيرات ضارة في الأنسجة الرخوة في تجويف الفم ،كما هو مبين من قلة الحالات المبلغ عنها في الأدبيات الطبية.(96،97)

البيفوسفونات الفموية هي عرضة للحث على تقرحات الفم عن طريق آليات لم يتم تحديدها بشكل كامل ،وقد ارتبطت كل هذه التقرحات مع سوء استخدام الدواء.(98)
تم البحث في قاعدة البيانات الإلكترونية PubMed عن تقارير حول هذا التأثير الضار، وتم تضمين البيانات المنشورة حتى آب 2010، واسترجاع ما مجموعه 47 منشوراً من عمليات البحث الإلكترونية واليدوية، وتم اختيار 12 منها للمراجعة، تبين أن التأثيرات الضارة للبيسفوسفونات الفموية على الأنسجة

الرخوة لتجويف الفم أكثر شيوعًا من العدد القليل من الحالات المنشورة، ومع ذلك وبالنظر إلى أن البيسفوسفونات الفموية هي أدوية مستخدمة على نطاق واسع، فإن نسبة الإصابة لا تزال منخفضة.(97) كانت تظهر التقرحات الفموية في الغالب بسبب سوء استخدام الأليندرونات فهو الأعلى سمية للغشاء المخاطي الفموي، مصاحبة لألم شديد واستمرت من بضعة أيام إلى عدة أشهر، وبعضها ظهر أيضاً بعد الإدارة الصحيحة له.

هذا التأثير الضار للأليندرونات نادر في التقارير المنشورة، لكن يوصى بمراقبة دقيقة للمرضى المعرضين لخطر الإصابة به.

لا تقتصر هذه التأثيرات الدوائية الضارة على الأليندرونات فقط حيث يمكن أيضاً أن تسببها risedronate و etidronate ومع ذلك ترتبط نسبة كبيرة من الحالات بالأليندرونات.

بينت تلك التقارير أنه وبغض النظر عن المادة المستخدمة، فإن التوقف عن تناول الدواء هو علاج فعال للآفات المخاطية الفموية أو مراجعة تعليمات الجرعات وطريقة الإعطاء الصحيحة.(99)
غالبًا ما تكون هذه التقرحات الفموية مؤلمة بشكل غير منتظم و لها حدود واضحة المعالم وعادةً ما تكون مغطاة بطبقة ليفية محاطة بحافة حمامية.

يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار التشخيصات المحتملة الاخرى مثل الأمراض المعدية، الأمراض المناعية الذاتية ، الأورام، بالإضافة إلى التأثيرات الميكانيكية أو السامة.

وفقاً لمراجعة الأدبيات تراوحت الفترة الزمنية لبداية ظهور القرحات بعد بدء العلاج بالبيسفوسفونات من 2 يوم إلى 13 شهراً.

أكثر المواقع التي تم الإبلاغ عنها شيوعًا لظهور هذه القرحات هي الحنك الصلب واللسان، ومع ذلك قد تتأثر أيضًا الشفتان والمخاطية الدهليزية.

ترتبط تقرحات الفم مع طريقة تناول غير مناسبة للبيسفوسفونات، بما أن بعض المرضى يجدون صعوبة في ابتلاع الأقراص على الفور، فإنهم يميلون إلى إذابة أو مص قرص الدواء في الفم، مما يؤدي إلى اتصال طويل الأمد بالمخاطية الفموية، مما يؤدي إلى تهيج وتآكل وتقرحات.

ومع ذلك تم الإبلاغ عن تقرحات الفم أيضاً بعد التناول الصحيح للدواء، ملمحاً إلى المزيد من الآليات المسببة لهذه التقرحات.

في الغالبية العظمى من المرضى قد يؤدي التوقف عن تناول الأليندرونات بالإضافة إلى تعليمات التناول الصحيح أو التحول إلى طريقة بديلة للتطبيق أي إعطاءه في الوريد إلى الشفاء.

بعد التوقف عن العلاج بالبيسفوسفونات يتم ملاحظة تحسن كبير بشكل عام خلال فترة زمنية تتراوح بين بضعة أيام إلى بضعة أسابيع، في حين أن الوقت اللازم لاستكمال الشفاء قد يستغرق عدة أشهر.

باختصار فإن التسبب في ظهور قرحات الفم قد يكون ناجمًا عن تأثيرات سمية للبيسفوسفونات التي تؤدي إلى ضعف القدرة التكاثرية للخلايا الكيراتينية البشروية في الفم وقابلية أعلى للموت الخلوي المبرمج لها.(100)

تم الإبلاغ عن مرضى سرطان عولجوا بالبيسفوسفونات عن طريق الحقن الوريدي و تطورت لديهم بعد ذلك تقرحات مؤلمة ثانوية على جانب واحد في اللسان.(101)

أبلغ عن حالة رجل يبلغ من العمر 54 عامًا يعاني من هشاشة العظام سببها تناول أدوية الستيروئيدات القشرية، تعرض لتقرحات فموية شديدة بسبب مص أقراص الأليندرونات بدلاً من ابتلاعها.(102)

نشرت جوليا لنغفلد وزملاءها تقرير عن مريضتين من كبار السن عانتا من تقرحات فموية والتي كان سببها عدم ملائمة تناول دواء الأليندرونات.

- تقرير حالة المريضة رقم 1:

امرأة تبلغ من العمر 76 عامًا، جاءت بشكوى تآكلات وتقرحات نازفة على الشفاه واللثة والحنك الصلب تغطيها طبقة ليفية سميكة ظهرت من 18 شهر بقياسات من 2 إلى 3 سم.(الشكل 5)
كانت الأعراض الذاتية: حرقة، ألم، حساسية عالية للغشاء المخاطي الفموي وبالتالي ضعف بشكل ملحوظ بعادات الأكل.
لم يتأثر الغشاء المخاطي التناسلي الشرجي، اعتادت المريضة على ارتداء جهاز متحرك.

أظهر الفحص النسيجي للخزعة المأخوذة من حافة قرحة الغشاء المخاطي بتلوين PAS تآكل واسع ونسيج حبيبي مغطى بالفطريات، لم يظهر التألق المناعي المباشر وغير المباشر أي نتائج مرضية.

تم إجراء تشخيص أولي بداء المبيضات الفموي التآكلي، ومع ذلك فإن العلاج بالعوامل المضادة للفطريات الموضعية والجهازية مصحوبًا بتدابير نظافة الفم والشفاه لم ينتج عنها أي تحسن كبير.

بعد 6 أشهر من الأعراض المستمرة تم أخذ خزعات إضافية من الشفة السفلية، لوحظ ارتكاس على طبقة البشرة عند حافة القرحة مصحوبة بارتشاح التهابي بلازمي خلوي وفير.

مرة أخرى لم يوفر التألق المناعي المباشر وغير المباشر أي دليل على وجود مرض جلدي مناعي ذاتي ، وتم استبعاد الإصابة بفيروس الحلأ البسيط، أظهرت المسحات مستعمرات ل: المكورات العنقودية، الإشريكية القولونية والمبيضات البيض.

في البحث عن السبب الكامن وراء هذه القرحات الفموية، تم إجراء مزيد من التحري عن التاريخ الطبي للمريضة.

كشف الاستجواب الشامل أن المريضة تتناول أدوية شملت أليندرونات عن طريق الفم بجرعة 70 ملغ مرة واحدة أسبوعياً لعلاج مرض هشاشة العظام بعد سن اليأس، والتي كانت قد بدأت قبل حوالي 20 شهراً من تطور القرحة.

خلال الشهر الأول أظهرت التقرحات فترات قصيرة من الشفاء العفوي، ولكن في مسار المرض استمرت الآفات، عند إجراء مزيد من الاستجواب أبلغت المريضة أخيرًا عن ترك قرص الدواء يذوب في فمها قبل بلعه، وعلاوة على ذلك فإنها عادةً ما ترتدي الأجهزة المتحركة أثناء تناول الدواء.

مع الاشتباه السريري بضرر الغشاء المخاطي الفموي بالأليندرونات، تم إيقاف المعالجة بها دون استبدال، بعد 4 أسابيع شفيت التقرحات تماماً ولم تتكرر خلال متابعة لمدة 4 سنوات.

الشكل رقم (5): يُظهر تآكلات وقرحات متموجة على الشفتين واللثة.(100)

- تقرير حالة المريضة رقم 2 :

امرأة تبلغ من العمر 86 عامًا تعاني من خرف ألزهايمر تم إدخالها إلى المستشفى إلى وحدة العناية النفسية بسبب اضطراب سلوكي عدواني.

كشف التاريخ الطبي لها أنها عانت من تقرحات واسعة في الشفتين وتجويف الفم ،(الشكل رقم 6) مع ما يترتب على ذلك من ابتلاع مؤلم للسوائل والطعام لمدة أسبوع على الأقل.

ظهرت التآكلات والتقرحات في توزيع متناظر على الغشاء المخاطي الدهليزي واللسان والشفتين وجوف البلعوم العلوي، لم تلاحظ تقرحات على الغشاء المخاطي الشرجي التناسلي.

في الفحص المجهري كان هناك فقط استعمار بكتيري بالمكورات العنقودية بدون استعمار فطري، التألق المناعي غير المباشر كان طبيعي ،دون أي دليل على الفقاع الشائع أو الفقعان الغشائي المخاطي.

كشف المزيد من الاستجواب من ممرضة الرعاية عن تناول الألندرونات (70 ملغ مرة في الأسبوع) خلال الأسابيع الأربعة السابقة، والتي تمت إضافتها إلى أدويتها بسبب إصابتها بهشاشة عظام خفيفة بعد سن اليأس.

بسبب ضعف البلع كانت المرأة العجوز تترك حبة الأليندرونات تذوب في فمها لفترة غير معروفة من الوقت قبل ابتلاعها أو بصقها.

وبالتالي عند الاشتباه بأن قرحات الفم سببها البيسفوسفونات الفموية تم إيقاف دواء الأليندرونات على الفور وبعد حوالي 4 أسابيع شفيت كل التقرحات تقريباً ولم تتكرر. (100)

الشكل رقم(6): يظهر تقرحات واسعة تغطيها طبقة سميكة نازفة وليفية على الشفاه.(100)

الفصل السادس: البيسفوسفونات وزراعة الأسنان:

Bisphosphonates and dental implants

يوجد جدل حول ما إذا كان من الآمن وضع الزرعات السنية عند المرضى الذين يتناولون أدوية البيسفوسفونات.(103،104)

ولا توجد بيانات مقنعة أن زرع الأسنان غير ممكن عند مريض هشاشة العظام يتناول أدوية البيسفوسفونات ، ومع ذلك ينبغي أن يفهم المرضى الخطر الضئيل لشفاء العظم بعد وضع الزرعة السنية.(105)

واستناداً إلى الأدبيات الحالية لا يعتبر استخدام البيسفوسفونات الفموية أو الوريدية مانع مطلق لزراعة الأسنان حيث يمكن زراعة الأسنان بنجاح عند هذه المجموعة من المرضى.(106)

هناك ندرة في البيانات حول تأثيرات وضع زرعة الأسنان عند المرضى الذين يتناولون البيسفوسفونات الفموية.(107،108،109)

لا يوجد مانع من زرع الأسنان عند المرضى الذين يتناولون البيسفوسفونات الفموية لمدة تقل عن 3 سنوات قبل الجراحة، بشرط عدم وجود عوامل خطر أخرى مثل الأدوية التي تحتوي على الستيروئيدات أو العمر المتقدم (أكثر من 70 عامًا)، ويجب قبل وضع الزرعة أن يناقش طبيب الأسنان مع المريض المخاطر والفوائد والبدائل العلاجية الأخرى.(110)

حيث اشتملت دراسة على فحص 42 مريضاً (101 عملية زرع) تناولوا أدوية البيسفوسفونات قبل العمليات الجراحية التي تتضمن تطعيم عظمي عن طريق الفم أو وضع زرعة سنية داخل العظم.

كان المرضى يتناولون أدوية البيسفوسفونات من 6 أشهر إلى 11 سنة قبل إجراء الجراحة، ومعظمهم يواصل تناول هذه الأدوية خلال الوقت الحالي ،تم فحص المرضى لتحديد فقدان الزرعة ،والتغيرات في عمق الجيب حولها أو أي دليل على حدوث تنخر العظم في الفك.

أخفقت خمس زرعات فقط وأعطت نسبة نجاح بلغت 95٪، وهو ما يعادل معدل النجاح الطبيعي بنسبة 96.5٪ عند المرضى الذين لا يتناولوا أدوية البيسفوسفونات، ولم تظهر أي علامات لتنخر العظم في الفك.

