



# JABHS

مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية

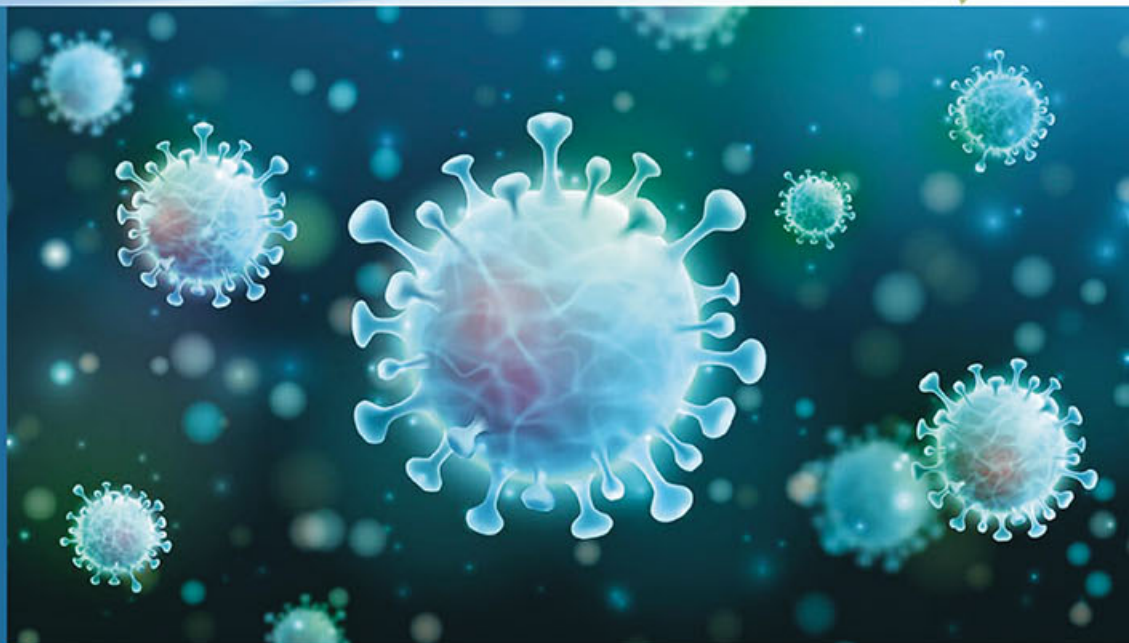


VOL. 21, No.1 , 2020

Indexed by EMRO

ISSN 1561 - 0217

Read More



## In This Issue

Respiratory Support Adequacy  
For Very Low Birth Weight Infants  
Post Extubation

page No. 3

Correlation Between Total  
Cardiovascular Risk And Bone  
Density In Post-Menopausal  
Women

page No. 47

- **ROLE OF SEVELAMER CARBONATE IN THE TREATMENT OF HYPERPHOSPHATEMIA IN THE CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS ON HEMODIALYSIS THERAPY**
- **CIRCULATING FREQUENCIES OF T HELPER (TH1, TH2, AND TH17) CELLS IN BREAST CANCER PATIENTS AND WOMEN WITH BENIGN BREAST TUMORS**
- **THE ACCURACY OF PLACENTAL GROWTH FACTOR IN PREDICTING OF PREECLAMPSIA IN PATIENTS WITH GESTATIONAL HYPERTENSION**

E-mail: [jabhs@arab-board.org](mailto:jabhs@arab-board.org)

Visit our website: [www.arab-board.org](http://www.arab-board.org) /E-mail: [info@arab-board.org](mailto:info@arab-board.org)

# Journal of the Arab Board of Health Specializations

---

## General Supervisor

President of the Higher Council of the Arab Board of Health Specializations  
**Ahmed bin Mohammed bin Obaid Al-Saidi, MD.**

## Editor-in-Chief

Secretary General of the Arab Board of Health Specializations  
**Prof. Omar Awadh Al Rawas**

## Co-Editor

**Samir Al-Dalati, MD.**

## Editorial Board

ISAM MOHAMMAD ANJAK, MD (SYRIA)	SHAWQI SALEH, MD (JORDAN)
ALI M AL-YASSIN, MD (IRAQ)	EHTUISH FARAG EHTUISH, MD (LIBYA)
ADEL H. ADAWI, MD (EGYPT)	WADEIAH M. SHARIEF, MD (UAE)
IBRAHIM GALADARI, MD (UAE)	NIBBRAS I. AL-HAMADANI, MD (IRAQ)
MOAWYAH ALBDOUR, MD (JORDAN)	OSSAMA T. OSMAN, MD (EGYPT)
MOHAMMAD SALEH ELARABI, MD (LIBYA)	MAZEN AL-KHABOURI, MD (SULTANATE OF OMAN)
TAREQ KHAIRULLAH AL-ASADI, MD (IRAQ)	AGHIAD EL-KUTOUBI, MD (LEBANON)
GHAZI ZAATARI, MD (LEBANON)	OMAR DARDIRI, MD (SUDAN)
HARISAH EL-SHIMY, MD (EGYPT)	ELSHEIKH E. BADR, MD (SUDAN)

## Editorial Assistants

Lama Al-Trabulsi    Lina Al-Kallas    Lina Jeroudi

## Advisory Board

AMERA ALMASRI, MD	SABEHA AL BAYATY, MD	RAYDAH ALKHANI, MD	MAHMOUD BOZO, MD
LINA ASSAD, MD	BASHIR SAADAH, MD	FAWAZ AMMARI, MD	MOHAMMED H. ALKAFF, MD
SUHAILA GHULOUM, MD	ABDUL KARIM ALOMARI, MD	YASER ISKANDER, MD	ABDULLAH SAADEH, MD
MICHEAL GHOSAIN, MD	ABDUL HADI ALBRIEZAT, MD	ALAA DIRANI, MD	OMAYA FAWZ, MD

The Journal of the Arab Board of Health Specializations is a Medical Journal, Issued quarterly, encompassing all medical specializations. It will strive to publish researches of the Arab physicians in order to strengthen the communication and exchange of scientific and medical information within the Arab Countries.

Besides, the Journal publishes selected important medical abstracts which have recently been accepted for publication elsewhere, along with their Arabic translation to facilitate communication.

---

Correspondence to:

**Journal of the Arab Board of Health Specializations**

The Arab Board of Health Specializations

P.O. Box 7669, Damascus, Syria.

Tel: +963-11-6119742/6119740    Fax: +963-11-6119739/6119259.

E-mail: [jabhs@arab-board.org](mailto:jabhs@arab-board.org)

## Requirements for Authors Submitting Manuscripts to the Journal of the Arab Board of Health Specializations

These requirements are adapted from the "Uniform Requirements for Manuscripts (URM) Submitted to Biomedical Journals by the International Committee of Medical Editors." The complete text is available at [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

1. Manuscripts should report original work that has not been published elsewhere either in print or in electronic form. Work that has been presented at a professional meeting is eligible for consideration for publication.
2. All manuscripts received by the *Journal* are submitted to a double blind review by a number of peers in addition to consideration by the editorial staff. Manuscripts are accepted, returned to the author for revision, or rejected on the basis of these reviews.
3. Manuscripts may be submitted either in Arabic or in English. The title page and abstract should be submitted in both languages. Arabic numbers (*i.e.* 1,2,3. etc) should be used in all articles, regardless of language being used.
4. Arabic terminology should be standardized according to the United Medical Dictionary (UMD) which available at: [www.emro.who.int/umd](http://www.emro.who.int/umd) or [www.emro.who.int/ahsn](http://www.emro.who.int/ahsn)
5. The patient's privacy rights must be respected. Identifying information should be omitted unless it is essential. Informed consent should be obtained from the patient when it is not possible to achieve anonymity in photographs or other information. When informed consent has been obtained it should be indicated in the published article.
6. All authors who participated effectively in the work should be listed. One or two authors should take responsibility for correspondence about the work with valid E-mail address should be reported.
7. A summary of technical requirements follows:
  - Manuscripts should be double spaced in entirety with each section on a new page. Do not use both sides of the paper. Number the pages consecutively from the first page to the last in the following sequence: title page (including the authors' names in both languages along with scientific titles and addresses), abstract, text, acknowledgments, references, tables and legends. Illustrations and explanatory prints should be no larger than 203 x 254 mm (8 x 10 inches). Leave margins of at least 25 mm (1 inch) on each side. All manuscripts should be submitted on CD. The original typed manuscript plus 3 additional copies should be submitted. Alternatively, the manuscript may be submitted by E-mail ([jahbs@arab-board.org](mailto:jahbs@arab-board.org)) if it is technically feasible. The authors should maintain copies of all material submitted.
  - Each research manuscript should include an abstract in both English and Arabic. The abstract should be structured as follows: Objective, Methods, Results and Conclusions; and should contain no more than 250 words.
  - Research articles should not exceed 4000 words (not including references) and each should be divided into sections as follows: Introduction (concise), Methods, Results, Discussion, and Conclusions. The authors should identify methods (the study group must be well specified and justified), any apparatus used (giving the manufacturer's name and address in parentheses) and procedures to permit reproducibility of the results. Statistical methods should be included with enough data to permit independent verification of the reported results. When data are summarized in the Results section the statistical methods used to analyze them should be specified. Any drugs and chemicals used should include generic names, doses, and routes of administration. Tables and figures should be used to explain and support the premise of the paper. Use graphs as an alternative to tables with many entries. Do not duplicate data in graphs and tables. The number of tables and graphs should be appropriate to the length of the manuscript. It is preferable not to submit more than 6 tables. The Discussion section should include the important aspects of the study and conclusions. The implications of the findings and their limitations should be included. Observations should be related to other relevant studies. Avoid unqualified statements and conclusions that are not supported by the data. Recommendations should be included when relevant.
  - Review articles must not exceed 6000 words (not including references). The structure of the manuscript may be adapted to the material being reviewed.
  - Case Reports about unusual clinical cases will be received. A brief abstract about the case should be included.
  - Educational and unusual medical images for publication are welcomed.
  - Use only standard abbreviations; the full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.
  - Measurements of length, height, weight and volume should be reported in metric units (meter, kilogram, and liter) or their decimal multiples. Temperatures should be given in Celsius degrees. Blood pressures should be given in millimeters of mercury. All hematologic and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI).
  - Acknowledgements may be given to those providing technical help. Financial and material support should be noted.
  - References should be numbered consecutively in the order in which they are cited in the text. References cited only in tables or figures should be numbered in accordance with the sequence established by the mention in the text of the particular table or figure. References should include the most current information. Titles of journals should be abbreviated according to that used by the *Index Medicus*. (This list can be obtained from the following web site: [www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov). Sufficient data must be included with each reference cited to permit any reader to locate the primary source easily, *e.g.* (1) journal: authors (all of them), article title, journal, year, volume, page; (2) book: authors (all of them), editor, publisher and place of publication, organization, chapter, and page. For further details concerning citing conference proceedings, papers, organizations, scientific or technical reports, dissertations, newspaper articles, etc; consult the URM Submitted to Biomedical Journals. The author is responsible for the accuracy of the references. Manuscripts without acceptable references cannot be published and will be returned to the authors for completion.
8. Articles that do not meet the technical requirements of the journal will not be submitted for review unless they are revised.

The Arab Board and the *Journal of the Arab Board of Health Specializations* accept no responsibility for statements made by contributing authors in articles published by the *Journal*. Likewise, the publication of advertisements does not imply endorsement.

*\*This Journal is indexed in the IMEMR Current Contents\**  
<http://www.emro.who.int/HIS/VHSL/Imemr.htm>.

# Journal of the Arab Board of Health Specializations

*A Medical Journal Encompassing all Health Specializations*

*Issued Quarterly*

## CONTENTS

JABHS Vol. 21, No. 1, 2020

### EDITORIAL

Samir Al-Dalati, MD. ....P 1

### ORIGINAL ARTICLES

■ Respiratory Support Adequacy For Very Low Birth Weight Infants Post Extubation

كفاءة الدعم التنفسي للولدان بوزن ولادة منخفض جداً بعد سحب الأنبوب الرغامي

Masoud R, et al. (UAE). ....P 3

■ Role Of Sevelamer Carbonate In The Treatment Of Hyperphosphatemia In The Chronic Kidney Disease Patients On Hemodialysis Therapy

دور كربونات سيفلامير في علاج فرط فوسفات الدم

عند مرضى الأمراض الكلوية المزمنة الموضوعين على التحال الدموي

Jawad K. Manuti, et al. (Iraq). ....P 12

■ Knowledge And Practice Of Breast Self-Examination Among Female Medical Students In Clinical And Pre-Clinical Stages At Al-Kindy College Of Medicine/ Baghdad University

معرفة وممارسة الفحص الذاتي للثدي عند طالبات المراحل السريرية وقبل السريرية

في كلية طب الكندي بجامعة بغداد

Rafal Hyder Mizel, et al. (Iraq). ....P 19

■ Circulating Frequencies of T Helper (Th1, Th2, and Th17) Cells In Breast Cancer Patients And Women With Benign Breast Tumors

نسب الخلايا التائية المساعدة (Th1، Th2، و Th17) في الدوران لدى مريضات

سرطان الثدي ومريضات الأورام الحميدة في الثدي

Maram Bilal, et al. (Syria). ....P 28



# Journal of the Arab Board of Health Specializations

*A Medical Journal Encompassing all Health Specializations*

*Issued Quarterly*

## CONTENTS

JABHS Vol. 21, No. 1, 2020

### ORIGINAL ARTICLES

- The Accuracy Of Placental Growth Factor In Predicting  
Of Preeclampsia In Patients With Gestational Hypertension  
دقة عامل النمو المشيمي في التنبؤ بحدوث ما قبل الإرجاج  
لدى مريضات ارتفاع التوتر الشرياني الحملي  
Jameel Nadeem Jadid. (Syria). .....P 38
- Correlation Between Total Cardiovascular Risk And Bone Density  
In Post-Menopausal Women  
العلاقة بين الخطورة القلبية الوعائية وكثافة العظام لدى النساء بعد سن الإياس  
Manhal AL Shaher, et al. (Syria). .....P 47

### MEDICAL CASES

- Corkscrew Esophagus In Achalasia  
المرء اللولبي في حالات تعذر الارتخاء (الأكالازيا) .....P 54
- Intrahepatic Biliary Ductal Dilatation  
توسع في القنوات الصفراوية داخل الكبدية .....P 56

### SELECTED ABSTRACTS

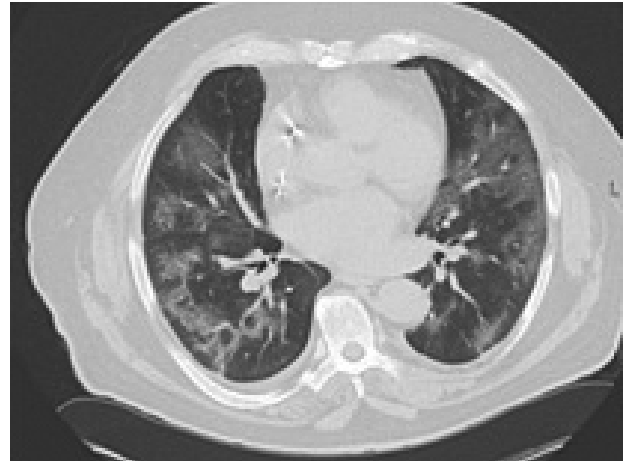
.....P 58

## Editorial

### استخدام التصوير المقطعي للصدر CT في تشخيص الإصابة بفيروس COVID-19

تظهر الصورة الشعاعية التقليدية للصدر موجوداتٍ موجهة لوجود إصابة بفيروس COVID-19 في 50-60% من الحالات، أما التصوير المقطعي للصدر CT فيظهر موجوداتٍ موجهة للإصابة في 85% من الحالات. تم في بداية ظهور الجائحة في مدينة Wuhan في الصين اعتماد التصوير المقطعي الباكر للصدر كوسيلة لفرز المرضى وذلك لحساسيته العالية في إظهار التبدلات البنيوية الطارئة على النسيج الرئوي (البرانشيم) باكراً، ونتيجة للجائحة وعدم وجود معلومات كافية حول العلامات الشعاعية الوصفية للإصابة بفيروس COVID-19، والحاجة لقبول وعزل الكثير من المرضى في المشفى دفعةً واحدة نتيجة الظروف التي أفرزتها الجائحة (وذلك حتى في حالات النتائج الأولية السلبية لاختبار PCR التي لا تنفي الإصابة بشكل مطلق)، فقد طرح التساؤل عن دور التصوير المقطعي للصدر CT في التشخيص والتدبير الباكر لهذه الحالات (نفي أو تأكيد الإصابة وما يترتب على ذلك من إجراءات العزل وفحص المخالطين وتحري منشأ الإصابة...).

يظهر التصوير المقطعي للصدر CT عادةً ارتشاحات ثنائية الجانب من نمط الزجاج المعشى، أو بشكلٍ نادر كثافات إحادية الجانب، مع أو بدون زيادة في العلامات الخلالية في سياق الإصابة. من جهةٍ أخرى لا تتمتع هذه العلامات الشعاعية بنوعية للإصابة بفيروس COVID-19، إذ أنها تظهر أيضاً في حالات ذات الرئة بفيروس MERS، SARS، H5N1، وحالات الإصابة بالمتكيس الرئوي *pneumocystis jirovecii*، الإنفلونزا H1N1، والفيروس المضخم للخلايا CMV، وفي حالات ذات الرئة غير النمذجية، كما يجب التفكير بهذه الأسباب عند تقييم الصورة المقطعية للصدر وخاصةً عند المرضى المثبطين مناعياً. وبالتالي لا يجب اعتماد التصوير المقطعي للصدر كإجراء مسحي أو كاختبارٍ أولي في تشخيص ذات الرئة بفيروس COVID-19، بل يجب اللجوء إليه عند وجود انعكاسات سريرية فعلية تبنى على نتائج التصوير.



يعتبر إجراء اختبار تفاعل سلسلة البوليميراز PCR على المسحة المأخوذة من البلعوم أو الطرق التنفسية العميقة الاختبار الأولي في تشخيص الإصابة بفيروس COVID-19، مع التأكيد على احتمالية كون الاختبار سلبياً في المراحل الأولى للإصابة لوجود فترة حضانة تقدر بـ 14 يوماً على الأقل. يمكن بحالة وجود موجودات سريرية موجهة للإصابة مع سلبية اختبار PCR البحث عن موجودات في الصورة الشعاعية للصدر، وإعادة اختبار PCR بعد عدة أيام لتأكيد الإصابة.

توجد موجودات وصفية للإصابة من خلال التصوير المقطعي عند 81% من المرضى إيجابياً اختبار PCR، كما يمكن عند وجود موجودات وصفية لذات الرئة الفيروسية بالتصوير المقطعي تعزيز التشخيص الأولي (الافتراضي) للإصابة بفيروس COVID-19، مع ضرورة إجراء اختبار PCR المؤكد.

يمكن اللجوء باكراً لإجراء التصوير المقطعي للصدر في حالات الشك بالإصابة بفيروس COVID-19 مع سلبية اختبار PCR ووجود أعراض شديدة لدى المريض تتطلب قبوله في المشفى. من جهة أخرى يفيد التصوير المقطعي للصدر في تشخيص الاختلاطات المرتبطة بالإصابة بذات الرئة، تقييم امتداد الإصابة وتقييم الإنذار في الحالات الشديدة بالتزامن مع التقييم السريري. بشكل عام يمكن تلخيص استطببات إجراء التصوير المقطعي للصدر في حالات الإصابة بفيروس COVID-19 بما يلي:

- 1- وجود أعراض سريرية موجهة للإصابة بذات الرئة الفيروسية.
- 2- سلبية اختبار PCR الأولي.
- 3- وجود احتمالية عالية لوجود الإصابة من خلال البيانات الوبائية المرتبطة بالمريض ومكان سكنه أو عمله أو وجود إصابة لدى مخالطين للمريض أو انحداره من منطقة موبوءة.
- 4- وجود انعكاسات سريرية لإجراء التصوير المقطعي على الحالة.

في النهاية لا بد من التأكيد على أهمية التصوير الطبقي للصدر CT في تحري التبدلات المرضية في الرئة لحساسيته العالية من جهة، ولكن مع الأخذ بالاعتبار كونه اختبار غير نوعي، كما أن عدم وجود موجودات شعاعية بالتصوير المقطعي لا ينفي الإصابة من جهة أخرى، كما أن تقييم الموجودات الأخرى التي قد تظهر من خلال التصوير والتي قد توجه لآفة أخرى أو حالة مرضية مختلفة مرافقة غير مشخصة لدى المريض يعتبر أمراً بالغ الأهمية.

نائب رئيس التحرير

د. سمير الدالاتي

## RESPIRATORY SUPPORT ADEQUACY FOR VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS POST EXTUBATION

كفاءة الدعم التنفسي للولدان بوزن ولادة منخفض جداً بعد سحب الأنبوب الرغامي

Masoud, R. MD; Lanqawi, N. MD

د. رشا مسعود، د. نورة لنقاوي

## ملخص البحث

**هدف البحث:** دراسة العوامل المتعلقة بفشل تجربة سحب الأنبوب الرغامي للولدان بوزن ولادة منخفض جداً.

**طرق البحث:** دراسة راجعة لملفات الولدان ذوي وزن الولادة المنخفض جداً، ممن أدخلوا وحدة العناية المركزة للخدج وحديثي الولادة في مستشفى توام، واحتاجوا إلى تهوية آلية عن طريق أنبوب رغامي في الفترة بين كانون الثاني 2011 وحتى الشهر نفسه من العام 2018.

**النتائج:** تمت دراسة العوامل المؤثرة أثناء الحمل، قياسات التهوية الآلية، نتائج غازات الدم قبل وبعد ساعتين من سحب الأنبوب الرغامي وعتبار الفوسفور في المصل في الأسبوع الثاني بعد الولادة. شملت الدراسة 446 من الولدان بعمر حملي أقل من 32 أسبوعاً أو بوزن ولادة أقل من 1500 غ. توجه القصة الحملية قرار سحب الأنبوب الرغامي تبعاً للأسابيع الحملية. في الأسابيع الحملية (21+4 و 26+6) يترافق فشل تجربة سحب الأنبوب الرغامي مع جنس المولود الذكر، ارتفاع الحاجة للأوكسجين <0.30 بعد التجربة، ارتفاع مستوى غاز ثنائي أكسيد الكربون <55 ملم زئبق بعد التجربة، مظهر الزجاج المغشى في صورة الصدر الشعاعية عند التجربة الأولى، القناة الشريانية واسعة القطر، الدرجات المنخفضة والعالية من النزف داخل البطينات، بينما يترافق نجاح التجربة مع الإنتظار حتى انخفاض حاجة الأوكسجين إلى (0.25)، مستوى ضغط نهاية الزفير PEEP في المستوى 6-7 سم. ماء. أما في الأسابيع الحملية (27-29+6) فيترافق فشل تجربة سحب الأنبوب الرغامي مع ارتفاع الحاجة للأوكسجين <0.30 بعد التجربة، انخفاض مستوى pH في تحليل غازات الدم (6.9-7.24)، الدرجات العالية من النزف داخل البطينات، بينما يترافق نجاح التجربة مع الإنتظار حتى انخفاض حاجة الأوكسجين إلى 0.21، مستوى ضغط نهاية الزفير PEEP بين 6-7 سم. ماء بعد التجربة. في الأسابيع الحملية (30-32) يترافق فشل تجربة سحب الأنبوب الرغامي مع ارتفاع الحاجة للأوكسجين <0.30 بعد التجربة، انخفاض مستوى pH في غازات الدم (6.9-7.24)، انخفاض مستوى أوكسجين الدم دون 20-40 ملم. زئبق، القناة الشريانية واسعة القطر، بينما يترافق نجاح التجربة مع الإنتظار حتى انخفاض حاجة الأوكسجين إلى 0.25، زمن الشهيق <0.38 ثانية قبل التجربة. يحدد العمر الحملي عدد جرعات العلاج بعامل التوتر السطحي اللازمة لضمان نجاح تجربة سحب الأنبوب الرغامي. يترافق فشل تجربة سحب الأنبوب الرغامي مع انخفاض مستوى الفوسفور في المصل.

**الاستنتاجات:** تختلف العوامل الإنذارية المحددة لفشل تجربة سحب الأنبوب الرغامي باختلاف الأسابيع الحملية. قد تساعد النتائج السابقة الطبيب المعالج في اتخاذ قرار سحب الأنبوب الرغامي في الوقت المناسب لتقليل الشدة المرافقة لفشل التجربة. نشجع المتابعة بإجراء أبحاث لاحقة مع حجم عينه أكبر لدراسة العوامل الإنذارية الثانوية لفشل تجربة سحب الأنبوب الرغامي.

## ABSTRACT

**Objective:** Study of risk factors related to extubation trial failure for very low birth infants.

**Methods:** Retrospective study analyzing records of very low birth weight infants "VLBW", who were admitted to neonatal intensive care unit in Tawam Hospital and intubated, January 2011 till January 2018.

\*Masoud, R. MD, Department of Pediatrics, NICU, Tawam Hospital, Alain, UAE, United Arab Emirates. E-mail: Rzasoud31896@gmail.com.

\*Lanqawi, N. MD, Department of Pediatrics, NICU, Tawam Hospital, Alain, UAE, United Arab Emirates. E-mail: Dr.noura.nj@gmail.com.



**Results:** The study analyzed antenatal risk factors, ventilation parameters, blood gas results prior and two hours post extubation trial, phosphorus level at 2<sup>nd</sup> week of life, 446 patients <32 weeks GA, or < 1500 g birth weight were included. Extubation trial for each GA group is enlightened by Antenatal history for best results. For GA (21+4-26+6) weeks, extubation failure is associated with male gender; post extubation FIO2 level >0.30, high PCO2 level above 55 mm.hg post extubation, ground glass appearance on chest XR at extubation trial, large PDA, low and advanced grade intraventricular hemorrhage. While extubation success is associated with deferring extubation until FIO2 requirement level is low to the level of (0.25), positive end expiratory pressure (PEEP) level range of (6-7) cm water. For GA groups (27-29+6), extubation failure is associated with post extubation FIO2 level >0.30 low PH level (6.9-7.24) post extubation, advanced intraventricular hemorrhage IVH grade (3 and 4), while extubation success is associated with deferring extubation until FIO2 requirement is low to the level of (0.21), and post extubation positive end expiratory pressure (PEEP) level range (6-7) cm.water. For GA group (30- 32w), extubation failure is associated with post extubation FIO2 level >0.30, low PH level (6.97.24-) post extubation, low PO2 (20-40) mm.Hg post extubation, large PDA, while success is associated with deferring extubation until FIO2 requirement is low to the level of (0.25 and inspiratory time >0.38 seconds before extubation). For safe extubation, number of surfactant treatment doses are guided by GA group. Low phosphorus level is associated with extubation failure.

**Conclusions:** Risk factors for extubation trial failure are different between GA groups. Associated risk factors may guide physician to predict the result of extubation trial and reduce exposure to failure. Follow up research studies on larger sample size are needed to analyze secondary risk factors.

## INTRODUCTION

Antenatal steroids and early use of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) have significantly improved outcomes of very low birth weight infants with respiratory distress syndrome,<sup>1,2</sup> but intubation

with ventilator support is still required and the optimal timing of extubation remains unclear. Nearly two thirds of prematures born at less than 29 week gestation require mechanical ventilation during NICU stay.<sup>3</sup>

Acute complications, and bronchopulmonary dysplasia (BPD), adverse neurodevelopmental outcomes, related to mechanical ventilation and endotracheal intubation in extreme preterm infants<sup>4,5</sup> are encouraging physicians to extubate infants as early as possible. Short-term (less than 7 days) mechanical ventilation itself is known to be a cause of rapid diaphragmatic dysfunction, and long-term ventilation (more than 12 days) is also associated with failure of normal pulmonary growth and maturation.<sup>6</sup>

But still 40% of mechanically ventilated ELBW infants require re-intubation following extubation.<sup>7</sup> Failure of extubation has been associated with higher mortality rates, increased length of hospital stay, and longer ventilation days.<sup>8,9</sup>

Mode of ventilation that converts electrical activity of diaphragm into proportionally assisted and synchronized breath is known as neutrally adjusted ventilatory assist (NAVA).<sup>6</sup> Infants inform the neonatologist of what support they need, directing both the timing and depth of their breath pattern.<sup>10</sup> NIV NAVA can provide synchronized post extubation ventilatory support as measured by decreased PCO2 in premature infant.<sup>11</sup> NAVA appears to work well in neonates, but if NAVA makes a difference in outcomes in this population, has not been established so far.<sup>10</sup>

## METHODS

In this study we evaluate the rate and predictors of extubation failure in very low birth weight infants. Retrospectively we analyzed all VLBW preterm infants who were admitted to our neonatal intensive care unit (NICU) and intubated from January 2011 till January 2018. Risk factors, ventilation parameters, blood gas results prior and 2 hours post extubation trial were analyzed. We defined extubation failure as need for re-intubation within 5 days due to attending physician assessment of clinical status and blood gas reports.

1580 shot of surfactant were recorded 2011-2018, given to 761 patients in NICU, as some patients require 1st, 2nd, 3rd or 4th doses of surfactant. 457 patients were <32 weeks GA, or <1500 g birth weight. Eleven patients were excluded for congenital anomaly, 446 patients were included. 132 out of 446 didn't experience an extubation trial till end of 14 days of life. Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics version 20. Categorical variables were compared using nonparametric Chi-square test. Patients grouped to GA (21+4-23+6, 24-26+6, 27-29+6, 30-32), and merged both tiny groups if sample size was small and ignored by the analytic system. Extubation results in (success, fail) and we added (not fit for extubation till end of 14 days of life) to failure group for perinatal analysis. Continuous variables were analyzed using general linear model of nonparametric ANOVA test.

**1st trial extubation (till 14 days of life):** 314 out of 446 patients had undergone a 1st trial of extubation after assessment of clinical stability by attending physician. (before completing 14 days after birth). 222/314 (70.7%) patients succeeded 1st trial extubation (success was defined as passing 5 days without re-intubation). 92/314 (29.29%) Patients failed 1st trial extubation (needed re-intubation within 5 days post extubation).

**2nd trial extubation (considered only within 7 days of life to observe patients over the next 5 days):** 34/92 Extubated post 1st week, were excluded. 15/92 patients were not fit for extubation till 14 days of life. 43/92 patients had undergone 2nd trial of extubation (within 7 days of life). 29/43 patients succeeded 2nd trial of extubation. 14/43 patients failed 2nd trial of extubation.

**3rd trial extubation (considered only within 7 days of life to observe patients over the next 5 days):** 12 patients were not fit for extubation within the first 7 days of life, excluded. 3 patients had undergone 3rd trial extubation within 1st week. Two patients succeeded 3rd trial of extubation. One patient failed 3rd trial of extubation.

## RESULTS AND DISCUSSION

Our study is done in one center where the team has

almost the same clinical practice guide. It is a unique study for the number of infants included in the analysis and the design that revealed specific predictors for extubation trial for each GA group in different lung development stage. The following is a discussion for each analyzed parameter.

**Prenatal steroid:** Steroid treatment was grouped into (no steroid given or unknown, steroid given), then subgrouped into (1 dose or 2 doses comparison). Timing of each dose was not clear in patient's records. Mild significant association between antenatal steroid and extubation success was noticed for GA 27-29+6 weeks. The association is mild with a single dose and less with 2 doses. Linear by linear,  $\chi^2$  (2, n=507) = 4.73, p-value=0.023, Cramer's V 0.155. Linear by linear,  $\chi^2$  (1, n=338) = 3.62, p-value=0.042, Cramer's V 0.160. The unrecorded cases may underestimate the effect of steroid.

**Small for GA:** Size for GA grouped into (small for GA-below 10th centile on Fenton growth chart, adequate for GA). Adequate sized GA group (30-32) weeks, have moderate association with extubation success than small for GA. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=495) = 6.5, Fisher's exact test, p-value=0.039, Cramer's V 0.232.

**Large for GA:** Is not related to extubation trial. Size for GA grouped into (large for GA-above 90th centile on Fenton growth chart, adequate for GA). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=491) = 0.009, Fisher's exact test, p-value=0.578.

**Gender:** Sex grouped into (male, female). Male gender of GA (21+4 to 26+6) weeks has moderate association with extubation failure. No difference in association for other GA groups. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=507) = 7.8, 0.02, 0.11. p-value=0.005, Cramer's V 0.204, p-value=0.49, p-value=0.46, respectively.

**Surfactant doses:** Number of surfactant doses were determined by physician opinion and clinical needs. Patients who died at 1st day of life were excluded. The test was performed on 4 levels to test the cut off statistically significant doses for each GA. Extubation results grouped into (success, fail). No association exists between extubation trial and all doses of surfactant for (21+4 to 23+6) weeks. Linear by linear association,  $\chi^2$  (1, n=60, 70, 70) = 3, 1.3, 1.3, p-value is 0.157, 0.317,

0.317, respectively. GA (21+4-23+6) weeks are at canalicular stage of fetal lung development, and has no surfactant production. All doses of surfactant were not enough to make a statistical difference in extubation trial. The immature lung and ventilation dependence are the causes of failure and surfactant was not enough alone to be the treatment of choice to prevent extubation failure. We noticed a significant association between extubation success and 2 doses of surfactant given to GA group (24-26+6) weeks, before 1st extubation trial or one dose before both trials. Linear by linear association,  $\chi^2$  (1, n=60,70)=5.7, 6.5, p-value is 0.019, 0.010 respectively. Less significant extubation success association was observed for GA group (24-26+6) weeks when 3 accumulative doses of surfactant were given before the 1st trial of extubation or over several trials. Linear by linear association,  $\chi^2$  (1, n=60 and 70)=4, 6, 5.9, p-value is 0.031, 0.015 respectively. GA group (24-26+6) weeks are at saccular lung maturity stage, where surfactant is detected in fetal amniotic fluid, and 2 doses of surfactant are enough to compensate for surfactant deficiency and make a statistical significant association with extubation success. One or two doses of surfactant given before the 1st trial of extubation or later for GA group (27-29+6) weeks result in accumulative significant association with extubation success. Linear by linear association,  $\chi^2$  (1, n=363, 314, 363)=13.46, 14.6, 13.4, p-value is 0.0002, 0.0001, 0.0002 respectively. While the 3rd does not make a difference in extubation trial. GA group (27-29+6) weeks is in fetal saccular lung maturity stage with increase in surfactant production more than the previous GA group. One dose is enough to make a significant statistical difference in extubation trial, and further doses are not statistically needed. Statistical significant association between extubation success and 1 dose, then accumulative 2, 3 doses of surfactant, was observed for GA group (30-32) weeks. Linear by linear association,  $\chi^2$  (1, n=363)=4.98, 5.8, 16.5, p-value is 0.026, 0.016, 0.00004. GA group (30-32) weeks normally produce more surfactant than the previous GA groups, and in case of deficiency, the accumulative doses are association with extubated trial success. Extra factors causing surfactant deficiency in GA group (30-32) weeks, need to be studied further.

**Gestational diabetic status GDM:** Is not related to extubation trial. Mothers grouped into (no GDM or

unknown, GDM). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=507)=2, p-value=0.09. Unknown cases may affect results.

**Chorioamnionitis:** Is not related to extubation trial. Mother's status before delivery estimated clinically and grouped into (no chorioamnionitis or unknown, chorioamnionitis). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=507)=1.1, Fisher's exact test, p-value=0.198. The unrecorded cases may under-estimate the infectious status association, and the follow up histologic chorioamnionitis was not recorded.

**Pre-labor ruptured membrane PROM:** Mother's status (no PROM or unknown, PROM >18 hours). For GA (21+4-26+6) weeks, (no PROM group) is associated with extubation failure in all GA groups. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=507)=9.3, p-value=0.002. cramer's V 0.346.

**Caffeine treatment:** Is not related to extubation trial for all GA groups. Pearson's Chi square,  $\chi^2$  (1, n=363)=2.3 Fisher's exact test, p-value=0.089.

**Phosphorous level PO4:** PO4 level at the second week of life (less than 1.8 mmol/L, above 1.8 mmol/L). Low PO4 level for GA (24-26+6) weeks was strongly associated with extubation failure, and mildly associated for GA (27-29+6) weeks. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=299)=7.1, 4.3. p-value=0.007, 0.036. cramer's V 0.305, 0.176 respectively. While no association observed for GA groups (21+4-23+6, 30-32). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=299)=1.2, 3.5. p 0.42, 0.06.

**Day of life at 1st intubation:** Is not related to extubation trial. Day of life at 1st intubation (intubated in delivery room, any time later). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=359)=0.09, 1.1, 0.08. p-value is 0.76, 0.29, 0.77, respectively. All GA groups (21+4-23+6) patients were intubated at delivery room for respiratory failure.

**Ventilation mode before extubation:** Is not related to extubation trial for all GA groups. Mode before extubation trial (NAVA, conventional ventilation +/- volume targeted ventilation, PSV). For NAVA mode of ventilation Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=338)=0.67, Fisher's exact test, p-value=0.24.

For conventional ventilation modes, whether Volume targeted setup was applied or not. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=169)=0.119 Fisher's exact test, p-value=0.442. For PSV (pre-extubation mode) mode. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=338)=0.71 Fisher's exact test, p-value=0.238.

**Ventilation peak inspiratory pressure (PIP) level before extubation:** Is not related to extubation trial. PIP level was determined by attending physician between 828- cm H<sub>2</sub>O, median 18.8 cm.H<sub>2</sub>O, mode 20 cm.H<sub>2</sub>O. One-way ANOVA F (2, 250)=0.71, p-value=0.49.

**Ventilation positive end-expiratory pressure (PEEP) level before extubation:** Range of PEEP level was determined by attending physician between 58-cm.H<sub>2</sub>O. No relation was noticed between High PEEP  $\geq$  6 cm.H<sub>2</sub>O ventilation or low PEEP <6 cm.H<sub>2</sub>O before extubation and extubation trial for all GA groups. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=330)=0.56 Fisher's exact test, p-value=0.26.

**Ventilation rate before extubation:** Rate of ventilation was determined by attending physician 20-60/min, "mode 40/min". No relation is noticed between high ventilation rate (41-60/min) or low ventilation rate (20-40/min) before extubation and extubation trial for all GA groups. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=287)=0.89 Fisher's exact test, p-value= 0.21.

**Fraction of inspired oxygen FIO2:** Mode of FIO2 before extubation was 0.21. The level at which patient was extubated, was determined by physician assessment. Significance was checked at 2 levels, 0.21 then 0.25. FIO2 supply reduced to 0.21 before extubation has mild association with extubation success for GA group (27-29+6) week. Linear by linear association,  $\chi^2$  (1, n=334)=4.84. p-value=0.028.

FIO2 supply reduced to 0.25 before extubation had strong association with extubation success for GA group (21+4- 26+6,30-32) weeks. Linear by linear association,  $\chi^2$  (1, n=334)=9, 17.84. p-value is 0.003, 0.000026.

**Inspiratory time before extubation (IT):** IT before extubation was determined by physician, (0.20-0.86)

second. Mode 0.38 second. IT grouped into (0.20-0.33, 0.33-0.37, 0.38-0.4, 0.4-0.86) second. Short IT group (0.2-0.33, 0.33-0.37) sec has no relation with extubation trial, longer IT group (0.38-0.4, 0.4-0.86) sec has no relation with extubation trial. Comparison between (0.20-0.37, 0.38-0.86) sec was significant for GA group (30-32) weeks, IT >0.38 sec before extubation was associated with less extubation failure and more success. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=162)=5.23, Fisure's exact test, p-value= 0.04. cramer's V 0.324.

As the longer IT group (0.4-0.86) sec act the same as IT group (0.38-0.4) sec, and RDS management requires lower possible range for IT, we recommend starting with IT in the range (0.38-0.4) sec as an adequate support for safe ventilation and extubation trial.

**Patient's respiratory rate before extubation (RR):** Is not related to extubation trial. RR observed in the range (20-99)/min, mode 50/min. RR grouped into (20-40, 40-70,70-99)/min. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=168)=0.01, 0.043, Fisure's exact test, p-value is 0.53, 0.5. Patients who are tachypnic may still succeed extubation trial, as well as patients with normal to variably slow breathing patients.

Neurally adjusted ventilatory assist NAVA level before extubation: Is not related to extubation trial. NAVA level mean 1.5 (0.8-3) cm.H<sub>2</sub>O/ $\mu$ V. Level of NAVA for extubation trial was determined by attending physician. One-way ANOVA F(1,48)= 0.012, p-value=0.91.

#### **Electrical activity of the diaphragm (Edi):**

**Edi max:** Is not related to extubation trial. Edi max mean 8.77 (2.9, 14)  $\mu$ V. One-way ANOVA F (1, 29)= 1.6, p-value=0.2.

**Edi min:** Is not related to extubation trial. (Edi min) mean 1.36 (0.3, 5.5)  $\mu$ V. One-way ANOVA F (1, 29)= 1.15, p-value=0.29.

**Blood gas PH before extubation:** Is not related to extubation trial. PH mean 7.33(7.0-7.57). One-way ANOVA F (2, 348)=0.52, p-value=0.59.

**Blood gas PCO2 before extubation:** Is not related



to extubation trial. Mean PCO<sub>2</sub> 41 (9.2-69) mm.Hg. One-way ANOVA F (2, 348) =0.42, p-value=0.65.

**Blood gas PO<sub>2</sub> before extubation:** Is not related to extubation trial. Mean PO<sub>2</sub> 49.4 (21.5-144) mm.Hg. One-way ANOVA F (2, 348)=1.7, p-value=0.16.

**Blood gas HCO<sub>3</sub> before extubation:** Is not related to extubation trial. Mean HCO<sub>3</sub> 21.38 (9.7-34) mEq/L. One-way ANOVA F (2, 348)= 0.27, p-value=0.75.

**Blood gas BE before extubation:** Is not related to extubation trial. Mean BE -3.98 (-15.3 to +6). One-way ANOVA F (2, 348)=1.3, p-value=0.82.

**Blood gas HB before extubation:** Is not related to extubation trial. Mean HB 14.5 (7.3-24) g/dl. One-way ANOVA F (2, 346) =0.953, p-value=0.38.

**Blood gas LAC before extubation:** Is not related to extubation trial. Mean LAC 2.82 (0-12.7) mmol/L. One-way ANOVA F (2) =0.289, p-value=0.749.

**Post extubation ventilation mode:** Is not related to extubation trial. Post extubation mode (continuous positive airway pressure CPAP, non invasive NAVA ventilation "NIV NAVA", non-invasive ventilation). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=350)=0.26, 2.87. p-value is 0.87, 0.23 for GA (21+4-26+6, 27-29+6), respectively. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=258)=1.304, 2.27, 3. Fisher's Exact Test, p-value is 0.315, 0.126, 0.1 for GA (30-32) weeks on 3 steps comparison of 2 modes per each test.

**Ventilation PIP post extubation:** Is not related to extubation trial. Post extubation PIP level mode 8 cm.H<sub>2</sub>O. PIP grouped into (5-8, 9-30) cm.H<sub>2</sub>O. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=233)=2.7. Fisher's Exact Test, p-value=0.067.

**Ventilation PEEP post extubation:** Low Post extubation PEEP level (less than 6, 6-7) cm.H<sub>2</sub>O. No difference in association exists between post extubation PEEP and extubation trial for all GA groups. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=313)=0.417. Fisher's Exact Test p-value=0.314.

High post extubation PEEP level (6-7, 8-10) cm.H<sub>2</sub>O.

Post extubation PEEP level (6-7) cm.H<sub>2</sub>O is associated with extubation success for GA (21+4-26+6, 27-29+6). This association is not significant for GA group (30-32) week. Pearson's Chi square,  $\chi^2$  (1, n=114) =4.47, 4.86. p-value is 0.042, 0.028. Cramer's 0.415, 0.273. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=114)=1.79. Fisher's Exact Test p-value=0.208, respectively.

**Ventilation FIO<sub>2</sub> post extubation:** Post extubation FIO<sub>2</sub> level mode 0.21, grouped into (0.21-0.30, 0.31-0.90). Significant association between FIO<sub>2</sub> level >0.30 and extubation failure is observed for all GA groups. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=356) =6.78, 9.71, 13.6. p-value=0.009, 0.003. Cramer's 0.318, 0.234. Fisher's Exact Test p-value= 0.004, respectively.

**Ventilation rate post extubation:** Is not related to extubation trial. Post extubation ventilation rate (15-30, 31-60). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=221) =0.87, 2.2. p-value is 0.26, 0.1.  $\chi^2$  (1, n=221)=1.29. Fisher's Exact Test p-value is 0.21, respectively.

**Post extubation ventilation inspiratory time (IT):** Is not related to extubation trial. (IT) was determined by attending physician by clinical assessment, IT mean 0.40 (0.30-0.59) sec. One-way ANOVA F (2, 47)=1.8, p-value=0.175.

**Post extubation neurally adjusted ventilatory assist NAVA level:** Is not related to extubation trial. NAVA mean 1.74 (0.5-3.7) cm.H<sub>2</sub>O/ $\mu$ V. One-way ANOVA F (1, 60) =0.009, p-value=0.925.

**Post extubation electrical activity of the diaphragm (Edi) Edi max:** Is not related to extubation trial. Edi max recorded from observational measurements. Edi max mean 7 (2.8-12)  $\mu$ V. F(1, 18) =0.245, p-value=0.629.

**Edi min:** Is not related to extubation trial. Edi max recorded from observational measurements. Edi max mean 1.4 (0.25-)  $\mu$ V. F(1, 18) =0.001, p-value=0.997.

**Post extubation blood gas-pH:** Post extubation pH level mode 7.3, grouped into (6.9-7.24, 7.25-7.34, 7.35-7.55). Low pH level noticed to be associated with extubation failure for GA groups (27-29+6, 30-32).

Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=285)=5. p-value=0.025. Cramer's 0.192. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=285) =10.27. Fisher's Exact Test p-value=0.015, respectively, while low pH level has no relation with extubation trial for GA (21+4-26+6). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=285) =2.9. p-value=0.085. High pH level has no relation with extubation trial for all GA. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=314) =3.9, 2, 0.39. Fisher's Exact Test p-value is 0.05, 0.11, 0.45.

**Post extubation blood gas-PCO2:** PCO2 level post extubation mode 42 mm.Hg, PCO2 grouped into (19-34, 35-54, 55-86) mm.Hg. High PCO2 level above 55 mm.Hg is associated with extubation trial failure for GA (21+4-26+6). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, 308) =6.61, p-value=0.01, Cramer's 0.329. Physician decided to re-intubate patients (trial failed) selectively at this level of PCO2, and we have noticed no association between PIP, ventilation Rate and extubation trial, therefore giving a chance for ventilation setting adjustment to reduce PCO2 level by increasing PIP, rate of ventilation may not be helpful to turn the trial result into success.

Post extubation ventilation rate grouped into (15-31, 30-60)/min. No relation exists between PCO2 post extubation and post extubation ventilation Rate for all GA groups. F (2, 218)=1.59, p-value=0.206. Post extubation PCO2 mean was compared by general linear model test to check relation with patient's respiratory rate for post extubation failure group for all GA groups. At failure we grouped patient's respiratory rate into (0-30, 31-60, 61-100)/min. No relation exists between PCO2 post extubation and patient's respiratory rate at failure for all GA groups. F (2, 108)=0.39, p-value=0.677. We conclude that ventilation rate and patient's respiratory rate at failure have no association with PCO2 level post extubation, and extra factors need to be studied further. No relation between high PCO2 and extubation trial for (27-29+6, 30-32). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=308)=1.81, 1.33, p-value=0.142, Fisher's exact test p-value= 0.321. No relation exists between low PCO2 and extubation trial for all GA groups. Pearson's Chi square,  $\chi^2$  (1, n=322) =0.22, 1.82, 0.016. Fisher's exact test p-value=0.6, p-value=0.127, Fisher's exact test p-value=0.68. Low PCO2 is not a predictor for extubtion trial success. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=308) =1.81,

1.33, p-value=0.142, Fisher's exact test p-value=0.321. No relation exists between low PCO2 and extubation trial for all GA groups. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=322) =0.22, 1.82, 0.016. Fisher's exact test p-value=0.6, p-value=0.127, Fisher's exact test p-value=0.68. Low PCO2 is not a predictor for extubtion trial success.

**Post extubation blood gas-PO2:** PO2 level post extubation mode 40 (18-127) mm.Hg, grouped into (20-40, 41-70, 71-145) mm.Hg. No relation exists between low PO2 post extubation and extubation trial for GA groups (21+4-26+6, 27-29+6). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=320)=3.7, 0.89. p-value is 0.54, 0.76. Low PO2 post extubation is associated with extubation failure for GA (30-32) week. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=320) =5.3, p-value=0.021. Cramer's 0.225. No relation exists between high PO2 post extubation and extubation trial for all GA groups. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=206) =0.71. p-value=0.25.

**Post extubation blood gas-HCO3:** Is not related to extubation trial. HCO3 level post extubation grouped into (10-18, 18.1-25, 25.1-36) mEq/L. For metabolic Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=334)=2.78, Fisire's exact test, p-value=0.07. For no metabolic alkalosis Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=308)=0.73, 0.12, 1.1. Fisire's exact test, p-value is 0.31, 0.48, 0.34.