وبالتالي المرضى الذين يتناولون البيسفوسفونات الفموية لا يواجهون خطر فشل الزرعات السنية أو الطعوم العظمية مقارنة بالمرضى الآخرين.(111)

تزيد البيسفوسفونات من الاستقرار الميكانيكي للزرعات إذا استخدم موضعيًا وفي الوقت نفسه تزيد من خطر تنخر عظم الفك إذا تم استخدامه بشكل جهازي، حيث تم استخدام زرعات مغطاة بالبيسفوسفونات عند 5 مرضى لوحظ زيادة في الاستقرار لهذه الزرعات، ومن ناحية أخرى لوحظ وجود خطر متزايد للإصابة بالتهاب العظم والنقي عندما لم تمتص العظام البيسفوسفونات المغطية للزرعة قبل اكتمال مرحلة الشفاء.(112)

أظهرت تجربة سريرية عشوائية أجريت في مستشفى جامعة لينشوبينج في السويد أن زراعة الأسنان مع طبقة نانو من البيسفوسفونات تغطي سطح الزرعة السنية قد حسنت من استقرارها.(113)

يجب على أطباء الأسنان وجراحي الفم والوجه والفكين مواكبة أحدث أساليب الوقاية، لا سيما عند علاج المرضى الذين يتناولون حاليًا، أو الذين سيتناولون البيسفوسفونات، وهم مرشحون لزرع الأسنان

حيث تحذر التوصيات التي نشرتها الجمعية الأمريكية لطب الأسنان من أن زرع الأسنان ينطوي على زيادة خطر تنخر العظم عند المرضى الذين يخضعون للعلاج بالبيسفوسفونات الفموية.(114)

من بين الأبحاث المنشورة عن الزرع والبيسفوسفونات تم الإبلاغ عن حالة واحدة فقط من تنخر العظم حول الزرعة عند مرضى يتناولون البيسفوسفونات الفموية أو الوريدية لمدة 3 سنوات.(115،116،117)

الباب الثاني:

مواد و طرائق البحث:

Materials and Methods

1- العينة :The Sample

تألفت عينة البحث من 100 مريضة تراوحت أعمارهن بين 32 و80 عاماً (متوسط العمر هو 60.0 والانحراف المعياري 9.2) من المراجعات لمشفى دمشق قسم الأشعة عيادة الكثافة العظمية المعدنية وذلك خلال عام 2017م، حيث تم إعلامهن بهدف البحث وأخذت موافقتهن على المشاركة به.

ضمت عينة البحث النساء المصابات والمشخصات بمرض هشاشة العظام وتتم معالجته دوائياً بأحد أدوية البيسفوسفونات لمدة لا تقل عن سنة واحدة.

إن أدوية البيسفوسفونات التي كانت تستخدمها مريضات العينة هي إما أليندرونات بجرعة 70 ملغ أسبوعيا (21 مريضة) أو بجرعة 40 ملغ مرتين بالأسبوع (46 مريضة)، وإباندرونات بجرعة 150 ملغ مرة بالشهر (33 مريضة).

كان توزع المريضات في عينة البحث كما يلي:

1- المتوسط الحسابي لأعمار المريضات في عينة البحث:

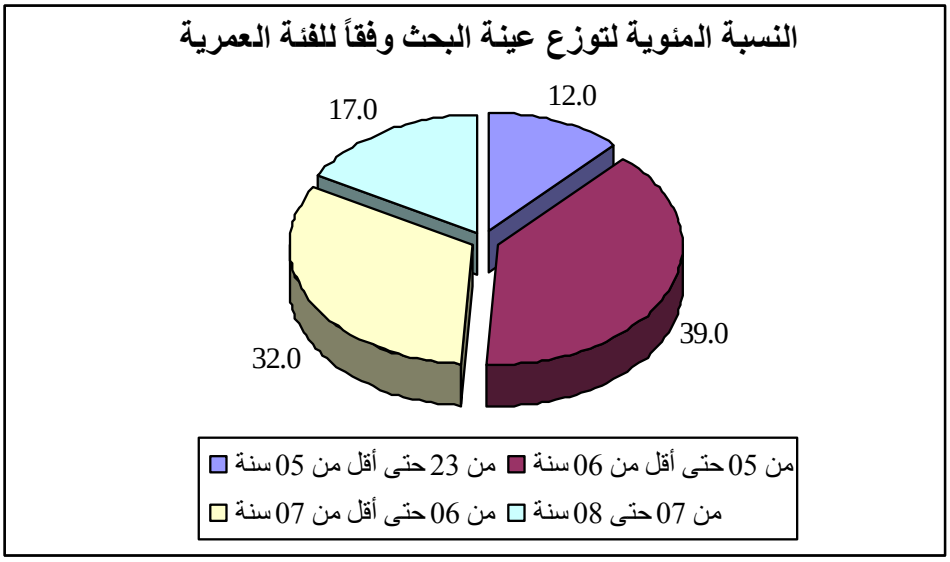
المتغير المدروس	عدد المريضات	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
عمر المريضة (بالسنوات)	100	32	80	60.0	9.2

جدول رقم (3) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المريضات (بالسنوات) في عينة البحث.

2- توزع عينة البحث وفقاً للفئة العمرية:

الفئة العمرية	عدد المريضات	النسبة المئوية
من 32 حتى أقل من 50 سنة	12	12.0
من 50 حتى أقل من 60 سنة	39	39.0
من 60 حتى أقل من 70 سنة	32	32.0
من 70 حتى 80 سنة	17	17.0
المجموع	100	100

جدول رقم (4) يبين توزع عينة البحث وفقاً للفئة العمرية.



مخطط رقم (5) يمثل النسبة المئوية لتوزع عينة البحث وفقاً للفئة العمرية.

معايير الاستبعاد:

1- النساء اللاتي تناولن الدواء بشكل متقطع.

2- النساء اللاتي كن قد استخدمن الدواء سابقا وتوقفن عن استعماله بعد ذلك.

3- النساء اللاتي تناولن الدواء لمدة دون السنة.

4- النساء اللاتي يتناولن أدوية البيسفوسفونات لأمراض أخرى غير الهشاشة العظمية.

5- النساء المصابات بأمراض الغدة الدرقية أو بالداء السكري أو بالأمراض الكلوية أو اللاتي يتناولن أية أدوية جهازية لمدة 3 أشهر سابقة على الأقل أو اللاتي يتناولن أدوية الستيروئيدات القشرية.

6- عدم وجود أمراض أو آفات فموية أخرى سابقة.

2- المواد: Materials

تم استخدام مجموعات من أدوات الفحص السريري الفموي ذات الاستعمال الوحيد، حيث استخدم لكل مريضة واقية قماشية ومرآة فموية لفحص الحفرة الفموية ، كمل تم استخدام قفازات مطاطية وكمامة للطبيب الفاحص، وكذلك تم الاستعانة بضوء نقال مشابه لضوء الوحدة السنية عند إجراء الفحص الفموي ، (الشكل رقم 7).

الشكل رقم (7): يوضح أدوات الفحص السريري المستخدمة.

3- الطرائق: Methods

خصصت استمارة لكل فرد من أفراد العينة (الشكل رقم 10)، وأجري الفحص السريري العام والفموي في قسم الأشعة عيادة الكثافة العظمية في مشفى دمشق لجميع أفراد العينة على النحو التالي:

أ) الفحص السريري العام:

أخذت البيانات العامة والقصة المرضية لأفراد عينة البحث وفق مايلي :

1- العمر.

2- الأمراض الجهازية : كالسكري واضطراب الغدد الصماء.

3- التدخين.

4- الكحول.

5- قصة عائلية لمرض هشاشة العظام.

6- الأدوية : تم التركيز على أدوية هشاشة العظام التي تتناولها المريضة، كما تم السؤال عن أية أدوية أخرى تتناولها المريضة.

ب) الفحص السريري الفموي:

تم فحص الغشاء المخاطي الفموي لكل مريضة من أفراد العينة للتحري عن أي آفات تقرحية مخاطية أو تموتية عظمية، وذلك باستخدام أدوات الفحص المذكورة مع الالتزام بتعليمات مكافحة العدوى.

وتم التحري عن درجة الصحة الفموية في عينة البحث وفقاً لمشعر الصحة الفموية المبسط (OHI-S)

Green & Vermillion 1964:

يعتمد هذا المشعر على الامتداد التاجي للتوضعات الطرية (مشعر اللويحة) وأيضاً بشكل مشابه للتوضعات القاسية (مشعر القلح) ويمكن جمع أرقام القلح واللويحة سوية للحصول على مشعر الصحة الفموية أو فصلهما كل على حدة.

درجة التراكم	اللويحة الجرثومية	القلح
الدرجة 0	لا يوجد	لا يوجد
الدرجة 1	تغطي أقل من 3/1 سطح السن	تغطي أقل من 3/1 سطح السن
الدرجة 2	تغطي أكثر من 3/1 وحتى 3/2	تغطي أكثر من 3/1 وحتى 3/2
الدرجة 3	تغطي أكثر من 3/2 سطح السن	تغطي أكثر من 3/2 سطح السن

حيث يتم حساب مشعر اللويحة بتقسيم مجموع قيم تراكم اللويحة على عدد من الأسنان المفحوصة، ويمكن حساب الجزء المتعلق بالقلح بالتقسيم بنفس الطريقة، وللحصول على القيمة الكلية لمشعر الصحة الفموية نجمع قيم الجزأين معاً.

مستوى نظافة الفم المقابلة لقيم تراكم اللويحة والقلح والمستوى السريري للصحة الفموية المقابل لأرقام مشعر الصحة هو على الشكل التالي:

جيد	0	1.2
مقبول	1.3	3
سيئ	3.1	6

ج) فحص الكثافة المعدنية العظمية بجهاز DXA:

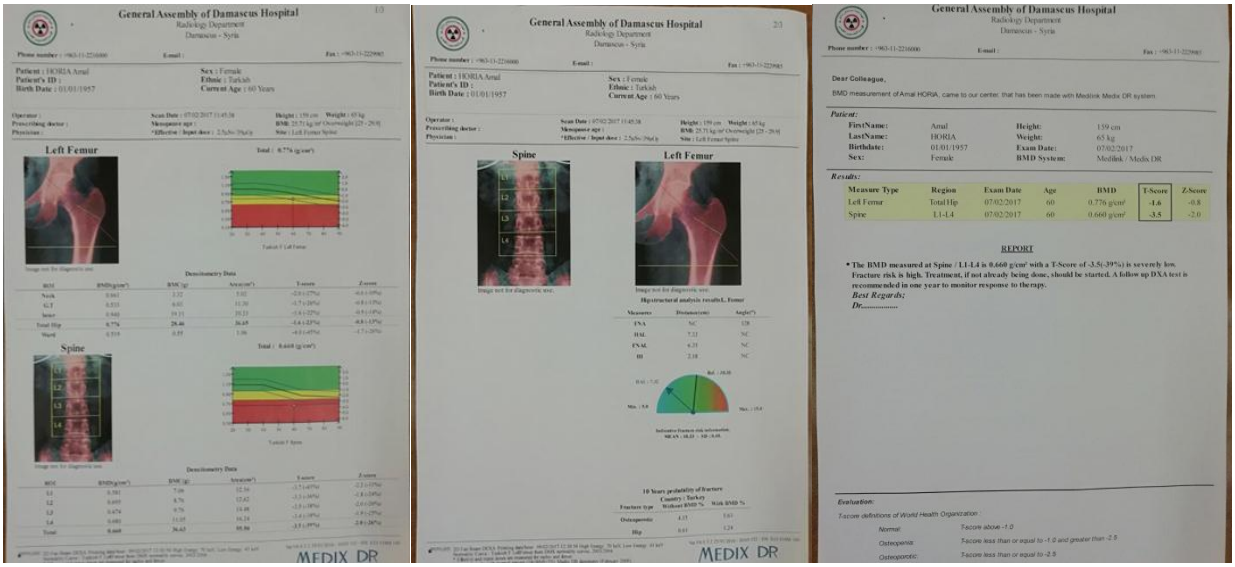
تم الحصول على تقرير الكثافة الشعاعية من جهاز DXA للمريضات المشاركات في هذا البحث من عيادة الأشعة بمشفى دمشق وذلك بعد الحصول على موافقة كل مريضة .

تم استخدام جهاز DXA الموجود في قسم الأشعة عيادة الكثافة العظمية في مشفى دمشق (الشكل رقم 8).

الشكل رقم (8): جهاز DXA المستخدم في هذا البحث.

بعد تصوير المريضة بجهاز DXA كما هو موصى من قبل الشركة المصنعة وذلك لمنطقتي الفخذ الأيسر و الفقرات القطنية (L 1– 4) ، حيث يعطي هذا الجهاز تقريرا يحتوي على عدد من القيم المحسوبة من بينها

قيمة الكثافة المعدنية العظمية BMD ،(الشكل رقم 9).



الشكل رقم (9): تقرير الكثافة الشعاعية لمنطقة الفخذ الأيسر والفقرات القطنية.

4- التحاليل الإحصائية: Statistical Analysis

تم إجراء التحاليل الإحصائية باستخدام برنامج SPSS الإصدارة 13.0، وباعتماد مستوى ثقة 95% ومستوى دلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05.

لدراسة دلالة الفروق في متوسط عمر المريضة ANOVAتم إجراء اختبار تحليل التباين أحادي الجانب (بالسنوات) وفي متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها(إيباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، ألندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، ألندرونات 40 ملغ مرتان بالأسبوع) في عينة البحث.

تم إجراء المقارنة الثنائية بطريقة Bonferroni بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها لمعرفة أي المجموعات تختلف جوهرياً عن الأخريات في متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) في عينة البحث.

تم إجراء اختبار Kruskal–Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات الفئة العمرية وفئة مدة الإصابة بهشاشة العظام وفئة درجة الصحة الفموية للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث.

تم إجراء اختبار Mann–Whitney U بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها لمعرفة أي المجموعات تختلف جوهرياً عن الأخريات في تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام وفئة درجة الصحة الفموية للمريضة في عينة البحث.

تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات عادة التدخين ووجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام وتناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث.

الاستمارة المخصصة لكل مريض من مرضى البحث:

جامعة دمشق

كلية طب الأسنان

قسم طب الفم

استمارة بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في علوم طب الأسنان بعنوان:

(تحري بعض المظاهر الفموية للمعالجة بالبيسفوسفونات عند مرضى هشاشة العظام)

Investigation of Some Oral Manifestations for Treatment with Bisphosphonates in Patients with Osteoporosis

إعداد: د. سمر نسيب عبد الباقي

إشراف: م. د. عبير أحمد الجوجو

استمارة الفحص السريري للمريض رقم ( ):

اسم المريض: **عمر المريض:**

جنس المريض: أنثى ذكر

العناية الفموية: جيدة متوسطة ضعيفة

التدخين: نعم لا

الكحول: نعم لا

تاريخ تشخيص الإصابة والبدء بتناول الدواء: **نوع الدواء وعياره ووقت تناوله:**

قصة عائلية للمرض: نعم لا

أمراض اخرى: نعم لا

أدوية اخرى: نعم لا

نتائج الفحص السريري:

المنطقة الفموية المفحوصة : التظاهر الفموي المشاهد:

المخاطية الخدية

المخاطية اللثوية

قبة الحنك

قاع الفم

اللسان

الشفاه

الشكل رقم (10):الاستمارة المخصصة لكل مريض من مرضى البحث.

الباب الثالث:

النتائج:

Results

الدراسة الإحصائية التحليلية:

تم الاستقصاء عن كل من (نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها، مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات)، درجة الصحة الفموية، عادة التدخين، عادة تناول الكحول، وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام، تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات) ثم تمت المعاينة الطبية الفموية وتم تحديد وجود أي من التظاهرات الفموية المدروسة (تظاهرات فموية في المخاطية الخدّيّة، تظاهرات فموية في قبّة الحنك، تظاهرات فموية في قاع الفم، تظاهرات فموية في اللسان، تظاهرات فموية في الشفاه) لكل مريضة في عينة البحث. وقد تم إعطاء كل درجة من درجات الفئة العمرية للمريضة وفئة مدة الإصابة بهشاشة العظام ودرجة الصحة الفموية قيمة متزايدة تصاعدياً وفقاً لشدة المتغير المدروس كما هو موضّح في الجدول التالي:

جدول رقم (5) يبين الدرجات المعتمدة لكل من الفئة العمرية للمريضة وفئة مدة الإصابة بهشاشة العظام والصحة الفموية في عينة البحث والقيمة الموافقة المعطاة لكل درجة.

الفئة العمرية	فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام	درجة الصحة الفموية	القيمة الموافقة المعطاة
من 32 حتى أقل من 50 سنة	من سنة واحدة حتى أقل من 5 سنوات	صحة فموية سيئة	1
من 50 حتى أقل من 60 سنة	من 5 حتى أقل من 10 سنوات	صحة فموية مقبولة	2
من 60 حتى أقل من 70 سنة	من 10 حتى 11 سنة	صحة فموية جيدة	3
من 70 حتى 80 سنة	-	-	4

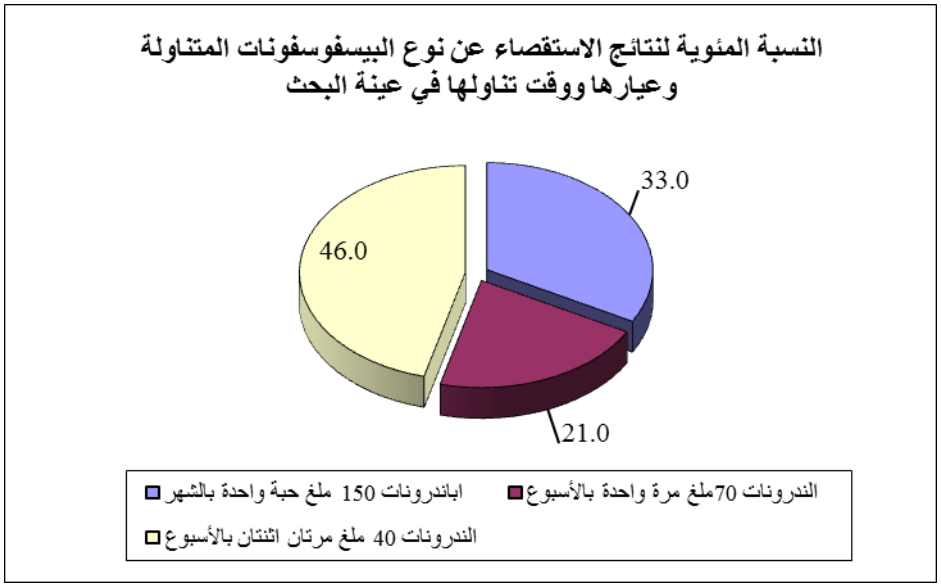
ثم تم حساب التكرارات والنسب المئوية الموافقة لحدوث كل من التظاهرات الفموية المدروسة وتمت دراسة العلاقات بين نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها وكل من خصائص المريضات الأخرى المدروسة في عينة البحث وكانت نتائج التحليل كما يلي:

I. نتائج الاستقصاء عن بعض خصائص المريضات في عينة البحث:

- **نتائج الاستقصاء عن نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**

جدول رقم (6) يبين نتائج الاستقصاء عن نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث.

نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها	عدد المريضات	النسبة المئوية
ابائدرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	33	33.0
الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	21	21.0
الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	46	46.0
المجموع	100	100

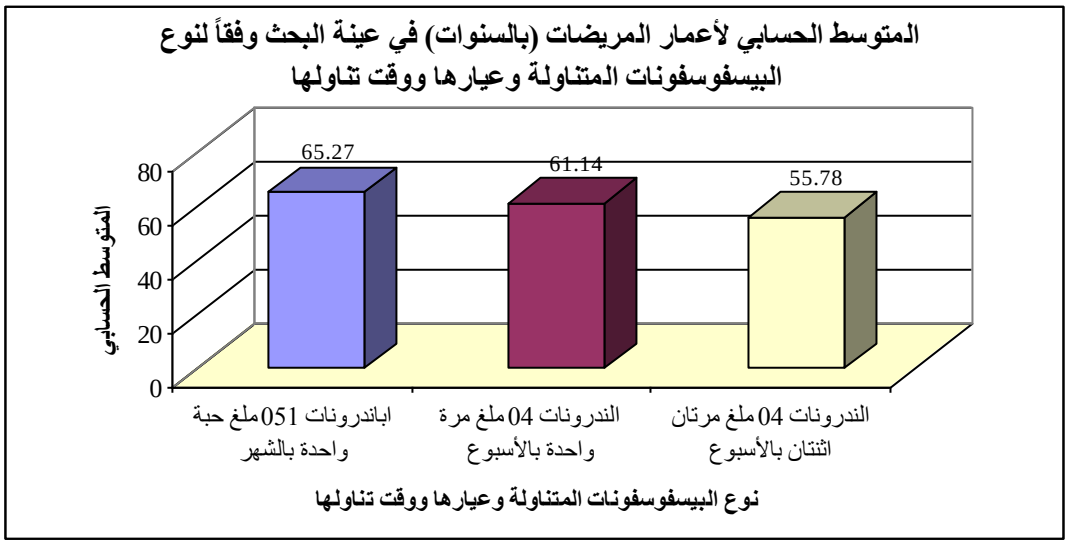


مخطط رقم (6) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث.

- **المتوسط الحسابي لأعمار المريضات في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها:**

جدول رقم (7) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لأعمار المريضات (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

المتغير المدروس = عمر المريضة (بالسنوات)					
نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها	عدد المريضات	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
ابانـدرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	33	32	80	65.27	10.77
الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	21	47	72	61.14	8.17
الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	46	39	67	55.78	5.98

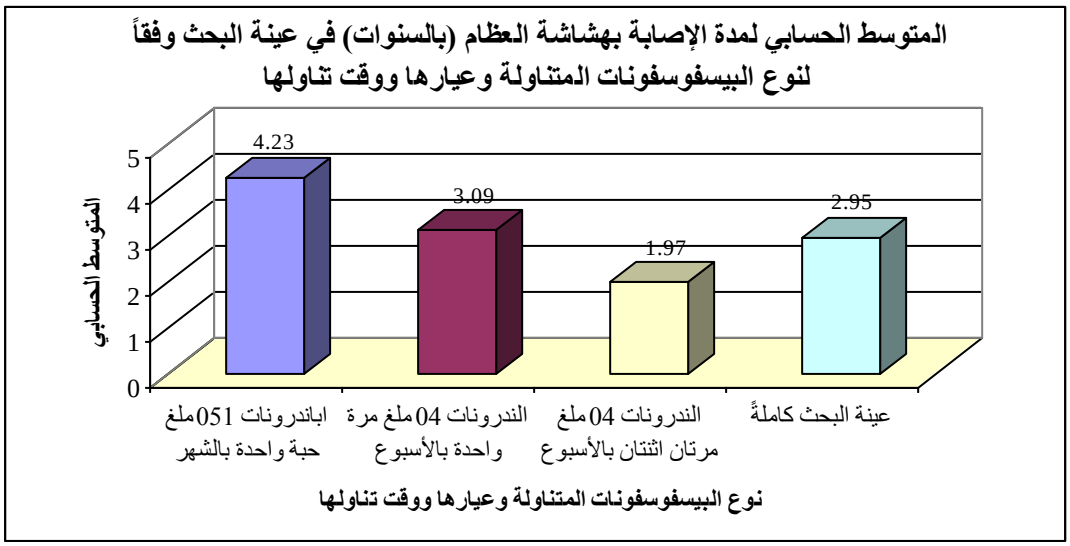


مخطط رقم (7) يمثل المتوسط الحسابي لأعمار المريضات (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

- **المتوسط الحسابي لمدة الإصابة بهشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها:**

جدول رقم (8) يبين الحد الأدنى والحد الأعلى والمتوسط الحسابي والانحراف المعياري لمدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

المتغير المدروس = مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات)					
نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها	عدد المريضات	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
ابأندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	33	1	11	4.23	2.88
الندرونات 70ملغ مرة واحدة بالأسبوع	21	1	10	3.09	2.40
الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	46	1	5	1.97	1.33
عينة البحث كاملةً	100	1	11	2.95	2.37



مخطط رقم (4) يمثل المتوسط الحسابي لمدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

- **دراسة العلاقة بين قيم مدة الإصابة بهشاشة العظام ونوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ومدة تناولها في عينة البحث:**

- تم إجراء اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابأندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA:**

جدول رقم(9) يبين نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابأندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

المتغير المدروس = مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات)		
قيمة f المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
10.491	0.000	**توجد فروق دالة**

ولمعرفة أي المجموعات تختلف جوهرياً عن الأخريات في متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) تم إجراء المقارنة الثنائية بطريقة Bonferroni بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج المقارنة الثنائية بطريقة Bonferroni:**