**Chest XR at failure:** CXR was done for all patients who failed extubation trial to check ETT tip position. The major finding for all GA groups was ground glass appearance 60%, 51.6%, 87.5% for GA group (21+4-26+6, 27-29+6, 30-32). CXR at failure grouped as reported into (non-ground glass appearance, significant ground glass appearance). A 3 way Chi-square test was performed to examine the relation between times of extubation failure (1, 2) and CXR findings post extubation failure for all GA groups. Significant association exists between significant ground glass appearance and 1st trial failure, non-ground glass appearance and 2nd extubation failure for GA group (21+4-26+6), while no association for other more mature GA groups (27-29+6, 30-32). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=119) =6.66, 1.8, 0.15 Fisher's exact test p-value is 0.02, 0.16, 0.87, respectively. At 1st trial extubation for GA group (21+4-26+6), we recommend to study

the efficacy of performing CXR before extubation trial to guide extubation decision. At 2nd trial failure for GA group (21+4-26+6), CXR cleared of ground glass appearance but trial may still fail of other reasons.

**Times extubation:** Times of extubation (1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup>). No relation exists between 2<sup>nd</sup> time of extubation and extubation trial result for all GA groups. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=357) =0.192, Fisher's exact test, p-value=0.391. No relation exists between 3<sup>rd</sup> time of extubation and extubation trial for GA (27-29+6, 30-32) groups. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=257) =0.169, Fisher's exact test, p-value=0.551.

**Extubation day:** Extubation day (within 2 days of life, later). No relation exists between timing of 1st extubation and extubation trial for GA groups (27, 6+29-32-30). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=352) =0.855, Fisher's exact test, p-value=0.21.

For GA (21+4-23+6, 24-26+6) extubation day (within 7 days of life, later). No relation between timing of extubation and extubation trial for all tiny GA groups. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=68) =0.009, Fisher's exact test, p-value=0.56.

**Day of failure:** GA group do not predict day of failure post extubation trial. On-way ANOVA F (2, 104) =0.78, p-value=0.457.

**Air leak syndrome:** Is not related to extubation trial. Air leak (no air leak, air leak syndrome till 14 days of life [PIE + tension pneumothorax]). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=451) =3.1, 1.56, 4.5. Fisher's exact test, p-value is 0.062, 0.215, 0.183.

**Patent Ductus Arteriosus PDA:** PDA (tiny PDA and no treatment needed, large significant PDA requiring treatment). No relation exists between PDA and extubation trial for GA groups (27-29+6). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=436) =2.7. p-value=0.09. Significant association between large PDA and extubation failure is observed for GA group (21+4-26+6, 30-32). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=436) =8.24, 5.9. p-value=0.004 Fisher's exact test p-value=0.029.

**Intra ventricular hemorrhage IVH:** IVH grade (no

IVH, low grade 1 and 2, advanced grade 3 and 4). Low grade IVH is associated with extubation failure group for GA group (21+4-26+6). No relation exists between low grade IVH and extubation trial for GA groups (27-29+6, 30-32). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=394) =8.2, 0.75, 1.17. p-value is 0.004, 0.38, Fisher's exact test, p-value=0.24, respectively.

A significant association exists between advanced IVH grade and extubation failure for GA groups (21+4-26+6, 27-29+6). Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=349) =11.9, 8.2. [p=0.001, Cramer's 0.353], Fisher's exact test, p=0.011, respectively. While no relation exists for GA (30-32). Pearson's Chi square,  $\chi^2$  (1, n=349) =0.172. Fisher's exact test, p=0.854.

**Do times extubation increase IVH rate?** No relation exists between low grade IVH and extubation times for all GA groups. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=302) =0.385, Fisher's exact test, p=0.37. No relation exists between advanced grade IVH and extubation times for all GA groups. Pearson's Chi-square,  $\chi^2$  (1, n=340) =0.12, 3.4, 1.51. Fisher's exact test, p-value is 0.49, 0.06, 0.23.

## CONCLUSIONS

Risk factors for extubation trial failure are different between GA groups. Associated risk factors may guide physician to predict the result of extubation trial and reduce exposure to failure. Accurate documentation of antenatal history helps to increase the significance of risk factors association. Follow up research studies on larger sample size are needed to analyze secondary risk factors.

## REFERENCES

1. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants: 2010 update. *Neonatology* 2010 Jun;97(4):402-17.
2. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst*

- Rev 2006 Jul;(3):CD004454.
3. Stoll BJ. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010 Sep;126(3):443-56.
  4. Kalikkot TR, Guaman MC, Shivanna B. Broncho-pulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med* 2017 Nov;132:170-7.
  5. Strong RM, Passy V. Endotracheal intubation. Complications in neonates. *Arch Otolaryngol* 1977 Jun;103(6):329-35.
  6. Stein H, Firestone K, Peter C. Synchronized mechanical ventilation using electrical activity of the diaphragm in neonates. *Clin Perinatol* 2012 September;39(3):525-42.
  7. Stefanescu BM. A randomized, controlled trial comparing two different continuous positive airway pressure systems for the successful extubation of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2003 Nov;112(5):1031-8.
  8. Baisch SD. Extubation failure in pediatric intensive care incidence and outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 2005 May;6(3):312-8.
  9. Epstein SK. Effect of failed extubation on the outcome of mechanical ventilation. *Chest* 1997 Jul;112(1):186-92.
  10. Narchi H, Chedid F. Neurally adjusted ventilator assist in very low birth weight infants: Current status. *World J Methodol* 2015 Jun 26;5(2):62-7.
  11. Tarah TC, Gary JK, Colleen MK, et al. Noninvasive neurally adjusted ventilatory assist in premature infants post extubation. *Am J Perinatol* 2017;34(06):593-8.



## ROLE OF SEVELAMER CARBONATE IN THE TREATMENT OF HYPERPHOSPHATEMIA IN THE CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS ON HEMODIALYSIS THERAPY

دور كربونات سيفيلامير في علاج فرط فوسفات الدم  
عند مرضى الأمراض الكلوية المزمنة الموضوعين على التحال الدموي

Jawad K. Manuti, MD; Ahmed Assi Abbas, MD

د. جواد كاظم مناتي، د. احمد عاصي عباس

### ملخص البحث

**هدف البحث:** يعتبر فرط فوسفات الدم من المضاعفات المتكررة عند مرضى الأمراض الكلوية المزمنة، وخاصةً مرضى المراحل المتقدمة من المرض الكلوي، وهناك أدلة هامة على أن عدم السيطرة على الفوسفور يرتبط بزيادة معدلات المراضة والوفيات. يهدف هذا البحث إلى تقييم فعالية وسلامة كربونات سيفيلامير في حالات فرط فوسفات الدم عند مرضى الأمراض الكلوية المزمنة الموضوعين على التحال الدموي.

**طرق البحث:** أجريت هذه الدراسة المستقبلية خلال الفترة بين كانون الثاني 2018 وحتى كانون الأول 2018، وشملت 100 مريض من مرضى فرط فوسفات الدم في المرحلة النهائية للمرض الكلوي والخاضعين للتحال الدموي. خضع جميع المرضى لاستجواب القصة المرضية وللفحص الفيزيائي في الحالة القاعدية، ومن ثم تم إعطاء جميع المرضى أقراص كربونات الكالسيوم، كما أعطي نصف المرضى فقط أقراص كربونات سيفيلامير لمدة ستة أشهر (24 أسبوعاً). شملت الاستقصاءات المخبرية المجرة كلاً من مستوى البولة والكرياتينين في الدم، الكالسيوم، الفوسفور، الفوسفاتاز الكلوية وهرمون الغدد جارات الدرق PTH في مصل الدم.

**النتائج:** حققت المعالجة بكربونات سيفيلامير مع كربونات الكالسيوم انخفاضاً كبيراً في المستويات المصلية للفوسفور، هرمون الغدد جارات الدرق PTH والكالسيوم عند المقارنة مع المعالجة بكربونات الكالسيوم فقط. يرتبط مستوى الفوسفور في مصل الدم بشكل إيجابي مع مستوى هرمون الغدد جارات الدرق PTH، بينما يرتبط بشكل سلبي مع مستوى الكالسيوم في المصل.

**الاستنتاجات:** كانت المعالجة بكربونات سيفيلامير فعالة وآمنة في حالات فرط فوسفات الدم عند مرضى القصور الكلوي المزمن الخاضعين للتحال الدموي.

### ABSTRACT

**Objective:** Hyperphosphataemia is a frequent complication in patients with chronic kidney disease (CKD), particularly in those with end-stage renal disease, and there is considerable evidence that inadequate phosphorus control is associated with increased morbidity and mortality. The aim of this study

was to evaluate the efficacy and safety of sevelamer carbonate in patients with hyperphosphataemia and CKD on hemodialysis.

**Methods:** This prospective study was performed during the period from January 2018 till December 2018. One hundred patients complaining of hyperphosphataemia and end stage renal disease on hemodialysis were included in this study, all patients underwent a history

\*Jawad K. Manuti, Professor, MBCH. DM. FICMS, Al-Nahrain University- College of Medicine, Department of Medicine, Dialysis Unit, Baghdad, Iraq.  
E-mail: drjawadkadhemi@yahoo.com

\*Ahmed Assi Abbas, M.B.Ch.B. Iraq.

and physical examination at baseline, all patients were taken calcium carbonate tablets, and half of them were received sevelamer carbonate tablets for a period of six months (24 weeks). The investigations include blood urea, serum creatinine, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and parathyroid hormone.

**Results:** Sevelamer carbonate plus calcium carbonate made a significant reduction in serum phosphorus, parathyroid hormone and serum calcium levels when compared with calcium carbonate received patients, serum phosphorus correlated positively with s.PTH while negatively with s.Ca.

**Conclusions:** Sevelamer carbonate was effective and safe in hyperphosphataemia patients with chronic renal failure on hemodialysis.

## INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) describes abnormal renal function and/or structure. It often exists together with other conditions, such as cardiovascular disease and/or diabetes.<sup>1</sup> Hyperphosphataemia is a frequent complication in patients with chronic kidney disease (CKD), particularly in those with advanced or end-stage renal disease, and there is considerable evidence that inadequate phosphorus control is associated with increased morbidity and mortality in patients with CKD stage 5.<sup>2-4</sup>

Normally, the kidney filters a very large quantity of inorganic phosphorus, and then the tubules; primarily the proximal tubules reabsorb more than 90% of this load. Phosphorus reabsorption is primarily regulated by parathyroid hormone. Extracellular fluid volume status also affects phosphorus reabsorption.<sup>5</sup> Furthermore, one research indicates an important role for other phosphate-related hormones such as fibroblast growth factor-23.<sup>6</sup> Serum phosphorus levels in patients with early and mild kidney insufficiency may remain normal (or even be reduced) as a result of secondary hyperparathyroidism. Yet, compensating mechanisms fail when kidney dysfunction advances resulting in positive phosphorus balance, which leads to progressive hyperphosphataemia.<sup>5</sup>

Hyperphosphataemia occurs because of inadequate

filtering of phosphate from the blood by poorly functioning kidneys. So that certain amount of the phosphate does not leave the body within the urine but remaining in the blood at abnormally high levels. Elevated serum phosphate levels can directly and indirectly raise parathyroid hormone secretion, leading to the development of secondary hyperparathyroidism. Left untreated, secondary hyperparathyroidism leads to increase morbidity and mortality and may cause renal bone disease, with people experience bone and muscular pain, increased occurrence of fracture, abnormalities of bone and joint morphology, vascular and soft tissue calcification,<sup>1</sup> and increased coronary artery calcification and cardiovascular mortality in patients on peritoneal dialysis (PD);<sup>7,8</sup> the British Renal Association guidelines recommend that in patients with kidney disease, serum phosphorus, if elevated, should be lowered towards the normal range, between 1.1 and 1.8 mmol/l (3.41-5.57 mg/dl).<sup>9</sup> Serum phosphate can be reduced by dietary phosphate restriction, but this is usually not feasible in isolation without promoting protein malnutrition. Standard dialysis (4 hours thrice weekly) removes phosphate from the circulation, but in amounts insufficient to effectively control serum levels, PTH secretion, or renal bone disease. It is therefore necessary to reduce significantly the intestinal absorption.<sup>5,10</sup> Phosphate binders are widely used to control serum phosphorus levels in patients with chronic kidney disease (CKD).<sup>11</sup>

Nowadays several effective phosphate binders are available. Aluminium-based binders at high doses may induce aluminium accumulation and toxicity manifested as encephalopathy, osteomalacia and anaemia, while calcium-containing binders may contribute to causing cardiovascular (CV) calcification; thus, aluminium- and calcium-free phosphate binders may represent an advantageous therapeutic solution.<sup>12</sup>

Calcium carbonate was the first widely used calcium-based binder; later calcium acetate was introduced. Calcium reacts with phosphorus, forming an insoluble salt. Though, the calcium carbonate dose required to control phosphorus in HD patients is in the range of 3-12 g/day, and it is estimated that approximately 20-30% of this load will be absorbed caused a high

frequency of hypercalcemia. Although calcium salt binders are efficacious and cost effective, long-term safety questions about their use arose because of concern about excess calcium absorption, positive calcium balance, hypercalcemia, and their possible relationship to the development of soft-tissue and cardiovascular calcifications.<sup>5</sup> However; because of concerns for the squeal of positive Ca balance, Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guidelines recommend restricting calcium based binders for patients with known vascular calcification, persistently low PTH, low/adynamic bone turnover, and persistent/recurrent hypercalcemia.<sup>13</sup>

Sevelamer carbonate is a new buffered formulation which is an anion exchange pharmaceutical, developed to improve on the performance of the non-absorbable, non-calcium, and metal-free phosphate binder sevelamer hydrochloride. Sevelamer carbonate is expected not to worsen metabolic acidosis, as previously reported during long-term treatment with sevelamer hydrochloride in hemodialysis (HD) patients.<sup>14,15</sup> However, as sevelamer carbonate does not decrease serum bicarbonate levels, it may be more appropriate for patients at risk for metabolic acidosis who require phosphate binders that do not contain calcium or aluminum.<sup>15</sup>

The widespread use of calcium-based binders could have several explanations. Some authors have reported that calcium-based salts in HD patients showed good phosphate-binding capability, cost affordability, and lack of compelling evidence for a significantly reduced outcome in overall mortality compared with sevelamer.<sup>16</sup> Others, however; have interpreted the reduced calcification in sevelamer-treated patients by its lipid-lowering properties more than its phosphate-binding properties.<sup>17</sup>

## METHODS

**Study setting and design:** This prospective study was performed in the internal medicine ward/hemodialysis unit in Al-Imamain Al-Kadhimain Medical City in Baghdad, which is a general hospital getting patients from primary health center, daily consultation clinic and the 24 hours emergency

department, during the period from January 2018 to December 2018.

One hundred patients (59 males and 41 females) complaining of end stage renal disease (ESRD) on hemodialysis and suffering from hyperphosphatemia and hypocalcaemia were involved in this study, and divided into two groups randomly 50 patients in each, all of them were taking calcium carbonate, and only one group were received sevelamer carbonate.

Each patient at end stage renal disease was subjected to hemodialysis for period of 4 hours in two or three sessions per week using Gambro machine. All patients underwent a history and physical examination at baseline. All patients were taken calcium carbonate 600 mg tablets (caltrate®) from pfizer in a mean dose of  $1.5 \pm 0.2$  g, and half of them were received sevelamer carbonate tablets 800 mg (Renvela®) from genzyme/Ireland in a mean dose of  $2.6 \pm 1.2$  g for a period of six months (24 weeks). All patients advised to avoid diet containing phosphorus such as eggs and milk, also avoiding one-alpha capsules at the study time.

Exclusion criteria involved 11 patients that non complained on sevelamer and those whom irregular on hemodialysis. The investigations include blood urea, serum creatinine, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and parathyroid hormone. All laboratory analyses performed at Laboratory Department of Al-Imamain Al-Kadhimain Medical City.

A preformed questionnaire (Appendix) was used to get information from studied population, which included general information from the patients and duration of hemodialysis.

**Efficacy and safety assessment:** The efficacy endpoint was the lowering in serum phosphorus levels after 24 weeks in patients on hemodialysis to attain the NKF Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) target of serum phosphorus  $<5.5$  mg/dl after 24 weeks of treatment. Also changes in serum calcium, PTH, alkaline phosphatase (ALP), creatinine and blood urea were compared. Blood samples were assessed

at baseline and weeks 4, 8, 12, 16, 20 and 24. Safety endpoints included the occurrence of adverse effects.

Statistical analysis was performed using SPSS (Statistical Package for social Science) version (22), and Microsoft Excel Worksheet 2013. Crude data was analyzed to achieve mean and standard deviation (SD). Student paired t-test was used to compare between two groups. Chi-square test was used for categorical variables. Person's correlation test was used to compare between serum P with serum Ca and serum PTH. P-value of  $\leq 0.05$  considered to be significant.

## RESULTS

The demographic and clinical characteristics of the studied cases were shown the following findings:

They were divided randomly into two equal groups, the first group was on sevelamer carbonate plus calcium carbonate taking, most of the patients (64%) of without diet modification; hypertension was the most common cause of renal failure in this group (54%), followed by diabetes mellitus with hypertension (28%). Most of patients (74%) were hepatitis negative, with only 26% hepatitis positive patients from them 14% hepatitis C and the rest were have hepatitis C with B.

The second group was calcium carbonate taking; half of the patients (50%) were without diet modification; diabetes mellitus with hypertension was the most common cause of renal failure in this study (44%) followed by hypertension (42%). Most of patients (72%) were hepatitis negative, with only 28% hepatitis positive patients from them 20%

	Sevelamer carbonate plus calcium carbonate (n=50)		Calcium carbonate (n=50)
	Characteristics	No. (%)	No. (%)
Age range (years)	22-75		28-80
Sex	Males	33 (66%)	26 (52%)
	Females	17 (34%)	24 (48%)
Diet modification	+ve	4 (8%)	5 (10%)
	+, -ve	14 (28%)	20 (40%)
	-ve	32 (64%)	25 (50%)
Cause of renal failure	Hypertension	27 (54%)	21 (42%)
	HT and DM	14 (28%)	22 (44%)
	Obstructive uropathy	4 (8%)	4 (8%)
	Hereditary renal disease	5 (10%)	3 (6%)
Duration of hemo-dialysis (years)	0-2	17 (34%)	15 (30%)
	2-4	24 (48%)	26 (52%)
	4-6	7 (14%)	6 (12%)
	>6	2 (4%)	3 (6%)
Virological screen	Hepatitis C	7 (14%)	4 (8%)
	Hepatitis C and B	6 (12%)	10 (20%)
	Hepatitis negative	37 (74%)	36 (72%)

Table 1. Baseline demographic and clinical data of patients with chronic renal failure on hemodialysis.



hepatitis C with B, and the rest were have hepatitis C, as shown in Table 1.

Serum phosphorus s.P, alkaline phosphatase s.ALP, creatinine, calcium s.Ca and parathyroid hormone s.PTH together with blood urea levels in all 100 patients were analyzed, the mean $\pm$ SD were obtained, comparison between the two groups after the end of the study (24 weeks) was done.

After 24 weeks, the analysis showed that sevelamer carbonate plus calcium carbonate taking group made a significant reduction in mean serum phosphorus and parathyroid levels when compared with calcium carbonate taking group ( $p\leq 0.05$ ); also a significant reduction in mean serum calcium was obtained at ( $p\leq 0.01$ ); Table 2.

There was an observed patient responsiveness (66%) for sevelamer and calcium carbonate received patients, compared with (59%) for those received Ca carbonate, as showed in Figure 1.

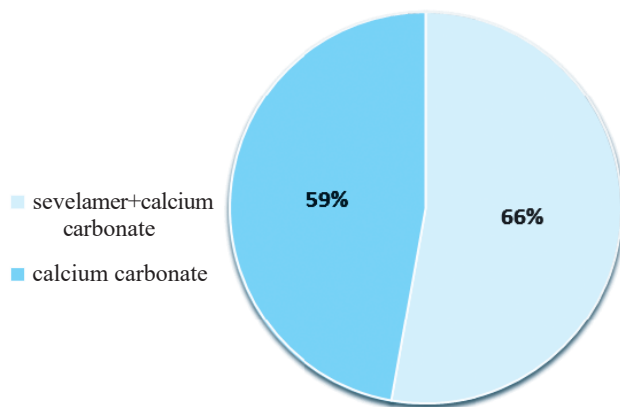


Figure 1. Patient responsiveness in the two groups.

The analyzed data showed that 22% of the collected sample of sevelamer carbonate taking group expressed drug related adverse effects, with the larger percent 18% of them whom experienced gastrointestinal side effects (like nausea, vomiting, bloating, flatulence and dysphagia), the rest 4% complaining from neurological side effects (like headache and dizziness).

The person's correlation analysis for both groups showed that there is a strong positive correlation

between the parathyroid hormone levels and phosphorus levels in the serum; while a strong negative correlation showed when the calcium levels compared with phosphorus serum levels, as showed in Figure 2 and 3, respectively.

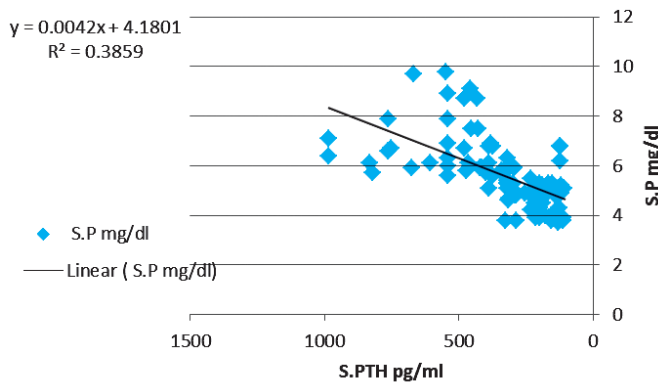
Adverse effects	Number (%)
<b>Gastrointestinal</b>	<b>Total 24 (48%)</b>
Nausea and vomiting	12
Bloating	4
Stomach discomfort	2
Full feeling	2
Dysphagia	1
Flatulence	3
<b>Neurological</b>	<b>Total 15 (30%)</b>
Dizziness	4
Extremity pain	3
Headache	5
Fatigue	3

Table 2. Sevelamer carbonate related adverse effects.

## DISCUSSION

Hyperphosphatemia in general is difficult to control in patients with chronic kidney disease on dialysis, particularly in its highly developed stages, and is associated with a notable mortality risk.<sup>18</sup> In our study; sevelamer carbonate treatment resulted in statistically significant reductions in serum phosphorus at ( $p\leq 0.05$ ). The mean serum phosphorus at the end of 24 weeks of the study was 5.48 mg/dl, a level well within the recommended levels for patients with stage 5 CKD on hemodialysis; other study by Delmez J et al found that the mean serum phosphorus was lowered to reach  $4.6\pm 0.9$  after receiving sevelamer carbonate.<sup>19</sup>

Moreover, at least 66% of patients were able to achieve a serum phosphorous within the ranges recommended for CKD patients in sevelamer and calcium carbonate received group (G1) ( $\leq 5.5$  mg/dl for patients with stage 5 CKD), when compared with calcium carbonate received group (G2) 59%. This response rate is slightly higher than the 50% response rate that would be expected from other studies, as reported by Bommer J et al at their study,<sup>20</sup> which



( $r = 0.621193$ ,  $P \leq 0.001$ )

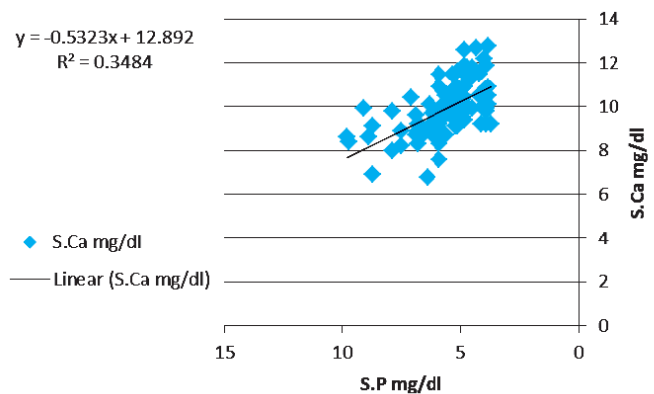
Figure 2. Correlation of S.P with S.PTH.

may be due to the use of calcium carbonate together with sevelamer therapy which adds some reduction in phosphorus levels.

In our study the mean daily doses of sevelamer carbonate required to achieve this reduction in phosphorus levels was 2.6 g. Concurrently, there was a significant lowering in mean change in the elevation of serum calcium of (G1)  $0.16 \pm 0.83$  when compared to (G2)  $0.46 \pm 0.05$ , ( $p \leq 0.01$ ). Evenepoels P et al study reported that there was a significant reduction in the change of serum calcium between the tested groups  $0.05 \pm 0.57$  for sevelamer hydrochloride group against  $0.46 \pm 0.85$  for calcium acetate group.<sup>21</sup> A significant reduction in serum concentration of parathyroid hormone of sevelamer and calcium carbonate received group was observed  $304 \pm 87.2$  when compared with group 2 which was  $311 \pm 119.96$  with  $p \leq 0.05$ , which suggesting a modulation of s.PTH hormone, which greatly affected by calcium and phosphorus levels. A study by Chertow GM et al. reported that the reduction in PTH tended to be larger in the RenaGel with calcium group [median change  $-67.0$  versus  $-22.5$  pg/ml in RenaGel group,  $p = 0.07$ ].<sup>22</sup>

Our analysis showed that there was a positive correlation between serum PTH and serum phosphorus, while a negative correlation was observed between serum phosphorus and serum Ca, as mentioned in Figure 2 and 3 respectively.

Sevelamer carbonate was well tolerated, with an



( $r = -0.59028$ ,  $P \leq 0.005$ )

Figure 3. Correlation of S.P with S.Ca.

adverse effects profile reliable with its known effects and the underlying kidney disease of patients. Intolerance to sevelamer in 22% of hemodialysis patients, most of them (18%) of gastrointestinal complaints, non-compliance with sevelamer therapy was the major reason why phosphorus control remains sub-optimal (34%) in many dialysis patients, again Evenepoels P et al. in their previously mentioned study reported that percentage of patients experiencing adverse effects considered to be related to treatment were 36% in the sevelamer group, from them 27% gastrointestinal adverse effects,<sup>21</sup> the differences in the results may be due to the higher risk of patients on peritoneal dialysis to develop gastrointestinal adverse effects than patients on hemodialysis.

## CONCLUSIONS

Sevelamer carbonate with calcium carbonate was effective in reducing serum phosphorus, parathyroid hormone and serum calcium levels when compared with calcium carbonate in CRF patients with hyperphosphatemia and on hemodialysis. Sevelamer was safe to be used in CRF patients with hyperphosphatemia and on hemodialysis. Serum phosphorus correlated positively with s.PTH, while negatively with s.Ca.

## REFERENCES

1. Centre for Clinical Practice at NICE (UK). Hyperphosphatemia in chronic kidney disease:

- Management of hyperphosphatemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. Manchester: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2013 Mar.*
2. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18.
  3. Slinin Y, Foley RN, Collins AJ. Calcium, phosphorus, parathyroid hormone, and cardiovascular disease in hemodialysis patients: the USRDS waves 1, 3, and 4 study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1788-93.
  4. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int* 2005;67:1179-87.
  5. Emmett M. A comparison of calcium-based phosphorus binders for patients with chronic kidney disease. *Dialysis Transplant* May 2006;35(5):284-93,336.
  6. Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004;65:1-14.
  7. Ammirati AL, Dalboni MA, Cendoroglo M, et al. Coronary artery calcification, systemic inflammation markers and mineral metabolism in a peritoneal dialysis population. *Nephron Clin Pract* 2006;104:c33-c40.
  8. Noordzij M, Korevaar JC, Bos WJ, et al. Mineral metabolism and cardiovascular morbidity and mortality risk in peritoneal dialysis patients compared with haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2513-20.
  9. Gutzwiller FS, Pfeill AM, Ademi Z, et al. Cost-effectiveness of sucroferric oxyhydroxide compared with sevelamer carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in patients receiving dialysis, from the perspective of the national health service in Scotland. *Pharmaco Economics* 2015;33:1311-24.
  10. Grinfeld J, Inaba A, Hutchison A. Update and critical appraisal of sevelamer in the management of chronic renal failure. *Open Access J Urol* 2010;2:161-70.
  11. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, et al. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Ajkd* 2009;54(4):619-37.
  12. Cozzolino M, Rizzo MA, Stucchi A, et al. Sevelamer for hyperphosphataemia in kidney failure: controversy and perspective. *Ther Adv Chron Dis* 2012 Mar;3(2):59-68.
  13. Patel L, Bernard LM, Elder GJ. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: A meta-analysis of randomized controlled trials. *CJASN* 2016 February;11(2):232-44.
  14. Savica V, Santoro D, Monardo P, et al. Sevelamer carbonate in the treatment of hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease on hemodialysis. *Ther Clin Risk Manag* 2008;4(4):821-6.
  15. Pai AB, Shepler BM. Comparison of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate: risk of metabolic acidosis and clinical implications. *Pharmacotherapy* 2009 May;29(5):554-61.
  16. St. Peter WL, Liu J, Weinhandl E, et al. A comparison of sevelamer and calcium-based phosphate binders on mortality, hospitalization, and morbidity in hemodialysis: A secondary analysis of the dialysis clinical outcomes revisited (DCOR) randomized trial using claims data. *Am J Kidney Dis* 2008;51:445-54.
  17. Winkelmayer WC, Tonelli M. Phosphate binder choice in dialysis patients: A call for evidence-based rather than marketing-based clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2008;51:362-5.
  18. Fischer D, Cline K, Plone MA, et al. Results of a randomized crossover study comparing once-daily and thrice-daily sevelamer dosing. *Am J Kidney Dis* 2006;48(3):437-44.
  19. Delmez J, Block G, Robertson J, et al. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* 2007;68(6):386-91.
  20. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, et al. Association of predialysis serum bicarbonate level with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44:661-71.
  21. Evenepoel P, Selgas R, Caputo L, et al. Efficacy and safety of sevelamer hydrochloride and calcium acetate in patients on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:278-85.
  22. Chertow GM, Dillon M, Burke SK, et al. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999;51(1): 18-26.

## KNOWLEDGE AND PRACTICE OF BREAST SELF-EXAMINATION AMONG FEMALE MEDICAL STUDENTS IN CLINICAL AND PRE-CLINICAL STAGES AT AL-KINDY COLLEGE OF MEDICINE/ BAGHDAD UNIVERSITY

معرفة وممارسة الفحص الذاتي للثدي عند طالبات المراحل السريرية وقبل السريرية  
في كلية طب الكندي بجامعة بغداد

Rafal Hyder Mizel, MD; Rawan Haider Razzaq, MD; Imad Wjeeh Raof, MD

رفل حيدر مزعل، روان حيدر رزاق، عماد وجيه رؤف

### ملخص البحث

**هدف البحث:** يعتبر الفحص الذاتي المنتظم للثدي من أفضل وسائل ملاحظة التغيرات الطارئة في الثدي، حيث يمكن أن تكون هذه التغيرات عن المظهر الطبيعي للثدي علامة من علامات وجود آفة في الثدي. يمكن أن يساعد التعليم المناسب في تحسين الوعي وممارسة الفحص الذاتي للثدي. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد تأثير التعليم على الوعي والمعرفة وممارسة الفحص الذاتي للثدي بين طالبات الطب.

**طرق البحث:** تم إجراء دراسة مقطعية شملت طالبات الملتحقات بكلية الكندي للطب في الفترة من 1 تشرين الثاني 2018 وحتى 30 أيار 2019. شملت الدراسة طالبات كلية الطب من السنة الأولى إلى السنة السادسة. تم اختيار 50 طالبة من كل فصل بشكل عشوائي، وتم تحليل البيانات التي تم جمعها بناءً على نموذج الاستبيان، وإحصائياً بواسطة برامج SPSS و Chi-square.

**النتائج:** بلغ عدد طالبات الطب المشاركات في هذه الدراسة 300 طالبة، أي 50 طالبة من كل فصل. تراوحت أعمارهن بين 18 و 24 سنة. بلغت نسبة المشاركات اللواتي لديهن قصة عائلية إيجابية لسرطان الثدي 17.7%. كان الوعي بالفحص الذاتي للثدي كطريقة للكشف عن سرطان الثدي إيجابياً في 87.3% من طالبات الطب. كان المصدر الأكثر شيوعاً للمعلومات حول الفحص الذاتي للثدي هو المحاضرات والندوات وورش العمل (بنسبة 46.7%). بينما لوحظ أن 36.7% فقط من طالبات الطب يقمن بالفحص الذاتي للثدي.

**الاستنتاجات:** أظهرت طالبات الطب معرفة جيدة للغاية بالفحص الذاتي للثدي، ولكن مع تطبيق سيء لهذه الممارسة.

### ABSTRACT

**Objective:** Regular breast self-examination is the best way to notice breast changes. Alterations from the normal appearance could be a sign of breast disease. Proper education can help to improve awareness and practice of breast self-examination. The aim of this study was to evaluate the effect of education on the knowledge and practice of breast self-examination among female medical students.

**Methods:** This is a cross-sectional study, conducted

in Al-Kindy College of Medicine at the period from 1 November 2018 to 30 May 2019. Fifty female students were chosen from each class randomly and were grouped in to pre-clinical group (classes 1, 2, and 3), and clinical group (classes 4, 5, and 6). The data, gathered based on questionnaire form, were analyzed statistically by SPSS version 17 software applications, chi-square test was used to determine p-value.

**Results:** A total number of 300 medical students included in this study. Age range from 18 to 24 years (mean age 20.5 years). Participants students with a

\*Rafal Hyder Mizel, MD, Al-Kindy College of Medicine, Baghdad, Iraq.

\*Rawan Haider Razzaq, MD, Al-Kindy College of Medicine, Baghdad, Iraq.

\*Imad Wjeeh Raof, MD, Al-Kindy College of Medicine, Department of Surgery, Baghdad, Iraq. E-mail:imadalshahwany@yahoo.com.



positive family history of breast cancer were 53 students (17.7%). Awareness of breast self-examination as a screening method for breast cancer was positive in 262 students (87.3%). The main source of breast self-examination information was lectures, seminars and workshops in 140 students (46.7%). Students in the clinical group had more knowledge about the monthly frequency of practicing breast self-examination 116 students (77.33%) than the pre-clinical group 85 students (56.65%). Moreover, students in the clinical group were practicing breast self-examination more than students in the pre-clinical group, 77 students (51.33%) and 33 students (22%), respectively.

**Conclusions:** Female medical students at the clinical stage showed a good knowledge and fair practicing of breast self-examination as compared to female medical students at pre-clinical stage.

## INTRODUCTION

Breast cancer in women is a major health burden. It's one of the non-communicable diseases, and is the most common cancer in women worldwide, not to overcome the fact that it affects both sexes in high- and low-income countries.<sup>1,3</sup> It accounts for over one million of the estimated 10 million neoplasms in its maximum in the USA and South America.<sup>4</sup> While in other studies the rates of incidence range from 19.3 per 100,000 women in Eastern Africa to 89.9 per 100,000 women in Western Europe,<sup>7</sup> incidence is increasing in the developing world due to increase life expectancy, increase urbanization and adoption of western lifestyles.<sup>6</sup>

Overall; the average incidence for this disease in developed countries is usually more than 80 per 100,000 while it is less than 40 per 100,000 in the developing world. Although breast cancer is thought to be a disease of the developed world, almost 58% of deaths occur in less developed countries.<sup>2</sup>

In Iran, breast cancer constitutes 25% of all cancer among Iranian women. In Pakistan it's (34.6%), in Saudi Arabia breast cancer is the most frequent cancer of women (23%) of all cancer.<sup>4</sup>

Within the Eastern Mediterranean Region (EMR),

cancer is the fourth-ranked cause of death, after cardiovascular diseases, infectious diseases, and injuries. The International Agency for Research on Cancer (IARC) estimated that 292,677 cases of cancer were newly diagnosed among the female population in EMR during 2012. The five most commonly recorded cancers in women were those of the breast, colorectal, cervix, ovary, and non-Hodgkin lymphoma. Overall; 99,000 cases were registered as breast cancer in that region.<sup>8</sup> It has been predicted that the largest increase in cancer incidence within the next 15 years worldwide is likely to be in the Eastern Mediterranean Region (EMR).<sup>9</sup>

In Iraq, according to a registered data for breast cancer cases were collected from the Iraqi Cancer Registry/ Ministry of Health, the significance of incidence rate trends during 2000-2009 was tested. Age-standardized rates (ASR) and age-specific rates per 100,000 populations were calculated. A total of 23,792 incident breast cancer cases were registered among females aged above 15 years, represented 33.8% of all cancers in females registered during 2000-2009. The median age at diagnosis was 49 and the mean age was 52 years. The incidence rate of all female breast cancer in Iraq (all ages) increased from 26.6 per 100,000 in 2000 to 31.5 per 100,000 in 2009. The incidence in age groups (40-49), (50-59) and (more than 70) increased in earlier years, and has recently (2005-2009) become stable.<sup>10</sup> Another study in 2012 showed that breast cancer ranks the first among the commonest malignancies among all the population, and accounts for approximately one-third of the registered female cancers according to the latest Iraqi Cancer Registry,<sup>9</sup> measuring 34.4% of the registered female cancers with an incidence rate approximating 23/100,000 female population, accounting for about 19% of all newly diagnosed cancers.<sup>9,11</sup>

There is a large variation in breast cancer survival rates around the world, ranging from 80% or over in North America, Sweden and Japan to around 60% in middle-income countries and below 40% in low-income countries.<sup>12</sup> The low survival rates in less developed countries can be explained mainly by the lack of early detection programs, resulting in a high proportion of women presenting with late-stage disease, as well as by the lack of adequate diagnosis and treatment



facilities,<sup>6</sup> this lightens the fact that gaps about the relative importance of breast cancer in the community emphasized the necessity for practical policy decisions to elevate the level of awareness among women.<sup>11</sup> It has been estimated that by the year 2020, approximately 70% of new cancer cases will occur among individuals in developing countries and population groups that have previously enjoyed low incidence, with a substantial fraction likely to be breast malignancies.<sup>3</sup>

Methods of prevention: Early detection and diagnosis can greatly increase chances for successful treatment, and thus increasing awareness of the possible warning signs of the disease among the general public is a necessity. The three screening methods are recommended for breast cancer include breast self-examination (BSE), clinical breast examination (CBE) and mammography.<sup>13</sup>

CBE and mammography require hospital visit, specialized equipment and expertise, whereas BSE is an inexpensive tool that can be carried out by women themselves.<sup>14</sup> BSE was first tested among the members of the Martha Organization in Finland in 1970s, and in 1992, a women's organization launched ProMama, an organization that promotes BSE training.<sup>15</sup>

BSE benefits women in two ways: women become familiar with both the appearance and the feel of their breast and detect any changes in their breasts as early as possible. There is evidence that women who correctly practice BSE monthly are more likely to detect a lump in the early stage of its development, and early diagnosis has been reported to influence early treatment, to yield a better survival rate.<sup>16</sup> In the literature, it is stated that 90% of the times breast cancer is first noticed by the person herself.<sup>17</sup>

In a study of the relation between BSE and survival of breast cancer patients, 1004 patient diagnosed with invasive breast cancer followed for 92 months, showed that 14% of the breast self-examination performers had died of breast cancer versus 26% of the non-performers, with survival at 5 years was 75% for BSE performers versus 57% for the nonperformers.<sup>18</sup> Another study of the effects of BSE and breast examination by physicians on the stage of breast cancer at diagnosis.

A of data 293 women with breast cancer showed that tumors were detected in clinical stage I about 53.8% when the detection method was routine physician examination, 37.7% when it was self-examination and only 27.0% when detection was accidental.

Differences were less apparent when pathological stage was considered. Tumors found during routine examination of the breast averaged 6.1 mm smaller in diameter than those discovered accidentally. We estimate that breast-cancer mortality might be reduced by 18.8-24.4% through self-examination or routine physician examination.<sup>19</sup>

Even though BSE is a simple, quick, and cost-free procedure, the practice of BSE is low and varies in different countries. Several reasons like lack of time, lack of self confidence in their ability to perform the technique correctly, and fear of possible discovery of a lump have been cited as reasons for not practicing BSE.<sup>2</sup>

In our socioeconomic setup the only feasible solution to promote early detection of breast cancer is to create 'breast cancer awareness' among females' population.<sup>4</sup>

Breast Self-Examination (BSE) is a technique in which a woman examines her own breasts by seeing and feeling with fingers to detect breast lump. The purpose of breast self-examination is to increase familiarity with breast, to detect presence of lump in the breast at an early stage and to look for any abnormal changes in the breast. Self-examination of the breast each month between the 7th and 10th day of the menstrual cycle is the simplest yet extremely important way to detect breast cancer at the early stage of growth. The BSE technique involves palpation of the breasts for lump with the tips of the fingers, rather than the flat of the hand. The woman would be in the erect position, either sitting or standing and while lying down. It has been observed that women can detect 95% of breast cancers and 65% of early minimal breast cancers through BSE.<sup>20</sup>

The women should follow these steps when she examines her breasts:

Step 1: Stands in front of mirror and checks her

breasts for the changes including change in breast size or shape, thickening in the skin of the breast or under area, swelling, redness or darkening of the breast, dimpling or puckering of the breast skin, itchy scaly sole or rash on the nipple, pulling in the nipple or another part of the breast, pain in one part of the breast.

Step 2: Raises the hands and looks under her breasts for same changes, also feels for lump or hardness in these areas.

Step 3: Check the nipples for any discharge or fluid secretion, the discharge may be (watery, milky, yellowish, or even associated with blood).

Step 4: Lying down on a firm surface on her back, and using slow circular motions feels her breasts for any kind of lump, and following a pattern to cover the whole breast beginning from the nipple moving in larger and larger circles until reaching the outer edge of the breast, then she must check the inner part of the hear armpit as well.

Step 5: Stand up and repeat the same circular motions from step 4 while standing.<sup>21</sup>

Health behaviors such as BSE can help empower women to take some control and responsibility over their health promotion. Although the value of BSE is controversial, American Cancer Society recommends as an option breast awareness and BSE for early detection of breast cancer. The rationale behind extending BSE practice as a screening test is the fact that breast cancer is frequently detected by women themselves without any other symptoms.<sup>22</sup>

**Literature review:** There are many studies in Iraq concerning BSE knowledge and practice among female medical students, females of medical fields and samples of educated females.

In a study done by Alwan AS et al, published in 2015 concluded that women in Iraq often rely on their primary health care providers to obtain adequate guidance on health promotion and screening. The findings reveal insufficient conformity in the attitudes towards the practice of breast cancer management among the general paramedical providers despite their acceptable level of awareness.<sup>11</sup>

In another study among sample of women in Shatra/Dhi-Qar/Iraq, the participants have a good idea about the significance of BSE, about 79% of all women had heard of the importance of BSE for BC screening, know the warning signs, and 53% of them know how to do it, but only small number 49 (24%) actually practice BSE.<sup>23</sup>

Another study in Baghdad among Al-Mansur Institute of Medical Technology students provided by Shatha AMA in 2012 found that females referred to the institute had very little practices about (BSE), and identified the negative influence of low knowledge on the practices of BSE.<sup>4</sup> A study provided by Hussein MM et al among female students in Erbil, the study found that most of the contributors 103 (88%) were in a poor performing level, 7 (6%) were in satisfactory, and 7 (6%) were in a good level of practicing BSE, as a conclusion. The midwife and nursing students knowledge regarding breast self-examination is poor, as well as the practice.<sup>24</sup>

According to a study by Al-Azmya SF et al published in 2013, women who lack confidence in their ability to perform BSE correctly or who have not been instructed on how to do BSE appeared to perform BSE less frequently and to have less competence in performing the technique. Therefore, training social workers, school teachers and others who are regarded as trusted agents of the community could be beneficial for BSE practice, PHC professionals could play an important role in conveying correct information regarding BSE.<sup>16</sup>

Finally a study by Samira ME in 2014 among females in Basra city, concluded that teaching BSE and issues about breast cancer as early as possible will go a long way to encourage positive behavior towards BSE, create a 'breast-awareness' consciousness and can lead to seeking regular professional breast examination/screenings later in life.<sup>25</sup> The aim of this study was to evaluate the effect of education on the knowledge and practice of breast self-examination among female medical students.

## METHODS

This is a cross-sectional study with a setting in Al-Kindy College of Medicine in the period from the

1st of November 2018 to 30th of May 2019. The study involved the medical female students from 1st class to 6th class. Fifty female students were chosen from each class randomly by a convenient random sampling collection type, and were grouped in to pre-clinical group (classes 1, 2, and 3) and clinical group (classes 4, 5, and 6). Each student was asked according to a questionnaire form by direct interview about the details of knowledge and the practice of breast self-examination (BSE), Figure 1. We compared the data from both groups in order to find the effect of education on knowledge and practice of breast self-examination.

**Statistical analysis:** Collected results were assessed statistically using SPSS version 17 and we used the Chi-square test to measure the p-value, p-value <0.05 was considered significant.

**Ethical consideration:** The research proposal of the

study was approved by the scientifically ethical Comity in Al-Kindy College of medicine. The students were ensured about the confidentiality of collected information, and that the data will be used for research purposes only.

## RESULTS

A total number of 300 medical students included in this study, 50 students from each class. Age range of the study participants were from 18 to 24 years, mean 20.5 years. Fifty three students (17.7%) had a positive family history of breast cancer. Awareness of breast self-examination as a screening method for breast cancer was positive in 262 students (87.3%), Table 1.

The most commonly reported source of breast self-examination information was lectures, seminars and workshops 140 students (46.7%), followed by social media 78 students (26%) and TV/radio 45 students (15%), Figure 2.

### Questionnaire form:

1. Age:
2. Educational level:
3. Family history of breast cancer
4. Participants awareness about breast diseases particularly breast carcinoma?
5. BSE knowledge:
6. Resources they learnt it from?
7. The age and time at which BSE must be performed?
8. Do you believe in its efficacy?
9. Participants practicing BSE or not.?
10. The reasons behind not doing:
11. Proper steps for BSE:
  - a. Standing position in front of a mirror with both hand beside the body inspect the followings: Abnormal swelling, color changes, tethered skin, Peau d'orange, nipple retraction, nipple deviation, nipple discharge, axillary mass, ulcer, sinus, color changes.
  - b. Put and press both hands over the iliac crest, bends forward and notice any change in breast size, shape and the level of the nipples.
  - c. Put both hands above the head and depress the shoulders and notice any change in breast size, shape.
  - d. Palpate with the tip of 3 fingers the 4 quadrants of the breast, the nipple for any tenderness, masses.
  - e. Palpate the axilla for any tenderness, masses.
  - f. Squeeze the areola and watch for any abnormal nipple discharge.
  - g. In supine position, put pillow below the shoulder and repeat the steps d, e and f for each side.

Figure 1. Questionnaire form.

Variables		No.	%
Age (years)	20 or more	202	67.3
	18-19	98	32.7
Family history of breast cancer	Positive	53	17.7
	Negative	247	82.3
Awareness of BSE as a screening method for breast cancer	Yes	262	87.3
	No	38	12.7

Table 1. Demographic data of the participant students.

Groups	Appropriate time of BSE			Total	p-value
	5 days after menstruation	Regular day of each month	I don't know		
Pre-clinical	67 (44.67%)	19 (12.66%)	64 (42.67%)	150	0.195
Clinical	77 (51.33%)	24 (16%)	49 (32.67%)	150	
Total	144	43	113	300	

Table 3. Knowledge about the appropriate time of BSE.

One hundred and sixteen students, in the clinical group, were aware that BSE should be performed monthly as compared to 85 students in the pre-clinical group (p-value 0.001), Table 2.

Regarding the knowledge about the appropriate time of BSE, 67 students (44.67%) in the pre-clinical group were aware that BSE should be done at 5 days after menstruation as compared to 77 students (51.33%) in the clinical group. No statistical differences were detected (p-value 0.195), Table 3.

Only 110 students (36.67%) were practicing BSE, majority were in the clinical group, 77 students (51.33%), Table 4.

Majority of participants (140 students, 63.3%), refuse to answer the question of how to practice BSE, and from those who answered this question, only 67 students (22.3%) did practice BSE properly and completely, Figure 3.

## DISCUSSION

It was stated by Lierman et al in 1994 that education

Groups	Frequency of BSE			Total	p-value
	Weekly	Monthly	Yearly		
Pre-clinical	3 (0.02%)	85 (56.65%)	62 (41.33%)	150	0.001
Clinical	3 (0.02%)	116 (77.33%)	31 (20.65%)	150	
Total	6	201	93	300	

Table 2. Knowledge about the frequency BSE.

and peer support are important to ensure women regularly apply BSE every month.<sup>26</sup> Our results are in accordance to this fact, based on our comparison between preclinical's and clinical's knowledge, practice of BSE and how education had a major role in dispersing the results.

Regarding socio-demographic characteristics aspect of the of participants, their age ranged from 18 to 24 years with mean age of 20.5 years, and most of them were single which was not surprising among students in the years of medical college.

Our study showed that family history of breast cancer among all participants was reported 17.7% which is higher score compared to another studies, one conducted in Basra city done by Samira ME in 2014 among female nursing students making 8.1% of all participants,<sup>25</sup> another is Ethiopian study done by Mesfin T et al in 2016 among Female Health Science Students 5.2%,<sup>5</sup> and a study in Saudi Arabia by Safiya KI et al in 2017 at Qassim University result was 11%.<sup>15</sup>

We predicted that the overall level of awareness

Groups	Practice of BSE		Total	p-value
	Yes	No		
Pre-clinical	33 (22%)	117 (78%)	150	0.000
Clinical	77 (51.33%)	73 (48.67%)	150	
Total	110 (36.67%)	190 (63.33%)	300	

Table 4. Practice of BSE.

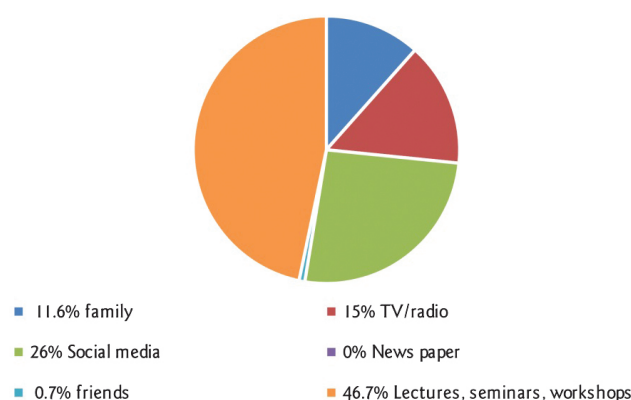


Figure 2. Source of knowledge about BSE.

about BSE among all the participants (both clinical and preclinical groups) was 87.3%, compared to studies among female students in Saudi Arabia by Elsadig YM et al in 2016 where awareness was 79.3%.<sup>6</sup> In Jordan a study by Amal KS in 2014 the awareness was 51.8%,<sup>27</sup> also in Cameroon by Fon Peter N et al in 2015, the awareness was 62.6%,<sup>28</sup> but was lower compared to a study in Nigeria by Olugbemi OM et al in 2015 awareness was 91.3%.<sup>29</sup>

Regarding participants knowledge of BSE; the majority of medical students in this study had their first information from lectures, seminars and workshops 46.7%, this emphasize the truth about how proper education can positively influence good level of knowledge, and maybe leads to proper level of practicing BSE, this percentage is slightly higher than the results of a study in Taif-Saudi Arabia 42.2%, also among female medical students done by Dalal MN et al in 2014.<sup>30</sup>

Social media came second as a main source of knowledge about BSE 26%, followed by TV/Radio with 15% and family 11.6%. Other sources of information in our study were friends 0.7% and lastly newspapers 0%. Other studies around the world like in Erbil city among female students of technical medical institute done by Hussein MM, et al in 2017 found that major sources of knowledge were TV and social media 35.9%, and least source was family 5.1%.<sup>24</sup> The results in Erbil city are slightly corresponding to a study in Kampala Uganda among female university students done by Katende G, et al in 2016 where results are 56.9% for social media and 12.3% for family.<sup>32</sup> While a study in

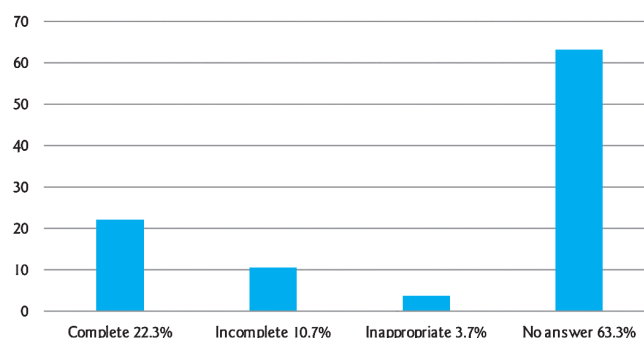


Figure 3. The purpose practice of BSE.

Nigeria in 2015 done by Olugbemi OM, et al among female undergraduates concluded that major sources of knowledge were health workers 28.1% and TV/radio 22%, followed by books 18.2% and internet 15.7%, and least sources were friends 10.2% and family 5.8%.<sup>29</sup>

In this study, 116 students (77.33%) in the clinical group versus 85 students (56.65%) in the preclinical group knew that the BSE should be performed monthly, this statistical significant finding ( $p\text{-value} > 0.001$ ) showed the effect of education, through lectures, seminars and tutorials, on the improved knowledge of BSE in medical students. Regarding the appropriate time at which BSE must be performed, the findings in our study showed that 67 students (44.67%) in the preclinical group and 77 students (51.33%) in the clinical group were aware that the BSE should be performed 5 days after menstruation, while (37.66%) of the respondents in both groups didn't know when to be performed. These findings are comparable to the results of Ibnawadh SK, et al in Qassim University-Saudi Arabia in 2017 which showed that less than half of the medical students (42.6%) knew about the proper time of BSE.<sup>15</sup>

The data in our study suggest that only 110 students (36.67%) were practicing BSE. Majority were in the clinical group, 77 students (51.33%), this finding is similar to a study done by Mohamed EY, et al in 2016 in Saudi Arabia that showed only (28.9%) perform the BSE.<sup>6</sup> Our results revealed that (63.33%) of respondents never performed BSE, this is comparable to the results conducted at Saudi Arabia done by Nemenqani DM, et



al in 2014 which showed that 39% of respondents never practice BSE.<sup>30</sup> This is also consistent to another study at Kirkuk done by Alwan NS, et al in 2012, where 42.6% of females have heard about BSE but have never practiced the technique, the causes behind this finding include either the lack of confidence in their own examination (27%), fear from detecting a lump in the breast (25%), or that they had not been instructed to perform BSE (20%).<sup>31</sup> In the present study, the majority of participants (140 students, 63.3%) refuse to answer the question of how to practice BSE, and from those who answered this question, only (22.3%) of students followed the correct steps in practicing BSE which include inspection and palpation the breast in both standing and supine positions, this finding is lower than in a study done in United Arab Emirates by Sreedharan J, et al. in 2010, where 89% knew that the ideal position of body while performing breast self-examination is either standing or lying and 68.8% knew both inspection and palpation are the ideal way.<sup>22</sup> Another study done by Al-Azmy SF, et al in 2013 showed that about one third of practicing women performed six or less steps correctly out of 12.<sup>16</sup> Regarding the association between the participant's practicing BSE and their demographic characteristics; our results illustrate the highly significant association of the student's level in practicing BSE with their age ( $p\text{-value} > 0.000$ ). This is in agreement to a study done by Hussein MM, et al in Erbil in 2012, which clarified that there was a significant statistical relationship between the age of the study participants and their level of performing BSE, with  $p\text{-value}$  of 0.028.<sup>24</sup>

## CONCLUSIONS

Female medical students at the clinical stage showed a good knowledge and fair practicing of breast self-examination as compared to female medical students at preclinical stage. This emphasize the truth about how proper education can positively influence good level of knowledge and maybe leads to proper level of practicing BSE.

## RECOMMENDATIONS

- To activate a national program about the knowledge and practice of BSE in different media like TV, radio.
- Establishment of workshops and seminars about the knowledge and practice of BSE directed toward female

students in institutes and universities.

- Encourage establishment of BSE groups in social media like Facebook, Instagram, and Google groups to discuss different issues concerning BSE.

## REFERENCES

1. Freddie B, Peter M, Maxwell P. *The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. Breast Cancer Res* 2004;6:229-39.
2. Tesfay H, Hailemariam B, Desta H, et al. *Knowledge of breast cancer and its early detection measures among female students in Mekelle University, Tigray region, Ethiopia. Scien J Clin Med* 2014;3(4):57-64.
3. Maxwell OA, Nneka UI, Deborah OA. *Knowledge, attitude and perception of breast cancer among female staff of Nigerian University. J Basic Clin Pharm* 2018 Dec-Feb;9(1).
4. Amed S, Ali M. *Knowledge and practices of females about breast cancer and breast self-examination in Al-Mansour Institute of Medical Technology in Baghdad, Iraq. Al-Mustansiriya J* 2012;23:3.
5. Mesfin T, Dagne MT, Roza A, et al. *Breast Self-examination: Knowledge, attitude, and practice among female health science students at Adama Science and Technology University, Ethiopia. Gynecol Obstet (Sunnyvale)* 2015;6(4):368.
6. Elsadig YM, Sami W, Abdullah AA. *Breast cancer awareness and breast self-examination among future female university graduates: comparison between medical and non-medical students. Intern J Res Med Scien* 2016 Mar;4(3):685-9.
7. Salim NA, Hussain H, Tuffaha M. *An overview of breast cancer epidemiology, incidence and trends from 2008-2016 in Dubai hospital, Dubai Health Authority, Hospital-Based Cancer Registry 2018. J Palliat Care Med* 2018;8(6).
8. Alwan NAS. *Breast cancer among Iraqi women: preliminary findings from a regional comparative breast cancer research project. J Glob Oncol* 2016 Oct;2(5):255-8.
9. Alwan NAS, Al-Attar WM, Eliessa RA, et al. *Knowledge, attitude and practice regarding breast cancer and breast self-examination among a sample of the educated population in Iraq. East Mediter Health J* 2012;18:4.
10. Al-Hashimi MMY. *Breast cancer in Iraq, incidence trends from 2000-2009. Asian Pacif J Cancer Preven* 2014;15(1):281-6.

11. Alwan NAS, Alattar WM, Al Mallah N, et al. Baseline needs assessment for breast cancer awareness and management among paramedical health care providers in Iraq. *Intern J Scien Res (IJSR)* 2017 Jul;6(7):2319-7064.
12. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World J Clin Oncol* 2014 Aug;5(3):283-98.
13. McCready T, Littlewood D, Jenkinson J. Breast self-examination and breast awareness: a literature review. *J Clin Nurs* 2005;14:570-78.
14. Michael NO, Clareann HB, Friday EO, et al. Knowledge, attitude and practice of Nigerian women towards breast cancer: A cross-sectional study. *World J Surg Oncol* 2006;4:11.
15. Safiya KI, Mashael AA, Shorouq SA. Knowledge, attitude and practice of breast self-examination among females in medical and non-medical colleges in Qassim University. *J Health Special* 2017;5(4):219-24.
16. Al-Azmy SF, Alkhabbaz A, Almutawa HA, et al. Practicing breast self-examination among women attending primary health care in Kuwait. *Alexandria J Med* 2013;49: 281-6.
17. Doshi D, Srikanth R, Kulkarni S, et al. Breast self-examination: Knowledge, attitude, and practice among female dental students in Hyderabad city, India. *Indian J Palliat Care* 2012;18(1):68-73.
18. Roger S, Foster Jr MD, Michael C, et al. Breast self examination practices and breast cancer survival. *National Cancer Institute* 1984 Feb;53(4):999-1005.
19. Hackshaw AK, Paul EA. Breast self-examination and death from breast cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:1047-53.
20. Akpanekpo EI. Knowledge, attitude and practice of breast self-examination (BSE) among female undergraduates in the university of Uyo, South Nigeria. *Evo J Public Health* 2017;2(2):6-11.
21. Norman LB, John B, Kevin GB, et al. *Browse's introduction to the symptoms and signs of surgical disease*, 4th edition. London: Hodder Arnold publishing; 2005.
22. Sreedharan J, Muttappallymyalil J, Venkatramana M, et al. Breast self-examination: Knowledge and practice among Nurses in United Arab Emirates. *Asian Pacific J Cancer Preven* 2010;11(3):651-4.
23. Ewaid SH, Muzahem SA, Mahdi RH. Knowledge and practice of breast self-examination among sample of women in Shatra/Dhi-Qar/Iraq. *Alexandria J Med* 2018;315-7.
24. Hussein MM, Qadir HK, Ahmed HA. Assessment of knowledge and practice of female students in Erbil Medical Technical Institute regarding breast self-examination. *Polytech J* 2017 Mar; 8(1):367-400.
25. Samira ME. knowledge of students toward breast cancer and breast self-examination practice at high school nursing in Basra city. *J Kufa Nurs Scien* 2014;4(1).
26. Malak AT, Dicle A. Assessing the efficacy of a peer education model in teaching breast-self examination to university students. *Asia Pasific J Cancer Prevn* 2017;8:481-4.
27. Suleiman AK. Awareness and attitude regarding breast cancer and breast self-examination among female Jordanian students. *J Basic Clin Pham* 2014 Aug;(3):74-8.
28. Fon Peter N, Nguedia A, Kwenti TE. Knowledge, attitude and practice of breast self-examination among female undergraduate students in university of Buea. *BMC Res Not* 2015;8:43.
29. Motilewa OO, Ekanem US, Ihesie CA. Knowledge of breast cancer and practice of self-breast examination among female undergraduates in Uyo, Akwa Ibon State, Nigeria. *Intern J Commun Med Pub Health* 2015 Nov;2(4):361-6.
30. Nemenqani DM, Abdelmaqsoud SH, Al-Malki AA. Knowledge, attitude and practice of breast self examination and breast cancer among female medical students in Taif, Saudi Arabia. *Open J Preven Med* 2014;4(2):69-77.
31. Alwan NAS, Al-Diwan JKA, Al-Attar WM, et al. Knowledge, attitude & practice towards breast cancer & breast self-examination in Kirkuk University, Iraq. *Asian Pacific J Reprod* 2012;1(4):308-11.
32. Godfrey K, Agatha T, Nankumbi J. Breast cancer knowledge and breast self-examination practices among female university students in Kampala, Uganda: A descriptive study. *Oman Med J* 2016 Mar;31(2):129-34.

## CIRCULATING FREQUENCIES OF T HELPER (TH1, TH2, AND TH17) CELLS IN BREAST CANCER PATIENTS AND WOMEN WITH BENIGN BREAST TUMORS

نسب الخلايا التائية المساعدة (Th1، Th2، وTh17) في الدوران لدى مريضات سرطان الثدي ومريضات الأورام الحميدة في الثدي

Maram Bilal, Ph.D; Jumana Al-Saleh; Faihaa Abo Fakher, MD

د. مرام بلال، د. جمانة الصالح، د. فيحاء أبو فخر

### ABSTRACT

**Objective:** Dysfunction of systemic immunity may be involved in the establishment of advanced breast cancer. Therefore, it is important to understand immune-regulation via estimation of T helper (Th1, Th2 and Th17) cell frequencies in peripheral blood of breast cancer patients.

**Methods:** Sixty nine patients with breast tumors were enrolled in this study. Based on pathologic diagnostic assessment, patients were divided into two categories: patients affected with benign breast tumors (n=28) with age range (26-79) years, and breast cancer patients (n=41) with age range (22-74) years. This study investigated the distribution of Th1 (CD4+IFN $\gamma$ ), Th2 (CD4+IL-4+) and Th17 (CD4+IL-17+) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from two studied groups. Cells were evaluated by flow cytometry and reported as a percentage of total CD4+ cells. The present study also assessed the association of cell percentages with clinicopathological parameters.

**Results:** Compared with patients of benign breast tumors, an increase in the peripheral percentages of Th1 and Th2 was observed in breast cancer patients, while the percentage of Th17 cells increased. However; no significant difference of cell percentages was found between the two studied groups. Elevation of Th2 frequency in breast cancer patients correlated with lymph node metastasis. However; no significant association was recognized between the frequencies of other cell subtypes and clinicopathological factors.

**Conclusions:** We observed significantly increased percentage of circulating Th2 cells in breast cancer patients with metastasis. These results indicate that Th2 may play an important role in metastasis of breast malignancy.

### ملخص البحث

في الدم المحيطي لدى مريضات سرطان الثدي.

**طرق البحث:** ضمّت الدراسة الحالية 69 مريضة بورم في الثدي تم تقسيمهن بناءً على تقرير التشريح المرضي إلى مجموعتين: الأولى مجموعة مريضات الأورام الحميدة في الثدي وشملت 28 مريضة تراوحت أعمارهن بين 26 و 79 سنة، والثانية مجموعة مريضات سرطان الثدي

**هدف البحث:** قد يساهم خلل المناعة الجهازية في تطور حالات سرطان الثدي، ولذلك فمن الأهمية بمكان تقييم التنظيم المناعي عبر تحديد نسب الخلايا التائية المساعدة (Th1، Th2، وTh17)

\*Maram Bilal, Ph.D. Student, Immunology-Biochemistry and Microbiology Department, Faculty of Pharmacy, Damascus University, Syria.

E-mail: maramybilal86@gmail.com

\*Jumana Al-Saleh, Assistant Professor, Biochemistry and Microbiology Department, Faculty of Pharmacy, Damascus University, Syria.

\*Faihaa Abo Fakher, Associate Professor, Laboratory Medicine Department, Faculty of Medicine, Damascus University, Syria.

الفطري<sup>4</sup>. تتواسط الخلايا Th2 المناعة الخلوية، حيث تحرر الإنترلوكينات (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13) التي تزيد من إنتاج الأضداد وتستهدف المتعضيات الطفيلية. تعد هذه الخلايا فعالة ضد الطفيليات خارج الخلية متضمنة الديدان، وتلعب دوراً هاماً في تحريض واستمرار الربو وغيره من الأمراض التحسسية.<sup>5</sup> بينت الدراسات على مرضى السرطان أن خلايا Th2 على علاقة مع تطور الأورام، حيث ظهر انزياح في التوازن Th1/Th2 نحو Th2.<sup>6,7</sup>

جرى عام 2005 اكتشاف الخلايا Th17، وهي نوع جديد من الخلايا التائية المساعدة Th مختلفة عن Th1 وTh2. تحرر خلايا Th17 الإنترلوكينات (IL-17A, IL-17F, IL-6, IL-22, TNFα)، وتلعب دوراً هاماً في الالتهاب وتفعيل المعدلات للتخلص من الجراثيم خارج الخلية، كما تم إثبات دورها في تطور الأمراض المناعية الذاتية، ولكن دورها في الاستجابة المناعية للورم مازال غير واضح، حيث حرّضت نمو الورم في بعض الدراسات، بينما ارتبطت مع تراجع الورم في دراسات أخرى.<sup>8</sup>

أحد التفسيرات التي اقترحت لتناقض أدوار Th17 أن اختلاف نوع الورم يؤدي إلى توليد خلايا Th17 بأنماط مختلفة،<sup>9</sup> وعلى الرغم من ذلك فإن عدد الدراسات المجراة على كل نوع من السرطان محدود جداً، ولا يمكن من خلاله تحديد فيما إذا كان نوع السرطان هاماً في تأثير Th17 على بقيا المرضى.<sup>10</sup>

عزى الباحثون الدور المحرض للورم الذي تمارسه الخلايا Th17 إلى عدة عوامل تحتاج إلى المزيد من الدراسات لإثباتها، حيث تبين أن الخلايا Th17 تعبر عن أنزيمات ectonucleotidases وبشكل خاص CD39 وCD73، حيث يقوم CD39 بتحويل ADP أو ATP إلى AMP، أما CD73 فيحول AMP إلى أدينوزين، حيث يبدي الأخير خصائص كابحة للمناعة عبر تثبيط تكاثر الخلايا T وإنتاج السيتوكينات.<sup>11</sup> من ناحية أخرى فقد تبين وجود علاقة هامة بين كثافة ارتشاح الخلايا Th17 إلى الورم وبين زيادة تشكيل أوعية جديدة للورم في العديد من السرطانات عند البشر.<sup>12-15</sup> من جانب آخر بيّنت الدراسات أن الخلايا Th17 يمكن أن تمارس دوراً مضاداً للورم من خلال حشد وتفعيل خلايا مناعية أخرى معروفة بدورها في كبح نمو وتكاثر الخلايا الورمية مثل خلايا CD8+T.<sup>16</sup>

مما سبق تبرز أهمية تقييم الاستجابة المناعية عبر تحديد نسب أنواع الخلايا التائية المساعدة في الدم المحيطي عند مريضات سرطان الثدي وربطها مع تقدم الورم، أملاً في أن يكون ذلك خطوة في محاولة وضع استراتيجيات جديدة للعلاج عند المريضات غير المستفيدات من طرق المعالجة الحالية.

وشملت 41 مريضة تراوحت أعمارهن بين 22 و74 سنة. جرى في هذه الدراسة التحري عن نسب تواجد الخلايا التائية (CD4+IFNγ+) Th1 والخلايا (CD4+IL-4+) Th2 والخلايا (CD4+IL-17+) Th17 في الدم المحيطي لدى مجموعتي الدراسة وذلك باستخدام قياس التدفق الخلوي، حيث تم التعبير عن النتائج كنسبة مئوية من مجموع الخلايا CD4+. قيّمت هذه الدراسة أيضاً ارتباط النسب المئوية للخلايا مع معايير تطور الورم.

**النتائج:** بيّنت هذه الدراسة ارتفاع نسبة كل من الخلايا Th1 والخلايا Th2 عند مريضات سرطان الثدي بالمقارنة مع مريضات الأورام الحميدة في الثدي، بينما تناقصت نسبة الخلايا Th17 دون فروق هامة إحصائياً في تغيرات النسب هذه. درست كذلك العلاقة بين نسبة كل من الخلايا وبين خصائص الورم، حيث اقتصرَت الأهمية الإحصائية على علاقة الارتفاع في نسبة الخلايا Th2 مع حدوث النقائل إلى العقد اللمفاوية لدى مريضات السرطان.

**الاستنتاجات:** أظهرت الدراسة الحالية زيادة هامة في نسبة الخلايا Th2 في الدم المحيطي عند مريضات سرطان الثدي المترافق مع نقائل إلى العقد اللمفية. تشير النتائج هذه إلى أن الخلايا Th2 قد تلعب دوراً هاماً في تحريض تشكّل النقائل الورمية في سرطان الثدي.

## مقدمة

يعدّ سرطان الثدي أكثر أنواع السرطانات انتشاراً بين النساء بشكل عام في العالم وفي سورية على وجه الخصوص، حيث شكّلت حالات الإصابة بسرطان الثدي بين النساء في سورية عام 2018 نسبة 38.5% من مجمل حالات السرطان، كما كانت نسبة الوفيات من النساء بسبب سرطان الثدي 27.3% من حالات الوفيات بسبب السرطان.<sup>1</sup>

يحرص السرطان استجابات مناعية تقود إلى إزالة أو تطور الورم، ويُطلق على هذا الدور الثنائي للجهاز المناعي في كبح أو تحريض نمو الورم مصطلح التعديل المناعي السرطاني cancer immune-editing.<sup>2</sup> تعدّ الخلايا التائية المساعدة T-helper من أهم الخلايا المناعية التي يمكن أن تلعب دوراً ثنائياً بين مضادة للورم ومحرضة له.<sup>3</sup>

تتمايز الخلايا Th إلى عدة أنواع من الخلايا بوظائف حيوية مختلفة، حيث تلعب الخلايا Th1 دوراً هاماً في المناعة الخلوية، كما تحرر الإنترفيرون غاما (IFNγ) والعامل النخر للورم بيتا tumor necrosis factor (TNFβ)، مما يجعلها فعالة بشكل خاص ضد العدوى داخل الخلية. يزيد IFNγ كذلك من قدرة الجهاز المناعي على ضبط نمو الورم أو على التخلص منه، وذلك عبر زيادة إنتاج الكيموكينات المضادة للورم، وعبر حشد وتفعيل خلايا الجهاز المناعي



## طرق البحث

والتثقيل بسرعة 400 غ مدة 5 دقائق بحرارة 4°م. بعد التخلص من الطافي تمت بعثرة الخلايا في 2 مل من DPBS، حيث قُدِّرَ تعداد الخلايا وحيويتها cell viability باستخدام عداة نيوباور. جرى بعد ذلك غسل الخلايا مرة أخرى باستخدام 10 مل من DPBS ومن ثم بعثرة الخلايا في حجم مناسب من وسط Roswell Park Memorial Institute 1640 (PRMI 1640, sigma) بحيث يكون تركيز الخلايا  $10^6 \times (1-2)$  خلية/مل (اعتماداً على تعداد الخلايا). حُفِظَ معلق الخلايا حتى صباح اليوم التالي بحرارة 4°C.

النسبة المئوية	العدد	التصنيف	
9.8	4	1	درجة الورم grade
53.6	22	2	
29.3	12	3	
7.3	3	غير محدد	حجم الورم (سم)
17.1	7	دون 3.3	
17.1	7	أكبر من 3.3	
65.8	27	غير محدد	تشكل النقائل إلى العقد اللمفية
56.1	23	لا يوجد نقائل	
43.9	18	يوجد نقائل	درجة Nott.
24.4	10	7-5	
12.2	5	9-8	
63.4	26	غير محددة	تشكل أوعية جديدة للورم
65.9	27	غير مترافق	
34.1	14	مترافق	
100.0	41		المجموع

الجدول 1. توزع مريضات سرطان الثدي حسب

المعلومات المتوفرة عن الورم.

**تفعيل خلايا CD4+**: أُضيف إلى كل 1 مل من معلق الخلايا في RPMI 2 ميكرو لتر من مزيج تفعيل الخلايا (cell stimulation cocktail, eBioscience) المؤلف من: ionomycin و phorbol myristate acetate (PMA) بالإضافة إلى brefeldin A و monensin. وُضِعَ الأنبوب الحاوي على المعلق في حاضنة CO<sub>2</sub> مع ضبط الحرارة على 37 °C وتركيز CO<sub>2</sub> على 5% وذلك مدة 4 ساعات. يعمل المزيج المضاف على تفعيل خلايا T إلى جانب تثبيط تحرير السيتوكينات من هذه الخلايا.

**تلوين سطوح الخلايا**: بعد انتهاء الحضانة نُقِلَ الأنبوب بسرعة 400 غ مدة 5 دقائق بحرارة الغرفة، ثم أُضيف 3 مل من محلول BSA (Bovine serum albumin, Sigma) بتركيز 1%، ثم حُصِنَت الخلايا مدة 10 دقائق بحرارة الغرفة، وذلك لحجب الارتباطات

**مرضى الدراسة**: تضمنت الدراسة 69 امرأة من المريضات المراجعات لقسم الجراحة العامة في مشفى المواساة الجامعي جامعة دمشق، وقسم الجراحة العامة في مشفى الأسد الجامعي جامعة دمشق، وذلك في الفترة الواقعة بين شهر كانون الثاني لعام 2019 وشهر حزيران لعام 2019. تمت مقابلة المريضات عند مراجعتهن لقسم الجراحة لأول مرة بتشخيص اسبتصال كتلة في الثدي، حيث اشكت المريضات من وجود كتلة في الثدي، وبعد استجواب كل مريضة من قبل الأطباء وأخذ القصة المرضية الكاملة وقبل الخضوع للعمل الجراحي، جرى سحب عينة دم وريدي (4 مل دم على أنبوبي EDTA).

وُرِغَت المريضات ضمن مجموعتين -بعد خضوعهن للعمل الجراحي- بناءً على نتائج التشريح المرضي للكتل المستأصلة، حيث ضمت المجموعة الأولى مريضات سرطان الثدي (41 مريضة بنسبة 59.4%) تراوحت أعمارهن بين 26 و 79 سنة، وضمت المجموعة الثانية مريضات أورام الثدي الحميدة (28 مريضة بنسبة 40.6%) تراوحت أعمارهن بين 22 و 74 سنة. جُمِعت معلومات عن المريضات (درجة الورم، حجم الورم، الغزو، نوع الورم، تشكل النقائل، تشكل أوعية جديدة للورم ودرجة نوتنغهام Nott.)، الجدول 1.

استُبعد من المجموعة الأولى من أفراد الدراسة المريضات اللواتي تلقين أي نوع من المعالجة (شعاعية، كيميائية أو هرمونية)، كما استُبعد من المجموعتين المريضات المصابات سابقاً بأي نوع من الأورام، أو المصابات بأحد الأمراض الالتهابية أو الأمراض المناعية الذاتية، أو المريضات اللواتي يتناولن أيّاً من الأدوية المثبطة للمناعة. تم جمع المعلومات المتعلقة بكل من أفراد الدراسة في استمارة خاصة (استمارة الاستبيان)، وذلك بعد أخذ الموافقة من كل مريضة مشاركة وفق (الموافقة المستنيرة).

## عزل الخلايا وحيدة النوى:

**Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC)**: تم تمديد 4 مل دم مسحوب حديثاً -على أنبوب مطلي بموانع تخثر الـ EDTA- باستخدام حجم مماثل من Dulbecco's phosphate buffered Saline (DPBS, Sigma) مع المزج، وأُضيف الدم الممدد إلى أنبوب تثقيل مخروطي حاوٍ على 4 مل من وسط العزل (Lymphoprep, Stemcell) مع مراعاة الهدوء الشديد في الإضافة، ثم نُقِلَ المزيج بسرعة 800 غ مدة 30 دقيقة في حرارة 20°م. نُقِلَت طبقة خلايا PBMCs (الطبقة الفاصلة بين البلازما ووسط العزل) إلى أنبوب تثقيل نظيف، ثم غُسِلَت الخلايا المعزولة بإضافة 10 مل من DPBS



وبرنامج الإكسل (Excel software, Office Microsoft 2016)، وتم التعبير عن النتائج كمتوسط حسابي مع حساب الانحراف المعياري. استخدم اختبار student t لتحديد كون الفارق بين المتوسطات ناتجاً عن المصادفة أم أنه فارق يعتد به إحصائياً. بينما استخدم اختبار التباين ANOVA للمقارنة بين المتوسطات لأكثر من مجموعتين، مع اعتبار قيمة  $p (0.05)$  كمستوى دلالة على الأهمية الإحصائية.

### النتائج

تراوحت النسبة المئوية للخلايا Th1 (من الخلايا Th) بين 2.31% و 100%، وكان متوسط نسبة هذه الخلايا عند مجموعة مريضات سرطان الثدي (79.86%) أعلى من المتوسط الملاحظ لدى مجموعة مريضات الأورام الحميدة في الثدي (76.84%)، ولكن هذه الزيادة لم تكن ذات دلالة إحصائية ( $p=0.605$ ). بينما تراوحت النسبة المئوية للخلايا Th2 بين 0.24% و 89.47%، وكان متوسط نسبة هذه الخلايا عند مجموعة مريضات سرطان الثدي (42.06%) أعلى من المتوسط لدى مجموعة مريضات الأورام الحميدة (40.19%)، ولكن هذه الزيادة أيضاً لم تكن ذات دلالة إحصائية ( $p=0.665$ ). كما تراوحت النسبة المئوية للخلايا Th17 بين 2.54% و 98.32%، وكان متوسط نسبة هذه الخلايا عند مجموعة مريضات سرطان الثدي (48.86%) أقل من المتوسط لدى مجموعة مريضات الأورام الحميدة (52.81%)، ولكن هذه الزيادة لم تكن ذات دلالة إحصائية ( $p=0.402$ )، الجدول 2، الشكل 1.

تم حساب متوسط نسبة الخلايا Th1 عند مريضات سرطان الثدي، حيث بلغ في حال عدم وجود نقائل (84.94%) وهو أعلى من المتوسط في حال وجود نقائل (73.36%)، كما ازداد متوسط نسبة خلايا Th1 بازدياد درجة Nott. في الأورام فكان المتوسط ضمن المجال 8-9 (91.34%) بينما بلغ في الأورام ذات المجال 5-7 (81.09%)، كذلك كان متوسط نسبة Th1 في الأورام غير المترافقة مع أوعية جديدة (80.54%)، بينما تناقص المتوسط عند ترافق الورم مع أوعية جديدة (78.56%)، وفيما يخص حجم الورم فقد ازداد متوسط نسبة Th1 بازدياد حجم الورم حيث بلغ قيمتي 78.03% و 86.16% في حالتي حجم الورم دون 3.3 وأكبر من 3.3 على الترتيب. وتبين عند استخدام اختبار student t لتقييم الفروق في متوسط نسبة الخلايا Th1 أن قيم  $p$  أكبر من 0.05، وبالتالي لا توجد فروقات ذات دلالة إحصائية بين متوسطات نسبة هذه الخلايا ضمن مجموعة مريضات السرطان باختلاف حالة النقائل أو درجة نوتنغهام أو حالة تشكل أوعية جديدة أو حجم الورم، الجدول 3.

تم حساب متوسط نسبة الخلايا Th2 عند مريضات سرطان الثدي،

غير النوعية. نُقِلَ الأنبوب ثم غُسِلَت الخلايا باستخدام 10 مل من DPBS والتخلص من الطافي. بُعِثَت الخلايا من جديد في 1 مل من DPBS لتقييم تعداد الخلايا وحيويتها مرة أخرى. تُبِعَ ذلك بتثقيف الأنبوب وبعثرة الخلايا في حجم مناسب من DPBS بحيث يحتوي كل 100 ميكرو لتر على  $10^6 \times (2-1)$  خلية/مل. نُقِلَ 100 ميكرو لتر من المعلق الناتج إلى أنبوب إيبندورف وأضيف 5 ميكرو لتر من أضداد CD4 (CD4 Monoclonal Antibody FITC, eBioscience) لتلوين سطوح الخلايا التائية المساعدة، مع المزج الجيد والحضن مدة 30 دقيقة بدرجة 4°C في الظلام.

**التلوين داخل الخلوي:** بعد انتهاء الحضن غُسِلَت الخلايا مرتين بإضافة 2 مل DPBS إلى الأنبوب، وبعثرت الخلايا في 100 ميكرو لتر من DPBS، ثم أضيف 100 ميكرو لتر من وقاء التثبيت (Intracellular Fixation buffer, invirogen) مع المزج الجيد وذلك بغرض تثبيت الخلايا، وحُفِظَ المزيج في الظلام بدرجة 4°C حتى صباح اليوم التالي.

في اليوم التالي أُضيف إلى كل أنبوب 2 مل من وقاء زيادة النفاذية (permeabilization buffer, invirogen)، وبعد الحضن 15 دقيقة بدرجة الغرفة في الظلام نُقِلَ الأنبوب (400 غ، 5 دقائق، حرارة الغرفة)، ثم غُسِلَت الخلايا مرة أخرى باستخدام 2 مل من وقاء النفاذية. جرى بعد ذلك بعثرة الخلايا في 100 ميكرو لتر من وقاء النفاذية، ثم أضيف 5 مكل من كل من الأضداد داخل الخلوية (IFN gamma Monoclonal Antibody (APC) و IL-4 Monoclonal Antibody (PE) و IL-17A Monoclonal Antibody (PerCP-Cyanine5.5) وكلها من إنتاج شركة (eBioscience)، وحُضِنَ الأنبوب مدة 60 دقيقة بدرجة الغرفة في الظلام. بعد انتهاء مدة الحضن أضيف 2 مل من وقاء النفاذية ونُقِلَ الأنبوب (400 غ، 5 دقائق، حرارة الغرفة). أُضيف بعد التخلص من الطافي 2 مل من DPBS وأعيد التثقيف، ثم بُعِثَت الخلايا في 500 ميكرو لتر من DPBS.

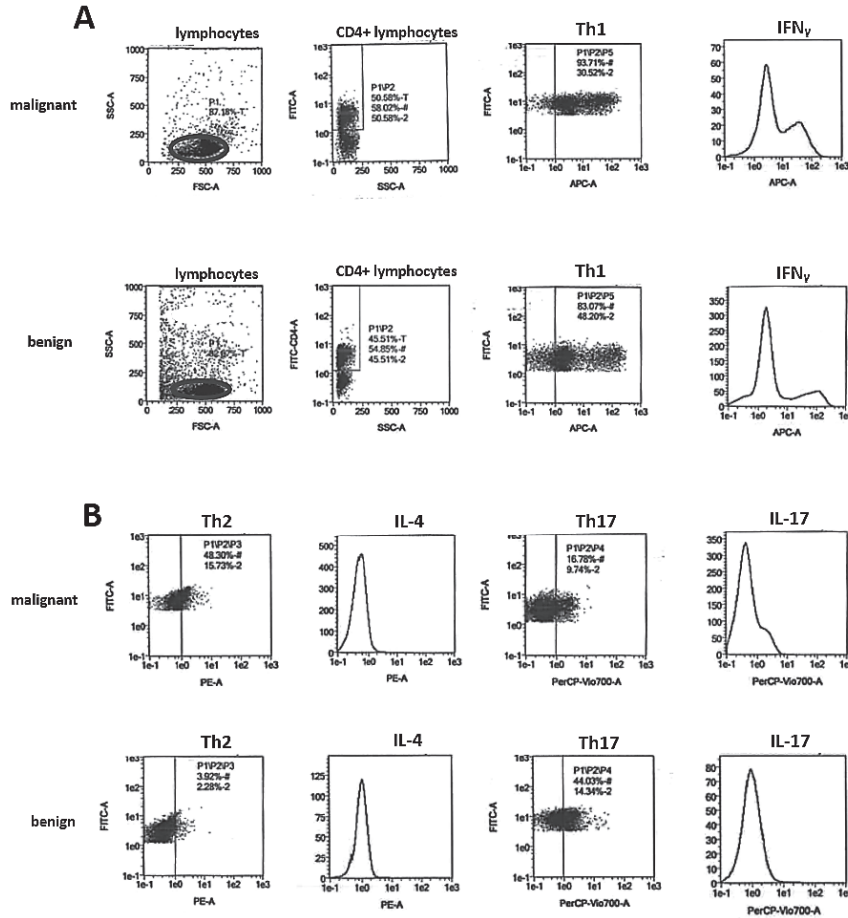
### تحليل أنواع الخلايا التائية المساعدة باستخدام جهاز التدفق الخلوي:

جرى تحليل العينات باستخدام جهاز التدفق الخلوي MACSQuant® (Miltenyi Biotec) Analyzer 10 Flow Cytometer، وتم تبويب gating للمفاويات ثم تبويب الخلايا Th باعتبارها للمفاويات إيجابية التعبير عن CD4، ثم حُدِدَت نسب الخلايا Th1 و Th2 و Th17 (ضمن الخلايا Th) باعتبارها الخلايا  $CD4^+ IFN\gamma^+$  و  $CD4^+ IL-4^+$  و  $CD4^+ IL-17^+$  على الترتيب.

استُخدم في التحليل الإحصائي برنامج SPSS (الإصدار 23)

الخلايا Th2 بازدياد درجة Nott. في الأورام فكان المتوسط ضمن المجال 8-9 (49.13%)، بينما بلغ في الأورام ذات المجال 5-7 (40.47%)، كذلك كان متوسط نسبة Th2 في الأورام غير المترافقة مع

حيث بلغ في حال عدم وجود نقائل (35.77%) وهو أقل من المتوسط في حال وجود نقائل (50.11%)، وتبين عند استخدام اختبار student t أن هذا الفرق ذو دلالة إحصائية ( $p=0.014$ ). ازداد متوسط نسبة



الشكل 1. يوضح النسب المئوية للخلايا Th1 و Th2 و Th17 ضمن خلايا CD4+T (في خلايا PBMCs) في الدم المحيطي لدى كل من مريضة سرطان الثدي (malignant) ومريضة بوم حميد في الثدي (benign).

يظهر (A) نسبة للمقاييس من الخلايا PBMCs، ونسبة الخلايا CD4+T من المقاييس، ونسبة الخلايا Th1 من الخلايا CD4+T وفق مخططات نقطية dot plots إضافة إلى رسم بياني histogram لمستوى التعبير عن IFN $\gamma$  ضمن الخلايا Th1. يظهر (B) مخططات نقطية تبين نسبة كل من Th2 و Th17 ضمن الخلايا CD4+T إضافة إلى رسوم بيانية لمستوى التعبير عن كل من IL-4 ضمن خلايا Th2 و IL-17 ضمن خلايا Th17. PBMC: peripheral blood mononuclear cells. FITC، APC، PE، PerCP: المواد المتألقة المرتبطة بأضداد كل من CD4، IFN $\gamma$ ، IL-4، IL-17 على الترتيب.

العنصر المدروس	مجموعة المريضات	العدد	المتوسط	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	p-value
Th1	سرطان	41	79.86	24.14	3.77	0.605
	ورم حميد	28	76.84	23.04	4.35	
Th2	سرطان	41	42.06	18.98	2.96	0.665
	ورم حميد	28	40.19	15.27	2.88	
Th17	سرطان	41	48.86	19.55	3.05	0.402
	ورم حميد	28	52.81	18.51	3.50	

الجدول 2. مقارنة متوسطات نسب الخلايا بين مجموعتي أفراد الدراسة.

قيمة p	قيمة F	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد		
0.129	1.551	3.86	18.53	84.94	23	لا يوجد نقائل	النقائل إلى العقد
		6.86	29.11	73.36	18	يوجد نقائل	اللمفية
0.133	-1.604	5.74	18.14	80.74	10	7-5	درجة Nott.
		1.38	3.09	94.09	5	9-8	
0.807	0.246	4.82	25.04	80.54	27	غير مترافق	ترافق الورم مع
		6.19	23.16	78.56	14	مترافق	أوعية جديدة
0.544	-0.625	11.61	30.72	78.03	7	دون 3.3	حجم الورم
		5.85	15.47	86.16	7	أكبر من 3.3	

الجدول 3. اختبار student t لمقارنة متوسط نسبة الخلايا Th1 عند مجموعة مريضات السرطان بحسب بعض خصائص الورم.

قيمة p	قيمة F	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد		
0.014	-2.561	3.69	17.71	35.77	23	لا يوجد نقائل	النقائل إلى العقد
		4.22	17.89	50.11	18	يوجد نقائل	اللمفاوية
0.382	-0.905	6.57	20.79	40.47	10	7-5	درجة
		1.98	4.43	49.13	5	9-8	Nott.
0.388	0.873	3.72	19.34	43.93	27	غير مترافق	ترافق الورم مع
		4.92	18.42	38.46	14	مترافق	أوعية جديدة
0.392	0.392	3.73	9.86	43.88	7	دون 3.3	حجم الورم
		4.72	12.48	41.52	7	أكبر من 3.3	

الجدول 4. اختبار student t لمقارنة متوسط نسبة الخلايا Th2 عند مجموعة مريضات السرطان بحسب بعض خصائص الورم.

بازدياد حجم الورم حيث بلغ قيمتي 41.64% و 47.89% في حالتي حجم الورم دون 3.3 وأكبر من 3.3 على الترتيب. تبين عند استخدام اختبار student t لاختبار الفروق في متوسط نسبة الخلايا Th17 أن قيم p أكبر من 0.05، وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات نسبة هذه الخلايا ضمن مجموعة مريضات السرطان باختلاف حالة النقائل أو درجة نوتنغهام أو حالة تشكل أوعية جديدة أو حجم الورم، الجدول 5.

اختلف متوسط نسبة الخلايا Th1 باختلاف درجة الورم حيث بلغ قيمته الأعلى (91.64%) في الأورام ذات الدرجة 1، وقيمته الأدنى (74.76%) في الأورام ذات الدرجة 2. ازداد متوسط نسبة Th2 بازدياد درجة الورم حيث بلغ قيمة (34.71%) في الأورام ذات الدرجة 1 و (46.92%) في الأورام ذات الدرجة 3. اختلف متوسط نسبة Th17 باختلاف درجة الورم حيث بلغ قيمته الأعلى (51.12%) في الأورام ذات الدرجة 1 وقيمته الأدنى (49.59%) في الأورام ذات الدرجة 2. وتبين عند استخدام اختبار التباين ANOVA أن قيم p أكبر من 0.05، وبالتالي لا توجد فروق ذات دلالة إحصائية بين متوسطات نسب الخلايا ضمن مجموعة مريضات السرطان باختلاف درجة الورم، الجدول 6.

أوعية جديدة (43.93%)، بينما تناقص المتوسط عند ترافق الورم مع أوعية جديدة (38.46%)، وفيما يخص حجم الورم فقد تناقص متوسط نسبة Th2 بازدياد حجم الورم حيث بلغ القيمتين 43.88% و 41.52% في حالتي حجم الورم دون 3.3 سم وأكبر من 3.3 سم على الترتيب. تبين عند استخدام اختبار student t لاختبار الفروق في متوسط نسبة الخلايا Th2 أن قيم p أكبر من 0.05، وبالتالي لا توجد فروقات ذات دلالة إحصائية بين متوسطات نسبة هذه الخلايا ضمن مجموعة مريضات السرطان باختلاف درجة نوتنغهام أو حالة تشكل أوعية جديدة أو حجم الورم، الجدول 4.

تم حساب متوسط نسبة الخلايا Th17 عند مريضات سرطان الثدي، حيث بلغ في حال عدم وجود نقائل (44.49%) وهو أقل من المتوسط في حال وجود نقائل (54.44%). تناقص متوسط نسبة الخلايا Th17 بازدياد درجة Nott. في الأورام فكان المتوسط ضمن المجال 9-8 (48.2%) بينما بلغ في الأورام ذات المجال 7-5 (48.54%)، كذلك كان متوسط نسبة Th17 في الأورام غير المترافقة مع أوعية جديدة (48.91%)، بينما تناقص المتوسط عند ترافق الورم مع أوعية جديدة (48.74%)، وفيما يخص حجم الورم فقد ازداد متوسط نسبة Th17

قيمة p	قيمة F	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد		
0.106	-1.653	3.96	19.01	44.49	23	لا يوجد نقائل	النقائل إلى العقد اللمفية
		4.55	19.30	54.44	18	يوجد نقائل	
0.961	0.050	4.04	12.78	48.54	10	7-5	درجة Nott.
		5.35	11.96	48.20	5	9-8	
0.979	0.026	3.91	20.32	48.91	27	غير مترافق	ترافق الورم مع أوعية جديدة
		5.00	18.70	48.74	14	مترافق	
0.451	-0.780	7.44	19.70	41.64	7	دون 3.3	حجم الورم
		2.94	7.78	47.89	7	أكبر من 3.3	

الجدول 5. اختبار student t لمقارنة متوسط نسبة الخلايا Th17 عند مجموعة مريضات السرطان بحسب بعض خصائص الورم.

قيمة p	قيمة F	أعلى قيمة	أدنى قيمة	الخطأ المعياري	الانحراف المعياري	المتوسط	العدد	الدرجة	
0.481	0.839	98.08	81.81	3.47	6.95	91.64	4	1	Th1
		98.02	2.31	5.21	24.46	74.76	22	2	
		100.00	11.45	8.26	28.60	83.08	12	3	
0.566	0.686	58.77	7.50	10.51	21.03	34.71	4	1	Th2
		89.47	0.24	5.00	23.47	39.80	22	2	
		54.84	26.40	2.29	7.93	46.92	12	3	
0.731	0.432	72.78	29.66	9.02	18.04	51.12	4	1	Th17
		98.32	17.44	4.60	21.57	49.59	22	2	
		70.48	23.60	4.49	15.56	49.89	12	3	

الجدول 6. اختبار التباين ANOVA لمقارنة متوسطات نسب الخلايا عند مجموعة مريضات السرطان بحسب درجة الورم.

## المناقشة

أُجريت على مرضى أنواع مختلفة من الأورام الصلبة من بينها سرطان الثدي<sup>18</sup> كذلك في دراسة Li وزملائه جرت مقارنة نسبة الخلايا Th1 لدى مرضى سرطان الخلايا الكلوية مع نسبتها لدى مجموعة الأصحاء، حيث ظهر تناقص يعتد به في نسبة هذه الخلايا لدى المرضى، وعندما قورنت هذه النسبة مع خصائص الورم ظهرت علاقة هامة إحصائياً بين تناقص خلايا Th1 وازدياد درجة الورم.<sup>19</sup>

بالمقابل بينت دراسة Lu وزملائه تزايد نسبة الخلايا Th1 في الدوران عند مرضى لمفوما لاهودجكن بخلايا B مقارنة مع الأصحاء.<sup>20</sup> وبشكل مشابه ازدادت نسبتها في الدم المحيطي لمرضى سرطان عنق الرحم، وعند مقارنة هذه النسبة مع خصائص الورم لدى مجموعة المرضى كانت النتائج مشابهة لدراستنا، حيث لم تظهر أي علاقة هامة مع حجم أو درجة الورم أو مع تشكل أوعية جديدة للورم.<sup>21</sup> يتبين مما سبق أن نسبة الخلايا Th1 لم تختلف عند مرضى السرطان في بعض الدراسات ومنها لدراستنا، بينما ازدادت أو تناقصت في البعض الآخر وقد يُعزى هذا الاختلاف إلى اختلاف نوع الورم.

جرى في الدراسة الحالية تحديد مستويات أنواع الخلايا التائية المساعدة Th1 وTh2 وTh17 وذلك بعد عزل خلايا PBMCs من الدم المحيطي لمرضى سرطان الثدي ومرضيات بأورام حميدة في الثدي، وذلك بهدف معرفة دور هذه الخلايا في سرطان الثدي عبر ربط نسب هذه الخلايا مع معالم الورم. تم التعبير عن مستويات الخلايا كنسبة مئوية من مجموع خلايا Th (CD4+).

حددت نسبة الخلايا Th1 باعتبارها المفاويات إيجابية CD4+ المنتجة لـ  $IFN\gamma$ ، وتبين أن نسبتها عند مريضات السرطان أعلى منها عند مريضات الأورام الحميدة دون أهمية تذكر، كذلك لم تختلف هذه النسبة بشكل هام باختلاف معالم الورم عند مريضات السرطان. بشكل مشابه لم تتغير نسبة الخلايا Th1 في الدم المحيطي للمرضى مقارنة مع الأصحاء في دراسة Liu وزملائه على مرضى سرطان المعدة.<sup>17</sup> بينما تناقصت نسبة Th1 بالمقارنة مع الأصحاء في دراسة

اقتصرت دراسة أخرى على مريضات سرطان الثدي القنوي الغازي، حيث تزايدت فيها نسبة الخلايا Th17 في الدم المحيطي عند المريضات بالمقارنة مع الصحيحات.<sup>24</sup> وعندما أُجريت دراسة على مرضى أنواع مختلفة من الأورام الصلبة من بينها سرطان الثدي تساوت نسبة Th17 بين المرضى والأصحاء.<sup>18</sup> يمكن أن يفسر هذا التباين في النتائج حول نسبة Th17 باختلاف تصنيف المريضات في كل دراسة، حيث صُنِّفت المريضات اعتماداً على مرحلة الورم في دراسة Wang وعلى غزو الورم وتوضّعه في نسيج الثدي في دراسة Benevides الذي اختار مجموعة مريضات سرطان القنوي الغازي دون غيرهن من المريضات، بينما ضُمَّت دراستنا مريضات سرطان الثدي تم تصنيفهنّ حسب درجة الورم (وليس المرحلة stage) وحسب نوع الورم (توضّعه) وغزو الورم دون أي استبعاد لاحق لأي صنف من المريضات.