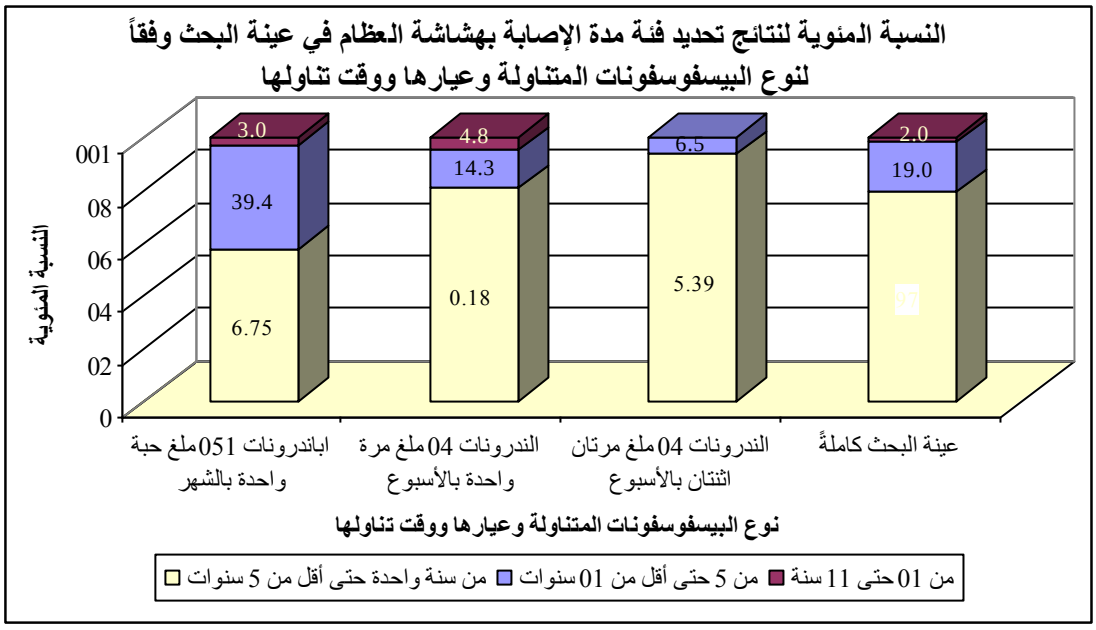
جدول رقم (10) يبين نتائج المقارنة الثنائية بطريقة Bonferroni لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

المتغير المدروس = مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات)					
المجموعة (I)	المجموعة (J)	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	1.14	0.61	0.188	لا توجد فروق دالة
	الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	2.27	0.50	0.000	**توجد فروق دالة**
الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	1.12	0.57	0.158	لا توجد فروق دالة

➢ نتائج تحديد فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها:

جدول رقم (11) يبين نتائج تحديد فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ومدة تناولها	عدد المريضات				النسبة المئوية			
	من سنة واحدة حتى أقل من 5 سنوات	من 5 حتى أقل من 10 سنوات	من 10 حتى 11 سنة	المجموع	من سنة واحدة حتى أقل من 5 سنوات	من 5 حتى أقل من 10 سنوات	من 10 حتى 11 سنة	المجموع
اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	19	13	1	33	57.6	39.4	3.0	100
الندرونات 70ملغ مرة واحدة بالأسبوع	17	3	1	21	81.0	14.3	4.8	100
الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	43	3	0	46	93.5	6.5	0	100
عينة البحث كاملةً	79	19	2	100	79	19.0	2.0	100



مخطط رقم (5) يمثل النسبة المئوية لنتائج تحديد فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

- **دراسة العلاقة بين تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام للمريضة ونوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**

- تم إجراء اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابالندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار Kruskal-Wallis:**

جدول رقم (12) يبين نتائج اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابالندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

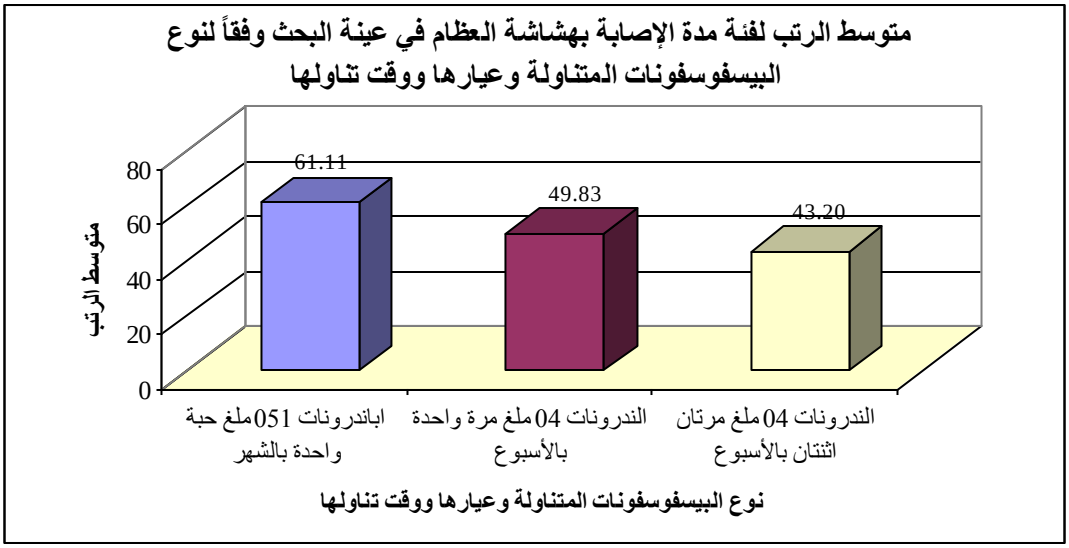
المتغير المدروس = فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام للمريضة			
قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
14.671	2	0.001	**توجد فروق دالة**

ولمعرفة أي المجموعات تختلف جوهرياً عن الأخريات في تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام للمريضة تم إجراء اختبار Mann-Whitney U بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار Mann-Whitney U:**

جدول رقم (13) يبين نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

المتغير المدروس = فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام للمريضة				
المجموعة (I)	المجموعة (J)	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	270.5	0.101	لا توجد فروق دالة
	الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	485.0	0.000	**توجد فروق دالة**
الندرونات 70ملغ مرة واحدة بالأسبوع	الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	421.0	0.114	لا توجد فروق دالة



مخطط رقم (6) يمثل متوسط الرتب لفئة مدة الإصابة بهشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

➢ نتائج الاستقصاء عن وجود قصة عائلية للإصابة بهشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها:

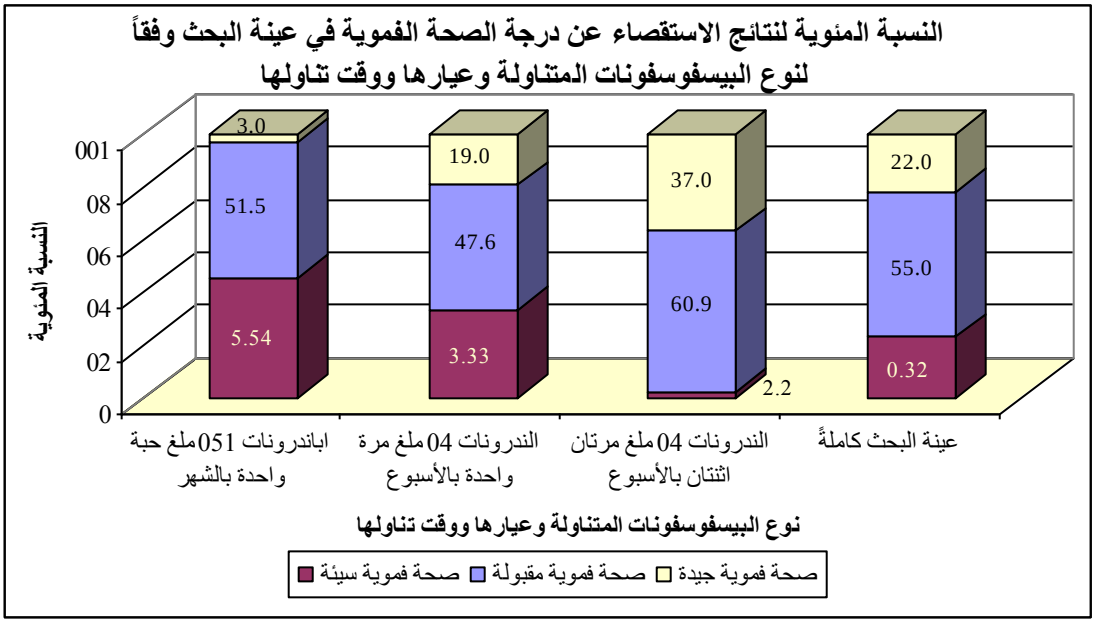
جدول رقم (14) يبين نتائج الاستقصاء عن وجود قصة عائلية للإصابة بهشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها	عدد المريضات			النسبة المئوية		
	لا توجد قصة عائلية للإصابة بهشاشة العظام	توجد قصة عائلية للإصابة بهشاشة العظام	المجموع	لا توجد قصة عائلية للإصابة بهشاشة العظام	توجد قصة عائلية للإصابة بهشاشة العظام	المجموع
ابانـدرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	33	0	33	100	0	100
النـدرونات 40 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	21	0	21	100	0	100
النـدرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	46	0	46	100	0	100
عينة البحث كاملةً	100	0	100	100	0	100

➢ نتائج الاستقصاء عن درجة الصحة الفموية في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها:

جدول رقم(15) يبين نتائج الاستقصاء عن درجة الصحة الفموية في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها و وقت تناولها	عدد المريضات				النسبة المئوية			
	صحة فموية سيئة	صحة فموية مقبولة	صحة فموية جيدة	المجموع	صحة فموية سيئة	صحة فموية مقبولة	صحة فموية جيدة	المجموع
ابانـدرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	15	17	1	33	45.5	51.5	3.0	100
النـدرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	7	10	4	21	33.3	47.6	19.0	100
النـدرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	1	28	17	46	2.2	60.9	37.0	100
عينة البحث كاملةً	23	55	22	100	23.0	55.0	22.0	100



مخطط رقم (7) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن درجة الصحة الفموية في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها .

- **دراسة العلاقة بين تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة ونوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**

- تم إجراء اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابانـدرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، النـدرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، النـدرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث كما يلي:

- نتائج اختبار Kruskal-Wallis:

جدول رقم (16) يبين نتائج اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابانـدرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، النـدرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، النـدرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

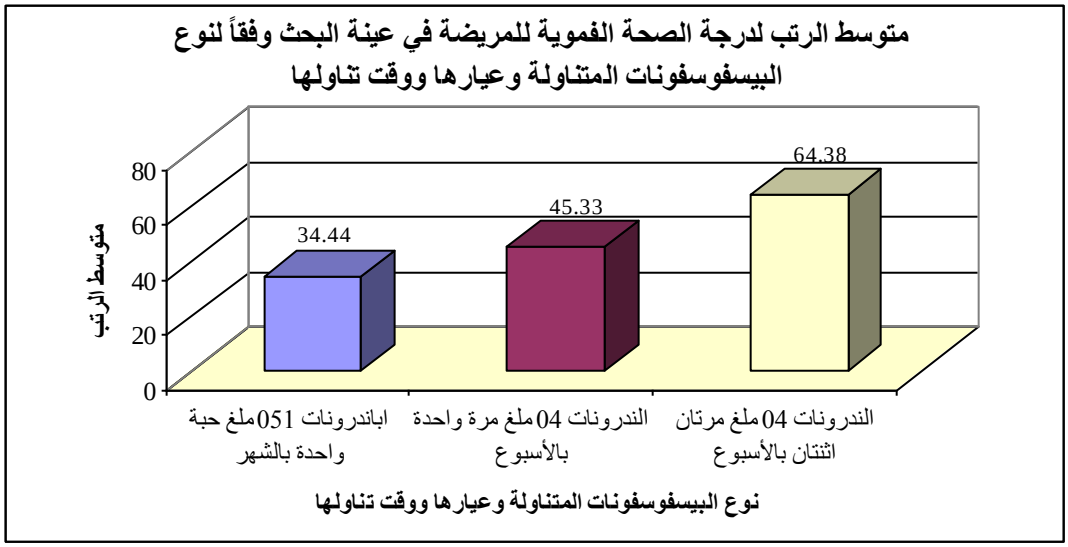
المتغير المدروس = درجة الصحة الفموية للمريضة			
قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
26.279	2	0.000	**توجد فروق دالة**

ولمعرفة أي المجموعات تختلف جوهرياً عن الأخريات في تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة تم إجراء اختبار Mann-Whitney U بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (باندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار Mann-Whitney U:**

جدول رقم (17) يبين نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (باندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

المتغير المدروس = درجة الصحة الفموية للمريضة				
المجموعة (I)	المجموعة (J)	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
باندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	الندرونات 70ملغ مرة واحدة بالأسبوع	275.5	0.161	لا توجد فروق دالة
	الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	300.0	0.000	**توجد فروق دالة**
الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	303.5	0.006	**توجد فروق دالة**