تتأقّضت كذلك نتائج الدراسات حول نسبة Th17 على مرضى بسرطانات مختلفة، فعلى سبيل المثال ازدادت نسبة الخلايا Th17 في الدم المحيطي لمريضات سرطان عنق الرحم،<sup>25</sup> دون وجود علاقة هامة مع حجم أو درجة الورم أو تشكيل أوعية جديدة،<sup>21</sup> كما ارتفعت نسبة الخلايا Th17 لدى مرضى ابيضاض الدم النقوي الحاد AML،<sup>26</sup> ومرضى سرطان الخلايا الكبدية<sup>27</sup> ومرضى سرطان الخلايا الكلوية بالمقارنة مع الأصحاء، كما ظهرت زيادة هامة لنسبة هذه الخلايا مع زيادة درجة الورم.<sup>19</sup> ظهرت كذلك زيادة هامة في نسبة الخلايا Th17 عند مرضى سرطان المعدة،<sup>17</sup> وارتبطت هذه الزيادة بشكل هام مع تشكّل النقائل إلى العقد اللمفية.<sup>28</sup> وبالمقابل أظهرت دراسة Lu وزملائه نتائج مناقضة لما سبق حيث تتأقّضت نسبة الخلايا Th17 في الدوران لدى مرضى لمفوما لاهودجكن بخلايا B لدى مقارنتهم مع الأصحاء.<sup>20</sup>

وفي محاولة تفسير النتائج المتناقضة حول دور Th17 في الورم فقد بيّنت الدراسات أن الخلايا Th17 يمكن أن تتواجد بأنماط ووظائف مختلفة تبعاً لنوع الورم وحسب المحفزات التي تتلقاها، ولكن ذلك يحتاج إلى المزيد من الإثبات نظراً لقلّة عدد الدراسات المجراة على كل نوع من السرطان.<sup>10</sup>

### الاستنتاجات والتوصيات

ظهر في دراستنا زيادة هامة في نسبة الخلايا Th2 (دون Th1 أو Th17) في الدم المحيطي عند مريضات سرطان الثدي المترافق مع نقائل إلى العقد اللمفية. تشير النتائج هذه إلى أن الخلايا Th2 قد تلعب دوراً هاماً في تحريض تشكّل النقائل في سرطان الثدي. يحتاج تأكيد النتائج هذه إلى إجراء دراسات إضافية تشمل عدداً أكبر من المريضات،

حُدِّثت نسبة الخلايا Th2 باعتبارها اللمفاويات إيجابية CD4+ المنتجة لـ IL-4، وتبين أن نسبتها عند مريضات السرطان أعلى منها عند مريضات الأورام الحميدة دون أهمية تُذكر، وعند ربط نسبتها مع معالم الورم عند مريضات السرطان اقتصرت الأهمية الإحصائية على تزايد نسبتها في الحالات المترافقة مع نقائل إلى العقد اللمفية، الأمر الذي يشير إلى فعالية الخلايا Th2 المحرّضة لتشكّل النقائل. أوضحت دراسة Denardo وزملائه على نماذج فأرية لسرطان الثدي أن دور الخلايا Th2 في زيادة الغزو والنقائل يتم عبر تنظيم وظائف البالعات المتعلقة بالورم، الأمر الذي ينتج عنه تفعيل إشارة مستقبل عامل النمو البشري EGFR في الخلايا الظهارية الثديية السرطانية مما يزيد من تشكّل النقائل.<sup>22</sup>

ازدادت كذلك نسبة Th2 عند مجموعة المرضى زيادة هامة مقارنة مع الأصحاء في دراسة أُجريت على 47 مريضاً ومريضة بأنواع مختلفة من الأورام الصلبة من بينهم 3 مريضات بسرطان الثدي، حيث تم اختيار جميع المرضى ممن يعانون من أورام متقدمة مترافقة مع نقائل متعددة،<sup>18</sup> وهذا يتوافق مع دراستنا حول دور هذه الخلايا (Th2) في تشكّل النقائل.

اختلفت الدراسة الحالية مع دراسة Li وزملائه على مرضى سرطان الخلايا الكلوية تبين فيها زيادة نسبة الخلايا Th2 بالمقارنة مع الأصحاء، وعند مقارنة هذه النسبة مع خصائص الورم تبين وجود علاقة يعبث بها مع درجة الورم، حيث اعتمد Li في قياس نسبة الخلايا Th2 على طريقة التدفق الخلوي عبر تلوين سطوح الخلايا بأضداد CD4 وتلوين داخل الخلايا باستخدام أضداد عامل الانتساخ GATA-3 الخاص بالخلايا Th2،<sup>19</sup> بينما اعتمدنا في دراستنا على أضداد IL-4 في التلوين داخل الخلوي باعتباره السيتوكين الأساسي الذي تنتجه الخلايا Th2.

حُدِّثت نسبة الخلايا Th17 باعتبارها اللمفاويات إيجابية CD4+ المنتجة لـ IL-17، وتبين أن نسبتها لدى مريضات السرطان أقل منها لدى مريضات الأورام الحميدة ولكن لم يكن هذا التناقض هاماً، إضافة إلى عدم ظهور فروق هامة عند مقارنة نسب هذه الخلايا تبعاً لمعالم الورم. قام كذلك Wang وزملائه بتحديد نسبة الخلايا Th17 في الدم المحيطي لدى 27 مريضة سرطان الثدي تم تقسيمهنّ حسب مرحلة المرض إلى مريضات المراحل المبكرة (مريضات المرحلة I) ومريضات المراحل المتقدمة (مريضات المراحل VI-II)، حيث لم تظهر فروقات يعبث بها في نسبة الخلايا Th17 بين مريضات المراحل المبكرة لسرطان الثدي والصحيحات، بينما تتأقّضت نسبة هذه الخلايا عند مريضات المراحل المتقدمة عند مقارنتها مع الصحيحات.<sup>23</sup>



وHer-2). كل ما سبق يمكن أن يساعد في إيجاد أهداف علاجية جديدة عند مريضات سرطان الثدي.

أو تصنف مريضات سرطان الثدي تصنيفاً نسيجياً (غاز أو لابد) أو تصنيفاً جزيئياً (حسب حالة مستقبلات الاستروجين والبروجسترون

## REFERENCES

1. International agency for research on cancer. [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr).
2. Mittal D, Gubin M, Schreiber R, et al. New insights into cancer immune-editing and its three component phases: elimination, equilibrium and escape. *Curr Opin Immunol* 2014;27:16-25.
3. Hadrup S, Donia M, Straten P. Effector CD4 and CD8 T cells and their role in the tumor microenvironment. *Cancer Microenvironment* 2013;6:123-33.
4. Terhune J, Berk E, Czerniecki B. Dendritic cell-induced Th1 and Th17 cell differentiation for cancer therapy. *Vaccines* 2013;1:527-49.
5. Kidd P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Altern Med Rev* 2003;8:223-46.
6. Huang M, Wang J, Lee P, et al. Human non small cell lung cancer cells express a type 2 cytokine pattern. *Cancer Res* 1995;55:3847-53.
7. Ubukata H, Motohashi G, Tabuchi T, et al. Evaluations of interferon- $\gamma$ /interleukin-4 ratio and neutrophil/lymphocyte ratio as prognostic indicators in gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2010;102(7):742-7.
8. Kaiko G, Horvat J, Beagley K, et al. Immunological decision-making: how does the immune system decide to mount a helper T-cell response? *Immunology* 2007;123:326-38.
9. Bailey S, Nelson M, Himes R, et al. Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis. *Front Immunol* 2014;5:276-309.
10. Punt S, Langenhoff J, Putter H, et al. The correlations between IL-17 vs. Th17 cells and cancer patient survival: a systematic review. *Onco Immunol* 2015;4(2):1-10.
11. Guéry L, Hugues S. Th17 cell plasticity and functions in cancer immunity. *Bio Med Res Intern* 2015:1-11.
12. Amicarella F, Muraro M, Hirt C, et al. Dual role of tumour-infiltrating T helper 17 cells in human colorectal cancer. *Gut* 2017;66(4):692-704.
13. Zhang J, Yan J, Xu J, et al. Increased intra-tumoral IL-17 producing cells correlate with poor survival in hepatocellular carcinoma patients. *J Hepatol* 2009;50(5):980-9.
14. He S, Fei M, Wu Y, et al. Distribution and clinical significance of TH17 cells in the tumor microenvironment and peripheral blood of pancreatic cancer patients. *Int J Mol Sci* 2011;12(11):7424-37.
15. Iida T, Iwahashi M, Katsuda M, et al. Tumor-infiltrating CD4+Th17 cells produce IL-17 in tumor microenvironment and promote tumor progression in human gastric cancer. *Oncol Rep* 2011;25(5):1271-7.
16. Martin-Orozco N, Muranski P, Chung Y, et al. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity. *Immunity* 2009;31(5):787-98.
17. Liu T, Peng L, Yu P, et al. Increased circulating Th22 and Th17 cells are associated with tumor progression and patient survival in human gastric cancer. *J Clin Immunol* 2012;32:1332-9.
18. Noguchi A, Kaneko T, Naitoh K, et al. Impaired and imbalanced cellular immunological status assessed in advanced cancer patients and restoration of the T cell immune status by adoptive T-cell immunotherapy. *Intern Immunopharmacol* 2014;18:90-7.
19. Li L, Yang C, Zhao Z, et al. Skewed T-helper (Th)1/2- and Th17/T regulatory-cell balances in patients with renal cell carcinoma. *Molec Med Rep* 2015;11:947-53.
20. Lu T, Yu S, Liu Y, et al. Aberrant circulating Th17 cells in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *PLoS One* 2016;11(1):1-10.
21. Zhang W, Tian X, Mumtahana F, et al. The existence of Th22, pure Th17 and Th1 cells in CIN and cervical cancer along with their frequency variation in different stages of cervical cancer. *BMC Cancer* 2015;15:717-27.
22. DeNardo D, Baretto J, Andreu P, et al. CD4+ T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. *Cancer Cell* 2009;16:91-102.
23. Wang J, Cai D, Ma B, et al. Skewing the balance of regulatory T-cells and T-helper 17 cells in breast cancer patients. *J Intern Med Res* 2011;39:691-701.
24. Benevides L, Cardoso C, Tiezzi D, et al. Enrichment of regulatory T cells in invasive breast tumor correlates with the upregulation of IL-17A expression and invasiveness of the tumor. *Eur J Immunol* 2013;43(6):1518-28.
25. Zhang Y, Ma D, Zhang Y, et al. The imbalance of Th17/

- Treg in patients with uterine cervical cancer. Clin Chim Acta 2011;412:894-900.*
26. Wu C, Wang S, Wang F, et al. Increased frequencies of T helper type 17 cells in the peripheral blood of patients with acute myeloid leukaemia. *Clin Exp Immunol* 2009;158:199-204.
27. Qin S, Ma S, Huang X, et al. Th22 cells are associated with hepatocellular carcinoma development and progression. *Chin J Cancer Res* 2014;26(2):135-41.
28. Li Q, Chen J, Liu Y, et al. Prevalence of Th17 and Treg cells in gastric cancer patients and its correlation with clinical parameters. *Oncol Rep* 2013;30:1215-22.

## THE ACCURACY OF PLACENTAL GROWTH FACTOR IN PREDICTING OF PREECLAMPSIA IN PATIENTS WITH GESTATIONAL HYPERTENSION

دقة عامل النمو المشيمي في التنبؤ بحدوث ما قبل الإرجاج  
لدى مريضات ارتفاع التوتر الشرياني الحولي

Jameel Nadeem Jadid, MD

د. جميل نديم جديد

### ABSTRACT

**Background:** Hypertensive disorders of pregnancy are a major contributor to death and disability for pregnant women and their infants. The diagnosis of preeclampsia by using blood pressure and proteinuria is of limited use. Placental growth factor (PLGF) is an angiogenic factor; a secondary marker of associated placental dysfunction in preeclampsia, with known low plasma concentrations in the disease.

**Methods:** This was a prospective cohort study conducted at Obstetrics and Gynecology University Hospital, Damascus, Syria, during the period between December 2014 and November 2015. We studied the diagnostic accuracy of low plasma PLGF concentration ( $<5^{th}$  percentile for gestation) in women presenting with gestational hypertension without proteinuria between 20 and 35 weeks' gestation.

**Results:** Of 70 women, 34 (48.57%) developed confirmed preeclampsia. The role of the low PLGF value in prediction of preeclampsia was determined, and the results were below 5% according to gestational age: sensitivity 58.8%, specificity 97.2%, positive predictive value 95.24%, and negative predictive value 71.43%.

**Conclusions:** PLGF in maternal serum is important in predicting preeclampsia, especially early onset and severe preeclampsia and expectation of pregnancy termination in hypertensive patients.

### ملخص البحث

**طرق البحث:** تم إجراء دراسة حشدية مستقبلية في مستشفى الولادة وأمراض النساء الجامعي في دمشق-سوريا، خلال الفترة بين كانون الثاني 2014 وحتى تشرين الثاني 2015. قمنا بدراسة الدقة التشخيصية لانخفاض تركيز عامل النمو المشيمي PLGF المصلي (تحت الخط المؤي الخامس الموافق لعمر الحمل) عند النساء اللواتي يعانين من ارتفاع التوتر الشرياني الحولي دون بروتينية بين الأسبوعين 20 و35 من الحمل.

**النتائج:** لوحظ من بين 70 سيّدة حامل في الدراسة، فقد طوّرت

**خلفية البحث:** تعد اضطرابات ارتفاع التوتر الشرياني خلال الحمل مساهماً رئيسياً في الوفيات والعجز لدى النساء الحوامل وأطفالهن الرضع. إنّ تشخيص ما قبل الإرجاج بقياس ضغط الدم واللبيلة البروتينية يعتبر ذو فائدة محدودة. يمثل عامل النمو المشيمي PLGF عاملاً وعائياً، وهو واسم ثانوي لسوء وظيفة المشيمة المرافق لحالة ما قبل الإرجاج، مع ملاحظة تراكيز مصلية منخفضة في سياق هذا المرض.

\*Jameel Nadeem Jadid, MD, Master, Damascus University, Syria. E-mail: Jameel.jd87@gmail.com

(Placental Growth Factor) قد يكون له حساسات تفوق ضغط الدم والبيلة البروتينية والتي هي عواقب للمرض المثبت حدوثه، ومن الممكن أن يكون اختصاراً أنسب سريرياً للأطباء في تحديد السيدات اللاتي مرجح أن يطورن ما قبل إرجاج مترافق مع مراضة هامة تتطلب الولادة الطبية من بين السيدات المعرضات لخطر الإصابة.

من المتوقع أن يكون لعامل النمو المشيمي دور كبير في التشخيص المبكر مستقبلاً وتحديد السيدات الأعلى خطورة لتطوير ما قبل الإرجاج، وبالتالي فإن ذلك يتيح تركيز الجهود عليهن والتنبؤ بحدوث المرض مسبقاً ومراقبة أفضل وتدبير أبكر مما ينقص الإمراضية والوفيات لديهن وتوفير المال والجهد على النساء منخفضات الخطورة.

إن الهدف الأولي لهذا البحث هو تقييم دقة التشخيص لتراكيز عامل النمو المشيمي PLGF في البلازما لدى سيدات يراجعن مستشفى الولادة الجامعي مع ارتفاع ضغط حملي بين الأسابيع 20 و35 من الحمل، واستخدامه في التنبؤ بحدوث ما قبل إرجاج خلال الحمل وذلك بالمراقبة والتقييم الدوري كل أسبوعين وحتى الولادة.

### طرق البحث

#### تصميم الدراسة:

- نمط الدراسة: دراسة مستقبلية حشدية (Cohort).
- مكان الدراسة: الهيئة العامة لمستشفى الولادة وأمراض النساء الجامعي بدمشق.
- زمان الدراسة: من كانون الثاني 2014 وحتى تشرين الثاني 2015.

**عينة الدراسة:** شملت عينة الدراسة السيدات الحوامل المراجعات لمستشفى الولادة وأمراض النساء الجامعي بعمر حملي بين 20 و35 أسبوعاً واللواتي مكثفن لديهن ارتفاع ضغط حملي بعد الأسبوع 20 بدون بيلة بروتينية بتاريخ المعاينة أو قبلها بشكل موثوق.

#### معايير الاشتمال:

- الحوامل بعمر 15 سنة أو أكثر عند بداية الحمل.
- عمر حملي موثق حسب اليوم الأول من آخر دورة طمثية منتظمة موثوقة، بين 20 و35 أسبوعاً حملياً.
- وجود قيم ضغط دموي مقاسة بوضعية الجلوس مرتين بفواصل 6 ساعات باستخدام جهاز الضغط ذو الكم المخصص للبالغين، وهذه القيم أعلى من 90/140 ملم. زئبقي، وذلك بعد التأكد من أن قيم الضغط المرتفعة حديثة البدء ولم تكن مرتفعة قبل الأسبوع 20 للحمل من خلال أخذ قصة مرضية دقيقة وموثوقة مدعمة بقيم ضغط طبيعية مقاسة لدينا أو لدى طبيب متابع للمريضة خلال هذا الحمل.

34 منهن (بنسبة 48.57%) حالة ما قبل إرجاج مثبتة. تم تحديد دور قيم PLGF المنخفضة في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج، وكانت نتائج القيمة تحت الخط 5% وفق العمر الحملي: الحساسية 58.8%، النوعية 97.2%، القيمة التنبؤية الإيجابية PPV 95.24% والقيمة التنبؤية السلبية NPP 71.43%.

**الاستنتاجات:** إن عيار PLGF في المصل عند الأم له أهمية جيدة في التنبؤ بحدوث ما قبل الإرجاج، وخصوصاً ما قبل الإرجاج باكراً البدء والشديد، بالإضافة لدوره في توقع إنهاء الحمل لدى مريضات ارتفاع التوتر الشرياني الحملي.

### مقدمة

تعد اضطرابات ارتفاع الضغط مشكلة شائعة نسبياً وهامة لدى السيدات الحوامل، وهي في بعض الأحيان ذات نتائج والدية وجينية سيئة للغاية وبخاصة في حالات الإرجاج وما قبل الإرجاج. يذكر الباحثون أن 16% من وفيات الأمهات كانت بسبب اضطرابات ارتفاع الضغط في الحمل، وتقول تقارير موثقة أن أكثر من نصف الوفيات المرتبطة بهذه الاضطرابات يمكن تجنبها بالإضافة إلى أن ما قبل الإرجاج هو من الأسباب الرئيسية للولادة المبكرة الطبية. ويختلط ما بين 3-11% من جميع الحمول بمتلازمة ما قبل الإرجاج<sup>1</sup>.

يشكل تشخيص هذه المشكلة بشكل باكراً ونوعياً تحدياً كبيراً للأطباء والباحثين، حيث أن التشخيص الحالي لمتلازمة ما قبل الإرجاج يعتمد على واسمات سريرية تقليدية ولكنها غير نوعية وغير موثوقة، وهي الضغط والبيلة البروتينية، وكلاهما عرضة لخطأ المراقب وذات دقة ضعيفة لتحديد السيدات والأجنة الذين يكونوا على خطورة لنتائج سيئة<sup>2</sup>. إن هذه الشكوك السريرية قادت لاستخدام تداخلات واختبارات إضافية مع تكاليف مرافقة للمراقبة قبل الولادة والقبولات في المستشفيات مما زاد العبء على السيدات الحوامل وعوائلهن وعلى خطط ومخصصات الرعاية الصحية العامة<sup>3</sup>.

أظهر تقييم الواسمات الحيوية والتقنيات التصويرية أن أيًا منها لم يكن لديه الحساسية أو النوعية من أجل تشخيص أو التنبؤ بما قبل الإرجاج واختلاطاته، حيث أن الغالبية يحددون مرض متقدم مع أذية أعضاء نهائية مؤكدة.

إن التطورات الحديثة في فهم ما قبل الإرجاج قد أوضحت الأدوار الحيوية للعوامل المولدة الوعائية المشتقة من المشيمة<sup>4</sup> وإن تطوير اختبار من أجل حالة ما قبل الإرجاج مع استخدام واسم مناسب من حيث الإمراضية كعامل النمو المشيمي PLGF

- منخفض جداً very low: عندما يكون >12 بيكوغرام/مل.

القيم المرجعية المصلية المرضية لعامل النمو المشيمي PLGF هي الواقعة تحت الخط المؤي الخامس الموافق لعمر الحمل وهي:

- 20-24 أسبوع حملي: 76.4 بيكوغرام/مل.
- 24-29 أسبوع حملي: 141.1 بيكوغرام/مل.
- 29-32 أسبوع حملي: 139.3 بيكوغرام/مل.
- 32-35 أسبوع حملي: 65.5 بيكوغرام/مل.
- 35-37 أسبوع حملي: 31.7 بيكوغرام/مل.
- 37-40 أسبوع حملي: 23.4 بيكوغرام/مل.

عمر الحمل Gestational age: بحسب بالأسابيع منذ اليوم الأول لآخر دورة طمثية موثوقة مسبقة بدورات منتظمة دون استخدام مانعات الحمل الفموية في آخر ثلاثة أشهر قبلها.

**جمع البيانات:** اعتمد في جمع البيانات المطلوبة لإنجاز هذه الدراسة على المصادر التالية:

- مراجعة أدبيات الدراسة: تم الاعتماد على المعلومات المتاحة والتي تتعلق بموضوع الدراسة من دراسات وأبحاث وتقارير ومراجعات منشورة في المجالات العلمية المتخصصة، بالإضافة للنصوص الطبية في الكتب المنشورة.

- بيانات استبيان الدراسة: كان الاستجواب الدقيق المفصل هو المفتاح الأساسي للحصول على البيانات الأولية المتعلقة بالمرضى وفق نموذج الاستبيان المخصص لهذه الدراسة، بالإضافة لتدوين البيانات التي تم الحصول عليها من طريقة العمل، ومتابعة المريضات المشاركات.

#### طريقة العمل:

- I. أخذت الموافقات التسلسلية اللازمة للبدء بالدراسة من مجلس قسم التوليد وأمراض النساء، كلية الطب البشري جامعة دمشق.
- II. أخذ موافقة المريضات الطوعية للدخول في الدراسة بعد ضبط تحقيقهن لمعايير الدراسة.
- III. تم ملئ الاستبيان المخصص للدراسة لكل مريضة من قبل الطبيب الدارس، بالاعتماد على المقابلة الشفوية مع المريضة وعلى الموجودات السريرية والمخبرية المكتشفة.

#### طريقة العمل عند الإدخال في الدراسة:

- I. انتخاب السيدات المناسبات للدراسة يتم من خلال الاستجواب الدقيق وأخذ قصة مرضية وحملية دقيقة وبعد إجراء فحص سريري وصدوي روتيني.

- عدم وجود بيلة بروتينية (أي أن مستوى البروتين أقل من 300 ملغ في بول 24 ساعة، أو أن نسبة البروتين: الكرياتينين في عينة بول عشوائية نظامية أقل من 0.3، أو سلبية البروتين في شريط الكشف أو بإشراك عدة طرق مع بعضها للتأكد عند وجود قيم حدية).

#### معايير الاستبعاد:

- حمل متعدد.
- موت محصول الحمل.
- خرب جنيني "كبر حجم المشيمة".
- وجود ما قبل إرجاج مثبت.
- وجود ارتفاع ضغط مزمن.
- وجود مرض كيدي أو كلوي مزمن أو حاد، وجود مرض مراري.
- وجود فقر دم انحلاي أساسي.
- وجود متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.
- تناول أدوية معينة مثل الأسبرين، الهيبارين.

#### تعريف<sup>5</sup>:

- ارتفاع الضغط الحلي: هو ارتفاع ضغط دم حديث البدء بعد الأسبوع 20 من الحمل وغير مختلط خلال الحمل، بدون بيلة بروتينية وتكون القيم المعتمدة للتشخيص كالتالي: (الضغط الانقباضي  $\leq 140$  ملم.زئبق أو الانبساطي  $\leq 90$  ملم.زئبق).

ما قبل الإرجاج: وهو معرف بوجود معيارين أساسيين: وجود ارتفاع ضغط شرياني أعلى من 140/90 ملم.زئبق بعد الأسبوع 20 للحمل. مع بيلة بروتينية  $\leq 300$  ملغ/بول 24 ساعة أو نسبة البروتين: الكرياتينين  $\geq 0.3$  أو  $\geq 1+$  في أشرطة الكشف أو عبر إشراك طريقتين للتأكد عند وجود قيم حدية.

ما قبل الإرجاج الشديد: سوف نعتمد في دراستنا هذه على المعايير السريرية التالية:

- ضغط شرياني  $\leq 160/110$  ملم.زئبق.
- بيلة بروتينية  $\leq 2$  غ/بول 24 ساعة أو  $\geq 2+$  في شريط الكشف.
- أعراض مستمرة مثل الصداع، اضطرابات في الرؤية، ألم شرسوفي مستديم.

عامل النمو المشيمي PLGF: هو عامل مصنع من الأرومة الغازية المخلوية Syncytio-trophoblast وحسب قيمته يكون:

- طبيعي normal: عندما يكون  $\geq$  الخط المؤي الخامس الموافق لعمر الحمل.
- منخفض low: عندما يكون  $>$  الخط المؤي الخامس الموافق لعمر الحمل.



الجامعي بدمشق (جهاز ضغط، أنابيب لأخذ العينات الدموية، جهاز إيكو).  
 - المخبر لإجراء التحاليل الدموية المطلوبة.  
 - الكيت الخاص بمعيرة عامل النمو المشيمي PLGF:  
 (DRG PLGF ELISA EIA-4529) والذي يقوم بكشف العامل  
 بتقنية ELISA وذلك بكشف الأضداد التي تستهدف موقعاً فريداً على  
 سطح جزيء PLGF الموجود في مصل العينات المسحوبة.

**تحليل البيانات:** بعد جمع البيانات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب  
 باستخدام لوحة جدولية من البرنامج المكتبي مايكروسوفت إكسل  
 -إصدار 2010 (Microsoft Office Excel 2010). استعرضت  
 الإحصائيات الوصفية على شكل المتوسط الحسابي، الانحراف  
 المعياري، الحد الأدنى، الحد الأعلى والنسبة المئوية. أجري التحليل  
 الإحصائي وفق الاختبار المناسب (student t، أو Chi-square)،  
 وكانت الفروق هامة من أجل قيمة مستوى الدلالة p أصغر من 0.05.  
 من أجل الاختبارات التنبؤية تم حساب الحساسية، النوعية، القيم التنبؤية  
 الإيجابية والسلبية.

**القضايا الأخلاقية Ethical issues:** تم الحصول على موافقة  
 مطلعة من السيدات الداخلات في الدراسة بعد شرح الفوائد التي قد  
 نحصل عليها في تطوير الممارسة الطبية المقدمة لديهن مستقبلاً،  
 وأنه لا يوجد أية مخاطر أو أضرار من ذلك حيث أن هذا الإجراء يهتم  
 بالقياس والمعايرة الدموية والفحوص السريرية وليس له أي محاذير. تم  
 إطلاع كل مريضة على الفوائد والمخاطر المتوقعة، وتم أخذ توقيعها في  
 حال موافقتها على المشاركة على بيان بالموافقة المطلعة.

### النتائج

بلغ عدد المريضات في عينة الدراسة 70 سيدة، وبلغ عدد السيدات  
 اللاتي تطور لديهن حالة ما قبل إرجاج 34 سيدة بنسبة مئوية بلغت

II. نرسل السيدة إلى المنزل وتوصى بمراقبة الضغط كل 6 ساعات  
 في اليوم الأول وتسجيله من قبل ممرض بالعمل الصحي (لتأكيد  
 ارتفاعه)، بالإضافة إلى طلب جمع بول 24 ساعة وإحضاره لعيار كمية  
 البيلة البروتينية أو باستخدام الشريط Dipstick لتحديد كمية البروتين  
 في عينة عشوائية و/أو بعيار نسبة البروتين: كرياتينين البول في عينة  
 عشوائية نظامية.

III. عيار قيمة PLGF: يجري سحب عينة دم وريدية وإرسالها  
 إلى مخبر المشفى لإجراء التحليل المطلوب (PLGF) وفق طريقة  
 ELISA، وما يمكن إجراؤه من التحاليل الروتينية (تعداد دم كامل،  
 خماثر الكبد، بولة، كرياتينين، سكر الدم) وتسجل قيمتها.

### المتابعة:

I. تعامل المريضة كحالة خارج المشفى وتعطى خافضات الضغط  
 المناسبة (ألفا ميتيل دوبا-نيفيديين)، وتوصى بتسجيل قيم يومية للضغط  
 وتراجع بعد أسبوع للاطمئنان ويؤخذ الضغط الشرياني ويسجل ويجري  
 لها أيضاً عيار للبيلة البروتينية وتعاود بعد أسبوعين من الزيارة الأولى  
 للتقييم السريري ويتم التواصل معها للمتابعة والوقوف على أية مراجعة  
 اسعافية.

II. زيارة اليوم 14 من إجراء التحليل: يعاد تقييم الحالة كلياً  
 (الضغط الشرياني، عيار البروتين في بول 24 ساعة أو في الشريط  
 الكاشف، تحاليل روتينية، نمو الجنين وتطوره صدوياً)، وتسجل في  
 الاستمارة الخاصة بها.

III. إذا لم يحصل لدى المريضة حالة ما قبل إرجاج نستمر  
 بالمراقبة حتى نهاية الحمل وتقيم سريرياً ومخبرياً (بيلة بروتينية، تحاليل  
 روتينية دموية) كل أسبوعين.

IV. تحليل البيانات واستخلاص النتائج.

### الموارد المتاحة:

- عيادة الحوامل وشعبة الحوامل في مستشفى الولادة وأمراض النساء

المتغيرات	عينة الدراسة	الحوامل اللواتي طورن ما قبل إرجاج	الحوامل اللواتي لم يطورن ما قبل إرجاج	قيمة p
الفئة العمرية (سنة)	20-15	11 (15.71%)	8 (23.53%)	0.05<
	30-21	27 (38.57%)	11 (32.35%)	
	40-31	30 (42.86%)	14 (41.18%)	
	44-41	2 (2.86%)	1 (2.94%)	
عدد الولادات السابقة	0	23 (32.86%)	13 (38.24%)	0.4
	1	10 (14.29%)	6 (17.65%)	
	4-2	30 (42.86%)	12 (35.29%)	
	5≤	7 (10%)	3 (8.82%)	

الجدول 1. توزع المريضات في عينة الدراسة حسب الفئات العمرية وعدد الولادات السابقة.

يوضح الجدول 3 توزع مريضات ما قبل الإجراج في البحث وفقاً لبدء المرض في سياق الحمل، وكذلك وفقاً لشدة المرض.

يوضح الجدول 4 توزع المريضات في عينة الدراسة حسب قيمة عامل النمو المشيمي PLGF (مقدراً بالبليوغرام/مل).

يوضح الجدول 5 الخصائص الحسابية لقيمة عامل النمو المشيمي PLGF في عينة الدراسة. حيث يلاحظ أن مريضات ما قبل الإجراج تمتلكن متوسط أعلى لمستوى عامل النمو المشيمي PLGF بالمقارنة مع الحوامل اللواتي لم يطورن ما قبل إجراج مع فارق هام من الناحية الإحصائية ( $p > 0.05$ ).

يوضح الجدول 6 علاقة مستوى عامل النمو المشيمي PLGF مع بدء حالة ما قبل الإجراج وشدةها. يظهر من الجدول أن القيم كانت منخفضة في القسم الأكبر من السيدات مع بدء باكر (قبل الأسبوع 34 من الحمل) مقارنة مع البدء المتأخر. حيث كان للقيمة الحدية (100 بيكوغرام/مل) أهمية كبرى. كذلك يظهر من الجدول أن كل المريضات مع حالة شديدة كانت القيمة أقل من 100 بيكوغرام/مل.

48.57%. تراوحت أعمار مريضات الدراسة بين 15 و 44 عاماً، وكان متوسط العمر لجميع السيدات في البحث  $29.11 \pm 6.84$  سنة. يوضح الجدول 1 توزع المريضات في عينة الدراسة وفقاً للفئات العمرية وعدد الولادات السابقة.

نلاحظ من الجدول السابق أن المجموعتين مضبوطتين من حيث تكرار المريضات في الفئات العمرية، وأن عدد الخروسات كان أكبر في مجموعة مريضات ما قبل الإجراج، ولكن مع قيمة  $p = 0.4$ ، ولا توجد أهمية لهذه الفروق.

يظهر الجدول 2 مقارنة بين الحوامل اللواتي طورن ما قبل إجراج واللواتي لم يطورن ما قبل إجراج من ناحية متوسط كل من العمر الوالدي، العمر الحمل، العمر الحملي عند الولادة ووزن الوليد عند الولادة.

يظهر من الجدول أنه لا يوجد فارق هام في متوسط العمر الوالدي، العمر الحملي والعمر الحمل عند الولادة بين مجموعتي البحث، وأن وزن الولادة في مجموعة ما قبل الإجراج كان أقل من الملاحظ في مجموعة عدم حدوث ما قبل إجراج بشكل هام مع قيمة مستوى دلالة  $p > 0.01$  وفق التحليل الإحصائي المجري.

المتغير	العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة p
العمر الوالدي (سنة)	70	15	44	29.11	6.84	0.1
	34	15	43	28.5	7.4	
	36	17	44	29.7	6.21	
العمر الحمل (أسبوع)	70	23	35	32.4	2.7	<0.05
	34	27	35	32.3	2.4	
	36	23	35	32.5	2.9	
العمر الحمل عند الولادة (أسبوع)	70	29	40	37.7	2.67	<0.05
	34	29	40	36.2	2.91	
	36	36	40	39.2	1.26	
وزن الوليد عند الولادة (غ)	70	800	3600	2743.6	612.7	<0.01
	34	800	3500	2395.6	673	
	36	2200	3600	3072.2	282.5	

الجدول 2. مقارنة متوسط بعض المتغيرات السريرية والحملية بين الحوامل اللواتي طورن ما قبل إجراج واللواتي لم يطورن ما قبل إجراج.

**دور قيمة PLGF في التنبؤ بشدة ما قبل الإرجاج:** يوضح الجدول 9 القيمة التنبؤية لقيمة PLGF لتطور ما قبل الإرجاج الشديد. يظهر من الجدول أن القيم أقل من 100 بيكوغرام/مل تملك حساسية وقيمة تنبؤية سلبية تبلغ 100%.

**دور قيمة PLGF في التنبؤ بضرورة إنهاء الحمل خلال أسبوعين:** تم حساب القيمة التنبؤية لقيمة PLGF المنخفضة (أقل أو تساوي 100) لضرورة إنهاء الحمل خلال أسبوعين من عيار القيمة وكانت النتائج التالية: الحساسية 100%، النوعية 54.55%، القيمة التنبؤية الإيجابية 37.5% والقيمة التنبؤية السلبية 100%.

### المناقشة

إنّ ما قبل الإرجاج حدثية توليدية خاصة، هامة وخطيرة، وما تزال من الأسباب الهامة للوفيات والمرضات الولدية بالإضافة لتأثيرها السلبي على نتائج الحمل، وما تزال آليتها غير مفهومة بشكل دقيق وتام حتى الآن، ولا يوجد تحليل معتمد لتحديد السيدات عاليات الخطورة لهذا الداء. إن العلاج الوحيد لهذه الحدثية هو إنهاء الحمل، وسجلت عدة معالجات وقائية فائدة محدودة لدى المجموعات عاليات الخطورة، ولكنها فشلت في تحقيق وقاية لدى الخروسات السليمات،<sup>5</sup> تم اقتراح عدة مشعرات حيوية للتنبؤ بالتشخيص الباكر بالمراحل قبل السريرية ومن هذه المشعرات العوامل المرتبطة بالنمو الوعائي.<sup>6</sup>

أجريت هذه الدراسة في الهيئة العامة لمستشفى الولادة وأمراض النساء الجامعي بدمشق لعيار مستويات عامل النمو المشيمي PLGF في مصل الأم لدى 70 سيدة حامل مع ارتفاع ضغط حملي كأول دراسة من نوعها في سورية. تطوّر ما قبل إرجاج لدى 34 سيدة منهن، و36 سيدة لم يتطور

**علاقة قيمة PLGF مع توقيت بدء ما قبل الإرجاج:** لتحديد دور قيمة PLGF المنخفضة في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج في عينة دراستنا المنتقاة، تم حساب الحساسية والنوعية عندما تكون القيمة تحت الخط 5% وفق العمر الحملي. حيث لوحظت القيم التالية: الحساسية 58.8%، النوعية 97.2%، القيمة التنبؤية الإيجابية 95.24% والقيمة التنبؤية السلبية 71.43%. كما تم تحديد القيمة التنبؤية عند قيمة 60 وقيمة 100 وفق الجدول 7. حيث تظهر القيمة 60 بيكوغرام/مل نوعية، وقيمة تنبؤية إيجابية جيدة، ولكن حساسية متوسطة.

المتغير	العدد	النسبة المئوية
العمر الحملي عند بدء ما قبل الإرجاج	34 > أسبوع	61.76%
	34 ≤ أسبوع	38.24%
شدة ما قبل الإرجاج	ما قبل إرجاج خفيف	64.71%
	ما قبل إرجاج شديد	32.35%
	متلازمة HELLP	2.94%

الجدول 3. توزع مريضات ما قبل الإرجاج وفقاً لبدء المرض في سياق الحمل ولشدة المرض.

**دور قيمة PLGF في التنبؤ بالبدء الباكر لما قبل الإرجاج:** تم حساب القيمة التنبؤية لقيمة PLGF في حدوث بدء باكر لما قبل الإرجاج (قبل الأسبوع 34 من الحمل) وكانت النتائج التالية في الجدول 8. يظهر من الجدول أن القيمة أقل من 100 بيكوغرام/مل تملك حساسية مرتفعة، ولكن مع قيمة تنبؤية إيجابية وسلبية متوسطة، كما أن القيمة أقل من 60 بيكوغرام/مل تملك قيمة تنبؤية إيجابية جيدة.

المتغيرات	عينة الدراسة	الحوامل اللواتي طورن ما قبل إرجاج	الحوامل اللواتي لم يطورن ما قبل إرجاج
60 >	8 (11.43%)	8 (23.53%)	0 (-)
99-60	29 (41.43%)	18 (52.94%)	11 (30.56%)
149-100	12 (17.14%)	5 (14.71%)	7 (19.44%)
199-150	8 (11.43%)	2 (5.88%)	6 (16.67%)
200 ≤	13 (18.57%)	1 (2.94%)	12 (33.33%)
المجموع	70 (100%)	34 (100%)	36 (100%)

الجدول 4. توزع المريضات في عينة الدراسة حسب قيمة عامل النمو المشيمي PLGF.

العدد الكلي	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	قيمة مستوى الدلالة
عينة الدراسة	70	20	1000	140	140.96
الحوامل اللواتي طورن ما قبل إرجاج	34	20	390	83.4	64.38
الحوامل اللواتي لم يطورن ما قبل إرجاج	36	60	1000	193.5	92.97

الجدول 5. الخصائص الحسابية لمستوى عامل النمو المشيمي PLGF في عينة الدراسة.

14 يوماً من العيار وجدت حساسية وقيمة تنبؤية سلبية بلغت 100%.

أما دراسة Schmidt وزملائه<sup>12</sup> عام 2007، فقد سجلت أن كل السيدات مع علامات سريرية لما قبل الإرجاج كان لديهن تركيز PLGF أقل من 100 بيكوغرام/مل، ويعود ذلك للأعمار الحملية الباكرا المشمولة في دراستهم. كانت القيم أخفض في حالة ما قبل الإرجاج الشديد مع قيمة تنبؤية جيدة، وكانت القيم أقل من 100 بيكوغرام/مل تملك حساسية وقيمة تنبؤية سلبية تبلغ 100% لما قبل الإرجاج الشديد وهو ما يتوافق مع دراسة سابقة قام بها Chappell LC وزملائه<sup>10</sup> عام 2013.

كانت قيم PIGF منخفضة بشكل أكبر لدى السيدات اللواتي طوّرْنَ حالة ما قبل إرجاج باكرا البدء، وتظهر القيم أقل من 100 بيكوغرام/مل حساسية عالية تبلغ 90%، وقيم أقل من 60 بيكوغرام/مل قيمة تنبؤية إيجابية 83%، وهذا ما يتوافق مع دراسة Andersen LB وزملائه<sup>9</sup> عام 2016 التي وجد فيها أن عيار PLGF كان عاملاً تنبؤياً لتطور ما قبل الإرجاج بأعمار بين 20-34 أسبوعاً حملياً بحساسية عالية وقيمة تنبؤية سلبية جيدة، بالإضافة لعدد من الدراسات الأخرى بهذا الصدد.

### الاستنتاجات

إن عيار عامل النمو المشيمي PLGF في مصل الأم له أهمية جيدة في التنبؤ بحدوث ما قبل الإرجاج وخصوصاً باكرا البدء والشديد، وتوقع إنهاء الحمل لدى مريضات ارتفاع الضغط الحلمي.

لديهن ما قبل إرجاج. كانت المجموعتان مضبوطتين من حيث عمر السيدة، العمر الحلمي والخصائص التوليدية السابقة ( $p < 0.05$ ). أما وزن الوليد فقد كان أقل في مجموعة ما قبل الإرجاج.

كانت قيمة PLGF أخفض بشكل هام في مجموعة ما قبل الإرجاج، وهو ما يتوافق مع دراسات سابقة كدراسة Ghosh SK وزملائه<sup>7</sup> عام 2012، دراسة Ratko D وزملائه<sup>8</sup> عام 2013، دراسة Andersen LB وزملائه<sup>9</sup> عام 2016، ودراسة Chappell LC وزملائه<sup>10</sup> عام 2013.

أجري حساب القيم التنبؤية لعيار PLGF لحدوث ما قبل الإرجاج لدى مريضات ارتفاع الضغط الحلمي، ووجد أن النوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية كانت ممتازة بالنسبة لكل من القيم تحت الخط المنوي الخامس، وللقيم مع عيار أقل من 60 بيكوغرام/مل، وجدت دراسة Chappell LC وزملائه<sup>10</sup> عام 2013 أن القيم تحت الخط المنوي الخامس كانت ذات قيم تنبؤية عالية لحدوث ما قبل إرجاج خلال 14 يوم من التحليل، وأفضل من أي تحليل آخر حتى الآن.

أما دراسة Mathur وزملائه<sup>11</sup> في العام 2015 على 100 سيدة لديهن خطورة لما قبل الإرجاج وبأعمار حملية 20-35 أسبوعاً فقد وجدوا أن لعيار PLGF قيمة تنبؤية إيجابية تعادل 90% لتطور ما قبل الإرجاج. أما بالنسبة لقيمة PLGF دون 100 بيكوغرام/مل فقد كانت القيم التنبؤية متوسطة بالنسبة لحدوث ما قبل الإرجاج، وعند حساب هذه القيم بالنسبة لضرورة إنهاء الحمل بسبب ما قبل الإرجاج خلال

المتغيرات		قيمة PLGF (ml/pg)			
		خط 5% >	60 ≥	100 ≥	
بدء ما قبل الإرجاج	بدء قبل الأسبوع 34 (21 مريضة)	16 (76.19%)	15 (71.43%)	19 (90.48%)	
	بدء بعمر ≤ 34 أسبوع (13 مريضة)	4 (30.77%)	3 (23.08%)	8 (61.54%)	
شدة ما قبل الإرجاج	ما قبل إرجاج خفيف (22 مريضة)	12 (54.55%)	10 (45.45%)	16 (72.73%)	
	ما قبل إرجاج شديد (11 مريضة)	8 (72.73%)	8 (72.73%)	11 (100%)	
	متلازمة HELLP (1 مريضة)	0	1 (100%)	1 (100%)	

الجدول 6. علاقة قيمة PLGF مع بدء ما قبل الإرجاج وشدة.

القيمة	الحساسية	النوعية	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
60 ≥	52.94%	94.44%	90%	68%
100 ≥	79.41%	63.89%	67.5%	76.67%

الجدول 7. القيمة التنبؤية لبعض قيم PLGF لتطور ما قبل الإرجاج.

القيمة	الحساسية	النوعية	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
دون خط 5%	76.19%	69.23%	80%	64.3%
60≥	71.43%	76.92%	83.33%	62.5%
100≥	90.48%	38.46%	70.37%	71.43%

الجدول 8. القيمة التنبؤية لبعض قيم PLGF لتطور ما قبل الإرجاج الباكر.

القيمة	الحساسية	النوعية	قيمة تنبؤية إيجابية	قيمة تنبؤية سلبية
دون خط 5%	66.67%	45.45%	40%	71.43%
60≥	75%	54.55%	47.37%	80%
100≥	100%	27.27%	42.86%	100%

الجدول 9. القيمة التنبؤية لبعض قيم PLGF لتطور ما قبل الإرجاج الشديد.

أهمية مستوى PLGF في التنبؤ بضرورة إنهاء الحمل خلال أسبوعين: بالنسبة للقيمة تحت مستوى 100 بيكوغرام/مل بلغت الحساسية 100%، النوعية 54.54%، القيمة التنبؤية الإيجابية 37.5% والقيمة التنبؤية السلبية 100%.

### التوصيات

توصي الدراسة بأن معيار PLGF لدى الحوامل مع ارتفاع ضغط حملي تصلح كاختبار تنبؤي من أجل إخضاعهن لمراقبة مشددة في حال كانت القيمة منخفضة، وعزلهن عن الحوامل بقيم طبيعية، مع توجيه الاهتمام لتحديد درجة نمو الجنين وتوقع إنهاء الحمل باكراً وما له من آثار موجهة أثناء مراقبة الحمل نحو المجموعات الأكثر تهديداً بحدوث ما قبل الإرجاج وبالتالي كشفه باكراً وتلافي اختلاطاته الولادية والجنينية المتأخرة.

كما توصي الدراسة بتوسيع نطاق البحث العلمي المتعلق بالآلية المرضية لما قبل الإرجاج وخصوصاً فيما يتعلق بالعوامل المولدة للأوعية وأضدادها، والقيام بدراسات أوسع مما يحسن أكثر القيم التنبؤية بشأن ما قبل الإرجاج واختلاطاته.

أهمية PLGF في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج: بالنسبة للقيمة تحت الخط المئوي الخامس بلغت الحساسية 58.5%، النوعية 97.2%، القيمة التنبؤية الإيجابية 95.24% والقيمة التنبؤية السلبية 71.43%. أما بالنسبة للقيمة تحت مستوى 60 بيكوغرام/مل فقد بلغت الحساسية 52.94%، النوعية 94.44%، القيمة التنبؤية الإيجابية 90% والقيمة التنبؤية السلبية 68%.

أهمية PLGF في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج باكراً البدء: بالنسبة للقيمة تحت مستوى 100 بيكوغرام/مل بلغت الحساسية 90.48%، النوعية 38.46%، القيمة التنبؤية الإيجابية 70.37% والقيمة التنبؤية السلبية 71.43%. وللقيمة تحت مستوى 60 بيكوغرام/مل بلغت الحساسية 71.43%، النوعية 76.92%، القيمة التنبؤية الإيجابية 83.33% والقيمة التنبؤية السلبية 62.5%.

أهمية مستوى PLGF في التنبؤ بتطور ما قبل الإرجاج الشديد: بالنسبة للقيمة تحت مستوى 100 بيكوغرام/مل بلغت الحساسية 100%، النوعية 27.27%، القيمة التنبؤية الإيجابية 42.86% والقيمة التنبؤية السلبية 100%.

### REFERENCES

1. Myatt L, Clifton RG, Roberts JM, et al. First trimester prediction of preeclampsia in nulliparous women at low risk. *Obstet Gynecol* 2012;119(6).
2. Mc Donald SD, Best C, Lam K. The recurrence risk of severe de novo preeclampsia in singleton pregnancies: a population-based cohort. *BJOG* 2009;116(12):1578.
3. Andersgaard AB, Herbst A, Johansen M, et al. Eclampsia in Scandinavia: incidence, substandard care, and potentially preventable cases. *Acta Obstet Gynecol* 2006;85:929.
4. Buhimschi CS, Magloire L, Funai E, et al. Fractional excretion of angiogenic factors in women with severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2006;107:1103.
5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams obstetrics*. 24th edition. New York: McGraw-Hill Education/Medical; 2014. p. 728-79.
6. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. *Semin Nephrol* 2011;31:33-46.



7. Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, et al. Serum PLGF as a potential biomarker for predicting the onset of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(2):417-22.
8. Ratko D, Štefanović M, ŠtefkaKrivec W, et al. Statistical regression model of standard and new laboratory markers and its usefulness in prediction of preeclampsia. *J Matern Fet Neonat Med* 2014;27(4):388-92.
9. Andersen LB, Dechend R, Nielsen J, et al. Prediction of preeclampsia with angiogenic biomarkers. Results from the prospective Odense child cohort. *Hyperten Preg* 2016;35(3):405-19.
10. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation* 2013;128(19):2121-31.
11. Mathur P, Poonam M, Laxmi D, et al. A prospective study of placental growth factor assay as a novel biomarker in predicting early-onset preeclampsia in high-risk patients. *J Obstet Gynecol India* 2015;66(10):1007.
12. Schmidt M, Dogan C, Birdir C, et al. Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring placental growth factor. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1504-10.

## CORRELATION BETWEEN TOTAL CARDIOVASCULAR RISK AND BONE DENSITY IN POST-MENOPAUSAL WOMEN

العلاقة بين الخطورة القلبية الوعائية وكثافة العظام لدى النساء بعد سن الإياس

Manhal AL Shaher, MD; Mayssoun Kudsi, MD

د. منهل الشاهر، أ. د. ميسون قدسي

### ABSTRACT

**Objective:** Several evidence has shown a link between osteoporosis and cardiovascular disease, where patients with bone fragility were found to have a greater risk of cardiovascular disease than patients with normal bone mass. However, various studies conducted on this subject showed limited results, and animal studies have found a similarity in the mechanism between vascular calcification and the methods described for natural bone calcification, where a common expression of some proteins was discovered along with oxidative stress within both calcified vascular cells and bone cells. Based on limited data, further studies were needed to confirm the presumed relationship between cardiovascular disease and bone density, as well as prospective studies on the potential role of osteoporosis in cardiovascular disease prevention.

**Methods:** We conducted a study at Damascus University, Al-Moawasat University Hospital in Damascus, Syria on women after the age of menopause in 2018-2019 to find out the extent of the correlation between these two factors. The current study was based on a statistical analysis of 360 postmenopausal women with an average age of 61 years, who were screened for osteopenia or osteoporosis by a bone-density device. Women with severe cardiovascular risk (138 women, 38.3%) and moderate cardiovascular risk (64 women, 17.8%) were compared with those who did not have cardiovascular risk (158 women, 43.9%). The results of bone mineral density of the femoral neck and spine were classified into 3 groups according to WHO criteria: normal (-1.0 standard deviation), osteoporosis (between -1.0 and -2.5 standard deviations) and osteoporosis (more than -2.5 standard deviations). Women with osteopenia or osteoporosis were grouped as low bone mass (LBM).

**Results:** The proportion of women with normal bone density was 39.5% (142 women) in the femoral neck, 21.1% (76 women) in the lumbar vertebrae, whereas we found lack of bone density (osteopenia) in 38.3% (138 women) in the femoral neck, 43.9% (158 women) in the lumbar spine, and osteoporosis was found in 22.2% (80 women) in the femoral neck, 35% (126 women) in lumbar vertebrae. There were no statistically significant differences in the relationship between cardiovascular risk and bone density measurements of femoral neck ( $p$ -value=0.088), and the lumbar vertebrae ( $p$ -value=0.758), because both of them are greater than the significance level of 0.05.

**Conclusions:** Statistical analysis revealed that cardiovascular risk was an independent indicator of LBM in the femoral neck and lumbar spine.

\*Manhal AL Shaher, MD, Rheumatologist-PhD, Resident of Rheumatology, Damascus University, Damascus, Syria. E-mail: alshahermanhal@gmail.com.

\*Mayssoun Kudsi, MD, Professor of Rheumatology, Damascus University, Damascus, Syria.

## ملخص البحث

## مقدمة

تعتبر هشاشة العظام مرضاً عظماً استقلابياً يتصف بنقص كتلة العظم وتنكس بنيوي فيه، الأمر الذي يقود لحدوث الكسور بسبب زيادة الوهن العظمي.<sup>1,2</sup> يتم تحديد قوة العظم بسمتين أساسيتين هما: كثافة العظم المعدنية Bone mineral density وجودة العظم Bone quality.<sup>3</sup> تتأثر كتلة العظم بعدة عوامل منها: الوراثة، الفعالية الفيزيائية، التغذية، الكتلة العضلية، التدخين والهرمونات.<sup>4</sup>

تعتبر أمراض القلب والأوعية أهم أسباب المراضة والوفيات لدى معظم السكان حول العالم،<sup>5</sup> وتتأثر هذه الأمراض كثيراً بنمط الحياة ولها عوامل خطيرة عديدة، وقد أظهرت العديد من التجارب السريرية أن تعديل عوامل الخطورة والذي يشمل (تنظيم التوتر الشرياني، إيقاف التدخين، زيادة الفعالية الفيزيائية إضافة للعلاج الوقائي) يقلل من المراضة والوفيات خاصة لدى المرضى ذوي الخطورة المرتفعة.<sup>6,7</sup>

ظهرت عدة توصيات في أوروبا بهدف الوقاية من أمراض القلب والأوعية حيث اقترح منذ عام 2003 نظام لحساب الخطورة القلبية الوعائية Systemic Coronary Risk Evaluation system (SCORE) خلال العشر سنوات التالية للحساب، والذي يأخذ بالحسبان عوامل الخطر التالية: (الجنس، العمر، التدخين، التوتر الشرياني الانقباضي ومستوى الكوليسترول الكلي أو نسبة الكوليسترول إلى HDL).<sup>8,9</sup> بقي هذا التصنيف معتمداً وصولاً لعام 2013 حيث أقرت جمعية أمراض القلب الأميركية توصياتها للوقاية من الأمراض القلبية الوعائية اعتماداً على الطب المسند بالدليل، حيث أقر دور محتمل للعرق في تطور هذه الأمراض إلا أنه لسوء الحظ لا توجد معلومات كافية وفقاً لهذه التوصيات لتوقع الإمبراضية بين سن 40-79 سنة.<sup>10</sup>

يزداد انتشار كل من هشاشة العظام والأمراض القلبية الوعائية مع التقدم بالعمر، وتحرضهما بعض الأمراض المشتركة بالآلية الفيزيولوجية كالشدة التأكسدية والالتهاب وارتفاع التوتر الشرياني وزيادة مستوى الهوموسيستئين.<sup>11</sup>

وكنتيجة لما سبق، فقد تم ربط هشاشة العظام والخطورة القلبية الوعائية بعوامل شائعة تؤثر على كل من الخلايا العظمية والوعائية، حيث وجد أنه يشيع تكلس الشرايين في التصلب العصيدي ويزداد مع خطورة أعلى للحوادث القلبية الوعائية، وهو ما يشابه تشكل العظم وكلاهما ينظمان بواسطة الأستروجين.<sup>12</sup>

تمتلك شحوم المصل المؤكسدة إضافة لدورها في تشكل العصائد

**هدف البحث:** أظهرت العديد من الأدلة وجود علاقة بين نقص الكثافة العظمية والأمراض القلبية الوعائية، حيث وجد لدى مرضى الهشاشة العظمية خطر أكبر للأمراض القلبية الوعائية بالمقارنة مع المرضى ذوي الكتلة العظمية الطبيعية، رغم ذلك فقد أظهرت الدراسات المختلفة المجراة حول هذا الموضوع محدودية في قوة النتائج، كما وجدت الدراسات المجراة على الحيوانات تشابهاً في الآلية بين التكلس الوعائي والطرق الموصوفة لتكلس العظم الطبيعي حيث اكتشف تعبير مشترك عن بعض البروتينات إضافة للشدة التأكسدية ضمن كل من الخلايا الوعائية المتكلسة والخلايا العظمية. وبناءً على محدودية المعطيات فقد توجب إجراء مزيد من الدراسات لتأكيد العلاقة المفترضة بين الأمراض القلبية الوعائية ودرجة الكثافة العظمية، إضافة لدراسات مستقبلية حول الدور المحتمل لعلاج هشاشة العظام في الوقاية من الأمراض القلبية الوعائية.

**طرق البحث:** أجريت هذه الدراسة في جامعة دمشق -مستشفى المواساة الجامعي- سوريا على النساء بعد سن الإياس خلال عامي 2018-2019 لمعرفة مدى الترابط بين هذين المعطيين كون هذا الموضوع مطروق عالمياً كما ذكرنا. اعتمدت الدراسة الحالية على إجراء تحليل إحصائي شمل 360 امرأة بعد انقطاع الطمث بمتوسط أعمار 61 سنة، واللواتي تم استقصاؤهن بحثاً عن وجود هشاشة العظام أو ترقق العظام بواسطة جهاز قياس الكثافة العظمية. تمت مقارنة النساء اللواتي يعانين من خطورة قلبية شديدة (138 امرأة بنسبة 38.3%) وخطورة قلبية متوسطة (64 امرأة بنسبة 17.8%) مع اللواتي لم نجد لديهن خطورة قلبية وعائية (158 امرأة بنسبة 43.9%). تم تصنيف نتائج كثافة العظام المعدنية لعنق الفخذ والعمود الفقري إلى ثلاث مجموعات وفقاً لمعايير منظمة الصحة العالمية WHO: طبيعي (< 1- انحراف معياري)، قلة العظم (بين 1- و 2.5- انحراف معياري)، وهشاشة العظام (أكثر من 2.5- انحراف معياري). تم تصنيف جميع النساء اللواتي يعانين من قلة العظام أو هشاشة العظام بمجموعة مرضى الكتلة العظمية المنخفضة (LBM).

**النتائج:** بلغت نسبة النساء اللواتي لديهن كثافة عظمية طبيعية 39.5% (142 امرأة) في عنق الفخذ و21.1% (76 امرأة) في الفقرات القطنية، في حين لوحظ نقص الكثافة العظمية (قلة العظم) بنسبة 38.3% (138 امرأة) في عنق الفخذ و43.9% (158 امرأة) في الفقرات القطنية، ووجدت هشاشة العظام بنسبة 22.2% (80 امرأة) في عنق الفخذ و35% (126 امرأة) في الفقرات القطنية، لم تكن هناك فروق ذات دلالة إحصائية في العلاقة بين الخطورة القلبية الوعائية وقياسات الكثافة العظمية لكل من عنق الفخذ (حيث كانت قيمة  $p=0.088$ ) والفقرات القطنية (حيث بلغت قيمة  $p=0.758$ ) كون كلاهما أكبر من مستوى الدلالة 0.05.

**الاستنتاجات:** تعتبر الخطورة القلبية الوعائية مؤشراً مستقلاً عن نقص الكثافة العظمية في عنق الفخذ والفقرات القطنية.

الدراسة: حالات اضطرابات الغدد الصم (درق، كظر، أقناد، والداء السكري)، أمراض الكبد والكلى، الأورام والأمراض المزمنة للسبيل الهضمي والتنفسي، قصة كسر خلال الأشهر الستة السابقة للدخول في الدراسة، أمراض النسيج الضامة المختلطة، قصة تناول الأدوية التي تسبب هشاشة عظام خاصة الستيروئيدات.

شملت العينة المدروسة 360 أنثى من المراجعات أو المقبولات في مستشفى المواساة الجامعي، بفاصلة ثقة 95% ونسبة الخطأ 5 والتي تم حسابها بناءً على قانون حجم العينة عبر موقع [www.raosoft.com/samplesize](http://www.raosoft.com/samplesize).

$$ss = Z^2 * (p) * (1-p) / c^2$$

SS حجم العينة، Z قيمة عددية تبلغ 1.96 من أجل فاصلة ثقة 95%، C فاصلة الثقة.

تعتمد الدراسة على ملء استبيان خاص بعد أخذ الموافقة المستنيرة، حيث تم أخذ المعلومات التالية والتي شملت العمر، العادات الشخصية (التدخين)، تناول الكحول وسوابق علاج ارتفاع التوتر الشرياني. كما تم قياس التوتر الشرياني الإنقباضي والانقباضي بالمليمتر زئبقي بالساعة الأيسر في العيادة المفصلية بمستشفى المواساة الجامعي.

تم في المخبر المركزي إجراء التحاليل المخبرية المصلية لجميع المشاركات في الدراسة والتي شملت ما يلي:

- الكوليسترول الكلي (ملغ/دل) بطريقة المعايرة الإنزيمية (CHOD-PAP) والكاشف المستخدم هو نوع Human.
- مستوى كوليسترول البروتين الشحمي عالي الكثافة HDL (ملغ/دل) بطريقة المعايرة الإنزيمية (CHOD-PAP) والكاشف المستخدم من نوع Medichem.

كما تم حساب الخطورة القلبية الوعائية خلال السنوات العشر التالية عند كل مريضة بواسطة حاسبة خاصة اعتماداً على توصيات الجمعية الأمريكية لأمراض القلب والأوعية المنشورة سنة 2013، والتي تدرج الموجودات التي تم السؤال عنها في الاستبيان وهي (العمر، التدخين، سوابق علاج ارتفاع التوتر الشرياني)، إضافة لقياس الضغط الإنقباضي والانقباضي بالمليمتر الزئبقي، حيث تظهر النتيجة كنسبة مئوية تمثل الخطر المحتمل للخطورة القلبية الوعائية، ووفقاً لهذه التوصيات تعتبر نسبة الخطورة القلبية أقل من 5% منخفضة، من 5-7.5% متوسطة، وأكثر من 7.5% مرتفعة.<sup>10</sup>

تم في وحدة قياس الكثافة العظمية بمستشفى المواساة الجامعي قياس

الشريانية تأثيراً على الخلايا البانية والكاسرة للعظم، حيث أن عوامل خلوية وجزيئية عديدة مثل الكولاجين I، Osteonectin، Osteopontin، Osteoprotegrin والشحوم المؤكسدة جميعها تقوم بتنظيم تمعدن العظام كما هو الحال في الأوعية، مما يفترض تواجد مشترك لكل من هشاشة العظام وتكلس العصابات الشريانية باعتبار أن تكلس الخلايا الوعائية يترافق بتمايز الخلايا البانية للعظم.<sup>15-13</sup>

وعلى مدى أكثر من 30 عاماً، تم لفت الانتباه إلى احتمال أن يكون لدى ذوي الكثافة العظمية المنخفضة خطر متزايد للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (CVD)، وهو سبب رئيسي للوفاة في العالم الغربي.<sup>16</sup>

هناك عدد من الأسباب المحتملة التي قد تفسر إمكانية وجود علاقة بين وهن العظام والأمراض القلبية الوعائية، ويتضمن ذلك فكرة أن انخفاض كثافة المعادن بالعظام والأمراض القلبية الوعائية يشتركان في بعض المسارات،<sup>17</sup> وأن الأشخاص الذين يعانون من انخفاض الكثافة العظمية المعدنية لديهم معدل انتشار أعلى لتكلس الأوعية الدموية مقارنة بالأشخاص الذين لديهم كثافة عظمية طبيعية،<sup>18</sup> وأن بعض الحالات الشائعة موجودة في الأشخاص الذين يعانون من انخفاض كثافة المعادن بالعظام (مثل النشاط البدني المنخفض والتكلسات الوعائية) كمنبئين رئيسيين للخطورة القلبية الوعائية.<sup>19</sup>

وبالنظر إلى حقيقة أن الأمراض القلبية الوعائية هي السبب الرئيسي للوفيات المبكرة، فإن فهم دور انخفاض الكثافة العظمية المعدنية كعامل خطر محتمل لأمراض القلب القلبية هو أمر بالغ الأهمية، ومع ذلك فإن الدراسات الفردية المتوافرة حتى الآن تغتفر إلى الوضوح.

ولاحتمال وجود علاقة ما بين وهن العظم والحوادث القلبية الوعائية، كان الهدف من الدراسة الحالية هو مقارنة الخطورة القلبية الوعائية بين الأشخاص الذين يعانون من انخفاض الكثافة العظمية مع الأشخاص الذين لديهم قيم كثافة عظمية طبيعية، حيث افترضنا أن انخفاض كثافة المعادن بالعظام سوف يرتبط بزيادة كبيرة في خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والوفيات المرتبطة بها بشكل مستقل عن العوامل الثانوية ذات الصلة.

## طرق البحث

أجريت دراسة مقطعية مستعرضة cross-sectional في مستشفى المواساة الجامعي بجامعة دمشق في سوريا، حيث اشتملت على النساء بعد سن الإياس (العمر أكبر من 55 سنة) المراجعات لمستشفى المواساة الجامعي خلال عامي 2018-2019. تم استبعاد الفئات التالية من

النسبة المئوية	العدد	الكثافة العظمية للفقرات القطنية
21.1%	76	طبيعية
43.9%	158	قلة عظم
35%	126	هشاشة عظم
100%	360	المجموع

الجدول 2. توزيع مرضى الدراسة حسب الكثافة العظمية للفقرات القطنية.

وجود سوابق علاج ارتفاع بالضغط الشرياني: بلغت نسبة النساء اللواتي يتلقين علاج لارتفاع الضغط الشرياني 55.6% (200 امرأة)، وغير المعالجات (غير المكتشف لديهن ارتفاع بالضغط الشرياني) 44.4% (160 امرأة).

قياس الضغط الشرياني لدى المشاركات في الدراسة: كان متوسط قيمة الضغط الانقباضي لدى المشاركات في الدراسة 138.8 ملم. زئبقي، ومتوسط قيمة الضغط الانبساطي 77.4 ملم. زئبقي، الجدول 3.

Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	
200	100	21.3	138.8	الضغط الانقباضي
120	60	11.4	77.4	الضغط الانبساطي

الجدول 3. متوسط الضغط الانقباضي والانبساطي لدى مرضى الدراسة.

نتائج التحاليل المخبرية لشحوم الدم: كان متوسط كل من الكوليسترول الكلي وكوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL وعالي الكثافة HDL ما يلي على الترتيب: 210.6 ملغ/دل، 129.8 ملغ/دل و 50.4 ملغ/دل، الجدول 4.

Max	Min	الانحراف المعياري	المتوسط	
454	109	50.1	210.6	Cholestrol
100	19	11.3	50.4	HDL
245	42	42.5	129.8	LDL

الجدول 4. متوسط تراكيز Cholestrol, HDL, LDL لدى مرضى الدراسة.

حساب الخطورة القلبية الوعائية: تم حساب النسبة المئوية للخطورة القلبية الوعائية وفقاً للمعطيات السابقة على أساس توصيات الجمعية الأمريكية لأمراض القلب والأوعية، ووجد أن 138 امرأة (بنسبة 38.3%) لديهن خطورة قلبية شديدة، 64 امرأة لديهن خطورة قلبية متوسطة، في حين لم تكن هناك خطورة قلبية وعائية لدى 158 امرأة (بنسبة 43.9%)، والجدول 5 يوضح التوزيع النسبي للخطورة القلبية الوعائية لدى المشاركات في الدراسة.

الكثافة العظمية للفقرات القطنية وعنق الفخذ بعد شرح البروتوكول الخاص به للمشاركات، وذلك بواسطة جهاز الكثافة العظمية في مستشفى المواساة الجامعي DR medix (Beam-fan 2D) وهو لشركة Medilink الفرنسية.

تم تقسيم مرضى الدراسة لثلاث مجموعات اعتماداً على نتائج قياس الكثافة الذي يعتمد على عدد الانحرافات المعيارية في T-score (وهو مقارنة مع ذروة الكثافة العظمية بعمر 30 سنة) وفقاً لتوصيات منظمة الصحة العالمية<sup>20</sup> وهي المعيار الذهبي المعتمد لقياس الكثافة العظمية كما يلي: كثافة عظمية طبيعية في حالة T-score بالقيمة -1.0 أو أعلى من ذلك، قلة العظم Osteopenia في حال كان T-score بين -1 و-2.5 انحراف معياري، هشاشة العظام Osteoporosis في حال كان T-score يساوي أو أقل من -2.5 انحراف معياري.

## النتائج

كان متوسط عمر المشاركات في الدراسة 61 سنة، بانحراف معياري 6 سنوات و 8 أشهر. من جهة أخرى بلغت نسبة المدخنات 18.9% (68 مشتركة) من المشاركات في الدراسة، ونسبة غير المدخنات 81.1% (292 مشتركة)، أما بالنسبة لتناول الكحول فوفقاً للاستجواب لم يكن هنالك سوى امرأتين (بنسبة 0.6%) تتناولن الكحول في حين لم يكن هنالك تناول للكحول عند البقية (بنسبة 99.4%).

## نتائج قياس الكثافة العظمية

أولاً: عنق الفخذ: بلغت نسبة النساء اللواتي لديهن كثافة عنق فخذ طبيعية 39.5% (142 امرأة)، في حين وجد نقص الكثافة العظمية في عنق الفخذ (قلة العظم) لدى 38.3% (138 امرأة)، ووجدت هشاشة العظام لدى 22.2% (80 امرأة)، الجدول 1.

النسبة المئوية	العدد	الكثافة العظمية لعنق الفخذ
39.5%	142	طبيعية
38.3%	138	قلة عظم
22.2%	80	هشاشة عظم
100%	360	المجموع

الجدول 1. توزيع مرضى الدراسة حسب الكثافة العظمية لعنق الفخذ.

ثانياً: الفقرات القطنية: بلغت نسبة النساء اللواتي لديهن كثافة طبيعية في الفقرات القطنية 21.1% (76 امرأة)، في حين لوحظ نقص الكثافة العظمية في الفقرات (قلة العظم) لدى 43.9% (158 امرأة) ووجدت هشاشة العظام لدى 35% (126 امرأة)، الجدول 2.



الخطورة القلبية الوعائية						كثافة العظم
خطورة قلبية شديدة		خطورة قلبية متوسطة		لا يوجد خطورة		
28	7.8%	12	3.3%	36	10%	طبيعية
60	16.7%	24	6.7%	74	20.6%	قلة عظم
50	13.9%	28	7.8%	48	13.3%	هشاشة عظم

الجدول 7. العلاقة بين الكثافة العظمية للفقرات القطنية والخطورة القلبية الوعائية.

### المناقشة

لا تزال العلاقة بين التبدلات الواقعة على الكثافة العظمية بعد سن الإيلاس وعوامل الخطورة القلبية الوعائية المختلفة موضع جدل وخلاف بين العديد من الدراسات المجراة حول العالم. وقد تم تفصيل عوامل الخطورة في العديد من الدراسات العالمية كارتفاع التوتر الشرياني والمستوى المصلي للشحوم مع اختلافات في النتائج بين الدراسات المختلفة من ناحية وجود العلاقة أو عدمها.

شملت هذه الدراسة 360 امرأة من النساء السوريات بعد سن انقطاع الطمث المراجعات والمقبولات في مستشفى المواساة الجامعي بدمشق، وقد لوحظ لدى النساء المشاركات في دراستنا عدم وجود علاقة إحصائية بين الخطورة القلبية الوعائية ونقص الكثافة العظمية الحاصل بعد سن الإيلاس في كل من الفقرات القطنية وعنق الفخذ، وذلك بعد تحديد العوامل الثانوية المؤدية لذلك حيث كانت قيمة الفاصلة المعنوية  $p$  أكبر من 0.05.

بمقارنة دراستنا مع دراسات عالمية مماثلة أجريت حول هذا الموضوع: ففي دراسة نشرت في مجلة Central European journal of medicine سنة 2011 شملت 300 امرأة بعد سن الإيلاس وجدت هشاشة العظام لدى 84 امرأة وقلة العظم لدى 115 امرأة، في حين كانت الكثافة العظمية طبيعية لدى 101 امرأة، حيث أظهرت الدراسة أن النساء بعد سن الضهي اللواتي لديهن خطورة قلبية وعائية على مقياس SCORE يمتلكن كثافة عظمية أقل من النساء اللواتي لسن على خطر قلبي وعائي.<sup>21</sup>

كما لوحظت دراسة حشدية استرجاعية مجراة في تايوان ومنشورة في مجلة (Baltimore) Medicine سنة 2015 شاملة لعدد كبير من المرضى (19456 مريضة) وجود علاقة بين هشاشة العظام والداء القلبي الإكليلي من خلال متابعة المرضى لعدة سنوات.<sup>22</sup>

أكدت أحدث الدراسات المجراة في الصين ونشرتها مجلة European review for medical and pharmacological sciences سنة

الخطورة القلبية	العدد	النسبة المئوية
لا يوجد خطورة	158	%43.9
خطورة قلبية متوسطة	64	%17.8
خطورة قلبية شديدة	138	%38.3
المجموع	360	%100

الجدول 5. التوزيع النسبي للخطورة القلبية الوعائية لدى المشاركات في الدراسة.

العلاقات الإحصائية: أجريت دراسة إحصائية استدلالية تتمثل بالمقارنات وبالاختبارات والدلالات الإحصائية وذلك باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (SPSS v.25). كانت النتائج (القيم الاحتمالية) تقارن بمستوى الدلالة 0.05 حتى نستنتج وجود العلاقة أو عدم وجودها، أو وجود الفروقات أو عدم وجودها، فعندما تكون القيمة الاحتمالية أكبر من مستوى الدلالة 0.05 فلا يوجد علاقة هامة إحصائية (لا يوجد فروق إحصائية معنوية هامة)، وفي حال كانت أصغر عندها تكون العلاقة موجودة والفروق الإحصائية واضحة وذات دلالة معنوية.

تم تحليل بيانات الحالة باستخدام الاختبارات التالية: Normality Tests, Frequencies, Descriptive, Chi Square

أولاً: العلاقة بين الكثافة العظمية لعنق الفخذ والخطورة القلبية الوعائية: كانت العلاقة سلبية وغير موجودة بحسب اختبار إيجاد العلاقة بين الكثافة العظمية لعنق الفخذ والخطورة القلبية نتيجة قيمة احتمالية ( $p=0.088$ ) هي أكبر من مستوى الدلالة (0.05) وفقاً للجدول 6.

ثانياً: العلاقة بين الكثافة العظمية للفقرات القطنية والخطورة القلبية الوعائية: كما هو الحال بالنسبة لعنق الفخذ لم نجد أيضاً علاقة إحصائية بين الكثافة العظمية للفقرات والخطورة القلبية نتيجة قيمة احتمالية ( $p=0.758$ ) هي أكبر من مستوى الدلالة (0.05) أي العلاقة سلبية وغير موجودة وفقاً للجدول 7.

الخطورة القلبية الوعائية						كثافة العظم
خطورة قلبية شديدة		خطورة قلبية متوسطة		لا يوجد خطورة		
52	%14.4	26	%7.2	64	%17.8	طبيعية
68	%18.9	22	%6.1	48	%13.3	قلة عظم
18	%5	16	%4.4	46	%12.8	هشاشة عظم

الجدول 6. العلاقة بين الكثافة العظمية لعنق الفخذ والخطورة القلبية الوعائية.

الوعائية الأخرى خلصت في النهاية أن نقص الكثافة العظمية غير مرتبط بظهور التصلب العصيدي، وبالتالي هو غير مرتبط بزيادة الخطورة القلبية الوعائية.<sup>27</sup>

وقد بررنا هذه الاختلافات في النتائج التي توصلت إليها الدراسات بالاختلاف بالنسبة لنوعية الغذاء والقوت اليومي لدى الأعراق التي استشهدنا بالدراسات المجرة عليها، وهو ما يؤثر على كل من فرط شحوم الدم وكثافة العظم والتوزع الجغرافي حيث يلعب المناخ والتعرض للشمس دوراً هاماً بالنسبة لتمدن العظم واستقلاب الكلس المؤثر على الكثافة العظمية.

### الاستنتاجات

تعتبر الخطورة القلبية الوعائية مؤشراً مستقلاً عن نقص الكثافة العظمية في عنق الفخذ والفقرات القطنية.

### التوصيات

متابعة النساء المشاركات في الدراسة سنوياً خاصة اللواتي وجد لديهن نقص بالكثافة العظمية لمعرفة فيما إذا كان هناك تأثير مستقبلي على الخطورة القلبية الوعائية بمعزل عن عوامل الخطورة الأخرى.

إجراء دراساتٍ أوسع (دراسات راجعة) ودراسات مماثلة تشمل أعداداً أكبر من النساء.

إجراء دراسات تربط عوامل أخرى بالكثافة العظمية مثل (سن انقطاع الدورة الشهرية، القصة العائلية، عوامل الخطورة الوعائية الأخرى). إجراء دراسات تربط مدة ونوع علاج ارتفاع التوتر الشرياني وفرط شحوم المصل بنقص الكثافة المعدنية العظمية ويفضل أن تكون دراسات ضخمة ومتعددة المراكز.

### REFERENCES

1. Center JR. Fracture burden: what two and a half decades of dubbo osteoporosis epidemiology study data reveal about clinical outcomes of osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep* 2017;88-95.
2. Popp AW, Meer S, Krieg MA, et al. Bone mineral density (BMD) and vertebral trabecular bone score (TBS) for the identification of elderly women at high risk for fracture: the SMOF cohort study. *Eur Spine J* 2016;3432-8.
3. Lewiecki EM, Baim S, Bilezikian PJ, et al. 2008 Santa Fe bone symposium: Update on osteoporosis. *J Clin*

2017 -والتي درست 1240 امرأة خلال خمس سنوات- على العلاقة بين الداء القلبي الوعائي وعوامل خطورته متضمنة التدخين، ارتفاع شحوم المصل، ارتفاع التوتر الشرياني من جهة مع هشاشة العظام من جهة أخرى مما يستوجب معالجتها باكراً والوقاية منها.<sup>23</sup>

وجدت دراسة نشرت سنة 2015 في Bonekey Reports وأجريت في المملكة العربية السعودية على 180 امرأة بعد سن الإياس بين 48 و88 سنة ارتباطاً بين نقص الكثافة العظمية وعوامل الخطورة القلبية الوعائية كارتفاع شحوم المصل والبدانة والتدخين والنشاط الفيزيائي، ولكنها أدخلت الداء السكري بعين الاعتبار ووجدت فروق إحصائية واضحة بالنسبة للعلاقة بين كثافة عنق الفخذ وهذه العوامل (p أقل من 0.05).<sup>24</sup> وهذا ما وصلت إليه مراجعة بحثية نشرت سنة 2017 في مجلة Journal of bone mineral research وشملت 82 دراسة إحصائية، حيث وجدت زيادة في حدوث الداء القلبي الإكليلي لدى ذوي الكثافة العظمية المنخفضة إثر متابعتهم، وأكدت بالنتيجة على الارتباط بين انخفاض الكثافة العظمية وزيادة الخطورة القلبية الوعائية وحتى خطر الوفاة.<sup>25</sup>

وبشكلٍ مشابه أجريت دراسة منشورة في مجلة Cerebrovascular diseases سنة 2009 لدراسة العلاقة بين النشبات ونقص الكثافة العظمية لدى كل من الرجال والنساء بأعمار متقدمة، حيث شملت 4302 شخصاً بمتوسط أعمار 59 سنة تمت متابعتهم لمدة 5 سنوات حيث وجدت أن انخفاض كثافة المعادن بالعظام وكذلك هشاشة العظام في عنق الفخذ ترتبط بشكلٍ مستقل مع السكتة الدماغية والموت.<sup>26</sup>

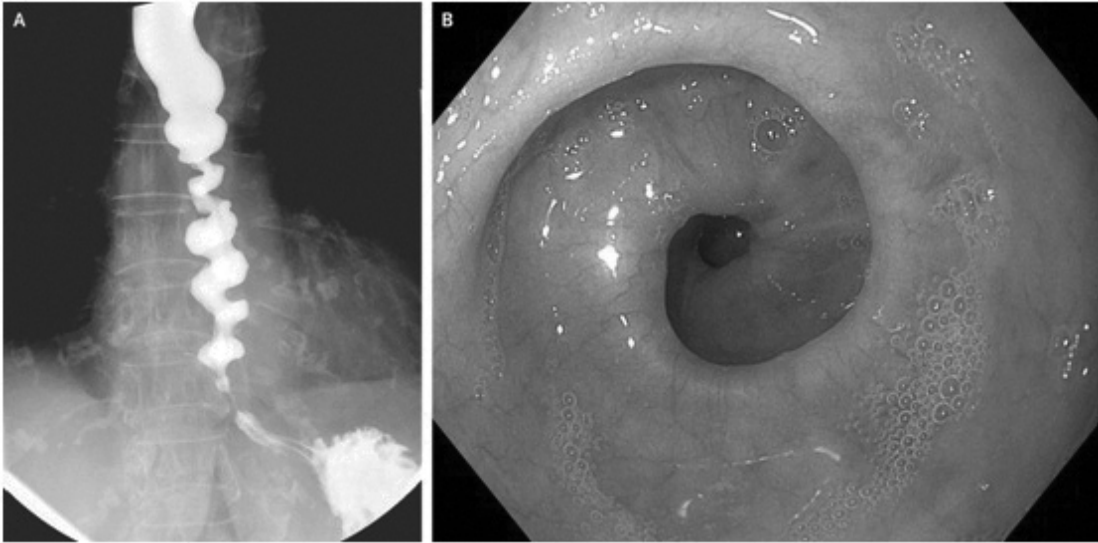
وفي مقالة منشورة سنة 2016 بمجلة PLOS شملت مراجعة 25 دراسة سابقة لـ 10299 شخصاً، كشفت تحليلات المجموعات الفرعية من كثافة العظام الطبيعية وقلة العظام وهشاشة العظام أن نسب الأرجحية مجتمعة لحدوث التصلب العصيدي زادت كما انخفضت كثافة العظام، وبعد التعديل حسب العمر والجنس ومؤشر كتلة الجسم وعوامل الخطر

*Densitom* 2009;135-57.

4. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2014;2359-81.
5. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics 2015 update: a report from the American heart association. *Circulation* 2015;311-22.
6. Grundy SM, Arai H, Barter P, et al. An international atherosclerosis society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2014;232:410-3.
7. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, et al. ESC/EAS

- guidelines for the management of dyslipidaemias. The task force for the management of dyslipidaemias of the European society of cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-18.
8. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;987-1003.
9. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;1601-10.
10. David CG, Donald ML. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk. *Circulation* 2013;1-45.
11. McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, et al. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? *Endocrine* 2004;1-10.
12. Millar SA, Patel H, Anderson SI, et al. Osteocalcin, vascular calcification, and atherosclerosis: A systematic review and metaanalysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017;183-93.
13. Xiao L, Ling-Qing Y, Shan-Shan WU. The role of epigenetics in arterial calcification. *Biomed Res Int* 2015;1-8.
14. Maruland J, Alqarni S, Murshed M. Mechanisms of vascular calcification and associated diseases. *Curr Pharm* 2014;5801-10.
15. Cannata-Andia JB, Roman-Garcia P, Hruska K. The connections between vascular calcification and bone health. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Nov;3429-36.
16. Correction Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet* 9963. Vol. 385. Elsevier Ltd; 2015. p. 117-71.
17. Lello S, Capozzi A, Scambia G. Osteoporosis and cardiovascular disease: an update. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(8):590-4.
18. Fusaro M, Crepaldi G, Maggi S, et al. Vitamin K, bone fractures, and vascular calcifications in chronic kidney disease: an important but poorly studied relationship. *J Endocrinol Invest* 2011;34:317-23.
19. Fisher A, Srikusalanukul W, Davis M, et al. Cardiovascular diseases in older patients with osteoporotic hip fracture: Prevalence, disturbances in mineral and bone metabolism, and bidirectional links. *Clin Interv Aging* 2013;8:239-56.
20. Compston J, Bowring C, Cooper A, et al. National osteoporosis guideline group. Diagnosis and management of osteoporosis in post-menopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas* 2013;75:392-6.
21. Popovic MR, Tasić I, Dimić A, et al. Correlation between total cardiovascular risk and bone density in postmenopausal women. *Cent Eur J Med* 2011;795-803.
22. Sy-Jou CH, Chin-Sheng L, Chia-Hung K, et al. Osteoporosis is associated with high risk for coronary heart disease: a population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015;1146-52.
23. Lian XL, Zhang YP, Jing LD, et al. Exploration on the relationship between the elderly osteoporosis and cardiovascular disease risk factors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017;4386-90.
24. Alissa E, Alnahdi W, Alama N, et al. Bone mineral density and cardiovascular risk factors in postmenopausal women with coronary artery disease. *Bonekey Rep* 2015;4:758.
25. Veronese N, Stubbs B, Crepaldi G, et al. Relationship between low bone mineral density and fractures with incident cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2017 May;32(5):1126-35.
26. Nordström A, Eriksson M, Stegmayr B, et al. Low bone mineral density is an independent risk factor for stroke and death. *Cerebrovasc Dis* 2010 Jan;29(2):130-6.
27. Chenyi Ye, Mingyuan Xu. Decreased bone mineral density is an independent predictor for the development of atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. Published: May 5, 2016.

## Medical Case



### Corkscrew Esophagus in Achalasia

#### المريء اللولبي في حالات تعذر الارتخاء (الأكالازيا)

An 83-year-old woman presented to the gastroenterology clinic with dysphagia and regurgitation that occurred with every meal in association with postprandial chest pain. For several years, she had had difficulty swallowing both solids and liquids, and this symptom had worsened during the year before presentation. She also reported a weight loss of 9 kg in the previous year. A barium esophagram showed a corkscrew pattern (Panel A). Upper endoscopy was notable for nonperistaltic spastic contractions (Panel B) and a tight gastroesophageal junction. High-resolution esophageal manometry showed an elevated integrated relaxation pressure of the lower esophageal sphincter, absence of peristalsis, and spastic contractions consistent with type III (spastic) achalasia. The patient declined endoscopic myotomy and opted for treatment with endoscopic injection of botulinum toxin. At follow-up 5 months after treatment, she had only intermittent dysphagia and no regurgitation.

راجعت مريضة بعمر 83 سنة عيادة أمراض جهاز الهضم بشكوى عسرة بلع وقلس يحدث بعد كل وجبة، مع وجود ألم خلف القص بعد الطعام. عانت المريضة لسنوات مضت من صعوبة في البلع للأطعمة السائلة والصلبة على حد سواء، إلا أن الأعراض تفاقمت بشكل ملحوظ خلال السنة الأخيرة قبل المراجعة. أوردت المريضة أيضاً فقدان 9 كغ من الوزن خلال السنة الماضية. أظهر تصوير المريء بالباريوم نموذج المريء اللولبي (الشكل A). كما بين التنظير الهضمي العلوي وجود تقلصات مريئية تشنجية غير تمعجية (الشكل B) مع وجود تضيق في الوصل المريئي المعدي. أظهر قياس ضغوط المريء عالي الأداء ارتفاع في ضغط الارتخاء في المصرة المريئية السفلية، غياب الحركات التمعجية ووجود

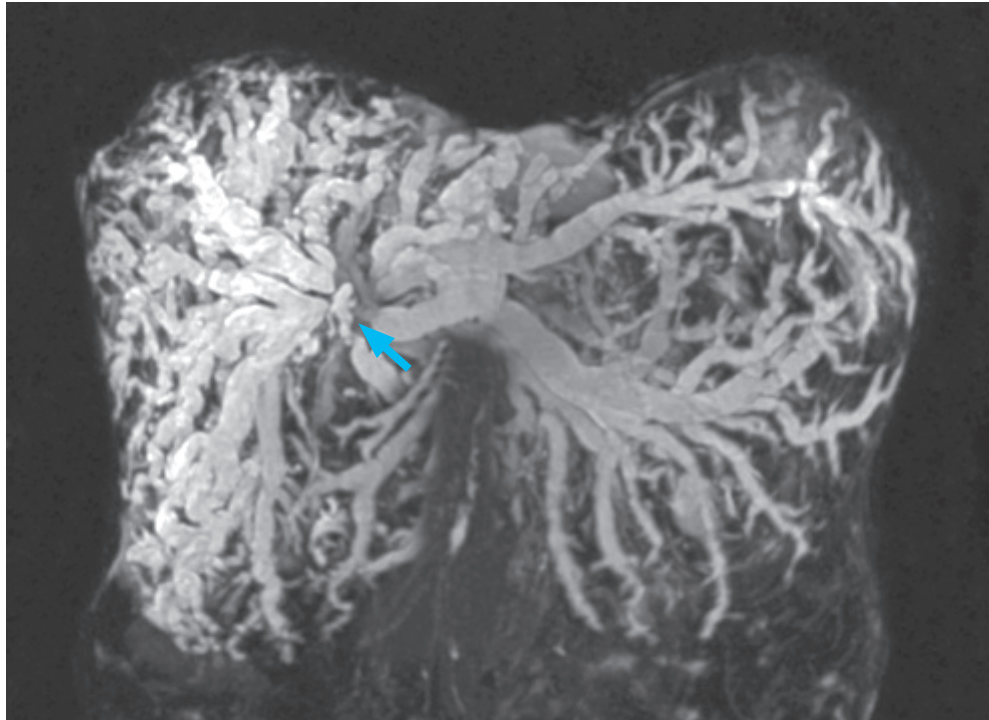
تقصات تشنجية تتوافق مع النمط III (التشنجي) من حالة تعذر ارتخاء المريء (الأكالازيا). رفضت المريضة الخضوع لعملية قطع العضلية myotomy بالتنظير وفضلت المعالجة بالحقن التنظيري للذيفان الوشيقي. أظهرت زيارة المتابعة بعد 5 أشهر من التداخل وجود عسرة بلع متقطعة دون حدوث قلس.

.....

*Samuel Han, M.D. and Mihir S. Wagh, M.D*  
*University of Colorado Denver School of Medicine, Aurora, CO*  
*mihir.wagh@cuanschutz.edu*  
*N Engl J Med 2020; 382:e42. April 30, 2020*  
*DOI: 10.1056/NEJMicm1911516. Images in Clinical Medicine*  
*Translated by Samir Aldalati, MD*



## Medical Case



### Intrahepatic Biliary Ductal Dilatation

#### توسع في القنوات الصفراوية داخل الكبدية

A 72-year-old woman presented to the hospital with abdominal pain, jaundice, and pruritus. She reported a 6-kg weight loss over the previous 2 months. Laboratory studies showed a direct bilirubin level of 14.3 mg per deciliter (normal range, 0.1 to 0.3), an alkaline phosphatase level of 223 U per liter, an aspartate aminotransferase level of 55 U per liter, and an alanine aminotransferase level of 56 U per liter. Magnetic resonance imaging of the abdomen revealed marked intrahepatic biliary ductal dilatation, with tapering and cutoff near the hilum (arrow). A hepatic hilar mass with vessel involvement was also visualized (not shown). The imaging was consistent with a diagnosis of hilar cholangiocarcinoma, or Klatskin's tumor. She underwent percutaneous transhepatic cholangiography with biliary drainage, and a biopsy specimen was obtained from the hilar mass. Histopathological evaluation confirmed the diagnosis of cholangiocarcinoma. Lung metastases were also noted. Given a number of considerations, including involvement of both the hepatic artery and the portal vein, the tumor was not considered to be resectable.

In addition to biliary drainage, supportive palliative care was pursued.

راجعت امرأة بعمر 72 عاماً المشفى بشكوى ألم بطني، يرقان وحكة. أوردت المريضة فقدان لخمس كيلوغرامات من الوزن خلال الشهرين الماضيين. بالفحوصات المخبرية كانت مستويات البيليروبين المباشر 14.3 ملغ/دل (المستوى الطبيعي 0.1-0.3 ملغ/دل)، مستوى الفوسفاتاز القلوية 223 وحدة/ل، مستوى ناقل أمين الأسبارتات AST 55 وحدة/ل ومستوى ناقل أمين الألانين ALT 65 وحدة/ل. أظهر التصوير بالرنين المغناطيسي للبطن MRI وجود توسع كبير في القنوات الصفراوية داخل الكبدية، مع نهاية مستدقة في سرّة الكبد (السهم في الصورة أعلاه). أظهر التصوير أيضاً وجود كتلة في سرّة الكبد مع إصابة الأوعية (غير ظاهرة في الصورة). تتوافق موجودات التصوير مع تشخيص سرطانة أقينية صفراوية في سرّة الكبد hilar cholangiocarcinoma أو ما يعرف بورم Klatskin's. خضعت المريضة لتصوير للطرق الصفراوية عن طريق الكبد عبر الجلد مع وضع مفجر صفراوي وأخذ خزعة من الكتلة في سرّة الكبد. أكد التقييم النسيجي المرضي للخزعة تشخيص سرطانة الأقينية الصفراوية. لوحظ أيضاً وجود نقائل سرطانية للرئة. بأخذ مجموعة من الاعتبارات المتعلقة بالحالة والتي تتضمن إصابة الشريان الكبدي والوريد الباب اعتبر الورم لدى المريضة غير قابل للاستئصال، ولهذا فقد تم بالإضافة لوضع المفجر الصفراوي اعتماد معالجة داعمة تلطيفية.

.....  
*Umberto G. Rossi, M.D.*

*Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Genoa, Italy*

*Maurizio Cariatì, M.D.*

*Azienda Socio Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo, Milan, Italy*

*N Engl J Med 2020; 382:364. January 23, 2020.*

*DOI: 10.1056/NEJMcm1906186. Images in Clinical Medicine*

*Translated by Samir Aldalati, MD*

## *Selected Abstracts*

### **Public Health.....(P59)**

\*Fish oil supplementation and maintaining muscle mass in chronic disease.

### **Pediatrics.....(P60)**

\*Value of magnetic resonance enterography in diagnosis and treatment follow up in Crohn's disease in children.

\*Chemical cardioversion of atrial flutter and fibrillation in the pediatric population with ibutilide.

\*Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome.

\*Diagnostic values of duodenal endoscopic markers in paediatric coeliac patients.

\*Hidden risks in toys: A systematic review of pediatric toy contact dermatitis.

### **Obstetrics And Gynecology.....(P64)**

\*Conservative surgery for ovarian torsion in young women: perioperative complications and national trends.

\*A common clinical conundrum: Antidepressant treatment of depression in pregnant women.

\*Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm prelabor rupture of membranes.

\*Unscarred uterine rupture and subsequent pregnancy outcome.

### **Surgery.....(P68)**

\*Select group of patients might benefit from early colonoscopic screening for colorectal cancer.

\*Usefulness of serum calcitonin in patients with thyroid nodules  $\leq 1$  cm without an indication for fine-needle aspiration.

\*Immediate postoperative measurement of thyroid-stimulating hormone as an early predictor of remission in thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas.

\*Evaluation of the olfactory function with the "sniffin' sticks" test after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery.

### **Cardiovascular Diseases.....(P72)**

\*Combined and independent impact of coronary artery calcification and inflammation on risk for adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention.

\*Kinin b1 receptor: A target for neuroinflammation in hypertension.

### **Pulmonary Diseases.....(P73)**

\*Evaluation of fluticasone propionate/salmeterol for the treatment of COPD.

\*When will pulmonary function recover after rib fracture?

### **Gastroenterology.....(P75)**

\*An observational study on long-term renal outcome in patients with chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate tenofovir disoproxil fumarate.

\*Hypertriglyceridemia induced pancreatitis.

### **Neurology.....(P77)**

\*Vitamin D status among patients with drug-resistant and non-drug-resistant epilepsy.

\*Assessing the risk of seizures with chloroquine or hydroxychloroquine therapy for COVID-19 in persons with epilepsy.

### **Endocrinology.....(P79)**

\*Relationship between free thyroxine and islet beta-cell function in euthyroid subjects.

\*Fixed-ratio combination of insulin and GLP-1 RA in patients with longstanding type 2 diabetes.

### **Infectious Diseases.....(P81)**

\*Diagnosis of biofilm infections in cystic fibrosis patients.

### **Hematology And Oncology.....(P82)**

\*Significance of lymphocyte count, monocyte count, and lymphocyte-to-monocyte ratio in predicting molecular response in patients with chronic myeloid leukemia.

### **Rheumatology And Orthopedics.....(P83)**

\*Recent advances in the diagnosis and management of giant cell arteritis.

\*Topical diclofenac, an efficacious treatment for osteoarthritis.

### **Urology And Nephrology.....(P85)**

\*Utilization of imaging for staging in bladder cancer: is there a role for MRI or PET-computed tomography?

\*Relationship between serum uric acid level and vascular injury markers in hemodialysis patients.

### **Dermatology.....(P87)**

\*Ozone therapy promotes the differentiation of basal keratinocytes via increasing Tp63-mediated transcription of KRT10 to improve psoriasis.

### **Otorhinolaryngology.....(P88)**

\*Using polymerase chain reaction to human papillomavirus in oral and pharyngolaryngeal carcinomas.

\*Identification and incidence of fungal strains in chronic rhinosinusitis patients.

### **Psychiatry.....(P89)**

\*The association of cognitive performance and IL-6 levels in schizophrenia is influenced by age and antipsychotic treatment.

### **Ophthalmology.....(P90)**

\*Inhibitory effect of valsartan on pterygium fibroblasts.

## Public Health

### صحة عامة

#### Fish oil supplementation and maintaining muscle mass in chronic disease

#### فائدة المعالجة الداعمة بزيت السمك في الحفاظ على الكتلة العضلية في سياق الأمراض المزمنة

van der Meij BS, et al.

Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2020 Mar 9.

**Purpose of review:** Providing eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), in the form of fish oils, to benefit muscle is an emerging area of interest. The aim of this work was to evaluate the current literature that has assessed muscle mass as an outcome during a fish oil intervention in any chronic disease.

**Recent findings:** The vast majority of studies published in the last 3 years (12 of 15) have been conducted in the oncological setting, in patients undergoing treatment for cancers of the gastrointestinal tract, breast, head and neck, lung, cervix, and hematological cancers. Three studies were conducted in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Fish oil was provided as part of nutrient mixtures in 12 studies and as capsules in three studies.

**Summary:** Overall, the evidence for an effect of fish oil supplementation on muscle mass in patients with cancer undergoing treatment and in COPD remains unequivocal and reveals limited new knowledge in the area of fish oil supplementation in the cancer setting. Recent literature continues to provide mixed evidence on the efficacy of fish oil on muscle mass and function. The present review highlights challenges in comparing and interpreting current studies aimed at testing fish oil supplementation for muscle health.

**هدف المراجعة:** يعتبر توفير حمض eicosapentaenoic وحمض docosahexaenoic على شكل زيت السمك بغرض الفوائد العضلية لهما من الأمور المثيرة للاهتمام. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم الدراسات المنشورة في الأدب الطبي والتي قيمت الكتلة العضلية كنتيجة للمعالجة الداعمة بزيت السمك في حالة أي من الأمراض المزمنة.

**الموجودات الحديثة:** أجريت معظم الدراسات المنشورة في السنوات الثلاث الأخيرة (12 من أصل 15 دراسة) حول هذا الموضوع عند مرضى الحالات الورمية، المرضى الخاضعين لمعالجة لحالة سرطانية في السبيل المعدي المعوي، الثدي، الرأس والعنق، الرئة، عنق الرحم والخيانات الدموية. تم إجراء 3 دراسات عند مرضى الداء الرئوي الساد المزمن. تم إعطاء زيت السمك كجزء من المزيج الغذائي في 12 دراسة وعلى شكل كبسولات في 3 دراسات.