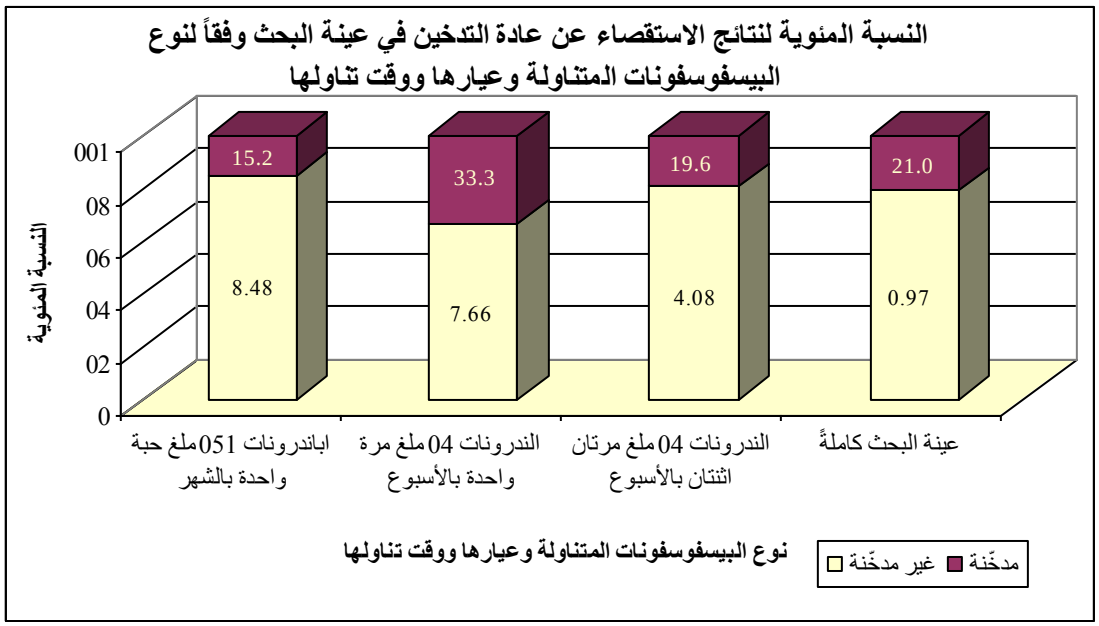


مخطط رقم (8) يمثل متوسط الرتب لدرجة الصحة الفموية للمريضة في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها .

➢ نتائج الاستقصاء عن عادة التدخين في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها:

جدول رقم (18) يبين نتائج الاستقصاء عن عادة التدخين في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها .

نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها	عدد المريضات			النسبة المئوية		
	غير مدخّنة	مدخّنة	المجموع	غير مدخّنة	مدخّنة	المجموع
ابانـدرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	28	5	33	84.8	15.2	100
النـدرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	14	7	21	66.7	33.3	100
النـدرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	37	9	46	80.4	19.6	100
عينة البحث كاملةً	79	21	100	79.0	21.0	100



مخطط رقم (9) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن عادة التدخين في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

➢ دراسة العلاقة بين عادة التدخين ونوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:

- تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات عادة التدخين بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابأندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار كاي مربع:**

جدول رقم (19) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات عادة التدخين بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابأندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

المتغيران المدروسان = عادة التدخين × نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها				
عدد المريضات	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدرة	دلالة الفروق
100	2.663	2	0.264	لا توجد فروق دالة

➢ نتائج الاستقصاء عن عادة تناول الكحول في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها:

جدول رقم (20) يبين نتائج الاستقصاء عن عادة تناول الكحول في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

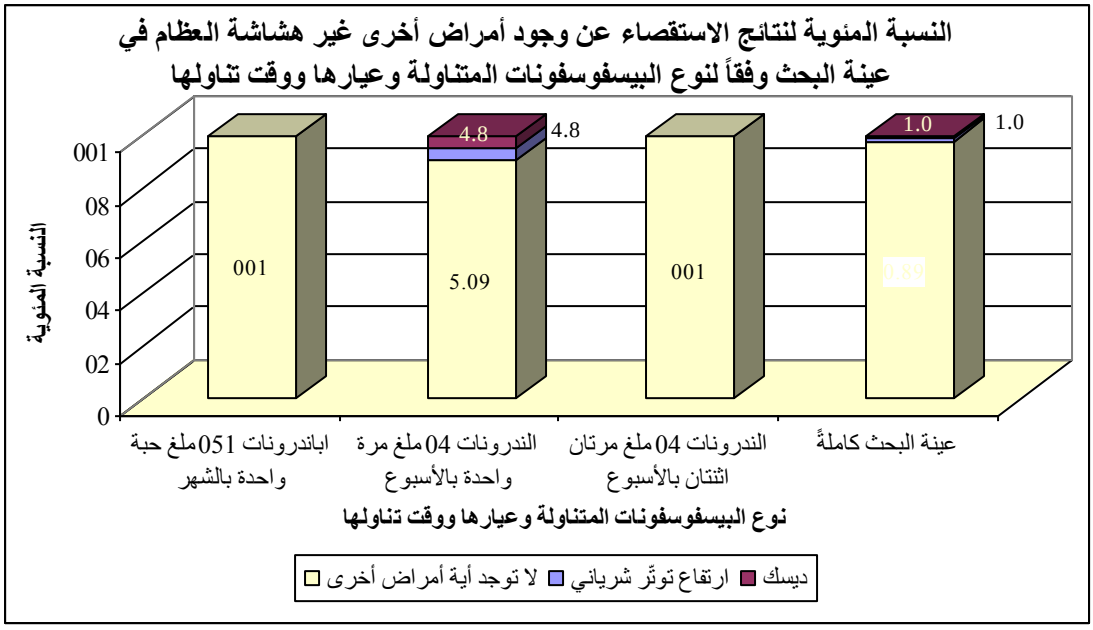
نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها	عدد المريضات			النسبة المئوية		
	لا تتناول الكحول	تتناول الكحول	المجموع	لا تتناول الكحول	تتناول الكحول	المجموع
ابأندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	33	0	33	100	0	100
الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	21	0	21	100	0	100
الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	46	0	46	100	0	100
عينة البحث كاملةً	100	0	100	100	0	100

➢ نتائج الاستقصاء عن وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع

البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها:

جدول رقم (21) يبين نتائج الاستقصاء عن وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها	عدد المريضات				النسبة المئوية			
	لا توجد أية أمراض أخرى	ارتفاع توتّر شرياني	ديسك	المجموع	لا توجد أية أمراض أخرى	ارتفاع توتّر شرياني	ديسك	المجموع
اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	33	0	0	33	100	0	0	100
الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	19	1	1	21	90.5	4.8	4.8	100
الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	46	0	0	46	100	0	0	100
عينة البحث كاملةً	98	1	1	100	98.0	1.0	1.0	100



مخطط رقم (10) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

- **دراسة العلاقة بين وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام ونوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**

- تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار كاي مربع:**

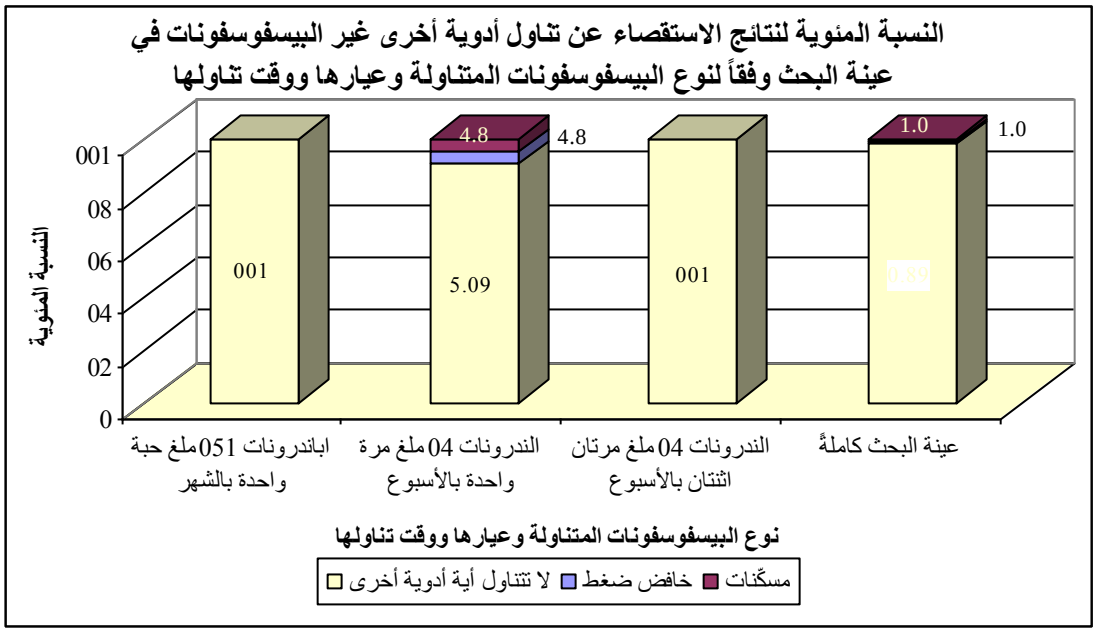
جدول رقم (1) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

المتغيران المدروسان = وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام × نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها				
عدد المريضات	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدرة	دلالة الفروق
100	7.677	4	0.104	لا توجد فروق دالة

- **نتائج الاستقصاء عن تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها:**

جدول رقم (23) يبين نتائج الاستقصاء عن تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها	عدد المريضات				النسبة المئوية			
	لا تتناول أية أدوية أخرى	خافض ضغط	مسكّنات	المجموع	لا تتناول أية أدوية أخرى	خافض ضغط	مسكّنات	المجموع
اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	33	0	0	33	100	0	0	100
الندرونات 40 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	19	1	1	21	90.5	4.8	4.8	100
الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	46	0	0	46	100	0	0	100
عينة البحث كاملةً	98	1	1	100	98.0	1.0	1.0	100



مخطط رقم (11) يمثل النسبة المئوية لنتائج الاستقصاء عن تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها .

- **دراسة العلاقة بين تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات ونوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**

- تم إجراء اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابايندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث كما يلي:

- **نتائج اختبار كاي مربع:**

جدول رقم (24) يبين نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابايندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

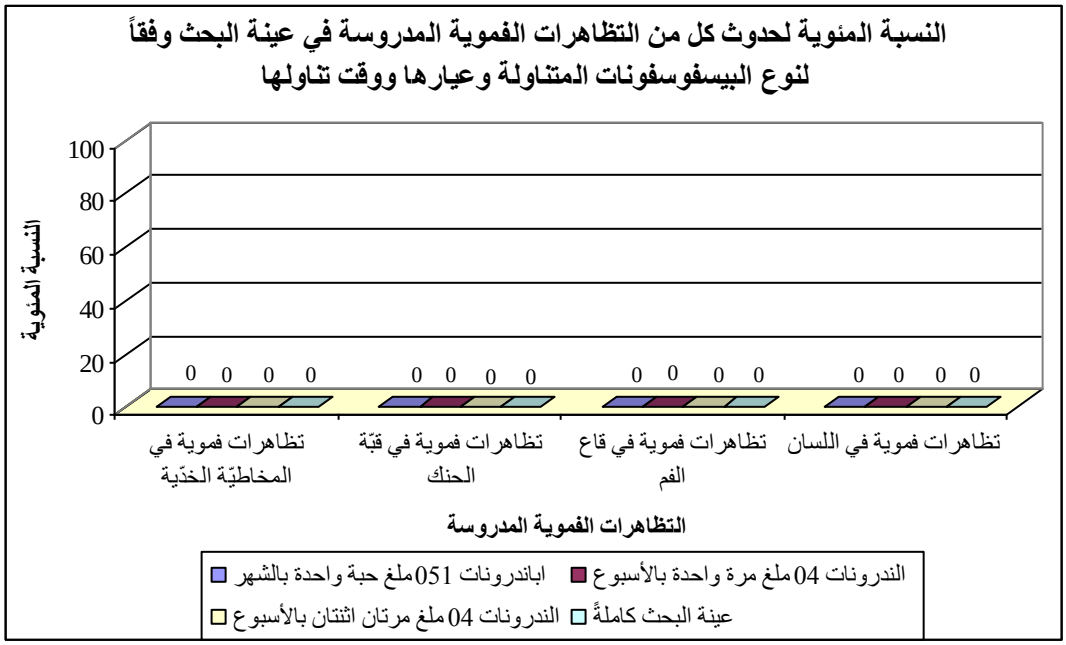
المتغيران المدروسان = تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات × نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها				
عدد المريضات	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة المقدرة	دلالة الفروق
100	7.677	4	0.104	لا توجد فروق دالة

II – دراسة انتشار التظاهرات الفموية المدروسة في عينة البحث:

➢ نتائج الاستقصاء عن حدوث كل من التظاهرات الفموية المدروسة في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها:

جدول رقم (25) يبين نتائج الاستقصاء عن حدوث كل من التظاهرات الفموية المدروسة في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها.