**الخلاصة:** بالإجمال تبقى الدلائل على وجود تأثير للمعالجة الداعمة بزيت السمك على الكتلة العضلية عند مرضى الحالات السرطانية الخاضعين للعلاج ومرضى الداء الرئوي الساد المزمن جلية ومطلقة، كما أنها لا تقدم معلومات جديدة كثيرة في مجال المعالجة الداعمة بزيت السمك في الحالات السرطانية. إن المنشورات الطبية حديثة النشر تقدم دلائل مختلطة حول فعالية زيت السمك على الكتلة والوظيفة العضلية. تعرض هذه المراجعة التحديات الكامنة التي تواجه عملية المقارنة وتفسير نتائج الدراسات الحالية التي تهدف إلى اختبار دور المعالجة بزيت السمك على الصحة العضلية.

## Pediatrics

### طب الأطفال

#### Value of magnetic resonance enterography in diagnosis and treatment follow up in Crohn's disease in children

أهمية تصوير الأمعاء بالرنين المغناطيسي  
في تشخيص ومعالجة حالات داء كرون عند الأطفال

Krzesiek E, et al.

Adv Med Sci 2020 Feb 19;65(1):214-22.

**Purpose:** Crohn's disease (CD) is a chronic inflammatory disease which can affect all parts of the gastrointestinal tract. Magnetic resonance enterography (MRE) enables detection of pathologic changes in the small intestine, which are not accessible by conventional endoscopy. The aim of the study was to assess the value of MRE in imaging of small bowel lesions, their location and extent, in CD patients and its correlation with clinical and endoscopic activity.

**Materials and methods:** MRE was performed in 108 children with CD, aged 5.5 to 18 years. The diagnosis was based on the Porto criteria. Location and clinical manifestation was evaluated according to the Paris classification. Clinical CD activity was assessed with PCDAI and endoscopic activity with SES-CD. In 36 children, control MRE was performed.

**Results:** The most common endoscopic location of the disease was the colon (41.7%), terminal ileum and colon (24.1%). Inflammation as the main clinical manifestation was dominant (81.5%). In MRE, inflammatory changes were found in 40.8% of children, strictures in 11.1%. The EIA value (activity in MRE) increased along with PCDAI score and SES-CD. MRE performed during follow up, showed transmural healing in 16.7% of patients and improvement in 55.5%.

**Conclusions:** MRE is an efficient diagnostic tool in proper characterization of disease location in pediatric CD. As positive correlation of the results of MRE with the endoscopic and clinical activity has been found, taking into account good tolerance and non-invasiveness of the procedure it can be recommended to be used in reassessment.

**هدف البحث:** يعتبر داء كرون مرضاً التهابياً مزمناً يمكن أي يصيب أي جزء من أجزاء السبيل المعدي المعوي. يفيد التصوير المعوي بالرنين المغناطيسي MRE في كشف التبدلات المرضية في الأمعاء الدقيقة، والتي لا يمكن الوصول لها من خلال تقنيات التنظير الداخلي التقليدية. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم أهمية التصوير المعوي بالرنين المغناطيسي MRE في إظهار آفات الأمعاء الدقيقة، توضعاتها وامتداداتها عند مرضى داء كرون، وعلاقة هذه التبدلات مع الفعالية السريرية والتنظيرية للداء.

**مواد وطرق البحث:** تم إجراء التصوير المعوي بالرنين المغناطيسي MRE عند 108 أطفال من مرضى داء كرون، أعمارهم بين 5.5 و18 سنة. تم وضع التشخيص بناءً على معايير Porto، كما تم تقييم توضع الداء وتظاهراته السريرية تبعاً لتصنيف Paris. من جهة أخرى جرى تقييم الفعالية السريرية لداء كرون من خلال مشعر PCDAI والفعالية التنظيرية من خلال مشعر SES-CD. تم عند 36 طفلاً إجراء تصوير للأمعاء بالرنين المغناطيسي للمراقبة.

**النتائج:** شملت أكثر التوضعيات التنظيرية لداء كرون شيوياً ملاحظة كلاً من الكولون (بنسبة 41.7%)، الدقاق النهائي والكولون (بنسبة 24.1%). كان الالتهاب أكثر التظاهرات السريرية سيطرة لدى مرضى الدراسة (بنسبة 81.5%). لوحظ من خلال تصوير الأمعاء بالرنين المغناطيسي وجود التبدلات الالتهابية عند 40.8% من الأطفال والتضيقات عند 11.1%. ازدادت قيمة EIA (وهو فعالية الداء من خلال تصوير الأمعاء بالرنين المغناطيسي) بازدياد نقاط PCDAI و SES-CD. أظهر تصوير الأمعاء بالرنين المغناطيسي MRE خلال فترة المتابعة شفاء شامل للجدار عند 16.7% وتحسن عند 55.5% من المرضى.



**الاستنتاجات:** يعتبر تصوير الأمعاء بالرنين المغناطيسي MRE أداة تشخيصية فعالة في التحديد الدقيق لتوضعات داء كرون عند الأطفال. كما لوحظ وجود علاقة إيجابية بين نتائج تصوير الأمعاء بالرنين المغناطيسي والفعالية السريرية والتطيرية للداء، مع كون هذه التقنية جيدة التحمل وغير راضية ينصح باعتمادها في عملية إعادة التقييم.

### Chemical cardioversion of atrial flutter and fibrillation in the pediatric population with ibutilide تقويم نظم القلب في حالات الرفرفة والرجفان الأذيني عند الأطفال باستخدام ibutilide

Dasgupta S, et al.

Pacing Clin Electrophysiol 2020 Feb 22.

**Introduction:** Atrial flutter (AFL) and atrial fibrillation (AF) are common in pediatric patients with congenital heart disease (CHD) and structurally normal hearts as well. Chemical cardioversion is attractive for patients with AFL/AF for a short period of time because of the ability to avoid sedation. We review a single center's experience with Ibutilide in pediatric patients in an effort to report on its safety and efficacy.

**Methods:** We performed a retrospective chart review of pediatric patients (0-21 years) who underwent chemical cardioversion for AFL/AF with Ibutilide (January 2011-February 2019). Patients on another anti-arrhythmic medication or attempted chemical cardioversion with another drug were excluded.

**Results:** There were 21 patients who met inclusion criteria. 13/21 (62%) patients were successfully cardioverted with ibutilide (10/13 had AF and 4/13 required a 2<sup>nd</sup> dose). There were no significant differences in baseline characteristics between those who were successfully cardioverted compared to those who were not. Administration of magnesium prior to administration did not appear to have an effect on the success rate. There was a significant increase in QTc intervals post Ibutilide administration which returned to baseline prior to discharge. One patient had symptomatic bradycardia needing intravenous fluids and another had torsades requiring electrical cardioversion during Ibutilide administration.

**Conclusions:** The success rate of chemical cardioversion with Ibutilide was similar in our experience as compared to studies in the adult population and the other lone pediatric study. While adverse events were uncommon, Ibutilide administration warrants close monitoring and fully defining its efficacy warrants further pediatric experience.

**مقدمة:** تعتبر حالات الرفرفة الأذينية AFL والرجفان الأذيني AF من الحالات الشائعة عند الأطفال بحالات التشوهات القلبية الخلقية بالإضافة لحدوثها في القلوب السليمة بنيوياً. يعتبر تقويم نظم القلب الكيميائي من الخيارات العلاجية المميزة في حالات الرفرفة الأذينية والرجفان الأذيني قصير المدة وذلك لقدرته على تجنب التكرين. سيتم في هذه الدراسة مراجعة خبرة مركز وحيد في استخدام ibutilide عند المرضى الأطفال وإيراد مشغرات السلامة والفعالية الخاصة به.

**طرق البحث:** تم إجراء تقييم راجع للأطفال الخاضعين لعملية التقويم الكيميائي لنظم القلب (بأعمار من 0 وحتى 21 سنة) لحالة رفرفة أذينية/رجفان أذيني باستخدام ibutilide (من كانون الثاني 2011 وحتى شباط 2019). تم استبعاد المرضى المعالجين بأدوية مضادة للانظميات القلبية أو بمحاولة سابقة لتقويم كيميائي لنظم القلب بدواء آخر.

**النتائج:** حقق 21 مريضاً معايير الاشتمال بالدراسة، تحقق عند 13 منهم (بنسبة 62%) تقويم كيميائي ناجح لنظم القلب باستخدام ibutilide (احتاجت 10 حالات رفرفة أذينية و4 حالات رجفان أذيني لجرعة ثانية). لم تكن هنالك فروقات هامة في الخصائص القاعدية بين حالات نجاح تقويم نظم القلب الكيميائي وحالات فشله. لم يظهر إعطاء المغنيزيوم قبل إعطاء الدواء تأثيراً على نجاح عملية تقويم نظم القلب. لوحظ حدوث زيادة هامة في الفترة QTc بعد إعطاء ibutilide، مع عودتها للحالة القاعدية قبل خروج المريض من المشفى. خلال التقويم الكيميائي لنظم القلب من خلال ibutilide عانى مريض واحد من بطء قلب عرضي احتاج لمعالجة بالسوائل الوريدية، وعانى مريض آخر من حالة torsades احتاجت لتقويم كهربائي لنظم القلب.

**الاستنتاجات:** كانت معدلات نجاح عملية تقويم نظم القلب الكيميائي من خلال خبرتنا مشابهة لنتائج الدراسات المجراة عند البالغين ونتائج دراسة واحدة

عند الأطفال. ورغم أن التأثيرات غير المرغوبة كانت غير شائعة، إلا أن إعطاء ibutilide يتطلب مراقبة حثيثة، كما أن التحديد الشامل لفعاليته يتطلب جمع خبرات مستقبلية أخرى من أطباء الأطفال.

### Current understandings in treating children with steroid-resistant nephrotic syndrome

#### المفاهيم الحالية في معالجة الأطفال مرضى المتلازمة النفروزية المعقدة على الستيروئيدات

Lee JM, et al.

Pediatr Nephrol 2020 Feb 21.

Steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) remains a challenge for paediatric nephrologists. SRNS is viewed as a heterogeneous disease entity including immune-based and monogenic aetiologies. Because SRNS is rare, treatment strategies are individualized and vary among centres of expertise. Calcineurin inhibitors (CNI) have been effectively used to induce remission in patients with immune-based SRNS; however, there is still no consensus on treating children who become either CNI-dependent or CNI-resistant. Rituximab is a steroid-sparing agent for patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome, but its efficacy in SRNS is controversial. Recently, several novel monoclonal antibodies are emerging as treatment option, but their efficacy remains to be seen. Non-immune therapies, such as angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers, have been proven efficacious in children with SRNS and are recommended as adjuvant agents.

تبقى حالات المتلازمة النفروزية المعقدة على الستيروئيدات SRNS تحدياً كبيراً لأطباء الكلية عند الأطفال. تشكل هذه الحالات كينونة مرضية مستقلة ومتغايرة تتضمن سبباً ذات أساس مناعي وأساس وحيد المورثة. ونتيجة لندرة هذه الحالات، فإن الخطط العلاجية هي خطط فردية ترتبط بكل حالة وتتغير بشكل كبير تبعاً للمراكز العلاجية والخبرة في هذا المجال. تم استخدام مثبطات Calcineurin (اختصاراً CNI) بشكل ناجح في تحريض هجوع الحالة عند مرضى المتلازمة النفروزية المعقدة على الستيروئيدات SRNS ذات الأساس المناعي، إلا أنه لا يوجد حتى الآن اتفاق على معالجة الأطفال الذين يصبحون إما معتمدين على المعالجة (CNI-dependent) أو معتمدين عليها (CNI-resistant). يعتبر Rituximab من العوامل الموفرة للستيروئيدات والذي يستخدم عند مرضى المتلازمة النفروزية الحساسة للستيروئيدات، إلا أن فعاليته في حالات المتلازمة النفروزية المعقدة على الستيروئيدات ما تزال مثار جدل. ظهرت مؤخراً عدة أضرار واعدة وحيدة النسيلة كخيار علاجي في هذه الحالات، إلا أن فعاليتها ما تزال قيد الدراسة. أثبتت المعالجات غير المناعية -مثل مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II- فعالية علاجية عند الأطفال مرضى المتلازمة النفروزية المعقدة على الستيروئيدات، وينصح باعتمادها كمعالجات مساعدة.

### Diagnostic values of duodenal endoscopic markers in paediatric coeliac patients

#### القيمة التشخيصية لواسمات تنظير العفج في حالات الداء الزلاقي عند الأطفال

Sahyouni A, et al.

Arab J Gastroenterol 2020 Feb 18.

**Background and study aims:** The recognition of suggestive endoscopic markers in the duodenum during open access endoscopy can help identifying patients who are likely to develop coeliac disease (CD). This study aims to determine the diagnostic accuracy of duodenal endoscopic markers for the diagnosis of CD.

**Patients and methods:** All children (0-15 years) who underwent oesophago-gastroduodenoscopy (EGD) for any reason suggestive of CD at the paediatric department of Al-Assad University Hospital in Latakia, Syria during a 4-year period (from January 2010 to December 2013) were retrospectively included, in the study; this yielded a consecutive cohort without selection bias. The relevant data were obtained from the patients' files. Four duodenal

endoscopic markers, including scalloping, reduction of duodenal folds, nodular mucosal pattern, and scattered white spots, were evaluated.

**Results:** During the study period, 504 children underwent EGD of whom 123 (24.4%) were ultimately diagnosed with CD. At least one marker was observed in 200/504 children (39.6%) and the diagnostic values were as follows: Sensitivity (91%), specificity (76%), positive predictive value (56%), and negative predictive value (97%). Scalloping had the highest sensitivity and specificity of 89% and 96%, respectively.

**Conclusion:** Careful examination of the second and third parts of the duodenum during endoscopy can be helpful in identifying CD. Scalloping is the most common endoscopic marker, and the high NPV values of endoscopic markers should be interpreted cautiously, as the diagnosis of CD can be missed.

**خلفية وهدف البحث:** يمكن لتمييز الواسمات التنظيرية الموجهة في العفج أن يساعد في تحديد المرضى الذين يحتمل أن يطوروا داءاً زلاقياً. تهدف هذه الدراسة إلى تحديد الدقة التشخيصية للواسمات التنظيرية العفجية في تشخيص الداء الزلاقي.

**مرضى وطرق البحث:** شملت الدراسة جميع الأطفال (بعمر 0 وحتى 15 سنة) الخاضعين لتنظير مريء ومعدة وعفج EGD لأي سبب يقترح وجود داء زلاقي وذلك في قسم الأطفال في مستشفى الأسد الجامعي في اللاذقية- سوريا خلال فترة 4 سنوات (من كانون الثاني 2010 وحتى كانون الأول 2013)، حيث تم تقييم راجع لهذه الحالات وهو ما يشكل عينة أترابية متسلسلة دون وجود تحيز في اختيار المرضى. تم الحصول على المعلومات المطلوبة من سجلات المرضى. تم تقييم 4 واسمات تنظيرية عفجية هي: scalloping، تراجع الثنيات العفجية، النمط العقيدى للمخاطية، والبقع البيضاء المتناثرة. **النتائج:** لوحظ خلال فترة الدراسة خضوع 504 أطفال لتنظير المريء والمعدة والعفج، تم تشخيص وجود داء زلاقي عند 123 منهم (بنسبة 24.4%). لوحظ وجود أحد الواسمات التنظيرية على الأقل عند 200 من أصل 504 مريضاً (بنسبة 39.6%)، حيث كانت القيم التشخيصية كما يلي: الحساسية 91%، النوعية 76%، القيمة التنبؤية الإيجابية 56% والقيمة التنبؤية السلبية 97%. لوحظ أن واسم scalloping يتمتع بالحساسية والنوعية الأعلى بالنسبة للواسمات، 89% و 96% على الترتيب.

**الاستنتاجات:** إن الفحص الدقيق للقسم الثاني والثالث للعفج خلال التنظير الهضمي العلوي يمكن أن يساعد في تشخيص الداء الزلاقي. يعتبر وجود scalloping أكثر الواسمات التنظيرية شيوعاً، إلا أن القيمة التنبؤية السلبية العالية NPV للواسمات التنظيرية يجب أن تفسر بحذر لتجنب إمكانية الإخفاق في تشخيص حالات الداء الزلاقي.

### Hidden risks in toys: A systematic review of pediatric toy contact dermatitis

الأخطار الكامنة في الألعاب: مراجعة منهجية لحالات التهاب الجلد بالتماس نتيجة ألعاب الأطفال

Fenner J, et al.

Contact Dermatitis 2020 Feb 22.

Toys are a reflection of the compounds used frequently in manufacturing. Allergic contact dermatitis to potties, metal toys and children's jewelry is well known, however, there is a broad range of skin risks in toys. With the objective to identify and publicize the associated risk of contact dermatitis in children's toys, we have searched the PubMed database from creation to September 9, 2019. Studies were eligible if they reported a new case of contact dermatitis secondary to interaction with a toy in a patients from birth to 18 years of age. A toy was defined as something children interact with for entertainment during leisure time. In this review of the PubMed database we filtered by age and language which may have prevented us from detecting cases in adults that could be extrapolated to children. Additionally, several articles were excluded based on title alone. A total of 1312 articles were identified and reviewed manually for inclusion criteria. Review of the articles found 25 original articles for consideration. Several toys were found to be associated with contact dermatitis. These included electronics, toy cars, costume jewelry, bicycles, squish balls, slime, play-doh, and plasticine. Electronics such as video game controllers, cellphones, iPads and computers

were implicated. In conclusion, there is still an unmet need for observation of this segment of industry for labeling of contents and on-going surveillance.

تعتبر الألعاب حالياً انعكاساً للمركبات المستخدمة بشكل واسع في الصناعة. من المعروف وجود حالات التهاب جلد بالتماس نتيجة المرحاض البلاستيكي (النونية)، الألعاب المعدنية وحلي الأطفال، كما يوجد طيف واسع من المخاطر الجلدية نتيجة الألعاب. تم البحث في قواعد بيانات PubMed من بدء الدراسة وحتى تاريخ 9 أيلول 2019 بهدف تحديد ونشر المخاطر المرافقة لحالات التهاب الجلد بالتماس الناتج عن ألعاب الأطفال. تم ضم الدراسات للتقييم عندما تورد حالة جديدة من التهاب الجلد بالتماس نتيجة ألعاب الأطفال من عمر الولادة وحتى عمر 18 سنة. تم تعريف اللعبة كشيء يستخدمه الأطفال بهدف التسلية خلال وقت الراحة. تم في هذه المراجعة التأكيد على مشعرات العمر واللغة بحيث يتم استبعاد الحالات المكتشفة عند البالغين والتي قد تصنف خطأً عند الأطفال. بالإضافة لذلك فقد تم استبعاد أكثر من دراسة بناءً على العنوان فقط. تم تحديد 1312 مقالاً بحثياً ومراجعتها يدوياً بالنسبة لمعايير الاشتمال بالمراجعة التي شملت 25 مقالاً بحثياً لاستخدامها في التحليل. لوحظ وجود علاقة بين العديد من الألعاب والتهاب الجلد بالتماس، حيث تضمنت الألعاب الإلكترونية، السيارات، الحلي وأدوات الزينة، الدراجات، الكرات، الطين والمواد البلاستيكية. كما تنهم أيضاً الإلكترونيات كأدوات التحكم بالألعاب، الهواتف النقالة، أجهزة الكمبيوتر اللوحية iPads والعادية. يمكن من خلال هذه الدراسة الاستنتاج بوجود حاجة مستمرة لمراقبة هذا النطاق من الصناعة لتحديد المكونات المستخدمة وإجراء الترصد اللازم.

## Obstetrics And Gynecology

### التوليد والأمراض النسائية

#### Conservative surgery for ovarian torsion in young women:

#### perioperative complications and national trends

#### الجراحة المحافظة في حالات انفتال المبيض عند النساء اليافعات: الاختلاطات المحيطة بالجراحة والتوجهات العالمية

Mandelbaum RS, et al.  
BJOG 2020 Feb 22.

**Objective:** To analyze populational trends and perioperative complications following conservative surgery versus oophorectomy in women <50 years of age with ovarian torsion.

**Design:** Population-based retrospective observational study. Nationwide Inpatient Sample in the United States (2001-2015).

**Population:** 89,177 ovarian torsions including 20,597 (23.1%) conservative surgeries and 68,580 (76.9%) oophorectomies.

**Methods:** (i) trend analysis to assess utilization of conservative surgery over time, (ii) multivariable binary logistic regression to identify independent factors associated with conservative surgery, and (iii) inverse probability of treatment weighting with a generalized estimating equation to analyze perioperative complications.

**Main outcome measures:** trends, characteristics, and complications related to conservative surgery.

**Results:** Performance of conservative surgery increased from 18.9% to 25.1% between 2001 (32.8%) 2015- relative increase,  $P=0.001$ ) but decreased steadily after age 15 and sharply declined after age 35 ( $P<0.001$ ). On multivariable analysis, younger age exhibited the largest effect size for conservative surgery among the independent factors (adjusted-odds ratios 3.397.96-,  $P<0.001$ ). In the weighted model, conservative surgery was associated with an approximately 30% decreased risk of perioperative complications overall (10.0% versus 13.6%, odds ratio 0.73, 95% confidence interval 0.620.85-,  $P<0.001$ ) and was not associated with venous thromboembolism (0.2% versus 0.3%,  $P=0.457$ ) or sepsis (0.4% versus 0.3%,  $P=0.638$ ).

**Conclusion:** There was an increasing utilization of conservative surgery for ovarian torsion in the United States in recent years. Our study suggests that conservative surgery for ovarian torsion may not be associated with increased perioperative complications.

**هدف البحث:** تحليل التوجهات السكانية والاختلالات المحيطة بالجراحة في حالات الجراحة المحافظة مقارنة بجراحة استئصال المبيض عند النساء دون سن 50 من العمر بحالات انفصال مبيض.

**نمط البحث:** دراسة مراقبة أترابية راجعة شملت عينة من المرضى المقبولين في المشفى في الولايات المتحدة خلال الفترة بين عامي 2001 و2015. **مرضى البحث:** شملت الدراسة 89177 من حالات انفصال المبيض، من بينهم 20597 مريضة (بنسبة 23.1%) خضعن لجراحة محافظة و68580 مريضة (بنسبة 76.9%) خضعن لاستئصال مبيض.

**طرق البحث:** تم في هذه الدراسة 1- تحليل النزوع لتحديد فائدة الجراحة المحافظة بمرور الوقت. 2- استخدام التقهقر المنطقي متعدد المتغيرات لتحديد العوامل المستقلة المترافقة مع الجراحة المحافظة. 3- تحديد الاحتمالية العكسية للمعالجة مع التقييم العام للحالة لتحليل الاختلالات المحيطة بالجراحة.

**النتائج الأساسية المقاسة:** النزوع، الخصائص والاختلالات المرتبطة بالجراحة المحافظة. **النتائج:** لوحظ ازدياد إجراء الجراحة المحافظة خلال الفترة بين عامي 2001 و2015 من 18.9% إلى 25.1% (وهي زيادة نسبية بمقدار 32.8%)، ولكن مع تناقص مستمر في إجرائها بعد سن 51 وتناقص حاد في إجرائها بعد سن 53 ( $p < 0.001$ ). تبين من خلال التحليل متعدد المتغيرات أن العمر الصغير يظهر التأثير الأكبر على إجراء الجراحة المحافظة من بين بقية العوامل المستقلة (نسبة الأرجحية المعدلة 3.39-7.96،  $p < 0.001$ ). لوحظ في نموذج المقارنة أن الجراحة المحافظة توافقت مع تناقص بمقدار 30% في خطر مجمل الاختلالات المحيطة بالجراحة (10.0% مقابل 13.6%)، نسبة الأرجحية 0.73، بفواصل ثقة 95%: 0.62-0.85، ( $p < 0.001$ )، كما أنها لم ترتبط بحدوث الانصمام الوريدي الخثري (0.2% مقابل 0.3%)، ( $p = 0.457$ ) أو إلتان الدم (0.4% مقابل 0.3%)، ( $p = 0.638$ ). **الاستنتاجات:** لوحظت زيادة في الاستفادة من الجراحة المحافظة في حالات انفصال المبيض في الولايات المتحدة مؤخراً. تقترح هذه الدراسة أن الجراحة المحافظة لا تترافق بالضرورة مع زيادة الاختلالات المحيطة بالجراحة في حالات انفصال المبيض.

### A common clinical conundrum: Antidepressant treatment of depression in pregnant women المعالجة بمضادات الاكتئاب عند السيدات الحوامل: مشكلة سريرية شائعة

Mesches GA, et al.  
Semin Perinatol 2020 Jan 25:151229.

Depression during pregnancy is associated with adverse maternal, pregnancy, and infant outcomes. Treatment during pregnancy requires a balanced discussion of the risks of both drug exposure and untreated depression. An updated review of the epidemiology, outcomes, and management of maternal depression is presented. Adverse outcomes are associated with both maternal depression and antidepressants. Research gaps include data on the longitudinal developmental trajectory of offspring exposed to antidepressants compared to depression, with assessment of in utero symptom exposure and environmental exposures. Additionally, neonatal syndrome associated with antidepressant use during pregnancy has no consensus definition or mechanistic explanation. With sophisticated large-scale epidemiologic studies, there has been progress in distinguishing the impact of depression processes from medication used for treatment. Optimal treatment of perinatal depression includes close symptom monitoring and medication adjustments to maintain symptom remission. This evolving field requires frequent consultation with reproductive data sources included in this article.

يترافق الاكتئاب خلال الحمل مع تأثيرات سلبية هامة على صعيد الأم، الحمل والجنين. تتطلب المعالجة خلال الحمل مناقشة متوازنة بين المخاطر الناجمة عن التعرض للأدوية وخطر ترك الحالة دون علاج. سيتم في هذه الدراسة تقديم مراجعة تحديثية للوبائيات، النتائج والتدبير



في حالات الاكتهاب عند الأم خلال الحمل. ارتبطت النتائج السلبية غير المرغوبة مع حالة الاكتهاب عند الأم من جهة والمعالجة بمضادات الاكتهاب خلال الحمل من جهة أخرى. توجد فجوة بحثية بالنسبة للمعطيات المتوافرة حول المسار التطوري الطولاني لدى الأطفال المتعرضين لمضادات الاكتهاب خلال الحمل بالمقارنة مع المتعرضين لحالة الاكتهاب عند الأم، وذلك من خلال تقييم أعراض التعرض ضمن الرحم والتعرض البيئي. بالإضافة لذلك فإن متلازمة حديثي الولادة المترافقة مع استخدام مضادات الاكتهاب خلال الحمل ليس لها تعريف موحد أو تفسير لآلية حدوثها. ومن خلال الدراسات الوبائية الكبيرة المعقدة لوحظ وجود تقدم في عملية التفريق بين تأثير العملية الاكتهابية والتأثير الناجم عن استخدام الأدوية. تتضمن المعالجة المثالية لحالات الاكتهاب في الفترة المحيطة بالولادة المراقبة الحثيثة للأعراض وتعديل الجرعات الدوائية للحفاظ على حالة هجوع الأعراض. يتطلب هذا المجال المعرفي إجراء استشارات عديدة ضمن مصادر معطيات منتجة متضمنة في هذه الدراسة.

### Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm prelabor rupture of membranes

الاستجابة المناعية الخلوية في السائل الأمينوسي  
عند النساء بحالات انبثاق الأغشية المبكر قبل المخاض

Galaz J, et al.

J Perinat Med 2020 Feb 14.

**Background:** Preterm birth is the leading cause of perinatal morbidity and mortality. Preterm prelabor rupture of membranes (pPROM) occurs in 30% of preterm births; thus, this complication is a major contributor to maternal and neonatal morbidity. However, the cellular immune responses in amniotic fluid of women with pPROM have not been investigated.

**Methods:** Amniotic fluid samples were obtained from women with pPROM and a positive (n=7) or negative (n=10) microbiological culture. Flow cytometry was performed to evaluate the phenotype and number of amniotic fluid leukocytes. The correlation between amniotic fluid immune cells and an interleukin-6 (IL-6) concentration or a white blood cell (WBC) count in amniotic fluid was calculated.

**Results:** Women with pPROM and a positive amniotic fluid culture had (1) a greater number of total leukocytes in amniotic fluid, including neutrophils and monocytes/macrophages and (2) an increased number of total T cells in amniotic fluid, namely CD4+ T cells and CD8+ T cells, but not B cells. The numbers of neutrophils and monocytes/macrophages were positively correlated with IL-6 concentrations and WBC counts in amniotic fluid of women with pPROM.

**Conclusion:** Women with pPROM and a positive amniotic fluid culture exhibit a more severe cellular immune response than those with a negative culture, which is associated with well-known markers of intra-amniotic inflammation.

**خلفية البحث:** تعتبر الولادة المبكرة السبب الأساسي لحدوث المراضة والوفيات في الفترة المحيطة بالولادة. يحدث انبثاق الأغشية المبكر قبل المخاض pPROM عند 30% من حالات الولادة المبكرة، ولهذا فإن هذا الاختلاط يعتبر مساهماً كبيراً في المراضة عند الأم والوليد على حدٍ سواء. لم يتم سابقاً استقصاء الاستجابة المناعية الخلوية في السائل الأمينوسي عند النساء بحالات انبثاق الأغشية المبكر قبل المخاض.

**طرق البحث:** تم الحصول على عينات من السائل الأمينوسي من النساء بحالات انبثاق الأغشية المبكر قبل المخاض pPROM مع زرع جرثومي إيجابي (7 حالات) أو سلبي (10 حالات). تم من خلال قياس الجريان الخلوي تقييم النمط الظاهري وعدد الكريات البيضاء في السائل الأمينوسي. تم حساب العلاقة بين الخلايا المناعية في السائل الأمينوسي من جهة ومستويات الإنترلوكين-6 وعدد كريات الدم البيضاء في السائل الأمينوسي من جهة أخرى.

**النتائج:** لوحظ عند النساء بحالات انبثاق الأغشية المبكر قبل المخاض مع إيجابية زرع السائل ما يلي: 1- عدد أكبر للكريات البيضاء في السائل الأمينوسي ومن ضمنها العدلات والوحيدات/البالعات الكبيرة. 2- زيادة العدد الإجمالي للخلايا التائية في السائل الأمينوسي (الخلايا التائية CD4+ و CD8+ دون الخلايا البائية). لوحظ وجود ارتباط إيجابي بين عدد العدلات والوحيدات/البالعات الكبيرة مع تراكيز

الإنترلوكين-6 وعدد الكريات البيضاء وتعداد الكريات البيضاء في السائل الأمينوسي عند مريضات انبثاق الأغشية المبكر قبل المخاض. **الاستنتاجات:** تظهر حالات انبثاق الأغشية المبكر قبل المخاض مع إيجابية زرع السائل استجابة مناعية خلوية أشد بالمقارنة مع الحالات سلبية الزرع، حيث تترافق مع الواسمات المعروفة جيداً للالتهاب الأمينوسي.

### Unscarred uterine rupture and subsequent pregnancy outcome

#### تمزق الرحم غير الندبي وانعكاساته المترتبة على الحمل

Peker N, et al.

Ginekol Pol 2020 Feb 21.

**Objectives:** The aim of this study was to investigate the incidence, etiology and obstetric outcomes of rupture in unscarred uterine rupture and in those with a history of uterine rupture.

**Material and methods:** The hospital records of women who had delivered between May 2005 and May 2017 at a tertiary center were examined retrospectively. Data on patients with unscarred uterine rupture in pregnancy who had undergone fertility-preserving surgery were evaluated.

**Results:** During the study period, 185,609 deliveries occurred. Of those, unscarred uterine rupture has occurred in 67 women. There were no ruptures reported in nulliparous women. The rupture was observed in the isthmus region in 60 (89.6%) patients and in the fundus in 7 (10.4%) patients. Thirty-eight (56.7%) patients had undergone a total or subtotal hysterectomy, and 29 (43.3%) patients had received primary repair. Ten patients had reconceived after the repair. Of these, eight patients who had a history of isthmus rupture, successfully delivered by elective C-section at 3637- wk. of gestation, and two experienced recurrent rupture at 33 and 34 wk. of gestation, respectively. Both patients had a history of fundal rupture, and their inter-pregnancy interval was 9 and 11 mo., respectively.

**Conclusions:** The incidence of rupture in unscarred pregnant uteri was found to be one per 2,770 deliveries. Owing to the high morbidity, regarding more than half of the cases with rupture eventuated in hysterectomy, clinicians should be prudent in induction of labour for multiparous women since it was the main cause of rupture in this series. Short inter-pregnancy intervals and history of fundal rupture may confer a risk for rupture recurrence. Those risk factors for recurrence should be validated in another studies.

**هدف البحث:** تهدف هذه الدراسة إلى استقصاء الحدوث، السببيات والنتائج التوليدية لحالات تمزق الرحم غير الندبي وحالات وجود قصة تمزق سابق. **مواد وطرق البحث:** تم استعراض السجلات العائدة للنساء اللواتي ولدن خلال الفترة بين أيار 2005 وأيار 2017 في مركز للعناية الثالثة، حيث تم تقييم هذه السجلات بشكلٍ راجع. تم بعد ذلك تقييم المعطيات المتوافرة حول مريضات تمزق الرحم غير الندبي خلال الحمل الخاضعات لجراحة محافظة على الخصوبة.

**النتائج:** حدثت 185609 حالة ولادة خلال فترة الدراسة، كما حدث تمزق رحمي غير ندبي عند 67 من النساء. لم تلاحظ أية حالة تمزق عند النساء الخروسات. لوحظ حدوث التمزق في منطقة برزخ الرحم في 60 حالة (بنسبة 89.6%)، وفي منطقة قاع الرحم في 7 حالات (بنسبة 10.4%). خضعت 38 مريضة (بنسبة 56.7%) لاستئصال رحم تام أو تحت تام، كما خضعت 29 أخريات (بنسبة 43.3%) لعملية إصلاح بدئي للتمزق. حدث حمل لدى 10 من النساء في مجموعة إصلاح التمزق، حيث تمت الولادة لدى 8 منهن (يسوابق تمزق في برزخ الرحم) بنجاح عبر إجراء قيصرية انتخابية بين الأسبوعين 36-37 من الحمل، بينما تطور لدى امرأتين نكس في التمزق في الأسبوعين 33 و34 من الحمل على الترتيب (وهما حالتان من تمزق سابق في قاع الرحم، بفواصل زمني 9 و11 شهراً بين الحمل على الترتيب).

**الاستنتاجات:** لوحظ أن معدل حدوث تمزق الرحم غير الندبي خلال الحمل هو 1 لكل 2770 ولادة. ونتيجة للمراضة العالية المرافقة المرتبطة بالاضطرار لإجراء استئصال الرحم في أكثر من نصف الحالات، يجب على الأطباء السريريين توخي الحذر خلال عملية تحريض المخاض عند النساء عديدات الولادة حيث أن تحريض المخاض هو السبب الأول للتمزق في هذه الدراسة. يمكن للفترات القصيرة بين الحمل وكون التمزق في قاع الرحم أن تزيد من خطر نكس التمزق. يجب تأكيد عوامل الخطورة هذه من خلال إجراء دراسات أخرى حول هذا الموضوع.

## Surgery

## الجراحة

### Select group of patients might benefit from early colonoscopic screening for colorectal cancer

اختيار المرضى المرشحين للاستفادة من المسح المبكر  
بتنظير الكولون عن حالات سرطان الكولون والمستقيم

Bilal M, et al.

Surg Endosc 2019 Oct 21.

**Background:** Recently, the American Cancer Society made a qualified recommendation to start colorectal cancer (CRC) screening at 45 years of age in all average-risk individuals. In this study, our primary aim is to calculate the prevalence and also evaluate the predictors of increased prevalence of detected adenomas in the 40-49-year-old individuals undergoing colonoscopy.

**Methods:** A retrospective cross-sectional study was performed using our endoscopy database. Study subjects included all 40-49-year-old patients undergoing their first colonoscopy at our institution from January 1, 2010 to September 30, 2017. Exclusion criteria included patients who underwent colonoscopy for overt gastrointestinal bleeding, inflammatory bowel disease, a history of familial adenomatous polyposis, hereditary non-polyposis CRC. Univariate analysis and multivariate analysis were performed to identify factors associated with increased adenoma detection rate (ADR).

**Results:** A total of 2059 patients were included in the study, and 317 of these patients had family history (FH) of CRC. Patients with FH of CRC had significantly higher ADR (27.8% vs. 19.7%,  $p=0.001$ ) as compared to those without FH of CRC. There was no significant difference in ADR in patients between 40-44 years and 45-49 years of age (17.7% vs. 21.4%,  $p=0.058$ ). On a multivariate analysis while adjusting for multiple patient and procedural variables, FH of CRC, male sex, BMI  $>30$  kg/m<sup>2</sup>, chronic kidney disease, and age were associated with high ADR.

**Conclusions:** Our study shows that in addition to FH of CRC, age, male sex, BMI, and CKD are independent predictors of increased ADR in patients between 40 and 49 years of age.

**خلفية البحث:** قامت الجمعية الأمريكية للسرطان مؤخراً بوضع توصيات محددة للبدء بالمسح عن سرطان الكولون والمستقيم CRC بدءاً من عمر 45 سنة لدى جميع الأشخاص تبعاً لعوامل الخطورة. تهدف هذه الدراسة إلى حساب الانتشار وتقييم العوامل التنبؤية لزيادة انتشار الأورام الغدية المكتشفة بعمر 40-49 سنة عند الأشخاص الخاضعين لتنظير الكولون.

**طرق البحث:** تم إجراء دراسة مقطعية مستعرضة راجعة شملت معطيات التنظير الداخلي. تضمنت الدراسة جميع المرضى بأعمار بين 40-49 سنة الخاضعين لتنظير الكولون للمرة الأولى في مركز البحث خلال الفترة بين 1 كانون الثاني وحتى 30 أيلول 2017. شملت معايير الاستبعاد من الدراسة المرضى الخاضعين لتنظير كولون بسبب نزف معدي معوي ظاهر، مرضى آفات الأمعاء الالتهابية، وجود قصة عائلية للبوليبيات الغدية وحالات سرطان الكولون والمستقيم الوراثية غير البوليبيية. تم استخدام التحليل وحيد المتغير والتحليل متعدد المتغيرات لتحديد العوامل التي تترافق مع زيادة معدلات كشف الأورام الغدية.

**النتائج:** تم تضمين 2059 مريضاً في هذه الدراسة، لدى 317 منهم قصة عائلية لسرطان الكولون والمستقيم. لوحظ أن مرضى القصة العائلية لسرطان الكولون والمستقيم لديهم معدلات أعلى وبشكل هام لكشف الأورام الغدية (27.8% مقابل 19.7%،  $p=0.001$ ) بالمقارنة مع حالات عدم وجود قصة عائلية. لم يلاحظ وجود فارق هام في معدلات كشف الأورام الغدية بين مجموعة المرضى بعمر 40-44 سنة ومجموعة المرضى بعمر 45-49 سنة (17.7% مقابل 21.4%،  $p=0.058$ ). تبين من خلال التحليل متعدد المتغيرات مع التعديل بالنسبة للمرضى المتعددين والمتغيرات الأخرى أن القصة

العائلية لسرطان الكولون والمستقيم، الجنس المذكر، مشعر كتلة الجسم  $<30$  كغ/م<sup>2</sup>، أمراض الكلية المزمنة والعمر هي عوامل تترافق مع زيادة معدلات الأورام الغدية.

**الاستنتاجات:** أظهرت هذه الدراسة دور كل من العمر، الجنس المذكر، مشعر كتلة الجسم وأمراض الكلية المزمنة كعوامل تنبؤية مستقلة لكشف الأورام الغدية عند المرضى بأعمار بين 40 و49 سنة بالإضافة إلى القصة العائلية.

### Usefulness of serum calcitonin in patients with thyroid nodules $\leq 1$ cm without an indication for fine-needle aspiration

**فائدة مستويات الكالسيتونين في المصل عند مرضى العقيدات الدرقية بحجم  $\geq 1$  سم  
دون وجود استئطاب للخزعة الارتشافية بالإبرة الدقيقة FNA**

Rosario PW, et al.

Horm Metab Res 2020 Mar 13.

Fine-needle aspiration (FNA) is not necessary in adults with nodules  $\leq 1$  cm without apparent extrathyroidal extension (ETE) or lymph node (LN) involvement on ultrasonography (US). In the absence of FNA and serum calcitonin (Ctn) measurement, medullary thyroid microcarcinomas (microMTC) are not diagnosed. The aim of this prospective study was to evaluate Ctn levels in adults with a low clinical risk of MTC and nodules  $\leq 1$  cm without ETE or LN involvement on US. A total of 506 consecutively seen adults who had nodules with two or more suspicious features were included. Patients with elevated basal Ctn underwent a calcium stimulation test and FNA. Basal Ctn was normal in 490 patients (96.8%). In the 16 patients with elevated basal Ctn, FNA revealed MTC in only one patient and MTC was not suspected in the 15 patients with elevated basal Ctn. Three patients with stimulated Ctn  $<100$  pg/ml and benign cytology were not submitted to surgery. MTC was excluded by histology in three patients with stimulated Ctn  $<100$  pg/ml and indeterminate or suspicious cytology and in eight patients with stimulated Ctn  $>100$  pg/ml. One patient with stimulated Ctn  $>100$  pg/ml had MTC. Ctn was undetectable 6 months after surgery in two patients with MTC. Although uncommon, even subjects without a suspicious history and with nodules  $\leq 1$  cm without ETE or LN involvement on US, but with suspicious findings, can have microMTC. The measurement of Ctn permits the diagnosis of these cases.

لا يعتبر إجراء الخزعة الارتشافية بالإبرة الدقيقة FNA ضرورياً عند مرضى العقيدات الدرقية بحجم  $\geq 1$  سم عند عدم وجود امتدادات ظاهرة خارج الدرق أو إصابة العقد اللمفاوية من خلال التصوير بالأشعة فوق الصوتية (الإيكو). وبغياب الخزعة الارتشافية وقياس مستويات الكالسيتونين في المصل لا يمكن تشخيص حالات السرطانة الدرقية اللبية الدقيقة (microMTC). تهدف هذه الدراسة المستقبلية إلى مقارنة مستويات الكالسيتونين عند البالغين بحالات منخفضة الخطورة سريرياً من السرطانة اللبية في الدرق مع عقيدات  $\geq 1$  سم دون امتدادات ظاهرة خارج الدرق أو إصابة للعقد اللمفاوية من خلال الإيكو. شملت الدراسة 506 مريضاً لديهم اثنتين أو أكثر من العقيدات الدرقية ذات مظاهر مريبة. خضع مرضى المستويات القاعدية المرتفعة من الكالسيتونين لإجراء اختبار التحريض بالكالسيوم وإجراء خزعة ارتشافية بالإبرة الدقيقة FNA. كانت مستويات الكالسيتونين القاعدية طبيعية عند 490 مريضاً (بنسبة 96.8%). أما عند مرضى المستويات القاعدية المرتفعة من الكالسيتونين فقد أظهرت الخزعة الارتشافية بالإبرة الدقيقة وجود سرطانة درق لبية لدى مريض واحد فقط، وعدم وجودها عند بقية المرضى ذوو المستويات القاعدية المرتفعة من الكالسيتونين (وعددهم 15). لوحظ لدى 3 مرضى مستويات كالسيتونين دون 100 بيكوغرام/مل باختبار التحريض مع فحص خلوي سليم وبالتالي لم يخضعوا لجراحة. تم استبعاد وجود سرطانة درقية لبية من خلال الفحص النسيجي عند 3 مرضى بمستويات كالسيتونين دون 100 بيكوغرام/مل باختبار التحريض مع فحص خلوي غير حاسم أو مريب، وعند 8 مرضى بمستويات كالسيتونين أكثر من 100 بيكوغرام/مل باختبار التحريض. لوحظ وجود سرطانة درق لبية لدى مريض واحد بمستويات كالسيتونين تفوق 100 بيكوغرام/مل باختبار التحريض. كانت مستويات الكالسيتونين غير قابلة للكشف بعد 6 أشهر من الجراحة لدى المريضين المشخصين بوجود سرطانة درقية لبية. وعلى من ندرة حدوث ذلك، إلا أن بعض العقيدات بحجم  $\geq 1$  سم

مع موجودات مرببة قد تكون بالفعل سرطانية لبية حتى في حالة عدم وجود قصة مرضية موجهة أو امتدادات خارج الدرق أو إصابة للعقد اللمفاوية من خلال الإيكو، وهنا يفيد قياس مستويات الكالسيونين في تشخيص هذه الحالات.

**Immediate postoperative measurement of thyroid-stimulating hormone as an early predictor of remission in thyroid-stimulating hormone-secreting pituitary adenomas**  
**قياس مستويات الهرمون الحاث للدرق TSH بشكل فوري بعد الجراحة للتنبؤ بهجوع الأورام الغدية النخامية المفرزة للهرمون الحاث للدرق**

Kim SH, et al.

J Neurosurg 2020 Mar 13:1-7.

**Objective:** Thyroid-stimulating hormone (TSH)-secreting pituitary adenoma (TSHoma) is a rare type of pituitary adenoma; thus, little is known about TSHomas. The purpose of this study was to analyze clinical characteristics and therapeutic outcomes of TSHomas based on a single-center experience. The authors also searched for reliable preoperative and early postoperative factors that could predict long-term endocrinological remission.

**Methods:** The clinical, radiological, and pathological characteristics and surgical and endocrinological outcomes of 31 consecutive cases of TSHomas that were surgically treated between 2005 and 2017 were reviewed retrospectively. Preoperative factors were evaluated for their ability to predict long-term remission by comparing remission and nonremission groups. TSH and free thyroxine levels were measured at 2, 6, 12, 18, and 24 hours after surgery to determine whether they could predict long-term remission.

**Results:** Gross-total removal of tumor was achieved in 28 patients (90.3%), and 26 patients (83.9%) achieved endocrinological remission by surgery alone based on long-term endocrinological follow-up (median 50 months, range 32-81 months). The majority of the tumors were solid (21/31, 67.7%), and en bloc resection was possible in 16 patients (51.6%). Larger tumor size and tumor invasion into cavernous sinus and sphenoid sinus were strong predictors of lower rates of endocrinological remission. Immediate postoperative TSH level at 12 hours after surgery was the strongest predictor, with a 0.62  $\mu\text{IU/mL}$  cutoff. Postoperative complications included CSF rhinorrhea in one patient and epistaxis in another patient, who underwent additional surgical treatment for the complications.

**Conclusions:** Tumor size and extent are major prognostic factors for both extent of resection and endocrinological remission. The consistency of TSHomas was more likely to be solid, which makes extracapsular dissection more feasible. Long-term remission of TSHomas could be predicted even during the early postoperative period.

**هدف البحث:** تعتبر الأورام الغدية النخامية المفرزة للهرمون الحاث للدرق TSHomas من الأنماط النادرة للأورام الغدية النخامية، ولهذا فإن المعلومات المتوفرة حولها لا تزال قليلة. تهدف هذه الدراسة إلى تحليل الخصائص السريرية، الشعاعية، التشريحية المرضية، الجراحية والغدية لـ 31 حالة من الأورام النخامية المفرزة للهرمون الحاث للدرق TSHomas بناءً على خبرة مركز واحد. كما قام الباحثون بدراسة العوامل المؤثرة (في الفترة قبل الجراحة والفترة البكرة بعدها) والتي قد تساعد على التنبؤ بالهجوم الغدي طويل الأمد لهذه الأورام.

**طرق البحث:** تم بشكل راجع تقييم الخصائص السريرية، الشعاعية، التشريحية المرضية، الجراحية والغدية لـ 31 حالة من الأورام النخامية المفرزة للهرمون الحاث للدرق TSHomas، والتي تمت معالجتها جراحياً خلال الفترة بين عامي 2005 و 2017. تم تقييم العوامل قبل الجراحية وقدرتها على التنبؤ بالهجوم طويل الأمد للحالة من خلال مقارنة مجموعات الهجوم مع مجموعات عدم الهجوم. تم قياس مستويات الهرمون الحاث للدرق TSH والتبروكسين الحر FT4 بعد 2، 6، 12، 18 و 24 ساعة من الجراحة لتحديد دور هذه المستويات في التنبؤ بالهجوم طويل الأمد.

**النتائج:** تم استئصال كامل الورم عيانياً عند 28 مريضاً (بنسبة 90.3%)، كما حقق 26 مريضاً (بنسبة 83.9%) حالة هجوع غدي من خلال الجراحة فقط ذلك من خلال نتائج المتابعة الغدية طويلة الأمد (والتي امتدت بوسيط 50 شهراً، حيث تراوحت بين 32-81 شهراً). كانت معظم الأورام أوراماً صلبة (21 من أصل 31 حالة بنسبة 67.7%)، بحيث كان بالإمكان استئصال جملة الورم عند 16 مريضاً (بنسبة 51.6%). كان الحجم الأكبر للورم



وغزو الورم للجيب الوعائي الكهفي والجيب الوتدي هي عوامل تنبؤية هامة لانخفاض معدلات الهجوع الغدي للحالة. كما مثلت مستويات الهرمون الحاث للدرق TSH مباشرة بعد الجراحة وبعد 12 ساعة منها عاملاً تنبؤياً هاماً لهجوع الحالة بقيمة حرجة 0.62 مكرو وحدة دولية/مل. شملت الاختلاطات الملاحظة بعد الجراحة نز السائل الدماغي الشوكي من الأنف عند مريض واحد، والرعاف عند مريض آخر، حيث خضع كلاهما لتدخل جراحي إضافي لتدبير هذه الاختلاطات.

**الاستنتاجات:** يمثل حجم الورم وامتداده عوامل إنذارية هامة لدرجة الاستئصال الممكنة خلال الجراحة والهجوع الغدي الناتج في حالات الأورام الغدية النخامية المفرزة للهرمون الحاث للدرق TSH. يغلب الطابع الصلب على قوام هذه الأورام، وهو ما يجعل تسليخها خارج المحفظة ممكناً. يمكن خلال الفترة البكرة بعد الجراحة التنبؤ بالهجوع طويل الأمد لهذه الأورام من خلال قياس مستويات TSH.

### Evaluation of the olfactory function with the "sniffin' sticks" test

#### after endoscopic transsphenoidal pituitary surgery

#### تقييم الوظيفة الشمية باستخدام اختبار الأعواد التنشقية sniffin' sticks

#### بعد الجراحة التنظيرية النخامية عبر الجيب الوتدي

Cingoz ID, et al.

J Craniofac Surg 2018 Jun;29(4):1002-1005.

The aim of this study was to evaluate the olfactory function of patients who had undergone endoscopic transsphenoidal pituitary surgery. In this prospective study, the «Sniffin' Sticks» test was performed between June 2016 and April 2017 at Izmir Katip Celebi University Atatürk Training and Research Hospital. Thirty patients who were scheduled to undergo endoscopic transsphenoidal pituitary surgery were evaluated preoperatively and 8 weeks postoperatively using the Sniffin' Sticks test battery for olfactory function, odor threshold, smell discrimination, and odor identification. The patients were evaluated preoperatively by an otolaryngologist. The patients' demographic data and olfactory functions were analyzed with a t test and Wilcoxon-labeled sequential test. The study group comprised 14 women (46.7%) and 16 men (53.3%) patients. The mean age of the patients was  $37.50 \pm 9.43$  years (range: 1653- years). We found a significant difference in the preoperative and postoperative values of the odor recognition test ( $P=0.017$ ); however, there was no significant difference between the preoperative and postoperative odor threshold values ( $P=0.172$ ) and odor discrimination values ( $P=0.624$ ). The threshold discrimination identification test scores were not significant ( $P=0.110$ ). The olfactory function of patients who were normosmic preoperatively was not affected postoperatively. This study shows that the endoscopic transsphenoidal technique for pituitary surgery without nasal flap has no negative effect on the olfactory function.

تهدف هذه الدراسة المستقبلية إلى تقييم الوظيفة الشمية عند المرضى الخاضعين لجراحة تنظيرية على الغدة النخامية عبر الجيب الوتدي، تم استخدام اختبار الأعواد التنشقية Sniffin' Sticks خلال الفترة بين حزيران 2016 وحتى نيسان 2017 في المركز البحثي لمشفى Katip Celebi University Atatürk في إزمير. شملت الدراسة 30 مريضاً موضوعين على جدول إجراء جراحة تنظيرية على الغدة النخامية عبر الجيب الوتدي، حيث تم تقييمهم قبل الجراحة وبعد 8 أسابيع من الجراحة باستخدام اختبار الأعواد التنشقية. تم عبر الاختبار تقييم الوظيفة الشمية، عتبة الشم، التفريق بين الروائح وتمييز الروائح. تم تقييم المرضى قبل الجراحة عبر أخصائي الأنف والحنجرة. تم تحليل البيانات السكانية للمرضى والوظيفة الشمية عبر اختبار t test واختبار Wilcoxon التسلسلي. تضمنت الدراسة 14 امرأة (بنسبة 46.7%) و 16 رجلاً (بنسبة 53.3%)، فيما بلغ متوسط أعمار المرضى  $37.50 \pm 9.43$  سنة (تراوح بين 16 و 53 سنة). لوحظ وجود فارق هام إحصائياً في القيم قبل الجراحة والقيم بعد الجراحة في اختبار تمييز الروائح ( $p=0.017$ )، إلا أنه لم تلاحظ فروقات هامة إحصائياً في القيم قبل وبعد الجراحة لعتبة الشم ( $p=0.172$ ) أو التفريق بين الروائح ( $p=0.624$ ). لم تكن الفوارق في نقاط عتبة تفريق/تمييز الروائح هامة إحصائياً ( $p=0.110$ ). لم يلاحظ اختلاف في الوظيفة الشمية بعد الجراحة عند مرضى الوظيفة الشمية الطبيعية قبل الجراحة. تظهر هذه الدراسة أن الجراحة التنظيرية عبر الجيب الوتدي المجراة على الغدة النخامية دون إجراء شريحة أنفية ليس لها تأثيرات سلبية على الوظيفة الشمية.

## Cardiovascular Diseases

### الأمراض القلبية الوعائية

#### Combined and independent impact of coronary artery calcification and inflammation on risk for adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention

التأثير المستقل والمشارك لتكلسات الشرايين الإكليلية والالتهاب

على خطورة تطور الحوادث القلبية الوعائية بعد إجراء التداخلات الإكليلية عبر الجلد PCI

Aoi S, et al.

Catheter Cardiovasc Interv 2020 Feb 22.

**Purpose:** Our study investigated the impact of coronary artery calcification (CAC) and systemic inflammation on risks for major adverse cardiovascular events (MACE) following percutaneous coronary intervention (PCI).

**Background:** CAC and systemic inflammation are known to be associated with an increased risk of cardiovascular events.

**Methods:** A total of 17,711 consecutive patients who underwent PCI in our hospital between January 1, 2009 and December 31, 2015 were categorized according to the degree of CAC (moderate/severe vs. none/mild) and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) level ( $\geq 2$  vs.  $< 2$  mg/L). MACE was defined as death, myocardial infarction (MI), or target vessel revascularization (TVR) occurring over 1 year.

**Results:** Within the four groups, patients with both moderate/severe CAC and elevated hsCRP ( $n=1,814$  [10.2%]) were older with more comorbid risk factors compared to those with moderate/severe CAC alone ( $n=1,687$  [9.5%]), elevated hsCRP alone ( $n=7,597$  [42.9%]) or neither abnormality ( $n=6,613$  [37.3%]). The analogous 1-year MACE rates were 21.2, 14.9, 11.5, and 7.8%, respectively ( $p$ -trend  $< 0.001$ ). Results were unchanged after multivariable adjustment, suggesting synergistic adverse effects in patients with both CAC and elevated hsCRP.

**Conclusions:** The presence of both moderate/severe CAC and systemic inflammation confers a synergistic effect on risk for MACE following PCI, indicating the need for novel or more intense therapeutic interventions to mitigate risk in such patients.

**هدف البحث:** سيتم في هذه الدراسة استقصاء تأثير التكلسات في الشرايين الإكليلية CAC والالتهاب الجهازى على خطر تطور الحوادث القلبية الوعائية الهامة بعد إجراء التداخلات الإكليلية عبر الجلد PCI.

**خلفية البحث:** من المعروف أن وجود التكلسات في الشرايين الإكليلية CAC والالتهاب الجهازى يترافقان مع زيادة خطر الحوادث القلبية الوعائية.

**طرق البحث:** شملت الدراسة 17111 مريضاً خضعوا لإجراء تداخلات إكليلية عبر الجلد PCI في مشفى البحث خلال الفترة بين 1 كانون الثاني 2009 وحتى 31 كانون الأول 2015، حيث تم تصنيفهم حسب درجة التكلس في الشرايين الإكليلية (متوسط/شديد، خفيف/غير موجود) ومستوى البروتين التفاعلي C عالي الحساسية (hsCRP) ( $\leq 2$  مقابل  $> 2$  ملغ/ل). تم تعريف الحوادث القلبية الوعائية الهامة بحدوث وفاة، احتشاء عضلة قلبية أو إجراء عملية إعادة التروية الوعائية خلال مدة سنة من الإجراء الأولي.

**النتائج:** لوحظ ضمن المجموعات الأربعة أن مرضى المستويات المتوسطة/الشديدة من التكلس في الشرايين الإكليلية مع ارتفاع مستويات البروتين التفاعلي C عالي الحساسية (1814 مريضاً بنسبة 10.2%) كانوا أكثر تقدماً بالعمر مع وجود عوامل خطورة أكثر لديهم، وذلك بالمقارنة مع مرضى مستويات التكلس المتوسطة/الشديدة دون وجود ارتفاع في مستويات البروتين التفاعلي C عالي الحساسية (1687 مريضاً بنسبة 9.5%)، ومرضى ارتفاع مستويات البروتين التفاعلي C عالي الحساسية دون وجود تكلس (7597 مريضاً بنسبة 42.9%)، ومرضى عدم وجود تكلس وعدم وجود ارتفاع في مستويات البروتين التفاعلي C عالي الحساسية. كانت معدلات تطور الحوادث القلبية الوعائية الهامة الموافقة للمجموعات الأربعة السابقة 21.2%، 14.9%، 11.5% و 7.8% على الترتيب (قيمة  $p$  للنزوع  $> 0.001$ ). لم يلاحظ تغير في النتائج بعد التعديل متعدد المتغيرات، وهو ما يقترح وجود تأثيرات سلبية تآزرية عند المرضى في حالات تزامن وجود تكلس في الشرايين الإكليلية مع ارتفاع في مستويات البروتين التفاعلي C عالي الحساسية.

**الاستنتاجات:** إن الوجود المتزامن للتكلس المتوسط/الشديد في الشرايين الإكليلية مع الالتهاب الجهازى يظهر تأثيراً سلبياً تآزرياً على خطر تطور الحوادث القلبية الوعائية الهامة بعد إجراء التداخلات الإكليلية عبر الجلد، وهو ما يشير للحاجة إلى تداخلات علاجية مبتكرة أو معالجات أكثر تركيزاً للحد من الخطر لدى هؤلاء المرضى.

### Kinin b1 receptor: A target for neuroinflammation in hypertension

**مستقبلات الكينين b1: هدف الالتهاب العصبي في حالات ارتفاع التوتر الشرياني**

Sriramula S.

Pharmacol Res 2020 Feb 19:104715.

Kinins are a family of oligopeptides of the kallikrein-kinin system that act as potent vasoactive hormones and inflammatory mediators. The bioactive kinins mainly consist of bradykinin and kallidin, and their metabolites des-Arg<sup>9</sup>-bradykinin and des-Arg<sup>10</sup>-kallidin. Physiological effects of kinins are mediated by activation of highly selective G-protein coupled kinin B1 and B2 receptors. Growing evidence suggests that B1 receptor activation mediates diverse physiological and pathological features of cardiovascular diseases. However, studies are limited regarding the impact of B1 receptor mediated neuroinflammation on the development of hypertension and other cardiovascular diseases. Given the potential role for B1 receptor activation in immune cell infiltration, microglia activation, and cytokine production within the central nervous system, B1 receptor mediated signaling cascades might result in elevated neuroinflammation. In this review, we will discuss the potential pro-inflammatory role of B1 receptor activation in hypertension. A better understanding of B1 receptor the inflammatory signaling, may lead to the development of therapeutics that target B1 receptors to treat neurogenic hypertension.

تتحدّر Kinins من عائلة قليات الببتيد ضمن جملة kallikrein-kinin، والتي تعمل كهرمونات موسعة للأوعية وكوسائط التهابية. يتكون الشكل الفعال حيويّاً من الكينينات بشكلٍ أساسي من bradykinin و kallidin ومستقبلاتهما des-Arg<sup>9</sup>-bradykinin و des-Arg<sup>10</sup>-kallidin. تحدث التأثيرات الفيزيولوجية للكينينات عبر تفعيل بروتين G عالي الانتقائية مقترن بمستقبلات الكينين B1 و B2. تقترح أدلة متزايدة أن تفعيل المستقبلات B1 يتواسط ظهور العديد من المظاهر الفيزيولوجية والتشريحية المرضية للأمراض القلبية الوعائية، إلا أن الدراسات ما تزال محدودة في مجال دور الالتهاب العصبي المتواسط بالمستقبلات B1 في تطور ارتفاع التوتر الشرياني والأمراض القلبية الوعائية الأخرى. نتيجة للدور المحتمل لتفعيل المستقبلات B1 في تصفية الخلايا المناعية، تفعيل الخلايا الدبقية microglia وإنتاج السيتوكينات ضمن الجملة العصبية المركزية، فإن شلال الإشارة المتواسط بالمستقبلات B1 قد يقود إلى ارتفاع حالة الالتهاب العصبي. سيتم في هذه المراجعة مناقشة الدور طليعة التهابي المحتمل لتفعيل المستقبلات B1 في حالات ارتفاع التوتر الشرياني. إن الوصول لفهم أعمق للإشارة الالتهابية ودور المستقبلات B1 فيها قد يقود لتطوير المقاربات العلاجية التي تستهدف هذه المستقبلات واستخدامها في معالجة حالات ارتفاع التوتر الشرياني عصبي المنشأ.

## Pulmonary Diseases

### الأمراض الصدرية

#### Evaluation of fluticasone propionate/salmeterol for the treatment of COPD

**تقييم دور fluticasone propionate/salmeterol في معالجة الداء الرئوي الساد المزمن COPD**

Calzetta L, et al.

Expert Rev Respir Med 2020 Mar 13.

**Introduction:** Recently, the generic formulation of FP/SAL FDC has been approved in COPD. Although FP/SAL FDC has been the first long acting FDC approved in COPD, no systematic review assessed the effect of this

combination for the treatment of COPD by considering specifically Phase IV studies. The aim of this review was to systematically assess the effect of FP/SAL FDC in COPD patients enrolled in Phase IV studies.

**Areas covered:** The question of this systematic review was to examine the evidence regarding the impact of FP/SAL FDC for the treatment of COPD by searching for Phase IV studies in the ClinicalTrials.gov database.

**Expert opinion:** Generic drugs represent an effective cost-saving step for health care budgets in the treatment of COPD and should be used in agreement with current recommendations and prescription accuracy. FP/SAL is recommended for the initiation therapy just in a small percentage of symptomatic patients that are at high risk of exacerbation with blood eosinophil counts  $\geq 300$  cells per  $\mu\text{L}$ . At follow-up FP/SAL FDC can be escalated to triple ICS/LABA/LAMA combination or switched to LABA/LAMA combination by considering symptoms, exacerbations, lack of response to ICS, inappropriate original indication, and ICS-related adverse events such as pneumonia.

**خلفية البحث:** تم مؤخراً تطوير تركيبة من salmeterol/propionate fluticasone حازت على موافقة هيئة الغذاء والدواء الأمريكية CDC في معالجة الداء الرئوي الساذ المزمن. وعلى الرغم من كون هذه التركيبة الأولى التي تحصل على الموافقة من هيئة الغذاء والدواء، إلا أنه لا توجد مراجعات منهجية تم إجراؤها حول تأثيرات هذه المشاركة في معالجة الداء الرئوي الساذ المزمن من خلال دراسات نوعية موجهة من الطور IV. تهدف هذه المراجعة إلى إجراء تقييم منهجي للمشاركة salmeterol/propionate fluticasone عند مرضى الداء الرئوي الساذ المزمن المتضمنين في دراسات من الطور IV.

**مجالات التقييم:** كان السؤال المطروح في هذه المراجعة المنهجية هو استقصاء الدلائل المتوافرة حول تأثيرات المشاركة salmeterol/propionate fluticasone في معالجة الداء الرئوي الساذ المزمن COPD من خلال البحث عند دراسات الطور IV في قاعدة بيانات ClinicalTrials.gov. رأي الخبراء: تمثل الأدوية الجينية generic خطوة مجدية من ناحية التكلفة العلاجية في معالجة الداء الرئوي الساذ المزمن، ويجب استخدامها مع الأخذ بالاعتبار التوصيات الحالية المعتمدة. ينصح بالمشاركة salmeterol/propionate fluticasone كمعالجة بدئية عند نسبة قليلة من المرضى المعرضين ذوو الخطورة العالية لتفاقم الحالة مع تعداد حمضات الدم  $\leq 300$  خلية/مكرو لتر. يمكن خلال فترة المتابعة تصعيد المعالجة بـ salmeterol/propionate fluticasone لتصبح معالجة ثلاثية ICS/LABA/LAMA أو التحول للمشاركة LABA/LAMA مع الأخذ بالاعتبار الأعراض الملاحظة، نوب تفاقم الداء، عدم وجود استجابة مناسبة لاستخدام ICS، استئطاب أساسي غير مناسب وظهور تأثيرات جانبية بالمعالجة بـ ICS كذات الرئة.

### When will pulmonary function recover after rib fracture?

#### استعادة الوظيفة الرئوية بعد كسور الأضلاع

Hwang EG, et al.

J Exerc Rehabil 2020 Feb 26;16(1):108-111.

Rib fracture is almost recovered with conservative management including oral medication. Pain is easily controlled with medication, but physiologic function is not readily evaluated. This study is aimed to investigate the factors influencing to recovery of pulmonary function test (PFT) and changes according to times after rib fracture. From August 2015 to January 2018, medical records of patients with rib fracture were reviewed retrospectively. Factors may influencing to recovery of PFT (age, chronic obstructive pulmonary disease, numbers of fractures, intercostal nerve block) were evaluated, and serial (initial, 1 month, 2 months) changes of parameters PFT (forced vital capacity [FVC], forced expiratory volume in 1 sec [FEV<sub>1</sub>], total lung capacity [TLC], vital capacity [VC]) for 2 months were observed. Total patients were 60, and PFT was completed 38 and 27 patients after 1 month and 2 months respectively. Mean age was 55.1 years (20-84 years) and mean numbers of fracture were 3.98 (1-11). Intercostal nerve block and rib fixation were performed in 32 cases and 2 cases respectively. Age, numbers of fracture and intercostal nerve block were not significant factors to changes of PFT. But chronic obstructive pulmonary disease was significant factor to recovery of FEV<sub>1</sub> in 1 month. PFT was improved in FVC, FEV<sub>1</sub> through 2 months, and improved in TLC, VC in 1 month. This study showed the evidence and prognosis of physiologic recovery after rib fracture.

تشفى كسور الأضلاع غالباً من خلال التدابير المحافظة ومن ضمنها المعالجة الدوائية عبر الفم. ورغم سهولة السيطرة على الألم المرافق من خلال الأدوية، إلا أن الوظيفة الفيزيولوجية للرئة لا يمكن تقييمها بشكل واضح. تهدف هذه الدراسة إلى استقصاء العوامل المؤثرة على عودة اختبارات وظائف الرئة للحالة الطبيعية والتغيرات مع مرور الوقت بعد كسور الأضلاع. تم خلال الفترة بين آب 2015 وكانون الثاني 2018 تقييم راجع للسجلات الطبية لمرضى كسور الأضلاع. تم تقييم العوامل المؤثرة على شفاء الوظيفة الرئوية من خلال اختبار وظائف الرئة (العمر، الداء الرئوي الساد المزمن، عدد الكسور، إحصار الأعصاب الوربية)، مع تقييم التبدلات الملاحظة في واسمات وظائف الرئة (السعة الحيوية القسرية FVC، الحجم الزفيري الأقصى في الثانية FEV<sub>1</sub>، السعة الرئوية الكلية TLC، والسعة الحيوية VC) وذلك في الحالة القاعدية وبعد شهر وبعد شهرين من الكسر. بلغ العدد الكلي للمرضى 60 مريضاً، كما أتم 38 مريضاً اختبار وظائف الرئة بعد شهر، و 27 مريضاً اختبار وظائف الرئة بعد شهرين. بلغ متوسط أعمار المرضى 55.1 سنة (بمعدل 20-84 سنة)، بينما بلغ متوسط عدد الكسور الضلعية المسجلة 3.98 (تراوح بين 1-11). تم إجراء إحصار للأعصاب الوربية عند 32 مريضاً، بينما أجري تثبيت للأضلاع عند مريضين. لم يلاحظ دور للعمر، عدد الكسور وإجراء إحصار للأعصاب الوربية كعوامل مؤثرة على التغيرات في وظائف الرئة، بينما شكل وجود الداء الرئوي الساد المزمن COPD عاملاً مؤثراً هاماً بالنسبة لشفاء قيم FEV<sub>1</sub> بعد شهر من الحالة. لوحظ تحسن في مشعرات وظائف الرئة (FVC، FEV<sub>1</sub>) خلال شهرين، وتحسن (VC، TLC) خلال شهر. تظهر هذه الدراسة الدلائل والإنذار بالنسبة لعودة الوظيفة الفيزيولوجية للرئة بعد كسور الأضلاع.

## Gastroenterology

## الأمراض الهضمية

### An observational study on long-term renal outcome in patients with chronic hepatitis B treated with tenofovir disoproxil fumarate

دراسة مراقبة حول النتائج الكلوية بعيدة الأمد عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن B  
المعالجين باستخدام fumarate disoproxil tenofovir

Lim TS, et al.

J Viral Hepat 2019 Oct 22.

In patients with chronic hepatitis B (CHB), long-term effects of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) on renal function have been controversial. This study aimed to analyze the real-world long-term effects of TDF on renal function in Korean patients with CHB. We analyzed a cohort of 640 treatment-naïve patients with CHB who were treated with TDF between May 2012 and December 2015 at Severance Hospital, Seoul, Republic of Korea. The mean age was 48.3 years old, and 59.5% were male. The proportions of hypertension and diabetes mellitus (DM) were 11.6% and 14.2%, respectively, and that of liver cirrhosis was 20.8%. During the 5 year follow up, using a linear mixed model, serum creatinine increased from  $0.77 \pm 0.01$  mg/dL to  $0.85 \pm 0.02$  mg/dL ( $P < 0.001$ ), and eGFR decreased from  $102.6 \pm 0.6$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> to  $93.4 \pm 1.4$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> ( $P < 0.001$ ). In subgroup analysis, eGFR was statistically more decreased in patients with age  $>60$  than  $\leq 60$  years old ( $P = 0.027$ ), and in patients with diuretic use than without diuretic use ( $P = 0.008$ ). In multivariate analysis, the independent risk factors for eGFR decrease  $>20\%$  were baseline eGFR  $<60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> ( $P = 0.034$ ) and the use of diuretics ( $P < 0.001$ ). CHB patients on TDF experienced greater reduction in renal function with age  $>60$  and with diuretic use compared to those without these characteristics. Baseline eGFR  $<60$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> and use of diuretics were independent risk factors of eGFR decline of more than 20% on TDF therapy.

لا تزال التأثيرات بعيدة الأمد للمعالجة باستخدام tenofovir disoproxil fumarate (TDF) على الوظيفة الكلوية عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي B المزمن مثار جدل. تهدف هذه الدراسة إلى تحليل النتائج بعيدة الأمد لاستخدام TDF على الوظيفة الكلوية عند مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن



B في كوريا. تم في هذه الدراسة تحليل عينة أترابية مكونة من 640 مريضاً من مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن B المعالجين باستخدام TDF خلال الفترة بين أيار 2012 وكانون الأول 2015 في مشفى Severance في العاصمة الكورية سيؤول. بلغ متوسط أعمار المرضى 48.3 سنة، منهم 59.5% من الذكور. بلغت نسبة الإصابة بارتفاع التوتر الشرياني والداء السكري 11.6% و 14.2% على الترتيب، في حيث لوحظ تشمع الكبد في 20.8% من المرضى. لوحظ خلال 5 سنوات من المتابعة باستخدام النموذج الخطي المختلط زيادة مستويات الكرياتينين في المصل من  $0.01 \pm 0.77$  ملغ/دل إلى  $0.02 \pm 0.85$  ملغ/دل ( $p > 0.001$ )، وتناقص معدل الرشح الكبيبي التقديري eGFR من  $0.6 \pm 102.6$  مل/دقيقة/1.73 م<sup>2</sup> إلى  $1.4 \pm 93.4$  مل/دقيقة/1.73 م<sup>2</sup> ( $p > 0.001$ ). لوحظ بتحليل المجموعات الفرعية تناقص أكبر من الناحية الإحصائية في معدل الرشح الكبيبي التقديري eGFR عند المرضى فوق سن 60 سنة (بالمقارنة مع المرضى دون سن 60،  $p = 0.027$ )، وعند مرضى استخدام المدرات (بالمقارنة مع مرضى عدم استخدام المدرات،  $p = 0.008$ ). تبين من خلال التحليل متعدد المتغيرات أن عوامل الخطورة المستقلة للتراجع في معدل الرشح الكبيبي التقديري eGFR بأكثر من 20% هي: قيمة معدل الرشح الكبيبي التقديري eGFR في الحالة القاعدية دون 60 مل/دقيقة/1.73 م<sup>2</sup> ( $p = 0.034$ )، واستخدام المدرات ( $p > 0.001$ ). يمكن من خلال هذه الدراسة القول بأن مرضى التهاب الكبد الفيروسي المزمن B المعالجين باستخدام TDF يتعرضون لتراجع أكبر في الوظيفة الكلوية عندما يتجاوزون سن 60 سنة، وعند استخدامهم المدرات بالمقارنة مع حالات عدم وجود هذه المعايير. من جهة أخرى فإن القيمة القاعدية لمعدل الرشح الكبيبي التقديري eGFR التي تكون دون 60 مل/دقيقة/1.73 م<sup>2</sup> واستخدام المدرات هي عوامل خطورة مستقلة لتراجع معدل الرشح الكبيبي التقديري بأكثر من 20% خلال المعالجة باستخدام TDF.

### Hypertriglyceridemia induced pancreatitis

#### التهاب البنكرياس المحرض بفرط الشحوم الثلاثية في الدم

Ippisch HM, et al.  
Pancreas 2020 Mar;49(3):429-34.

**Objectives:** Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis is an important cause of acute pancreatitis (AP) in children, which lacks established guidelines. The aim of this study was to review management approaches at a single pediatric center.

**Methods:** This retrospective study included all inpatients younger than 21 years with AP and triglycerides (TG) of 1000 mg/dL or greater. A linear mixed effect model was used to calculate drop in TGs. The patient's diet, intravenous fluid (IVF) rate, insulin, and plasmapheresis were included in the model.

**Results:** Seventeen admissions were identified among 8 patients, average age 15 years (range, 6-19 years). Fifty percent had recurrent AP and 29% of admissions had complications including 1 death. The population was primarily female (75%), white (75%), and overweight, and 63% had diabetes. The median stay was 5.4 days. There were 14 approaches used with variations in IVF rates, insulin, plasmapheresis, and nil per os (NPO) versus feeds. Variables that reduced TG's were NPO, higher IVF rates, plasmapheresis, and insulin ( $P < 0.05$ ). Importantly, NPO reduced TGs faster than those who started early nutrition.

**Conclusions:** Hypertriglyceridemia is an important cause of pancreatitis in children. This study shares a management algorithm from a single institution. Larger studies are needed for more evidence-based guidelines.

**هدف البحث:** يعتبر التهاب البنكرياس المحرض بفرط الشحوم الثلاثية في الدم سبباً هاماً لالتهاب البنكرياس الحاد عند الأطفال، حيث لا توجد قواعد إرشادية واضحة للتعامل مع مثل هذه الحالات عند الأطفال. تهدف هذه الدراسة إلى مراجعة مقاربات التدبير العلاجي المتبعة في مركز واحد لأمراض الأطفال.

**طرق البحث:** شملت هذه الدراسة الراجعة جميع المرضى دون سن 12 سنة المقبولين في المشفى بسبب حالة التهاب بنكرياس حاد مع مستويات مرتفعة من الشحوم الثلاثية في الدم (1000 ملغ/دل أو أكثر). تم استخدام النموذج الخطي للتأثيرات المختلطة لحساب الانخفاض في قيم الشحوم الثلاثية. تم في هذا النموذج تضمين الحمية المتبعة لدى المريض، معدل إعطاء السوائل الوريدية، استخدام الأنسولين وفصد البلازما.

**النتائج:** تم تحديد 17 حالة قبول في المشفى عند 8 مرضى، بمعدل أعمار 15 سنة (تراوح بين 6 و 19 سنة). حدث لدى 50% من المرضى التهاب

بنكرياس ناكس، كما حدثت الاختلاطات عند 29% من حالات القبول ووفاة في حالة واحدة. كانت غالبية المرضى من الإناث (بنسبة 75%)، ومن البيض (بنسبة 75%)، مع زيادة الوزن، مع وجود داء سكري (بنسبة 63%). بلغ وسيط مدة البقاء في المشفى 5.4 يوماً. كانت هنالك 14 مقارنة علاجية استخدمت معدلات مختلفة من السوائل الوريدية، الأنسولين، فصد البلازما وعدم تناول الطعام عبر الفم مقابل تناوله عبر الفم. شملت العوامل التي أدت لتناقص مستويات الشحوم الثلاثية في الدم كلاً من عدم التغذية عبر الفم، المعدلات العالية لإعطاء السوائل الوريدية، فصد البلازما والأنسولين ( $p > 0.05$ ). لوحظ أن إيقاف التغذية عبر الفم أدى لتراجع أسرع في مستوى الشحوم الثلاثية بالمقارنة مع الحالات التي عادت للتغذية الباكرة عبر الفم.

**الاستنتاجات:** يعتبر فرط الشحوم الثلاثية في الدم سبباً هاماً لالتهاب البنكرياس عند الأطفال. تطرح هذه الدراسة خوارزمية تدبير من خلال خبرة مركز علاجي واحد. يجب إجراء المزيد من الدراسات الأكبر حجماً للوصول لقواعد إرشادية مثبتة بالأدلة في تدبير حالات التهاب البنكرياس الحاد المحرض بفرط الشحوم الثلاثية.

## Neurology

### الأمراض العصبية

#### Vitamin D status among patients with drug-resistant and non-drug-resistant epilepsy مستويات الفيتامين D لدى مرضى الحالات المعقدة وغير المعقدة على المعالجة الدوائية من الصرع

Jésus P, et al.

Int J Vitam Nutr Res 2020 Mar 13:1-5.

**Background & aims:** Epilepsy affects nearly 70 million people worldwide. Vitamin D deficiency may influence the balance of certain epilepsies. The purpose of this study was to determine the vitamin D status and anthropometric measurements of people with epilepsy (PWE), according to their pharmacosensitivity.

**Methods:** Forty-six PWE, with or without drug resistance, underwent nutritional assessment after giving consent. Weight, body mass index (BMI), triceps skinfold thickness (TSF), fat mass (FM) and free fat mass (FFM) by bioelectrical impedance analysis were measured. Serum vitamin D was determined without supplementation. Deficiency was defined as a level  $<30$  ng/mL. Statistical analysis involved Student t test, ANOVA and Chi2.

**Results:** Patients were aged  $44.5 \pm 14.3$  years, with 60.9% of drug-resistance. BMI was  $28.7 \pm 7.0$ , 2.2% were malnourished and 30.4% obese according to the BMI. The average vitamin D level was  $15.3 \pm 9.9$  ng/mL, with 87.0% of deficiency, and 40.0% of severe deficiency ( $<10$  ng/mL). The TSF was higher in drug-resistant cases ( $p=0.03$ ).

There was no link between drug resistance and anthropometric measurements, FM, FFM or vitamin D concentration. **Conclusions:** Although limited in size, this study showed that PWE are more often obese. Vitamin D deficiency is more common than in the general population, with a much higher prevalence of severe deficiency.

**خلفية وهدف البحث:** يصيب الصرع حوالي 70 مليوناً من البشر حول العالم. يمكن للفيتامين D أن يؤثر على التوازن في حالات معينة من الصرع. يهدف هذا البحث إلى تحديد حالة الفيتامين D ومشعرات القياسات البشرية anthropometric عند مرضى الصرع وذلك تبعاً لحساسية الداء للأدوية. **طرق البحث:** شملت الدراسة 46 من مرضى الصرع (حالات معقدة على المعالجة وحالات غير معقدة على المعالجة)، حيث خضع المرضى لتقييم للحالة الغذائية بعد الحصول على موافقتهم على المشاركة بالبحث. تم قياس الوزن، مشعر كتلة الجسم BMI، سماكة الثنيات الجلدية عند مثلثة الرؤوس TSF، كتلة الدهون FM وكتلة الدهون الحرة FFM وذلك من خلال تحليل المعاوقة الكهربائية الحيوية. تم قياس المستويات المصلية من الفيتامين D دون وجود معالجة داعمة. تم تعريف وجود عوز في الفيتامين عندما تكون المستويات المصلية للفيتامين D دون 30 نانوغرام/مل. تم إجراء التحليل الإحصائي من خلال اختبارات Student t، ANOVA وكاي مربع.

**النتائج:** بلغ أن متوسط أعمار المرضى  $14.3 \pm 44.5$  سنة، كما كان لدى 60.9% منهم حالة معندة على الأدوية. كان مشعر كتلة الجسم  $7.0 \pm 28.7$ ، 2.2% من المرضى كانوا بحالة سوء تغذية و 30.4% بحالة بدانة تبعاً لقيم مشعر كتلة الجسم. بلغ معدل مستويات الفيتامين D في المصل  $9.9 \pm 15.3$  نانوغرام/مل، وتبعاً للتعريف فقد كان لدى 87.0% من المرضى حالة عوز في الفيتامين، ولدى 40.0% حالة عوز شديد (مستويات دون 10 نانوغرام/مل). كانت سماكة الشبكات الجلدية عند مثلثة الرؤوس TSF أعلى لدى مرضى الحالات المعندة على المعالجة ( $p=0.03$ ). لم يلاحظ وجود علاقة بين المقاومة للأدوية من جهة والقياسات البشرية، كتلة الدهون FM، كتلة الدهون الحرة FFM ومستويات الفيتامين من جهة أخرى. **الاستنتاجات:** على الرغم من الحجم الصغير للدراسة الحالية، إلا أنها تظهر وجود البدانة عند نسبة أكبر من مرضى الصرع. كما أن حالة عوز الفيتامين D كانت أكثر شيوعاً لدى مرضى الصرع بالمقارنة مع عموم الناس، مع وجود نسبة انتشار أكثر ارتفاعاً لحالة العوز الشديد في الفيتامين D.

### Assessing the risk of seizures with chloroquine or hydroxychloroquine therapy for COVID-19 in persons with epilepsy

#### تقييم خطر حدوث الاختلاجات لدى استخدام chloroquine أو hydroxychloroquine في علاج فيروس COVID-19 لدى المرضى المصابين بالصرع

Pati S, et al.

Epilepsy Res 2020 Jun 11;165:106399.

**Background:** The goal of this systematic review is to assess the published literature for seizure risk with chloroquine or hydroxychloroquine therapy in persons with and without epilepsy. With the COVID-19 pandemic, there is a desperate need for treatment against the SARS CoV-2 virus. Chloroquine or hydroxychloroquine is one proposed medication that has received substantial public attention. However, the package insert states that these medications may provoke seizures in patients with epilepsy, and this has resulted in increased questions and anxiety in the epilepsy community.

**Methods:** PubMed (1970 to March 27, 2020) and the Embase (1970 to March 27, 2020) were searched with the terms chloroquine or hydroxychloroquine and seizure or epilepsy, convulsions, or status epilepticus. Selected studies were reviewed, and the adverse drug reaction was classified.

**Results:** Only eleven out of 31 studies were deemed eligible for systematic analysis. For chloroquine, eligible studies were- one prospective study ( $n=109$ ), two case series ( $n=6$ ), and six case reports. The dose of chloroquine ranged between 100-500 mg/day, except in one patient with a seizure, who was after taking 1000 mg. For hydroxychloroquine, there was one prospective observational study ( $n=631$ ) and one case report. The clinical trials failed to find any significant relation between seizures and chloroquine or hydroxychloroquine.

**Conclusion:** Although the package insert describes an increased risk of seizure, the systematic review highlights that such a statement is not supported by class I evidence. Clinicians, therefore, need to understand that data regarding this specific topic is limited to case series and case reports. There is no substantial evidence to suggest that these medications can increase seizure risk.

**خلفية البحث:** تهدف هذه المراجعة المنهجية إلى تقييم المنشورات الطبية المتوافرة حول خطر تطور الاختلاجات خلال المعالجة باستخدام chloroquine أو hydroxychloroquine لدى المرضى المصابين وغير المصابين بالصرع. تطورت خلال جائحة فيروس COVID-19 حاجة ملحة لعلاج ضد فيروس SARS CoV-2، حيث شكلت أدوية chloroquine أو hydroxychloroquine أحد الأدوية المقترحة التي استحوذت على اهتمام العامة. من جهة أخرى تظهر التعليمات الواردة في نشرة الاستخدام أن هذه الأدوية قد تحرض حدوث نوب اختلاجية لدى مرضى الصرع، وهو ما أثار الكثير من التساؤلات والقلق لدى عموم مرضى الصرع.

**طرق البحث:** تم البحث في قاعدة بيانات PubMed (للفترة بين عام 1973 وحتى 27 آذار لعام 2020) وقاعدة بيانات Embase (للفترة بين عام 1970 وحتى 27 آذار لعام 2020) باستخدام كلمات chloroquine أو hydroxychloroquine، الاختلاجات أو الصرع، نوب الاختلاج أو الحالة الصرعية. تمت مراجعة الدراسات المختارة وتصنيف التأثيرات الجانبية غير المرغوبة الملاحظة لهذه الأدوية.

**النتائج:** حققت 11 دراسة فقط من أصل 31 دراسة معايير الاشتمال بالتحليل النهائي. كانت الدراسات المختارة بالنسبة لدواء chloroquine مكونة من دراسة مستقبلية واحدة (عدد المرضى 109)، دراستين لحالات متسلسلة (عدد المرضى 6)، و 6 تقارير لحالات طبية. تراوحت جرعة chloroquine المطبقة بين 100-150 ملغ/يوم، باستثناء مريض واحد خضع لجرعة 1000 ملغ. أما بالنسبة لدواء hydroxychloroquine فقد كان هنالك دراسة مراقبة مستقبلية واحدة (عدد المرضى 631) وتقرير حالة طبية واحد. فشلت الدراسات السريرية في إيجاد أية علاقة هامة إحصائياً بين المعالجة باستخدام chloroquine أو hydroxychloroquine وحدوث الاختلاجات.

**الاستنتاجات:** على الرغم من التعليمات الواردة في نشرة الاستخدام والتي تحذر من زيادة خطر حدوث نوب اختلاجية خلال المعالجة بأدوية chloroquine أو hydroxychloroquine، إلا أن المراجعة المنهجية تؤكد عدم وجود دلائل من الصف I تدعم ذلك. وبالتالي يجب على الأطباء السريريين إدراك أن هذا الموضوع محصور بدراسة حالات متسلسلة أو تقارير لحالات طبية، بينما لا توجد دلائل حاسمة تدعم كون استخدام هذه الأدوية يزيد بالفعل من خطر حدوث نوب صرعية.

## Endocrinology

### أمراض الغدد الصم

#### Relationship between free thyroxine and islet beta-cell function in euthyroid subjects

#### العلاقة بين التيروكسين الحر ووظيفة الخلايا بيتا في حالات السواء الدرقي

Li Q, et al.

Curr Med Sci 2020 Feb;40(1):69-77.

Thyroid hormones have a specific effect on glucose-induced insulin secretion from the pancreas. We aimed to investigate the association between euthyroid hormones and islet beta-cell function in general population and non-treated type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. A total of 5089 euthyroid participants (including 4601 general population and 488 non-treated T2DM patients) were identified from a cross-sectional survey on the prevalence of metabolic diseases and risk factors in East China from February 2014 to June 2016. Anthropometric indices, biochemical parameters, and thyroid hormones were measured. Compared with general population, non-treated T2DM patients exhibited higher total thyroxine (TT4) and free thyroxine (FT4) levels but lower ratio of free triiodothyronine (T3):T4 ( $P<0.01$ ). HOMA- $\beta$  had prominently negative correlation with FT4 and positive relationship with free T3:T4 in both groups even after adjusting for age, body mass index (BMI) and smoking. When analyzed by quartiles of FT4 or free T3:T4, there were significantly decreased trend of HOMA- $\beta$  going with the higher FT4 and lower free T3:T4 in both groups. Linear regression analysis showed that FT4 but not FT3 and free T3:T4 was negatively associated with HOMA- $\beta$  no matter in general population or T2DM patients, which was independent of age, BMI, smoking, hypertension and lipid profiles. FT4 is independently and negatively associated with islet beta-cell function in euthyroid subjects. Thyroid hormone even in reference range could play an important role in the function of pancreatic islets.

تمتلك الهرمونات الدرقية تأثيرات نوعية على إفراز الأنسولين المحرض بالغلوكوز من البنكرياس. تهدف هذه الدراسة إلى استقصاء الارتباط بين هرمونات السواء الدرقي ووظيفة الخلايا بيتا في البنكرياس عند عموم الناس وعند مرضى النمط الثاني من الداء السكري غير المعالجين. شملت الدراسة 5089 من مرضى الحالة الدرقية الطبيعية (حالة السواء الدرقي)، منهم 4601 مريضاً من عموم الناس و 488 من مرضى النمط الثاني للداء السكري غير المعالجين، وذلك في دراسة مسحية مقطعية مستعرضة أجريت حول انتشار الأمراض الإستقلابية وعوامل الخطورة في شرق الصين خلال الفترة بين شباط 2014 وحتى حزيران 2016. تم قياس مشعرات القياسات البشرية (الأنثروبولوجية)، المناسب الكيمائية الحيوية ومستويات الهرمونات

الدرقية. لوحظ بالمقارنة مع عموم الناس أن مرضى النمط الثاني للداء السكري غير المعالجين أظهروا ارتفاعاً في مستويات التيروتوكسين الكلية TT4 والتيروتوكسين الحر FT4، ولكن مع مستوياتٍ أخفض للنسبة بين ثلاثي يودو التيرونين الحر FT3 إلى التيروتوكسين الكلي T4 ( $p > 0.01$ ). ارتبط تقييم نموذج الاستتباب بيتا HOMA- $\beta$  بشكلٍ سلبي مع مستوى FT4 وبشكلٍ إيجابي مع قيم النسبة بين FT3 وT4، وذلك لدى مجموعتي الدراسة أعلاه حتى بعد إجراء التعديل نسبةً لعوامل العمر، مشعر كتلة الجسم BMI والتدخين. تبين عند تحليل الشرائح الربعية لمستويات FT4 أو نسبة FT3 إلى T4 حدوث تناقص هام في نزوع تقييم نموذج الاستتباب بيتا HOMA- $\beta$  مع قيم أعلى لمستوى FT4 وقيم أخفض للنسبة FT3 إلى T4 في كلتا المجموعتين. أظهر تحليل التقهقر الخطي وجود علاقة سلبية بين قيم FT4 مع تقييم نموذج الاستتباب HOMA- $\beta$  (دون وجود هذه العلاقة مع مستويات FT3 أو نسبة FT3 إلى T4)، وذلك عند عموم الناس وعند مرضى النمط الثاني للداء السكري، حيث كانت هذه العلاقة مستقلة عن العمر، مشعر كتلة الجسم، التدخين، ارتفاع التوتر الشرياني ومشعر شحوم المصل. يمكن من خلال هذه الموجودات القول بوجود ارتباطٍ مستقلٍ وسلبي بين مستويات FT4 ووظيفة الخلايا بيتا في جزر البنكرياس في حالات السوء الدرقي، وبهذا يمكن للهرمونات الدرقية حتى ضمن المستويات المرجعية أن تلعب دوراً هاماً في وظيفة الخلايا بيتا في الجزر البنكرياسية.

### Fixed-ratio combination of insulin and GLP-1 RA in patients with longstanding type 2 diabetes

#### المشاركة ثابتة النسبة بين الأنسولين و GLP-1 RA عند مرضى الحالات طويلة الأمد من النمط الثاني للداء السكري

Blonde L, et al.  
Diabetes Ther 2020 Mar 12.

**Introduction:** With longer duration and progression of type 2 diabetes (T2D),  $\beta$ -cell function deteriorates and insulin therapy often becomes necessary. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists such as lixisenatide that do not rely only on  $\beta$ -cell function and glucagon suppression primarily, but also lower glucose by other (insulin-independent) mechanisms such as delayed gastric emptying, may be appropriate adjuvant therapy to basal insulin in patients with longstanding T2D.

**Methods:** We assessed the efficacy and safety of insulin glargine (iGlar) versus iGlarLixi, a fixed-ratio combination of iGlar and lixisenatide, stratified by quartiles (Q) of T2D duration ( $\leq 7.305$  [Q1],  $> 7.305$  to  $\leq 10.75$  [Q2],  $> 10.75$  to  $\leq 15.67$  [Q3], and  $> 15.67$  years [Q4]) in the LixiLan-L trial (N=736).

**Results:** Across all quartiles, the reduction in glycated haemoglobin was greater with iGlarLixi versus iGlar, and the difference was most pronounced in patients with the longest duration (Q4; least squares mean difference [standard error] - 0.62 [0.13],  $P < 0.0001$ ). Additionally, hypoglycaemia rates were significantly lower with iGlarLixi versus iGlar in patients in Q4 (3.3 vs. 6.9 events/patient-year,  $P < 0.0001$ ).

**Conclusion:** iGlarLixi lowered glycated haemoglobin more versus iGlar regardless of T2D duration, with benefit retained even among patients with the longest T2D duration.

**مقدمة:** تتراجع وظيفة الخلايا بيتا لدى ترقى النمط الثاني للداء السكري وتطول مدته، وهو ما يجعل المعالجة بالأنسولين إجراءً ضرورياً في أغلب الحالات. تعتبر مضادات مستقبلات الببتيد المشبه بالغلوكاغون GLP-1 RA مثل lixisenatide والتي لا تعتمد فقط على وظيفة الخلايا بيتا وتنشيط الغلوكاغون، بل تساعد على تخفيض مستوى السكر في الدم من خلال آلياتٍ أخرى مستقلة عن الأنسولين مثل إبطاء الإفراغ المعدي، حيث يمكن لهذه الأدوية بالمشاركة مع الأنسولين أن تمثل خياراً جيداً في حالات النمط الثاني للداء السكري طويل الأمد.

**طرق البحث:** تم تقييم فعالية وسلامة المعالجة بالأنسولين insulin glargine بشكلٍ منفرد بالمقارنة مع استخدامه بالمشاركة مع lixisenatide بنسبة ثابتة iGlarLixi، وذلك ضمن شرائح ربعية حسب مدة الداء السكري (مجموعة Q1:  $\geq 7.305$ ، مجموعة Q2:  $< 7.305$  وحتى  $\geq 10.75$ ، المجموعة Q3:  $< 10.75$  وحتى  $\geq 15.67$ ، المجموعة Q4:  $> 15.67$  سنة) في دراسة LixiLan-L (عدد المرضى 736).

**النتائج:** لوحظ لدى جميع الشرائح الربعية السابقة أن التراجع في مستويات الخضاب السكري كان أعلى لدى مجموعة iGlarLixi بالمقارنة مع مجموعة



iGlar، كما أن هذا الفارق كان أكثر ظهوراً لدى مجموعة المرضى ذوو المدد الطويلة للمرض (Q4 الفارق الوسطي الأقل بانحراف معياري -0.62 (0.13)، بقيمة  $p > 0.0001$ ). بالإضافة لذلك فقد كانت معدلات انخفاض سكر الدم أخفض وبشكل هام لدى مجموعة iGlarLixi مقارنةً بمجموعة iGlar عند مرضى المجموعة Q4 (3.3 مقابل 6.9 حادث/مريض-بالسنة،  $p > 0.0001$ ).  
**الاستنتاجات:** تساعد المشاركة الدوائية iGlarLixi في تخفيض مستويات الخضاب السكري بشكل أكبر بالمقارنة مع استخدام iGlar بشكل منفرد وذلك بغض النظر عند مدة الداء السكري من النمط الثاني، مع ظهور الفوائد الأكبر لدى مرضى المدد الطويلة للداء.

## Infectious Diseases

### الأمراض الإنتانية

#### Diagnosis of biofilm infections in cystic fibrosis patients

##### تشخيص إنتانات الفيلم الحيوي عند مرضى التليف الكيسي

Høiby N, et al.

APMIS 2017 Apr;125(4):339-343.

Chronic *Pseudomonas aeruginosa* biofilm lung infection in cystic fibrosis patients is the best described biofilm infection in medicine. The initial focus can be the paranasal sinuses and then follows repeated colonization and infection of the lungs by aspiration. The matrix of the biofilms is dominated by alginate and the pathogenesis of tissue damage is immune complex-mediated chronic inflammation dominated by polymorphonuclear leukocytes and their products (DNA, oxygen radicals and proteases). The *P. aeruginosa* biofilm infection can be diagnosed by microscopy of lung tissue, sputum and mucus from the paranasal sinuses, where aggregates of the bacteria are found surrounded by the abundant alginate matrix. Specific PNA-FISH probes can be used to identify *P. aeruginosa* and other pathogens in situ in the biofilms. Growth of mucoid colonies from the locations mentioned above is also diagnostic for biofilm infection. Rise of specific anti-*P. aeruginosa* antibodies is likewise diagnostic, IgG in serum in case of lung infection, sIgA in saliva or nasal secretions in case of paranasal sinus infection. Similar approaches have been developed to diagnose chronic biofilm infections in cystic fibrosis caused by other pathogens e.g., *Stenotrophomonas*, *Burkholderia* multivorans, *Achromobacter xylosoxidans* and *Mycobacterium abscessus* complex.

تعتبر الإنتانات الرئوية المزمنة بالزوائف الزنجارية (*P. aeruginosa*) عند مرضى التليف الكيسي من أهم إنتانات الفيلم الحيوي biofilm الموصوفة في الطب. يبدأ الإنتان بالجيوب جانب الأنفية ومن ثم يحدث استعمار متكرر وانتقال للإنتان للرئة عبر الاستنشاق. تتكون المادة الأساسية للفيلم الحيوي من ألجينات alginate، كما أن الآلية المرضية للتخرب النسيجي المرافق تتم عبر التهاب مزمن متواسط بالمعقدات المناعية تسيطر عليه الكريات البيضاء مفصصة النوى ومنتجاتها (DNA، جذور الأوكسجين والبروتينات). يمكن تشخيص إنتانات الفيلم الحيوي للزوائف الزنجارية عبر الفحص المجهرى للأنسجة الرئوية، القشع والمخاط المأخوذ من الجيوب جانب الأنفية حيث تتراكم الجراثيم وتحيط بها كميات غزيرة من المادة الألجينية الأساسية. توجد مسابر PNA-FISH نوعية يمكن استخدامها في عزل جراثيم الزوائف الزنجارية والمتعضيات الممرضة الأخرى الموجودة في الفيلم الحيوي. إن نمو مستعمرات شبيهة المخاطية mucoid من عينات المناطق السابقة الذكر هو مشخص لإنتان الفيلم الحيوي. يعتبر ارتفاع الأضداد النوعية للزوائف الزنجارية مشخصاً، وهي الأضداد IgG في المصل في حالات الإنتانات الرئوية، والأضداد sIgA في اللعاب أو المفرزات الأنفية في حالات إنتانات الجيوب جانب الأنفية. تم تطوير عدد من المقاربات المشابهة في تشخيص إنتانات الفيلم الحيوي المزمنة في حالات التليف الكيسي المسببة بجراثيم مثل *Stenotrophomonas*، *Burkholderia multivorans*، *Achromobacter xylosoxidans* ومعقد المتقطرات القححية *Mycobacterium abscessus*.