التظاهرات الفموية المدروسة	نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها	عدد المريضات			النسبة المئوية		
		لم تحدث	حدثت	المجموع	لم تحدث	حدثت	المجموع
تظاهرات فموية في المخاطيّة الخدّية	اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	33	0	33	100	0	100
	الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	21	0	21	100	0	100
	الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	46	0	46	100	0	100
	عينة البحث كاملةً	100	0	100	100	0	100
تظاهرات فموية في قبّة الحنك	اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	33	0	33	100	0	100
	الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	21	0	21	100	0	100
	الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	46	0	46	100	0	100
	عينة البحث كاملةً	100	0	100	100	0	100
تظاهرات فموية في قاع الفم	اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	33	0	33	100	0	100
	الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	21	0	21	100	0	100
	الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	46	0	46	100	0	100
	عينة البحث كاملةً	100	0	100	100	0	100
تظاهرات فموية في اللسان	اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	33	0	33	100	0	100
	الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	21	0	21	100	0	100
	الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	46	0	46	100	0	100
	عينة البحث كاملةً	100	0	100	100	0	100
تظاهرات فموية في الشفاه	اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر	33	0	33	100	0	100
	الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع	21	0	21	100	0	100
	الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع	46	0	46	100	0	100
	عينة البحث كاملةً	100	0	100	100	0	100



مخطط رقم (12) يمثل النسبة المئوية لحدوث كل من التظاهرات الفموية المدروسة في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها .

الباب الرابع :

المناقشة:

Discussion

I. مناقشة تحديد حجم المجتمع الأصلي وحجم عينة البحث:

تم تحديد المجتمع الأصلي لعينة البحث وهو (مجموعة مرضى هشاشة العظام المراجعين لعيادة الكثافة العظمية قسم الأشعة في مشفى دمشق في فترة إجراء البحث (خلال عام 2017م)، ثم تم تحديد مستوى الثقة المطلوب بـ 95% وتم تقدير نسبة انتشار المظاهر الفموية في المجتمع الأصلي بـ 50% (النسبة الأكثر أماناً من الناحية الإحصائية) وتم تحديد درجة الدقة المطلقة المطلوبة للنتائج المراد الحصول عليها بـ 0.10 ثم تمت الاستعانة بالدليل العملي لتحديد حجوم العينات للدراسات الطبية الصادر عن منظمة الصحة العالمية WHO وتم الرجوع إلى الجدول الخاص باختيار الحجم الأدنى للعينات بناءً على المعطيات السابقة فكان حجم العينة المختار 96 مفردة، وقد تمت زيادة حجم عينة البحث المختار بأربع مفردات لاحتمال الاستغناء عن نتائج معاينة بعض المريضات ولزيادة الثقة في تمثيل العينة المختارة للمجتمع الأصلي فأصبح حجم العينة المختار 100 مريضاً ومريضةً، وقد تم اختيار 100 مريضةً عشوائياً من المراجعات لعيادة الكثافة العظمية قسم الأشعة في مشفى دمشق (لم يُصادف أي من المرضى الذكور المصابين بهشاشة العظام) في فترة إجراء البحث وتم اعتماد نتائج معاينتهن ونتائج الاستقصاء عن الخصائص الفموية لديهن في البحث الحالي.

تألفت عينة البحث من 100 مريضة تراوحت أعمارهنّ بين 32 و80 عاماً وكنّ جميعاً من المصابات والمشخّصات بمرض هشاشة العظام وكنّ جميعاً من اللواتي تمت معالجتهنّ بأدوية البيسفوسفونات أو من اللواتي كنّ يتناولن الأدوية المذكورة وقائياً لمدة لا تقلّ عن سنة واحدة، وكنّ جميعاً من المراجعات لعيادة الكثافة العظمية قسم الأشعة في مشفى دمشق.

II. مناقشة نتائج الاستقصاء عن بعض خصائص المريضات في عينة البحث:

- **مناقشة نتائج الاستقصاء عن نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**

كان عدد المريضات اللاتي كن يتناولن الإباندرونات بجرعة 150 ملغ مرة واحدة بالشهر 33 مريضة بنسبة مئوية 33%و عدد المريضات اللاتي كن يتناولن الأليندرونات بجرعة 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع 21

مريضة بنسبة مئوية 21%و عدد المريضات اللاتي كن يتناولن الأليندرونات بجرعة 40 ملغ مرتين بالأسبوع 46 مريضة بنسبة مئوية 46%.

- **مناقشة دراسة العلاقة بين قيم مدة الإصابة بهشاشة العظام ونوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ومدة تناولها في عينة البحث:**

❖ **مناقشة نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**

لوحظ أن قيمة مستوى الدلالة (0.000) أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% **توجد فروق ذات دلالة إحصائية** في متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) بين اثنتين على الأقل من مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابأندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث، ولمعرفة أي المجموعات تختلف جوهرياً عن الأخريات في متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) تم إجراء المقارنة الثنائية بطريقة Bonferroni بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابأندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

❖ **مناقشة نتائج المقارنة الثنائية بطريقة Bonferroni لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**

لوحظ أن قيمة مستوى الدلالة (0.000) أصغر بكثير من القيمة 0.05 عند المقارنة في متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) بين مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن ابأندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر ومجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 40 ملغ مرتين اثنتين بالأسبوع، أي أنه عند مستوى الثقة 95% **توجد فروق ذات دلالة إحصائية** في متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) بين مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن ابأندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر ومجموعة المريضات

اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 40 ملغ مرتين اثنتين بالأسبوع في عينة البحث، وبما أن الإشارة الجبرية للفرق بين المتوسطين موجبة نستنتج أن قيم مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) في مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر كانت أكبر منها في مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 40 ملغ مرتين اثنتين بالأسبوع في عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فلوحظ أن قيمة مستوى الدلالة (0.188) و(0.158) أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية** في متوسط مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) بين مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع وكل من مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر ومجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 40 ملغ مرتين اثنتين بالأسبوع على حدة في عينة البحث.

- **مناقشة دراسة العلاقة بين تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام للمريضة ونوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**
  - **مناقشة نتائج اختبار Kruskal–Wallis: لدراسة دلالة الفروق في تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**

لوحظ أن قيمة مستوى الدلالة (0.001) أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% **توجد فروق ذات دلالة إحصائية** في تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام للمريضة بين اثنتين على الأقل من مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث، ولمعرفة أي المجموعات تختلف جوهرياً عن الأخريات في تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام للمريضة تم إجراء اختبار Mann-Whitney U بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

- **مناقشة نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث:**

لوحظ أن قيمة مستوى الدلالة (0.000) أصغر بكثير من القيمة 0.05 عند المقارنة في تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام للمريضة بين مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر ومجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 40 ملغ مرتين اثنتين بالأسبوع، أي أنه عند مستوى الثقة 95% **توجد فروق ذات دلالة إحصائية** في تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام بين مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر ومجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 40 ملغ مرتين اثنتين بالأسبوع في عينة البحث، وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام في مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر كانت أقل منها في مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 40 ملغ مرتين اثنتين بالأسبوع في عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة (0.101) و(0.114) أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية** في تكرارات فئة مدة الإصابة بهشاشة العظام (بالسنوات) بين مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع وكل من مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر ومجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 40 ملغ مرتين اثنتين بالأسبوع على حدة في عينة البحث.

- **مناقشة دراسة العلاقة بين تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة ونوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**
- ✓ **مناقشة نتائج اختبار Kruskal–Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**

لوحظ أن قيمة مستوى الدلالة (0.000) أصغر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% **توجد فروق ذات دلالة إحصائية** في تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة بين اثنتين على الأقل من مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابانـدرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث، ولمعرفة أي المجموعات تختلف جوهرياً عن الأخريات في تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة تم إجراء اختبار Mann-Whitney U بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابانـدرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

- ✓ **مناقشة نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**

لوحظ أن قيمة مستوى الدلالة (0.000) و(0.006) أصغر بكثير من القيمة 0.05 عند المقارنة في تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة بين مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 40 ملغ مرتين اثنتين بالأسبوع وكل من مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن ابانـدرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر ومجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع على حدة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% **توجد فروق ثنائية ذات دلالة إحصائية** في تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة بين المجموعات المذكورة في عينة البحث، وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة الصحة الفموية للمريضة في مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 40 ملغ مرتين اثنتين بالأسبوع كانت أعلى منها في كل من مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن ابانـدرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر ومجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع على حدة في عينة البحث.

أما عند المقارنة بين مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن ابانـدرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر ومجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة (0.161) أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية** في تكرارات درجة الصحة الفموية للمريضة بين مجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن ابانـدرونات

150 ملغ حبة واحدة بالشهر ومجموعة المريضات اللواتي كنّ يتناولن الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع في عينة البحث.

- **مناقشة دراسة العلاقة بين عادة التدخين ونوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**

نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات عادة التدخين بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابأندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث:

لوحظ أن قيمة مستوى الدلالة (0.264) أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية** في تكرارات عادة التدخين بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابأندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

- **مناقشة نتائج الاستقصاء عن وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها:**
- **مناقشة دراسة العلاقة بين وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام ونوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**

- **مناقشة نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناوله في عينة البحث:**

لوحظ أن قيمة مستوى الدلالة (0.104) أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية** في تكرارات وجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (ابأندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

- **مناقشة نتائج الاستقصاء عن تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها:**
- **مناقشة دراسة العلاقة بين تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات ونوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**
  - **مناقشة نتائج اختبار كاي مربع لدراسة دلالة الفروق في تكرارات تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها في عينة البحث:**

لوحظ أن قيمة مستوى الدلالة (0.104) أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية** في تكرارات تناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع) في عينة البحث.

III. مناقشة دراسة انتشار التظاهرات الفموية المدروسة في عينة البحث:

- **مناقشة نتائج الاستقصاء عن حدوث كل من التظاهرات الفموية المدروسة في عينة البحث وفقاً لنوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها:**

لوحظ أن جميع المريضات في عينة البحث لم يحدث لديهن أي من التظاهرات الفموية المدروسة (تظاهرات فموية في المخاطية الخدّيّة، تظاهرات فموية في قبّة الحنك، تظاهرات فموية في قاع الفم، تظاهرات فموية في اللسان، تظاهرات فموية في الشفاه) مهما كان نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها، وبالتالي نقرر وفق هذه الدراسة أنه لا تأثير لتناول البيسفوسفونات في حدوث أي من التظاهرات الفموية المدروسة في عينة البحث ونقرر أنه **لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية** في تكرارات حدوث كل من التظاهرات الفموية المدروسة بين مجموعات نوع البيسفوسفونات المتناولة وعيارها ووقت تناولها (اباندرونات 150 ملغ حبة واحدة بالشهر، الندرونات 70 ملغ مرة واحدة بالأسبوع، الندرونات 40 ملغ مرتان اثنتان بالأسبوع).

و بهذا نتفق بنتائج بحثنا هذه مع ما وجدناه في قاعدة البيانات الالكترونية PubMed حيث لم نجد مقالات أو أبحاث تحدثت عن التأثير الضار لأدوية البيسفوسفونات على المخاطية الفموية وإنما كانت عبارة عن حالات فردية (تقرير حالة Case Reports) قد راجعت العيادة السنية أو المشفى وكانت جميع الحالات المنشورة لتأثير هذه الأدوية نتيجة لسوء استخدامها.

كما نقرر أن لا تأثير لكل من (عمر المريضة ومدة الإصابة بهشاشة العظام ودرجة الصحة الفموية وعادة التدخين ووجود أمراض أخرى غير هشاشة العظام وتناول أدوية أخرى غير البيسفوسفونات) في تكرارات حدوث كل من التظاهرات الفموية المدروسة في عينة البحث.