## Hematology And Oncology

### أمراض الدم والأورام

#### Significance of lymphocyte count, monocyte count, and lymphocyte-to-monocyte ratio in predicting molecular response in patients with chronic myeloid leukemia

دور تعداد اللمفاويات، تعداد الوحيدات والنسبة بين اللمفاويات والوحيدات في التنبؤ بالاستجابة الجزيئية عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن

Pepedil-Tanrikulu F, et al.

Clin Lab 2020 Mar 1;66(3).

**Background:** Chronic myeloid leukemia (CML) is a disease resulting from BCR-ABL gene fusion. It is possible to monitor treatment by molecular testing for BCR-ABL. The lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) is a commonly used marker associated with prognosis in various neoplasms. This study was performed to evaluate the relevance of absolute lymphocyte count (ALC), absolute monocyte count (AMC), and LMR in predicting molecular response status in patients with chronic phase CML.

**Methods:** Samples submitted to our hematology laboratory for BCR-ABL testing between April 2012 and October 2018 were retrospectively reviewed. Concurrent hemogram testing together with the results of quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction were noted. Data were grouped according to molecular response status and the ALC, AMC, and LMR were compared among patient groups.

**Results:** A total of 224 samples from 95 patients were included in the study. Analysis revealed differences between groups when newly diagnosed patients were compared with patients undergoing treatment, regardless of response status. However, analyzing the groups according to molecular response status failed to reveal differences in ALC, AMC, or LMR.

**Conclusions:** ALC, AMC, and LMR are not potential biomarkers for predicting molecular response status in patients with chronic phase CML.

**خلفية البحث:** ينتج الابيضاض النقوي المزمن CML عن التحام مورثتي BCR-ABL. يمكن مراقبة المعالجة من خلال الفحص الجزيئي للمورثة BCR-ABL. تمثل النسبة بين اللمفاويات والوحيدات LMR واسماً شائع الاستخدام يرتبط بالإنذار في العديد من الحالات التشخيصية. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم دور تعداد اللمفاويات المطلق ALC، تعداد الوحيدات المطلق AMC والنسبة بين اللمفاويات والوحيدات LMR في التنبؤ بالاستجابة الجزيئية عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن.

**طرق البحث:** تمت مراجعة العينات المرسلة إلى مخبر أمراض الدم لاستقصاء المورثة BCR-ABL خلال الفترة بين نيسان 2012 وحتى تشرين الأول 2018. تم تسجيل نتائج الصيغة الدموية مع نتائج تفاعل سلسلة البوليميراز الكمي بأنزيم الانتساخ العكسي. تم تنسيق المعطيات تبعاً لحالة الاستجابة الجزيئية، قيم تعداد اللمفاويات المطلق ALC، تعداد الوحيدات المطلق AMC والنسبة بين اللمفاويات والوحيدات LMR ومقارنتها بين المجموعات.

**النتائج:** تم تضمين 224 عينة أخذت من 95 مريضاً في هذه الدراسة. أظهر التحليل وجود اختلافات بين المجموعات عند مقارنة المرضى المشخصين حديثاً مع المرضى الخاضعين للمعالجة وذلك بغض النظر عن حالة الاستجابة. ولكن وبشكل عام فقد أظهر تحليل المجموعات الفرعية تبعاً للاستجابة الجزيئية عدم وجود فارق بين المجموعات تبعاً لقيم تعداد اللمفاويات المطلق ALC، تعداد الوحيدات المطلق AMC والنسبة بين اللمفاويات والوحيدات LMR. **الاستنتاجات:** لا تمثل قيم تعداد اللمفاويات المطلق ALC، تعداد الوحيدات المطلق AMC والنسبة بين اللمفاويات والوحيدات LMR واسماً محتملة في التنبؤ بحالة الاستجابة الجزيئية عند مرضى الابيضاض النقوي المزمن.

## Rheumatology And Orthopedics

### الأمراض الرئوية وأمراض العظام

#### Recent advances in the diagnosis and management of giant cell arteritis

#### التطورات الأخيرة في تشخيص وتدبير حالات التهاب الشريان الصدغي

Serling-Boyd N, et al.  
Curr Opin Rheumatol 2020 Mar 9.

**Purpose of review:** Giant cell arteritis (GCA) has classically been diagnosed by temporal artery biopsy and treated with high-dose, long-term glucocorticoid therapy. Noninvasive imaging increasingly is employed for diagnostic purposes, but further studies are needed to determine the role of imaging in monitoring longitudinal disease activity. Glucocorticoid-sparing therapy mitigates the numerous adverse effects of glucocorticoids. This review addresses new developments in these areas.

**Recent findings:** For diagnosis, when performed at a center with expertise in its use, temporal artery ultrasound has an estimated sensitivity and specificity of 78 and 79%, respectively. State-of-the-art time-of-flight PET/computed tomography (PET/CT) has an estimated sensitivity and specificity of 71 and 91%, respectively. The sensitivities of both imaging modalities decrease following glucocorticoid administration. Tocilizumab is an effective glucocorticoid-sparing therapy, demonstrating sustained glucocorticoid-free remission in 56% of patients receiving weekly tocilizumab compared with 18% of patients receiving a 52-week prednisone taper. The traditional acute phase reactants are of no value in patients treated with interleukin-6 receptor (IL6-R) blockade, and thus, the development of new biomarkers is an important priority in the field.

**Summary:** Noninvasive imaging techniques are increasingly used in the absence of temporal artery biopsy to confirm diagnostic suspicions of GCA. Tocilizumab reduces the cumulative glucocorticoid exposure and increases the rate of sustained remission. Ongoing efforts are directed towards new methods to identify disease flares.

**هدف المراجعة:** لقد اعتمد في تشخيص حالة التهاب الشرايين بالخلايا العرطلة على فحص الخزعة المأخوذة من الشريان الصدغي، مع المعالجة بجرعة عالية وطويلة الأمد من الستيروئيدات السكرية. يتم حالياً وبشكل متزايد تطبيق تقنيات التصوير غير الرضاة لغايات تشخيصية، ولكن ما تزال الحاجة موجودة لإجراء المزيد من الدراسات حول دور هذه التقنيات التصويرية في المراقبة الطولية لفعالية المرض. تساهم المعالجة غير المعتمدة على الستيروئيدات في الحد من التأثيرات غير المرغوبة للستيروئيدات السكرية. سيتم في هذا التقرير عرض التطورات الجديدة في هذا المجال.

**الموجودات الحديثة:** تم بهدف وضع التشخيص إجراء تصوير للشريان الصدغي بالأشعة فوق الصوتية (الإيكو) وذلك بحساسية ونوعية 78% و79% على الترتيب، وذلك عند إجراء التصوير في مركز متخصص بهذه الحالات. كما أن التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET مع التصوير المقطعي CT يتمتع بحساسية 71% ونوعية 91%. تقل حساسية هذه التقنيات التصويرية لدى إعطاء الستيروئيدات السكرية. يمثل tocilizumab إحدى المعالجات الفعالة غير المعتمدة على الستيروئيدات، حيث يؤدي لهجوع متحرر من الستيروئيدات عند 56% من المرضى الخاضعين لمعالجة أسبوعية به، بالمقارنة مع 18% من المرضى الخاضعين لمعالجة لمدة 52 أسبوعاً باستخدام prednisone. تعتبر الواسمات التقليدية لمتفاعلات الطور الحاد عديمة القيمة عند المرضى المعالجين باستخدام حاصرات مستقبلات الإنترلوكين-6، وبالتالي فإن تطوير واسمات حيوية جديدة هو أولوية هامة في هذا المجال.

**الخلاصة:** تستخدم تقنيات التصوير غير الرضاة بشكل متزايد في غياب الخزعة من الشريان الصدغي في تأكيد تشخيص حالة التهاب الشرايين بالخلايا العرطلة. يقلل استخدام tocilizumab من التعرض التراكمي للمستيرويدات السكرية، كما يزيد من معدلات الهجوع المديد للحالة. يجب توجيه الجهود الحالية نحو تطوير طرق جديدة في التعرف على هجمات هذا الداء.

### Topical diclofenac, an efficacious treatment for osteoarthritis

استخدام diclofenac موضعياً: معالجة فعالة  
في حالات الالتهاب العظمي المفصلي

Bariguan Revel F, et al.  
Rheumatol Ther 2020 Feb 21.

Multiple head-to-head trials have demonstrated that topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including topical diclofenac, provide at least equivalent analgesia, improvement in physical function, and reduction of stiffness compared with oral NSAIDs in osteoarthritis and have fewer systemic adverse events. While efficacy of topical diclofenac in osteoarthritis is well established, understanding of the time to onset of action, duration of effect, and the minimum effective concentration is limited. Factors likely to influence these parameters include drug penetration and localization. Diclofenac concentrations in the joint tissues are likely to be more relevant than plasma concentrations. However, although diclofenac penetrates and is retained in these «effect compartments» at the site of inflammation and drug activity, no specific minimum effective concentration of diclofenac in plasma or synovial tissue has been identified. Recent evidence suggests that a reduction in inflammatory markers may be a better predictor of efficacy than plasma concentrations. This narrative review explores existing evidence in these areas and identifies the gaps where further research is needed. Based on our findings, topical NSAIDs such as diclofenac should be considered as a guideline-supported, generally well-tolerated, and effective first-line treatment option for knee and hand OA, especially for older patients and those who have comorbid conditions and/or risk factors for various systemic (gastrointestinal, hepatic, renal, or cardiovascular) adverse events associated with oral NSAIDs, particularly at high doses and with long-term use.

أظهرت عدة دراسات أن نتائج استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية موضعياً -ومن ضمنها diclofenac- في الوصول لتسكين الألم، تحسين الفعالية الحركية والحد من اليبوسة المفصالية تضاهي حالات استخدامها عن طريق الفم في حالات الالتهاب العظمي المفصلي، إلا أن المعلومات المتوافرة حول وقت بدء التأثير، مدة التأثير والتركيز الأدنى الفعال لا تزال محدودة. تتضمن العوامل التي يحتمل أن تؤثر على هذه المشعرات نفوذية الدواء ومكان تطبيق الدواء. إن تراكيز diclofenac في الأنسجة المفصالية تعتبر أكثر تعبيراً وأهمية من التراكيز في البلازما، وعلى الرغم من اختراق diclofenac للأنسجة المفصالية وبقائه في هذا الحيز في مكان الالتهاب والأنسجة الهدف، إلا أنه لم تحدد قيم نوعية للتركيز الفعال الأدنى من diclofenac في البلازما أو الأنسجة الزليلية. أظهرت الدلائل مؤخراً أن التراجع في واسمات الالتهاب قد يمثل عاملاً تنبؤياً أفضل من تراكيز الدواء في البلازما في هذه الحالات. تتضمن هذه المراجعة السردية الدلائل المتوافرة في هذا المجال وتحدد الفجوات البحثية التي يجب التركيز عليها في الأبحاث مستقبلاً. بناءً على هذه الموجودات يجب اعتبار المعالجة الموضعية بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مثل diclofenac كمعالجة خط أول، مدعومة بالتوصيات وجيدة التحمل عموماً في حالات الالتهاب العظمي المفصلي في مفصل الركبة واليد، وخاصةً عند المرضى المتقدمين بالعمر أو مرضى وجود حالات مرضية أخرى مرافقة أو عوامل خطورة في أجهزة أخرى لحدوث التأثيرات غير المرغوبة لاستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية فموياً (عوامل معدية معوية، كبدية، كلوية أو قلبية وعائية) وخاصةً بالجرعات العالية أو الاستخدام المديد.

## Urology And Nephrology

### أمراض الكلية والجهاز البولي

#### Utilization of imaging for staging in bladder cancer: is there a role for MRI or PET-computed tomography?

استخدام تقنيات التصوير في تحديد المرحلة الورمية في حالات سرطان المثانة: دور التصوير بالرنين المغناطيسي والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني

Cipollari S, et al.

Curr Opin Urol 2020 Mar 9.

**Purpose of review:** Accurate staging of bladder cancer is essential to guide appropriate management. In this review, we discuss the principles, applications and performance of multiparametric MRI (mpMRI) and PET-computer tomography (PET-CT) for local and distant staging of bladder cancer.

**Recent findings:** Bladder mpMRI has a high diagnostic performance in local staging of bladder cancer, superior to other imaging modalities. It can accurately differentiate muscle invasive bladder cancer (MIBC) from non-MIBC (NMIBC), as well as  $\leq T2$  from  $\geq T3$  stages. mpMRI can be used to assess pelvic lymph nodes, although its sensitivity is relatively low. For the assessment of the upper urinary tract, CT urography is the imaging modality of choice. magnetic resonance urography is a viable alternative to CT in selected cases. Although PET-CT is accurate for nodal and distant staging of bladder cancer, there is no clear evidence on its superior diagnostic performance compared with contrast-enhanced CT.

**Summary:** mpMRI is the most accurate imaging modality for local staging of bladder cancer, capable to accurately distinguish MIBC from NMIBC. Nodal and distant staging relies primarily on contrast-enhanced CT.

**هدف المراجعة:** يعتبر التحديد الدقيق للمرحلة الورمية في حالات سرطان المثانة من الأمور الأساسية في توجيه خطة تدبير الحالة. سيتم في هذه المراجعة مناقشة القواعد الأساسية، التطبيقات والأداء لاستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي متعدد المناسب mpMRI والتصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني PET-CT في تحديد المرحلة المرضية والموضعية والبعيدة لسرطان المثانة.

**الموجودات الحديثة:** يتميز التصوير بالرنين المغناطيسي متعدد المناسب mpMRI بأداء تشخيصي عالٍ في تحديد المرحلة المرضية لسرطان المثانة، حيث يتفوق على تقنيات التصوير الأخرى. يمكن عبر هذه التقنية تمييز سرطان المثانة الغازي للطبقة العضلية MIBC بدقة عن سرطان المثانة غير الغازي للطبقة العضلية NMIBC، بالإضافة لتمييز المراحل T2 فما دون عن المراحل T3 فما فوق. يمكن استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي متعدد المناسب mpMRI في تقييم العقد اللمفاوية الحوضية، رغم أن حساسيته هنا تكون أقل نسبياً. أما بالنسبة لتقييم السبل البولية العلوية فيبقى التصوير البولي المقطعي المحوسب CT urography التقنية المفضلة، في حيث يشكل تصوير السبل البولية بالرنين المغناطيسي بديلاً مناسباً عن التصوير المقطعي البولي CT في بعض الحالات. وعلى الرغم من دقة التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني PET-CT في تحديد حالة العقد اللمفاوية والمرحلة البعيدة في حالات سرطان المثانة، إلا أنه لا توجد دلائل على أفضليته كوسيلة تشخيصية بالمقارنة مع التصوير المقطعي المعزز بالمادة الظليلة.

**الخلاصة:** يمثل التصوير بالرنين المغناطيسي متعدد المناسب mpMRI التقنية التصويرية الأكثر دقة في تحديد المرحلة المرضية في سرطان المثانة، حيث يمكن عبره تمييز حالات سرطان المثانة الغازي للعضلية عن حالات سرطان المثانة غير الغازي للعضلية بدقة. أما تحديد المرحلة البعيدة وحالة العقد فيعتمد بشكل أساسي على التصوير المقطعي المعزز بالمادة الظليلة.



## Relationship between serum uric acid level and vascular injury markers in hemodialysis patients

العلاقة بين مستويات حمض البول في المصل واسمات الأذية الوعائية  
عند مرضى التحال الدموي

Harada M, et al.

Int Urol Nephrol 2020 Jun 17.

**Purpose:** It has been reported that hyperuricemia causes vascular endothelial injury. Most hemodialysis patients present with hyperuricemia and also with vascular injury, resulting in cardiovascular diseases (CVD). However, the association of serum uric acid (sUA) with vascular injury markers in hemodialysis patients remains unclear. This study aimed to investigate this and discuss the mechanism by which uric acid causes vascular injury.

**Methods:** We enrolled 48 Japanese maintenance hemodialysis patients without any history of CVD. The association between sUA level and three vascular injury markers (reactive hyperemia index [RHI], ankle-brachial index [ABI], and cardio ankle vascular index [CAVI]) was investigated by linear- and logistic regression analyses.

**Results:** The median natural logarithm RHI (LnRHI) was 0.36. Linear regression analysis revealed a significant positive correlation between sUA level and LnRHI ( $\beta=0.42$ ,  $p=0.001$ ) in all patients. Moreover, a significant, strongly positive correlation was observed between sUA and LnRHI in patients who were treated with xanthine oxidase inhibitors (XOIs) ( $\beta=0.75$ ,  $p=0.001$ ). Further, the linear analysis showed a significant negative correlation between sUA level and CAVI in patients who were treated with XOIs ( $\beta=-0.52$ ,  $p=0.049$ ). sUA level was not significantly associated with ABI abnormality.

**Conclusions:** It is possible that a high level of sUA is significantly associated with better vascular endothelial function and condition of vascular tone in hemodialysis patients who were treated with XOIs. The findings suggest a significant paradox between sUA level and vascular endothelial function in hemodialysis patients; however, the opposite has been reported in patients without hemodialysis.

**هدف البحث:** لقد تم إيراد دور فرط حمض البول في الدم في حدوث أذية بطانة الأوعية. يتظاهر معظم مرضى التحال الدموي بارتفاع في حمض البول في الدم وأذية وعائية، الأمر الذي يؤدي بالنتيجة لتطور الأمراض القلبية الوعائية. من جهة أخرى لا يزال الارتباط بين حمض البول في المصل واسمات الأذية الوعائية عند مرضى التحال الدموي غير واضحاً. تهدف هذه الدراسة إلى استقصاء هذا الارتباط ومناقشة الآلية التي يتسبب عبرها حمض البول بالأذية الوعائية.

**طرق البحث:** تضمنت الدراسة 48 من مرضى التحال الدموي في اليابان ليس لديهم قصة سابقة لأمراض قلبية وعائية. تم عبر تحليلي التهجور المنطقي والخطي استقصاء الارتباط الكامن بين مستويات حمض البول في المصل وثلاثة من واسمات الأذية الوعائية (مشر فرط التروية التفاعلي RHI، المشعر الكاحلي العضدي ABI والمشرع الوعائي القلبي الكاحلي CAVI).

**النتائج:** بلغ وسيط اللوغاريتم الطبيعي لمشر فرط التروية التفاعلي (LnRHI) القيمة 0.36. أظهر تحليل التهجور الخطي وجود ارتباط إيجابي هام بين مستويات حمض البول في المصل وقيمة LnRHI ( $\beta=0.42$ ,  $p=0.001$ ) لدى جميع المرضى. علاوة على ذلك فقد لوحظ ارتباط إيجابي قوي بين مستويات حمض البول في المصل وقيمة LnRHI لدى المرضى المعالجين بمثبطات xanthine oxidase ( $\beta=0.75$ ,  $p=0.001$ ). كما أظهر التحليل الخطي علاقة سلبية هامة بين مستويات حمض البول في المصل والمشرع الوعائي القلبي الكاحلي CAVI عند المرضى المعالجين بمثبطات xanthine oxidase ( $\beta=-0.52$ ,  $p=0.049$ ). بالمقابل لم يلاحظ ارتباط بين مستويات حمض البول في المصل والشذوذات الملاحظة في المشعر الكاحلي العضدي ABI.

**الاستنتاجات:** يمكن من خلال هذه الدراسة القول بأن المستويات المرتفعة من حمض البول في المصل ترتبط بشكل هام مع حالة أفضل للوظيفة البطانة الوعائية وحالة التوتر الوعائي عند مرضى التحال الدموي المعالجين باستخدام xanthine oxidase. تقترح هذه الموجودات وجود مفارقة كبيرة في النسبة لعلاقة مستويات حمض البول في المصل مع الوظيفة البطانية الوعائية لدى مرضى التحال الدموي، حيث أظهرت الدراسات المجراة عند المرضى غير الخاضعين للتحال الدموي وجود علاقة عكسية.

## Dermatology

### الأمراض الجلدية

#### Ozone therapy promotes the differentiation of basal keratinocytes via increasing Tp63-mediated transcription of KRT10 to improve psoriasis

دور المعالجة بالأوزون المحرصة لتمايز الخلايا الكيراتينية القاعدية عبر زيادة انتساخ الكيراتين 10 المتواسط بـ Tp63 في تحسين حالات الصدف الجلدي

Gao L, et al.

J Cell Mol Med 2020 Mar 13.

Psoriasis is a chronic immune-mediated inflammatory dermatosis. Recently, ozone therapy has been applied to psoriasis treatment; however, the mechanism by which ozone therapy improves psoriasis remains unclear. The excessive proliferation and the differentiation of basal keratinocytes have been considered critical issues during pathological psoriasis process, in which keratin 6 (KRT6) and KRT10 might be involved. In the present study, KRT6, IL-17 and IL-22 protein within psoriasis lesions was decreased, while KRT10 and Tp63 protein in psoriasis lesions was increased by ozone treatment in both patient and IMQ mice psoriatic tissues. In the meantime, ozone treatment down-regulated KRT6 mRNA and protein expression while up-regulated KRT10 mRNA and protein expression within IL-22 treated primary KCs; the cell viability of KCs was suppressed by ozone treatment. Moreover, Tp63 bound to KRT10 promoter region to activate its transcription in basal keratinocytes; the promotive effects of ozone on Tp63 and KRT10 were significantly reversed by Tp63 silence. Both TP63 and KRT10 mRNA expression were significantly increased by ozone treatment in psoriasis lesions; there was a positive correlation between Tp63 and KRT10 expression within tissue samples, suggesting that ozone induces the expression of Tp63 to enhance the expression of KRT10 and the differentiation of keratinocytes, therefore improving the psoriasis. In conclusion, the application of ozonated oil could be an efficient and safe treatment for psoriasis; ozone promotes the differentiation of keratinocytes via increasing Tp63-mediated transcription of KRT10, therefore improving psoriasis.

يعتبر الصدف من الجلادات الالتهابية المزمنة المتوسطة بالمناعة. تم مؤخراً تطبيق المعالجة بالأوزون في حالات الصدف، إلا أن الآلية التي يحسن بها الأوزون حالة الصدف لا تزال غير واضحة. يعتبر فرط الانقسام وحالة التمايز في الحالات الكيراتينية القاعدية المسائل الأهم خلال العملية الإمرضية المرتبطة بالصدف، والتي قد يتدخل فيها الكيراتين 6 والكيراتين 10. لوحظ في هذه الدراسة تناقص مستويات بروتينات الكيراتين 6، الإنترلوكين 17 والإنترلوكين 22 في آفات الصدف، في حين لوحظت زيادة في الكيراتين 10 والبروتين Tp63 في آفات الصدف خلال المعالجة بالأوزون عند كل من مرضى الصدف وأنسجة الصدف IMQ المأخوذة من الفئران. من جهة أخرى فقد أحدثت المعالجة بالأوزون تنظيمًا سلبيًا للرنا المرسال الخاص بالكيراتين 6 والتعبير البروتيني، بينما أدت لتنظيم إيجابي للرنا المرسال الخاص بالكيراتين 10 والتعبير البروتيني ضمن الخلايا الكيراتينية المعالجة بالإنترلوكين 22، حيث لوحظ تثبيط المعالجة بالأوزون لقابلية هذه الخلايا للحياة. علاوة على ذلك يرتبط البروتين Tp63 بالمنطقة المحرصة للكيراتين 10 ويفعل عملية انتساخه في الخلايا الكيراتينية القاعدية، كما أن التأثيرات المحرصة للأوزون على البروتين Tp63 والكيراتين 10 يمكن معاكستها بشكل هام من خلال البروتين Tp63 الصامت. لوحظ ازدياد هام في التعبير عن الرنا المرسال الخاص بكل من TP63 والكيراتين 10 في الآفات الصدفية خلال المعالجة بالأوزون، كما وجد ارتباط إيجابي بين التعبير عن البروتين Tp63 والتعبير عن الكيراتين 10 ضمن العينات النسيجية، وهو ما يقترح دور الأوزون في تحريض التعبير عن البروتين Tp63 وبالتالي تعزيز التعبير عن الكيراتين 10 وتمايز الخلايا الكيراتينية (القرنية) وبالتالي تحسين حالة الصدف. يمكن من خلال هذه الدراسة الاستنتاج بأن تطبيق الزيت المؤوزن ozonated يمكن أن يمثل علاجاً فعالاً وأمناً لحالات الصدف، حيث أن الأوزون يعزز تمايز الخلايا الكيراتينية من خلال زيادة انتساخ الكيراتين 10 المتواسط بالبروتين Tp63 وبالتالي تحسين حالة الصدف.

## Otorhinolaryngology

### أمراض الأذن والأنف والحنجرة

#### Using polymerase chain reaction to human papillomavirus in oral and pharyngolaryngeal carcinomas استخدام تفاعل سلسلة البوليميراز لكشف فيروسات الأورام الحليمية البشرية HPV في سرطانات البلعوم الأنفي

Alvarez Alvarez I, et al.  
Am J Otolaryngol 1997 Nov-Dec;18(6):375-81.

**Purpose:** Increasingly, evidence has shown that human papillomavirus (HPV) plays a role in the induction of certain carcinomas. The presence of HPV sequences in 56 previously untreated oral and pharyngolaryngeal carcinomas was examined by the polymerase chain reaction (PCR).

**Materials and methods:** After DNA extraction, samples underwent 40 replication cycles with specific oligonucleotide primers corresponding to sequences from the E6 open-reading frame of HPV-6b, HPV-16, and HPV-18. To determine the E6 genomic integration, positive samples were processed with specific primers for the corresponding HPV L1 genes. Genomic HPV DNA clones into PBR 322 was used as positive control.

**Results:** HPV E6 DNA of the 6b and 16 types was detected in 14 patients (25%). The L1 gene was not present.

**Conclusion:** Detected HPV E6 DNA might be integrated into the cell genome in the positive cases as indicated by the absence of the L1 gene-coding for the viral capsid. Histological and survival rates, were unrelated to the presence of HPV.

**هدف البحث:** تتوافر دلائل متزايدة على الدور الهام الذي تلعبه فيروسات الأورام الحليمية البشرية human papillomavirus في تحريض حدوث بعض السرطانات. سيتم في هذه الدراسة استقصاء وجود متتاليات هذه الفيروسات لدى 56 من مرضى سرطانات الفم والبلعوم الأنفي غير المعالجين سابقاً من خلال تفاعل سلسلة البوليميراز PCR.

**مواد وطرق البحث:** تم بعد عزل DNA إخضاع العينات لـ 40 دورة تضاعف مع وجود بواقي نوعية تتوافق مع المتتاليات الفيروسية لقوالب فيروسات HPV-6b، HPV-16، و HPV-18. ولتحديد حدوث الإدخال المورثي لقالب E6، فقد تمت معالجة العينات الإيجابية مع بواقي نوعية من مورثات HPV L1 الموافقة. تم استخدام نسخ HPV DNA لـ PBR 322 كشواهد إيجابية.

**النتائج:** تم كشف وجود قوالب دنا الفيروس (DNA HPV E6) للنمطين 6b و 16 عند 14 مريضاً (بنسبة 25%)، بينما لم يلاحظ وجود المورثة L1. **الاستنتاجات:** يمكن لجزيئات HPV E6 DNA التي تم كشفها أن تتدخل مع المادة الوراثية الخلوية في العينات الإيجابية وهو ما يشير إليه غياب المورثة L1 المشفرة للمحفظة الفيروسية. لم ترتبط الأنماط النسيجية ومعدلات البقاء بوجود أو عدم وجود فيروس الأورام الحليمية البشرية.

#### Identification and incidence of fungal strains in chronic rhinosinusitis patients

#### تحديد ونسبة وجود ذراري الفطور في حالات التهاب الجيوب الأنفية المزمن

Dósa E, et al.  
Acta Microbiol Immunol Hung 2002;49(2-3):337-46.

The fungal revolution taking place in otorhinology inspired us to study the frequency of occurrence of fungi in the nasal mucus of chronic rhinosinusitis (CRS) patients (with or without polyposis) in order to evaluate the incidence of eosinophilic fungal sinusitis in CRS patients. Ninety-six samples were examined from patients with CRS. In 74 cases mucus was collected non-invasively, and in 22 cases during operation. The Gram-stained direct smears of all samples

were also evaluated. Bacteria and fungi colonizing in the mucus were detected by culturing method. The control group consisted of 50 healthy volunteers. Typical aerobic pathogenic bacteria could be isolated from 34 patients. Fifty-seven aerobic bacteria were isolated, i.e. 1.6 bacteria/positive patient with a maximum of 3 different bacteria/sample. The most frequently isolated bacteria were *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*. Yeasts and moulds could be detected from 79 patients (83%): *Candida albicans*, *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Cladosporium spp.*, and *Penicillium spp.* were isolated most frequently. Altogether 237 yeasts and moulds were isolated, i.e. 3.0 different fungi/positive patient, with a maximum of 5 different fungi/sample. In the control group aerobic pathogens were not isolated, only apathogenic species. Fungi were isolated from 22 healthy patients (44%). These data indicate that fungi are frequently involved in the aetiology of CRS. IgE-mediated hypersensitivity to fungal allergens could not be proven in our patients.

كانت الثورة الطارئة ضمن مجال الفطور ضمن علوم أمراض الأنف والأذن والحنجرة للباحثين لدراسة تواتر وجود الفطور في العينات المخاطية الأنفية عند مرضى التهاب الجيوب الأنفية المزمن CRS (بحالات وجود أو عدم وجود داء بوليبيات)، وذلك لتقييم نسبة حدوث التهاب الجيوب الفطري الإيوزيني لدى مرضى التهاب الجيوب الأنفية المزمن. تم الحصول على عينة من مرضى التهاب الجيوب الأنفية المزمن، حيث تم في 74 حالة جمع المخاط بطريقة غير راضية، بينما تم الحصول على العينات خلال الجراحة في 22 حالة أخرى. تم أيضاً إجراء تلويح غرام للطاخات المباشرة المجرة من جميع العينات وتقييمها. تم كشف الجراثيم والفطور المستعمرة للمخاط من خلال طرق الزرع. تضمنت مجموعة الشاهد 50 من المتطوعين الأصحاء. تم من خلال الدراسة عزل جراثيم هوائية ممرضة نموذجية عند 34 مريضاً، حيث تم عزل 57 من الجراثيم الهوائية، بنسبة 1.6 نوع جرثومي لكل مريض زرع إيجابي وبعدد أعظمي 3 جراثيم مختلفة في العينة. كانت الجراثيم الأكثر ملاحظة هي المكورات العنقودية المذهبية، الإشيريشيا الكولونية، الكليسيلا الرئوية، المكورات العنقودية الرئوية والمستدميات النزلية. تم كشف الخمائر والعفن عند 79 مريضاً (بنسبة 83%)، وقد كانت المبيضات البيض، ذراري المبيضات، ذراري الرشاشيات، ذراري المبعثرة *Cladosporium*، ذراري فطر البنسليين *Penicillium* هي الذراري الأكثر ملاحظة. بالإجمال تم عزل 237 من الخمائر والعفن، أي 3.0 فطور مختلفة لكل عينة إيجابية وبعدد أعظمي 5 فطور مختلفة في العينة الإيجابية. لم يتم عزل أي من العوامل الممرضة الهوائية لدى مرضى مجموعة الشاهد، حيث عزلت فقط ذراري غير ممرضة، بينما تم عزل الفطور عند 22 من المتطوعين الأصحاء (بنسبة 44%). تشير هذه المعطيات بأن الفطور تتدخل بشكل شائع في إمرضية التهاب الجيوب الأنفية المزمن. لم يلاحظ وجود فرط حساسية متواسطة بالأضداد IgE للعوامل المؤرجة الفطرية لدى مرضى الدراسة.

## Psychiatry

### الطب النفسي

#### The association of cognitive performance and IL-6 levels in schizophrenia is influenced by age and antipsychotic treatment

تأثير العلاقة بين الأداء المعرفي ومستويات الإنترلوكين-6 عند مرضى الفصام بعمر المريض والمعالجة المضادة للذهان

Ribeiro-Santos R, et al.

Nord J Psychiatry 2019 Nov 18:1-7.

**Aims:** Recent findings suggest that cognitive impairment can be associated with inflammation and immune changes in schizophrenia. We aimed to study possible associations between cytokine levels and cognitive performance in a sample of patients with schizophrenia.

**Methods:** Cognition was assessed with the brief assessment of cognition in schizophrenia in 63 clinically stable outpatients with schizophrenia. Blood was collected and cytokines (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) were measured by cytometric bead array method. Psychopathological scales were also applied.

**Results:** IL-6 correlated negatively with general cognitive performance ( $\rho = -0.395$ ,  $p = 0.017$ ) and positively with antipsychotic dose ( $\rho = 0.412$ ,  $p = 0.004$ ). Multiple regression analysis showed that cognitive performance is

associated with age and antipsychotic dose ( $p=0.000$  and  $p=0.033$ ).

**Conclusion:** The association between IL-6 levels and cognitive performance is dependent on age and antipsychotic dose.

**هدف البحث:** اقترحت الدراسات المجرة مؤخراً أن القصور المعرفي عند مرضى الفصام قد يكون له ارتباط مع الالتهاب والتغيرات المناعية الملاحظة في الفصام. تهدف هذه الدراسة إلى استقصاء العلاقات المحتملة بين مستويات السيتوكينات الالتهابية والأداء المعرفي لدى عينة من مرضى الفصام. **طرق البحث:** تم تقييم الوظائف المعرفية من خلال سلم التقييم المعرفي عند مرضى الفصام عند 63 من المرضى المستقرين سريراً في العيادات الخارجية. تم جمع عينات دم وقياس مستويات السيتوكينات التالية ( $IL-2$ ,  $IL-4$ ,  $IL-6$ ,  $IL-10$ ,  $IL-17A$ ,  $TNF-\alpha$ ,  $IFN-\gamma$ ) من خلال طريقة مصفوفة قياس الجريان الخلوي cytometric bead array. تم أيضاً استخدام سلال تقييم الأمراض النفسية. **النتائج:** لوحظ وجود ارتباط سلبي لمستويات الإنترلوكين-6 مع مستوى الأداء المعرفي العام ( $\rho=0.395$ , قيمة  $p=0.017$ )، وارتباط إيجابي مع جرعة الأدوية المضادة للذهان ( $\rho=0.412$ , قيمة  $p=0.004$ ). أظهر تحليل التقهقر المتعدد أن الأداء المعرفي يرتبط ارتباطاً وثيقاً مع عمر المريض وجرعة الأدوية المستخدمة من مضادات الذهان (قيمة  $p$  تعادل 0.000 و 0.033 على الترتيب). **الاستنتاجات:** يعتمد الارتباط بين مستويات الإنترلوكين-6 والأداء المعرفي على عمر المريض وجرعة الأدوية المضادة للذهان.

## Ophthalmology

### الأمراض العينية

#### Inhibitory effect of valsartan on pterygium fibroblasts

#### التأثيرات المثبطة لدواء valsartan على الخلايا الأرومة الليفية في الظفرة pterygium

Küçük E, et al.

Cornea 2020 Jun 16.

**Purpose:** Angiotensin receptor blockers (ARBs) were shown to have antifibrotic properties in ocular and systemic diseases. In this study, our aim was to investigate the effect of an angiotensin receptor blocker, valsartan, on pterygium fibroblasts and compare this effect with that of mitomycin C (MMC).

**Methods:** Pterygium tissue samples were obtained from 3 patients during surgical excision. Primary cultured pterygium fibroblasts and L929 cell cultures were treated with different concentrations of MMC and valsartan.

**Results:** The cell viability decreased with increasing concentrations of valsartan at 48 hours for both cell types. MMC inhibited the proliferation of both cell types at 48 hours. Both agents significantly decreased the cell migration of the 2 cell types, although it was more prominent in the MMC-treated group.

**Conclusions:** Valsartan inhibited the proliferation and migration of pterygium fibroblasts. The known favorable safety profile of these drugs and the results of this study showing inhibitory effect on pterygium fibroblasts make valsartan a potential therapeutic agent for pterygium treatment.

**هدف البحث:** أظهرت حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs خواصاً مضادة للتليف في الأمراض الجهازية والعينية. تهدف هذه الدراسة إلى استقصاء التأثيرات الملاحظة لحاصر مستقبلات الأنجيوتنسين valsartan على الخلايا الأرومة الليفية في الظفرة العينية، ومقارنة هذه التأثيرات مع تأثيرات mitomycin C.

**طرق البحث:** تم الحصول على عينات نسيجية من الظفرة من 3 مرضى خلال الاستئصال الجراحي. تمت معاملة زرع الخلايا الأرومة الليفية في الظفرة وزرع الخلايا L929 بتركيزات مختلفة من mitomycin C و valsartan.

**النتائج:** لوحظ انخفاض في قابلية الحياة الخلوية بتركيز valsartan المتزايدة خلال 48 ساعة في النمطين الخلويين أعلاه، كما أدى mitomycin C إلى تثبيط انقسام نمطي الخلايا المدروسة بعد 48 ساعة. ساهم كل من الدواءين في الحد من هجرة نمطي الخلايا المدروسين، مع كون هذا التأثيرات أكثر سيطرة في مجموعة استخدام دواء mitomycin C.

**الاستنتاجات:** يؤدي valsartan إلى تثبيط انقسام وهجرة الخلايا الأرومة الليفية في الظفرة. إن طيف السلامة المعروف لهذه الأدوية ونتائج هذه الدراسة التي تظهر التأثيرات المثبطة لهذه الأدوية على الخلايا الأرومة الليفية في الظفرة يضع دواء valsartan كأحد العوامل العلاجية الممكنة في معالجة حالات الظفرة.



## دليل النشر في مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية

تتبع المقالات المرسلة إلى مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية الخطوط التالية المعتمدة من قبل الهيئة الدولية لمحري المجالات الطبية URN، وإن النص الكامل لها موجود على الموقع الإلكتروني [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

1- المقالات التي تتضمن بحثاً أصيلاً يجب أن لا تكون قد نشرت سابقاً بشكل كامل مطبوعة أو بشكل نص الكتروني، ويمكن نشر الأبحاث التي سبق أن قدمت في لقاءات طبية.

2- تخضع كافة المقالات المرسلة إلى المجلة للتقييم من قبل لجنة تحكيم مؤلفة من عدد من الاختصاصيين، بشكل ثنائي التعمية، بالإضافة إلى تقييمها من قبل هيئة التحرير. يمكن للمقالات أن تقبل مباشرة بعد تحكيمها، أو تعاد إلى المؤلفين لإجراء التعديلات المطلوبة، أو ترفض.

3- تقبل المقالات باللغتين العربية أو الانكليزية. يجب أن ترسل صفحة العنوان باللغتين العربية والانكليزية، متضمنة عنوان المقال وأسماء الباحثين بالكامل باللغتين مع ذكر صفاتهم العلمية. يجب استخدام الأرقام العربية (1، 2، 3...) في كافة المقالات.

4- يجب أن تطابق المصطلحات الطبية الواردة باللغة العربية ما ورد في المعجم الطبي الموحد (موجود على الموقع الإلكتروني [www.emro.who.int/umhd/](http://www.emro.who.int/umhd/) أو [www.emro.who.int/ahsn/](http://www.emro.who.int/ahsn/))، مع ذكر الكلمة العلمية باللغة الانكليزية أو اللاتينية أيضاً (يمكن أيضاً إضافة المصطلح الطبي المستعمل محلياً بين قوسين).

5- يجب احترام حق المريض في الخصوصية مع حذف المعلومات التي تدل على هوية المريض إلا في حالات الضرورة التي توجب الحصول على موافقة المريض عند الكشف عن هويته بالصور أو غيرها.

6- تذكر أسماء الباحثين الذين شاركوا في البحث بصورة جدية، يجب تحديد باحث أو اثنين للتكفل بموضوع المراسلة حول الشؤون المتعلقة بالبحث مع ذكر عنوان المراسلة والبريد الإلكتروني.

7- يجب أن تتبع طريقة كتابة المقال مايلي:

- يكتب المقال على وجه واحد من الورقة وبمسافة مضاعفة بين الأسطر (تتسيق الفقرة بتباعد أسطر مزدوج)، ويبدأ كل جزء بصفحة جديدة. ترقيم الصفحات بشكل متسلسل ابتداء من صفحة العنوان، يليها الملخص، النص، ومن ثم الشكر والمراجع، يلي ذلك الجداول ثم التعليق على الصور والأشكال. يجب أن لا تتجاوز الأشكال الإيضاحية 254×203 ملم (10×8 بوصة)، مع هامش لا تقل عن 25 ملم من كل جانب (إبوصة). ترسل كافة المقالات منسوخة على قرص مكنز CD، مع إرسال الورقة الأصلية مع 3 نسخ. يمكن إرسال المقالات بالبريد الإلكتروني ([jahbs@arab-board.org](mailto:jahbs@arab-board.org))، إذا أمكن من الناحية التقنية. يجب ان يحتفظ الكاتب بنسخ عن كافة الوثائق المرسلة.

- البحث الأصلي يجب أن يتضمن ملخصاً مفصلاً باللغتين العربية والانكليزية لا يتجاوز 250 كلمة، يشمل أربع فقرات على الشكل التالي: هدف البحث، طرق البحث، النتائج، والاستنتاجات.

- البحث الأصلي يجب ألا يتجاوز 4000 كلمة (عدا المراجع)، وأن يتضمن الأجزاء التالية: المقدمة، طرق البحث، النتائج، المناقشة، والاستنتاجات. يجب إيراد شرح وافٍ عن طريقة الدراسة مع تحديد مجموعة الدراسة وكيفية اختيارها، وذكر الأدوات والأجهزة المستعملة (نوعها واسم الشركة الصانعة) والإجراءات المتبعة في الدراسة بشكل واضح للسماح بإمكان تكرار الدراسة ذاتها. الطرق الإحصائية يجب أن تذكر بشكل واضح ومفصل للتمكن من التحقق من نتائج الدراسة. يجب ذكر الأساس العلمي لكافة الأدوية والمواد الكيميائية المستخدمة، مع تحديد الجرعات وطرق الإعطاء المعتمدة. يجب استخدام الجداول والصور والأشكال لدعم موضوع المقال، كما يمكن استخدام الأشكال كبدائل عن الجداول مع مراعاة عدم تكرار نفس المعطيات في الجداول والأشكال. يجب أن يتناسب عدد الجداول والأشكال المستخدمة مع طول المقال، ومن المفضل عموماً عدم استخدام أكثر من ستة جداول في المقال الواحد. يجب أن تتضمن المناقشة النقاط الهامة في الدراسة والاستنتاجات المستخلصة منها، مع ذكر تطبيقات وانعكاسات النتائج ومحدوديتها، مع مقارنة نتائج الدراسة بدراسات مماثلة، مع تجنب دراسات غير مثبتة بالمعطيات. توصيات الدراسة تذكر حسب الضرورة.

- الدراسات في الأدب الطبي يفضل أن لا تتجاوز 6000 كلمة (عدا المراجع)، وبنية المقال تتبع الموضوع.

- تقبل تقارير الحالات الطبية حول الحالات الطبية السريرية النادرة. مع ضرورة إيراد ملخص موجز عن الحالة.

- تقبل اللوحات الطبية النادرة ذات القيمة التعليمية.

- يمكن استعمال الاختصارات المعروفة فقط، يجب ذكر التعبير الكامل للاختصار عند وروده الأول في النص باستثناء وحدات القياس المعروفة.

- يستعمل المقياس المتري (م، كغ، لتر) لقياسات الطول والارتفاع والوزن والحجم، والدرجة المئوية لقياس درجات الحرارة، والمليمترات الزئبقية لقياس ضغط الدم. كافة القياسات الدموية والكيمائية السريية تذكر بالمقياس المتري تبعاً للقياسات العالمية SI.

- فقرة الشكر تتضمن الأشخاص الذين أدوا مساعدات تقنية، مع ضرورة ذكر الجهات الداعمة من حيث توفير المواد أو الدعم المالي.

- المراجع يجب أن ترقيم بشكل تسلسلي حسب ورودها في النص، ترقيم المراجع المذكورة في الجداول والأشكال حسب موقعها في النص. يجب أن تتضمن المراجع أحدث ما نشر من معلومات. تختصر أسماء المجالات حسب ورودها في Index Medicus، يمكن الحصول على قائمة الاختصارات من الموقع الإلكتروني [www.nlm.nih.gov](http://www.nlm.nih.gov). يجب أن تتضمن المراجع المكتوبة معطيات كافية تمكن من الوصول إلى المصدر الرئيسي، مثال: مرجع المجلة الطبية يتضمن اسم الكاتب (يتضمن جميع المشاركين)، عنوان المقال، اسم المجلة، سنة الإصدار، رقم المجلد ورقم الصفحة. أما مرجع الكتاب فيتضمن اسم الكاتب (جميع المشاركين)، المحرر، الناشر، مؤسسة النشر ومكانها، رقم الجزء ورقم الصفحة. للحصول على تفاصيل أوفى حول كيفية كتابة المراجع الأخرى يمكن زيارة الموقع الإلكتروني [www.icmje.org](http://www.icmje.org) مع التأكيد على مسؤولية الكاتب عن دقة المراجع الواردة في المقال.

8- إن المقالات التي لا تحقق النقاط السابقة تعاد إلى الكاتب لتصحيحها قبل إرسالها إلى هيئة التحكيم.

إن المجلس العربي ومجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية لا يتحملان أية مسؤولية عن آراء وتوصيات وتجاربه مؤلفي المقالات التي تنشر في المجلة، كما أن وضع الإعلانات عن الأدوية والأجهزة الطبية لا يدل على كونها معتمدة من قبل المجلس أو المجلة.

\* هذه المجلة مفعرة في سجل منظمة الصحة العالمية IMEMR Current Contents

<http://www.emro.who.int/HIS/VHSL/Imemr.htm>

## مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية

### الإشراف العام

رئيس الهيئة العليا للمجلس العربي للاختصاصات الصحية

الأستاذ الدكتور أحمد بن محمد بن عبيد السعيد

### رئيس هيئة التحرير

الأمين العام للمجلس العربي للاختصاصات الصحية

الأستاذ الدكتور عمر عوض الرواس

### نائب رئيس هيئة التحرير

الدكتور سمير الدالاتي

### هيئة التحرير

الأستاذ الدكتور عصام أحمق (سورية)	الأستاذ الدكتور شوقي صالح (الأردن)
الأستاذ الدكتور علي محمد آل ياسين (العراق)	الأستاذ الدكتور أحتيوش فرج أحتيوش (ليبيا)
الأستاذ الدكتور عادل عدوي (مصر)	الأستاذة الدكتورة وديعة عبد الرحيم (الإمارات العربية)
الأستاذ الدكتور إبراهيم كلداري (الإمارات العربية)	الأستاذ الدكتور نبراس إبراهيم الحمداني (العراق)
الأستاذ الدكتور معاوية البدور (الأردن)	الأستاذ الدكتور أسامة توكل عثمان (مصر)
الأستاذ الدكتور محمد صالح العربي (ليبيا)	الأستاذ الدكتور مازن الخابوري (سلطنة عمان)
الأستاذ الدكتور طارق خير الله الأسدي (العراق)	الأستاذ الدكتور أغيد الكتبي (لبنان)
الأستاذ الدكتور غازي زعتري (لبنان)	الأستاذ الدكتور عمر الدريدي (السودان)
الأستاذة الدكتورة حريصة محمد الشيمي (مصر)	الدكتور الشيخ الصديق أحمد بدر (السودان)

### مساعداو التحرير

لى الطرابلسي لينة الكلاس لينة جبرودي

### الهيئة الاستشارية

أ.د. أميرة المصري	أ.د. صبيحة البياتي	أ.د. رائدة الخاني	أ.د. محمود بوظو
أ.د. لينا أسعد	أ.د. بشير سعدة	أ.د. فواز لافي عماري	أ.د. محمد حسين الكاف
أ.د. سهيلة غلوم	أ.د. عبد الكريم العمري	أ.د. ياسر اسكندر	أ.د. عبد الله سعادة
أ.د. ميشيل غصين	أ.د. عبد الهادي البريزات	أ.د. علاء الديراني	أ.د. أمية فواز

مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية هي مجلة طبية محكمة تصدر كل ثلاثة أشهر. تعنى بكافة الاختصاصات الطبية. تهدف إلى نشر أبحاث الأطباء العرب لتقوية التبادل العلمي والطبي بين البلدان العربية. كما تقوم المجلة أيضاً بنشر ملخصات منتقاة من المقالات المهمة المنشورة في المجلات العلمية والطبية العالمية. مع ترجمة هذه الملخصات إلى اللغة العربية بهدف تسهيل إيصالها إلى الطبيب العربي.

### للمراسلة:

مجلة المجلس العربي للاختصاصات الصحية - المجلس العربي للاختصاصات الصحية

ص.ب: 7669 دمشق - الجمهورية العربية السورية

هاتف 963-11-6119742/6119741 فاكس 963-11-6119739/6119259

E-mail :jabhs@arab-board.org