الباب الخامس :

الاستنتاجات

Conclusions

1- لم تظهر عند النساء المستخدمات لأدوية البيسفوسفونات لعلاج مرض هشاشة العظام أي آفات تقرحية مخاطية أو تموتية عظمية فموية وذلك بحسب نتائج هذه الدراسة، وذلك أن أغلب المظاهر الفموية من تقرحات مخاطية أو تنخرات عظمية تنتج عن تداخلات جراحية فموية كالقلع والتجريف أو الزرع لمرضى يتناولون هذه الأدوية، أو بسبب التزام المرضى بتعليمات تناول الدواء حيث خففت أو حتى ألغت التأثيرات الجانبية على الحفرة الفموية والأنبوب الهضمي العلوي.

الباب السادس:

المقترحات والتوصيات :

Suggestion and Recommendation

المقترحات:

1- تقترح الدراسة إجراء دراسات طويلة الأمد لتحري تأثير أدوية هشاشة العظام البيسفوسفونات على الغشاء المخاطي الفموي وعلى عظام الفكين ،وإجراء دراسات تفصيلية لكل نوع من أنواع البيسفوسفونات على حدة.

2- تقترح الدراسة إجراء دراسات سريرية للتحري عن أثر التداخلات الجراحية السنية كالقلع أو الزرع السني على المخاطية الفموية وعظام الفكين عند مرضى هشاشة العظام المعالجين بأدوية البيسفوسفونات.

3- تقترح الدراسة بضرورة إجراء دراسات وبائية سريرية تتحرى المظاهر الفموية عند المرضى المعالجين بأدوية البيسفوسفونات والمصابين بأمراض جهازية تؤثر في سلامة الغشاء المخاطي (كمرضى السرطان المعالجين بالأدوية الكيماوية).

4- تقترح الدراسة بضرورة إجراء الفحص السريري للمخاطية الفموية بعناية للمرضى المراجعين لعيادة الأسنان بشكل عام وعدم الاقتصار على العناية بالشكوى السنية لديهم فقط ، مما قد يقي من تطور الإصابات الفموية المرافقة لبعض الأمراض الجهازية أو لبعض الأدوية وبالتالي التخفيف من الأعباء الجسدية والنفسية والمادية

التوصيات:

1- توصي الدراسة بأهمية تحسين الصحة الفموية وضرورة الالتزام بتعليمات العناية بصحة الفم بشكل عام وللمصابين بهشاشة العظام والمعالجين بأدوية البيسفوسفونات بشكل خاص.

2- توصي الدراسة بالإقلاع عن عادة التدخين لما لها من أثر ضار على صحة الأفراد عامة وعلى المصابين بهشاشة العظام خاصة بسبب أن التدخين يؤدي إلى نقص الكثافة العظمية بتأثيرات مباشرة وغير مباشرة على النسيج العظمي، وكذلك توصي بالامتناع عن التناول المفرط للمشروبات الغازية التي تؤدي إلى إزاحة الكالسيوم والتقليل من امتصاصه مما يساعد على إضعاف النسيج العظمي.

الباب السابع:

المراجع:

References

1) Alizae M M. An Overview of Bone Cells and their Regulating Factors of Differentiation. Malays J Med Sci. 2008 Jan; 15(1): 4–12.

2) REVIEW Of Orthopaedics. Miller D M; Thompson S R; Hart J A. Sixth Edition 2012.

3) Rinaldo F S; Gisela R ; Estela SC; et al. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. Biomed Res Int. 2015; 2015: 421746.

4) Schapira D; Schapira C. Osteoporosis: the evolution of a scientific term. *Osteoporos. Int.* 1992;2:164–167.

5) Riggs BL; et al. Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. J. Clin. Invest. 1982;70:716–723.

6) Kristine E ;Carolyn J .Osteoporosis. Annals of Internal Medicine.1 AUGUST 2017.

7) Wimalawansa S J. Prevention and treatment of osteoporosis: efficacy of combination of hormone replacement therapy with other antiresorptive agents. J Clin Densitom. 2000 Summer;3(2):187-201.

8) Reginster JY; Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. Bone. 2006 Feb;38(2 Suppl 1):S4-9.

9) Seiji F; Toshio M .Recent advances in the management of osteoporosis .Version 1.F1000Res. 2017 May; 6: 625.

10) Christopher G ; Harsha T .Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014 Jul; 142: 155–170.

11) Marco Antônio R; Loures F; Zerbini S; et al .Guidelines of the Brazilian Society of Rheumatology for the diagnosis and treatment of osteoporosis in men. Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition) 8 August 2017.

12) Reginster J ;Burlet N .Osteoporosis: a still increasing prevalence. Bone. 2006 Feb;38(2 Suppl 1):S4-9.

13) Kaufman JM ;Reginster JY ;Boonen S ; et al .Treatment of osteoporosis in men. bone 2013 March; 53(1): 134–144.

14) Kanis JA; Pitt FA. Epidemiology of osteoporosis. Bone. 1992;13 Suppl 1:S7-15.

15) O'Connor KM. Evaluation and Treatment of Osteoporosis. Med Clin North Am. 2016 Jul;100(4):807-26.

16) Kevin P; Jacqueline R; Tuan V; John A. Incidence of Hip and Other Osteoporotic Fractures in Elderly Men and Women: Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study†. JBMR. 2004 Jan; 532–536.

17) Waldemar M .Osteoporosis in men. Prz Menopauzalny. 2017 Jun; 16(2): 70–73.

18) Bonjour JP, Burckhardt P, Dambacher M ; et al. Epidemiology of osteoporosis. Schweiz Med Wochenschr. 1997 Apr 19;127(16):659-67.

19)Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO Scientific Group Geneva Switzerland;2003.http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_921.pdf.

20) Kanis JA; Oden A; Johnell O ;et al. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. Osteoporos Int. 2001;12(5):417-27.

21) Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol. 2006 Feb;194(2 Suppl):S3-11.

22) Tarride J; Hopkins RB; Leslie WD; et al. The burden of illness of osteoporosis in Canada. Osteoporos Int. 2012 Nov; 23(11): 2591–2600.

23) Johnell O; Kanis JA; Jonsson B; et al . The burden of hospitalised fractures in Sweden. Osteoporos Int. 2005 Feb;16(2):222-8.

24) Mary G S; Jon M S; Michael P J; et al. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis .Am Fam Physician. 2009 Feb 1;79(3):193-200.

25) Dennison E ;Cole Z ;Cooper C .Diagnosis and epidemiology of osteoporosis. Curr Opin Rheumatol. 2005 Jul;17(4):456-61.

26) Kenny AM; Prestwood KM. Osteoporosis: Pathogenesis, diagnosis, and treatment in older adults. Rheum Dis Clin North Am. 2000 Aug; 26(3): 569-91.

27) Jade p. osteoporosis. NIH; June 2015;15 -7886.

28) Winsloe C ;Earl S; Dennison EM; et al .Early life factors in the pathogenesis of osteoporosis. Curr Osteoporos Rep. 2009 Dec;7(4):140-4.

29)Bonjour JP ;Chevalley T; Ferrari S; *et al*. The importance and relevance of peak bone mass in the prevalence of osteoporosis. Salud Publica Mex 2009;51:S5–13.

30) Sandhu SK; Hampson G. The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis. J Clin Pathol. 2011 Dec;64(12):1042-50.

31)Styrkarsdottir U; Halldorsson BV ;Gretarsdottir ;*et al*. New sequence variants associated with bone mineral density. Nat Genet 2009;41:15–17.

32)Ralston SH. Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. Endocr Rev 2010;31:629–62.

33)Richards JB ;Kavvoura FK; Rivadeneira F; *et al*. Collaborative meta-analysis: associations of 150 candidate Genes with osteoporosis and osteoporotic fracture. Ann Intern Med 2009;151:528–37.

34)Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest. 2005 Dec;115(12):3318-25.

35) Prestwood KM; Kenny AM; Kleppinger A; et al. Ultralow-dose micronized 17beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Aug 27;290(8):1042-8.

36) Modder UI; Riggs BL; Spelsberg TC; et al. Dose-response of estrogen on bone versus the uterus in ovariectomized mice. Eur. J. Endocrinol. 2004 Oct;151(4):503-10.

37) Falahati-Nini A; Lawrence Riggs B ; Atkinson E J; et al. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. J. Clin. Invest. 2000 Dec 15; 106(12): 1553–1560.

38) Khosla S; Melton LJ; Atkinson EJ; et al. Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J.* Clin. Endocrinol. Metab*.* 2001 Aug;86(8):3555-61.

39) Van Pottelbergh I; Goemaere S; Zmierczak H; et al. Perturbed sex steroid status in men with idiopathic osteoporosis and their sons. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004 Oct;89(10):4949-53.

40)Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocr. Rev*.* 2001 Aug;22(4):477-501.

41) Bischoff-Ferrari HA; Dawson-Hughes B; Willett WC; et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA*.* 2004 Apr 28;291(16):1999-2006.

42) Sambrook PN; Chen JS; March LM; et al. Serum parathyroid hormone predicts time to fall independent of vitamin D status in a frail elderly population. J Clin Endocrinol Metab*.* 2004 Apr;89(4):1572-6.

43) Lau EM; Wong SY; Li M; et al. Osteoporosis and transforming growth factor-beta-1 gene polymorphism in Chinese men and women. J Bone Miner Metab.2004;22(2):148-52.

44)Kim JG; Roh KR; Lee JY. The relationship among serum insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-I gene polymorphism, and bone mineral density in postmenopausal women in Korea. Am J Obstet Gynecol. 2002 Mar;186(3):345-50.

45)Styrkarsdottir U; Cazier JB; Kong A; et al. Linkage of osteoporosis to chromosome 20p12 and association to BMP2. PLoS Biol. 2003 Dec;1(3):E69.

46)Mehls O; Himmele R; Homme M; et al. The interaction of glucocorticoids with the growth hormone-insulin-like growth factor axis and its effects on growth plate chondrocytes and bone cells. J Pediatr Endocrinol Metab. 2001;14(Suppl. 6):1475–1482.

47) Tasker PN; Albagha OM; Masson CB; et al. Association between TNFRSF1B polymorphisms and bone mineral density, bone loss and fracture. Osteoporos Int. 2004 Nov;15(11):903-8.

48)Ferrari SL; Karasik D; Liu J; et al. Interactions of interleukin-6 promoter polymorphisms with dietary and lifestyle factors and their association with bone mass in men and women from the Framingham Osteoporosis Study. J Bone Miner Res. 2004 Apr;19(4):552-9.

49)Bakker AD; Klein-Nulend J; Tanck E; et al. Additive effects of estrogen and mechanical stress on nitric oxide and prostaglandin E(2) production by bone cells from osteoporotic donors. Osteoporos Int. 2005 Aug;16(8):983-9.

50)Wang FS; Wang CJ; Chen YJ; et al. Nitric oxide donor increases osteoprotegerin production and osteoclastogenesis inhibitory activity in bone marrow stromal cells from ovariectomized rats. Endocrinology. 2004 May;145(5):2148-56.

51) Jamal SA; Cummings SR; Hawker GA. Isosorbide mononitrate increases bone formation and decreases bone resorption in postmenopausal women: a randomized trial. J Bone Miner Res. 2004 Sep;19(9):1512-7.

52) McLean RR; Jacques PF; Selhub J; et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. N Engl J Med. 2004 May 13;350(20):2042-9.

53)van Meurs JB; Dhonukshe-Rutten RA; Pluijm SM; et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. N Engl J Med. 2004 May 13;350(20):2033-41.

54) Kanis JA ; McCloskey EV ; Johansson H ; et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2013; 24(1): 23–57.

55) Health Quality Ontario. Utilization of DXA Bone Mineral Densitometry in Ontario An Evidence-Based Analysis. Ont Health Technol Assess Ser. 2006; 6(20): 1–180.

56) Sandhu SK; Hampson G .The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis .J Clin Pathol. 2011 Dec;64(12):1042-50.

57) Khatib J; Stote K; Gosmanov AR. Utility of DXA screening for diagnosis of osteoporosis in US veterans aged 70 years and older. J Investig Med. 2017 Oct 2. pii: jim-2017-000557.

58) O'Connor KM. Evaluation and Treatment of Osteoporosis. Med Clin North Am. 2016 Jul;100(4):807-26.

59)Pai MV.Osteoporosis Prevention and Management. J Obstet Gynaecol India. 2017 Aug;67(4):237-242.

60) Mauck KF; Clarke BL. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis. Mayo Clin Proc. 2006;81(5):665.

61) Luyten FP; Flamaing J ; Gielen E;et al. Pharmacological treatment of osteoporosis in the oldest old. Clin Interv Aging. 2017 Jul ; 12: 1065–1077.

62) Ortiz-Luna G ; García-Hernández P; Tamayo-Orozco JA .Treatment options for osteoporosis and decision making criteria: 2009. Salud Publica Mex. 2009;51 Suppl 1:S114-25.

63) Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. Bone. 2011 Jul;49(1):2-19.

64) Mignot .M .A ; Taisne .N ; Legroux .I; et al .Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk .Osteoporosis International. 2017 Sept ;6:1–8.

65) Bowden SA; Mahan JD. Zoledronic acid in pediatric metabolic bone disorders. Transl Pediatr. 2017 Oct ;6(4):256-268.

66) Harold N R; Clifford J R; Kenneth E S ;et al. The use of bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis. This topic last updated: Dec 13, 2017.

67) Dennis M.B ; Pierre D. D ;Richard E; et al .Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med. 2007 May; 356:1809-1822.

68)Nakamura Y; Suzuki T; Kamimura M ;et al. Vitamin D and calcium are required at the time of denosumab administration during osteoporosis treatment .Bone Res. 2017 Oct; 10;(5):17021.

69) Nitta K; Yajima A;Tsuchiya K. Management of Osteoporosis in Chronic Kidney Disease. Intern Med. 2017 Oct 11: 8618-16.

70) John Martin T .Bisphosphonates - mechanisms of action. Experimental and clinical pharmacology. 2000 June;23(6):130-2.

71) Matthew T. D; Bart L. C; Sundeep K. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. Mayo Clin Proc. 2008 Sep; 83(9): 1032–1045.

72) Reszka AA ;Rodan GA .Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action. Mini Rev Med Chem. 2004 Sep;4(7):711-9.

73)Russell RG ;Xia Z; Dunford JE ;et al.Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. Ann N Y Acad Sci. 2007 Nov;1117:209-57.

74) Reszka AA ; Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. Curr Rheumatol Rep. 2003 Feb;5(1):65-74.

75) Rodan GA ; Reszka AA . Bisphosphonate mechanism of action. Curr Mol Med. 2002 Sep;2(6):571-7.

76) Coleman R E. Risks and benefits of bisphosphonates. Br J Cancer. 2008 Jun 3; 98(11): 1736–1740.

77) Dennis M.B ; Pierre D. D ;Richard E; et al .Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. N Engl J Med. 2007 May; 356:1809-1822.

78) Strampel W; Emkey R; Civitelli R. Safety considerations with bisphosphonates for the treatment of osteoporosis. Drug Saf. 2007;30(9):755-63.

79) BoneH G; Hosking D; Devogelaer J P; et al .Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. N Engl J Med. 2004 March; 350:1189-1199.

80) Silverman . S.L ;Adachi.J.D; Dennison .E .Bisphosphonate drug holidays: we reap what we sow. Osteoporosis International.2016 March;27(3):849–852.

81) Park-Wyllie LY ;Mamdani MM; Juurlink DN; et al .Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. JAMA. 2011 Feb 23;305(8):783-9.

82) El-Hajj Fuleihan G; Bauer C. D; Camacho P.M; et al. Managing Osteoporosis Patients after Long-Term Bisphosphonate Treatment. J Bone Miner Res. 2016 Jan; 31(1): 16–35.

83) Gupta S; Gupta H; Mandhyan D; et al. Bisphophonates related osteonecrosis of the jaw. Natl J Maxillofac Surg. 2013 Jul-Dec; 4(2): 151–158.

84) Passeri LA[1]; Bértolo MB; Abuabara A.Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Rev Bras Reumatol. 2011 Jul-Aug;51(4):401-3, 407.

85) Coleman R E. Risks and benefits of bisphosphonates. Br J Cancer. 2008 Jun 3; 98(11): 1736–1740.

86) Bjarnason N H. Ten Years of Alendronate Treatment for Osteoporosis in Postmenopausal Women. N Engl J Med. 2004; 351:190-192.
87) Grewal VS; Fayans EP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a clinician's reference to patient management. Todays FDA. 2008 Aug;20(8):38-41, 43-46.

88) Kalra S ; Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. J Oral Biol Craniofac Res. 2013 Jan-Apr; 3(1): 25–30.

89) Hewitt C; Farah C S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review . Oral Pathology & Medicine; 2007 July;36(6): 319–328.

90) Spanou A; Lyritis GP; Chronopoulos E; et al. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review.Oral Dis. 2015 Mar 2.

91) Matthew T. D; Bart L. C; Sundeep K. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. Mayo Clin Proc. 2008 Sep; 83(9): 1032–1045.

92) Saldanha S; Shenoy VK; Eachampati P; et al. Dental implications of bisphophonate-related osteonecrosis. Gerodontology. 2012 Sep;29(3):177-87.

93)Takagi Y ;Sumi Y; Harada A. Osteonecrosis associated with short-term oral administration of bisphosphonate .J Prosthet Dent. 2009 May;101(5):289-92.

94)Shannon J ;Shannon J ;Modelevsky S; et al. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw. Journal of the American Geriatrics Society. 2011 Dec; 59 (12): 2350–2355.
95) Marx RE; Sawatari Y; Fortin M; et al .Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2005 Nov;63(11):1567-75.

96) Gonzalez-Moles MA; Bagan-Sebastian JV. Alendronate-related oral mucosa ulcerations. J Oral Pathol Med. 2000 Nov;29(10):514-8.

97) Kharazmi M; Persson U; Warfvinge G. Pharmacovigilance of oral bisphosphonates: adverse effects manifesting in the soft tissue of the oral cavity. J Oral Maxillofac Surg. 2012 Dec;70(12):2793-7.

98) Kharazmi M; Sjöqvist K; Rizk M; et al. Oral ulcer associated with alendronate: a case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010 Dec;110(6):e11-3.

99) Kharazmi M; Sjöqvist K; Warfvinge G. Oral ulcers, a little known adverse effect of alendronate: review of the literature. J Oral Maxillofac Surg. 2012 Apr;70(4):830-6.

100) Lengfeld J; Buder-Bakhaya K; Goebeler M ; et al. Bisphosphonate-Mediated Oral Ulcers: A Rare Differential Diagnosis of Erosive Oral Lesions. Dermatology. 2016 Oct ;232(1):117-21.

101) Treister NS; Richardson P; Schlossman R; et al. Painful tongue ulcerations in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008 Jun;105(6):e1-4.

102) Demerjian N; Bolla G; Spreux A. Severe oral ulcerations induced by alendronate. Clin Rheumatol. 1999;18(4):349-50.

103) Freitas N R; Lima L B; Moura M B;et al .Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016 Sep; 21(5): e644–e651.

104) Thirunavukarasu A ; Pinto HG; Seymour KG. Bisphosphonate and Implant Dentistry - Is it Safe? Prim Dent J. 2015 Aug;4(3):30-3.

105) Otomo-corgel J .Osteoporosis and osteopenia: implications for periodontal and implant therapy. Periodontol 2000. 2012 Jun;59(1):111-39.

106) Chadha GK; Ahmadieh A; Kumar SK ; et al. Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated

with bisphosphonate therapy: A systematic review.J Oral Implantol. 2012 Apr 16.

107) Wang HY; Weber D; McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: Literature review and a case report. J Periodontol. 2007 Mar; 78(3):584–94.

108) Migliorati CA; Hujoel P. Osteonecrosis of the jaw may not be a common acute side-effect of oral bisphosphonates. J Evid Base Dent Pract. 2007 Jun; 7(2):77–8.

109) Grant BT; Amenedo C; Freeman K; et al. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: A review of 115 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2008 Feb ;66(2):223–30.

110) Abtahi J; Tengvall P; Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. Bone. 2012 May;50(5):1148–51.

111) Bell BM; Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. J Oral Maxillofac Surg. 2008 May;66(5):1022-4.

112)Qamheya A; Yeniyol S; Arisan V .Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and dental implants. J Istanb Univ Fac Dent. 2016; 50(1): 59–64.

113) Stadelmann VA; Gauthier O; Terrier A; et al. Implants delivering bisphosphonate locally increase periprosthetic bone density in an osteoporotic sheep model. A pilot study. Eur Cell Mater. 2008 Jul;16:10–6.

114) Montoya-Carralero JM ;Parra-Mino P; Ramírez-Fernández P; et al . Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010 Jan 1;15(1):e65-9.

115) Bell BM; Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: A retrospective study. J Oral Maxillofac Surg. 2008 May;66(5):1022–4.

117) Fugazzotto PA; Lightfoot WS; Jaffin R; et al. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: Postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. J Periodontol. 2007 Sep;78(9):1664–9.

118) Montoya-Carraler JM; Parra-Mino P; Ramírez-Fernández P ;et al. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: A bibliographic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010 Jan;15(1):e65–9.

الملخص: Abstract

تحري بعض المظاهر الفموية للمعالجة بالبيسفوسفونات عند مرضى هشاشة العظام:

الخلفية: ظهرت أول منشورات كاملة عن التأثيرات الحيوية للبيسفوسفونات في عام 1969،واستخدمت البيسفوسفونات على نطاق واسع منذ تسعينيات القرن العشرين وتعتبر حجر الزاوية في علاج مرض هشاشة العظام وخاصة عند النساء بعد سن اليأس.

ومع أن الدراسات التي تحرت مرض هشاشة العظام وأدويته المختلفة وتأثيراتها الجانبية ولاسيما أدوية البيسفوسفونات كانت كثيرة ومتنوعة ، فإن تأثير أدوية البيسفوسفونات على الغشاء المخاطي الفموي وعظام الفكين لم يدرس بشكل كاف وهو أمر على قدر كبير من الأهمية لاسيما في ظل التأثيرات الجانبية المزعجة الناجمة عن هذه الأدوية وأهمها بالنسبة لأطباء الأسنان: الآفات الفموية العظمية التموتية والتقرحات المخاطية.

وبالتالي هدف هذا البحث إلى التحري عن تأثير أدوية البيسفوسفونات التي تستخدم لمعالجة مرض هشاشة العظام على الغشاء المخاطي الفموي وعظام الفكين بالفحص السريري الفموي.

المواد والطرائق: أجري الفحص السريري الفموي للغشاء المخاطي لجميع أفراد عينة البحث (100) مريضة مصابات بمرض هشاشة العظام الذي تتم معالجته لديهن دوائيا بأحد أدوية البيسفوسفونات بعد أن أجريت لهن صورة للكثافة المعدنية العظمية بجهاز DXA ، للتحري عن أي آفات تقرحية مخاطية أو تموتية عظمية، وذلك باستخدام أدوات الفحص السريري الفموي ذات الاستعمال الوحيد مع الالتزام بتعليمات مكافحة العدوى.

وتم إجراء التحاليل الإحصائية باستخدام برنامج SPSS الإصدارة 13.0، باعتماد مستوى ثقة 95%

ومستوى دلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05.

النتائج: أظهر الفحص السريري للغشاء المخاطي الفموي عدم تأثره بأدوية البيسفوسفونات عند نساء استخدمنها لفترة وسطية بين 1 – 11 سنة.

الاستنتاجات: لم يبدِ الغشاء المخاطي الفموي وعظام الفكين بالفحص السريري تأثراً بأدوية البيسفوسفونات المستخدمة لعلاج مرض هشاشة العظام عند نساء استخدمنها لفترة وسطية بين 1 – 11 سنة.

الكلمات المفتاحية: هشاشة العظام، التصوير بتقنية DXA، البيسفوسفونات، تنخر عظم الفك المتعلق بالبيسفوسفونات BRONJ، تقرحات فموية.

Abstract:

Investigation of some oral manifestations of bisphosphonate therapy in patients with osteoporosis:

BACKGROUND: The first complete publication on the biological effects of bisphosphonates was published in 1969. Bisphosphonates have been widely used since the 1990s and are a cornerstone in the treatment of osteoporosis, especially in women after menopause.

Although studies that investigated osteoporosis disease,and its various drugs and side effects of its, especially bisphosphonates, were many and varied, the effect of bisphosphonates on the oral mucosa and jaws was not adequately studied, which is particularly important given the disturbing side effects of these drugs. The most important for dentists: it is oral osteoarthritis and mucous ulcers.

The aim of this study was to investigate the effect of bisphosphonates, which are used to treat osteoporosis on the oral mucosa and jaws, by oral clinical examination.

MATERIALS AND METHODS: The oral clinical examination of the mucosa of all the studied subjects (100) patients with osteoporosis treated by bisphosphonates after having a picture of the bone mineral density by the DXA device was performed to investigate any mucosal or osteotrophic lesions, Using only single use oral clinical examination tools and with compliance of infection control instructions.

The statistical analysis were performed by using SPSS program Version 13.0, by adopting a confidence level of 95%.

The significance level is much smaller than the 0.05 value. **RESULTS:** Clinical examination of the oral mucosa in women treated with bisphosphonate for 1 to 11 years did not showed any side effect by the drugs. **CONCLUSIONS:** The oral mucosa and jaws did not appear to be clinically affected by "bisphosphonates used to treat osteoporosis in women who used them for 1 to 11 years.

Keywords: osteoporosis, DXA imaging, bisphosphonates, bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw BRONJ, Oral ulcers.