

التقصي عن تأثير مركبات الكينولون (مركب البيفلوكساسين)

في تأذي الغضاريف غير الناضجة عند الجرذان الفتية

إشراف الأستاذة الدكتورة

إعداد طالبة الماجستير

سوسن الماضي**

هناء الأحمد*

مشاركة الأستاذ الدكتور

نبيل قوشجي***

المخلص

خلفية البحث وهدفه: هو تحديد الآلية الدقيقة التي يحدث من خلالها الكينولون أذية في الغضاريف الفتية مما يؤدي إلى حدوث أذية مفصلية، وعلى ضوء هذه النتائج نستطيع تحديد العلاج المناسب لهذه الأذية. مواد البحث وطرائقه: أجريت الدراسة على أربع مجموعات من جرذان ذكور حديثي الفطام من سلالة wistar كالاتي: 1- مجموعة طبيعية، 2- مجموعة ثانية أعطيت pefloxacin بجرعة 15 ملغ/كغ يومياً ومدة شهر، 3- مجموعة ثالثة معالجة أعطيت البيفلوكساسين Pefloxacin بجرعة 15 ملغ/كغ يومياً مدة شهر، مع إضافة أيونات المغنيزيوم magnesium ions وبكمية تكافئ 84 ملغ/كغ إلى كل جرذ 4- وأخيراً مجموعة رابعة أعطيت البيفلوكساسين بجرعة 15 ملغ/كغ يومياً مدة شهر مع إضافة فيتامين E وبكمية تكافئ 75 ملغ/كغ إلى كل جرذ. أعطيت الجرعات الدوائية للجرذان عن طريق أنبوب التغذية الفموي ومدة شهر كامل، وفي نهاية العمل سحبت عينات دم من قلب الجرذان تحضيراً لمقايسة المالونديالدهيد ثم تمت التضحية بالجرذان، وعزلت مفاصل الركبة، ومن ثم تم قياس زوايا الامتداد الأعظمي لمفاصل الركبة، وأخيراً حفظ كل مفصل مستأصل في محلول الفورمول تحضيراً للدراسة النسيجية.

النتائج: عمل البيفلوكساسين على زيادة قيم زوايا الإمتداد الأعظمي لمفصل الركبة بشكل واضح، وذلك مقارنة بالمجموعة الطبيعية، وقد بدا التحسن واضحاً ضمن كل من مجموعة أيونات المغنيزيوم ومجموعة فيتامين E إلا أن أياً من هاتين المجموعتين لم تنجح في إعادة الغضاريف للحالة الطبيعية.

وقد أظهرت مقايسة المالونديالدهيد مدى إسهام الجذور الحرة المتشكلة وبشكل كبير في الأذية الغضروفية. كما أبدت الدراسة النسيجية الأذية الواضحة التي أحدثها الكينولون في الغضاريف غير الناضجة وتناقص الأذى الغضروفي عند إضافة أيونات المغنيزيوم أو فيتامين E.

المحصلة: هناك العديد من العوامل التي نسهم في إحداث الأذية الغضروفية للغضاريف الفتية الناتجة عن تناول الكينولون، ولا تقتصر الآلية الإمراضية على النقص في شوارد المغنيزيوم أو الشدة التأكسدية.

كلمات مفتاحية: كينولون quinolone، الغضاريف غير الناضجة immature cartilage، مغنيزيوم Mg، فيتامين E.

* قسم علم تأثير الأدوية - كلية الصيدلة - جامعة دمشق.

** أستاذة - قسم علم تأثير الأدوية - كلية الصيدلة - جامعة دمشق.

*** أستاذ - قسم التشريح المرضي - كلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

The Harmful Effect of Quinolone (Pefloxacin) on Immature Cartilage in Juvenile Rat

H. Ahmad*

Sawsan Almadi**

Nabil Kochaji***

Abstract

Objective: The aim of our study was definition of the exact mechanism by which quinolone harm the immature cartilage causing arthropathy , and upon these results we can determine the suitable treatment for this damage..

Methods: this effect was studied in four groups of juvenile wistar rats as following:1- normal group.2- the group of pefloxacin with a dose 15 mg/kg per day for one month. 3- the group of pefloxacin 15mg/kg per day for one month with addition of the magnesium ions with compensate amount 84mg/kg per art. 4- the group of pefloxacin 15mg/kg per day for one month with addition of vitamin E with compensate amount75mg/kg per rat.

The drugs were administered by incubation tube for one months ,and at the end of the experiment blood samples were took from animals hearts preparing for measuring malondialdehyde ,then animals were scarified and the maximum extension angle of the knee joints was measured, then we put the joints in the formol for the histological study.

Results: pefloxacin increased the values of maximum extension angle significantly in compare to the normal group and the control group, with significant improvement in the group of magnesium ions and the group of vitamin E but non of each group could return the cartilage to the normal condition..

The results of malondiadehyde assay inssure the effect of free radicals in this arthropathy.

Histological study :pefloxacin damage significantly the cartilage and the damage was decreased in the addition of magnesium or vitamin E.

Conclusion: there is a lot of factors participate in causing the arthropathy which induced by taking quinolone and this pathology don't confine on the participate of magnesium ions or oxidative stress.

Key words: quinolone , immature cartilage, Magnesium ions ,vitamin E.

* Faculty of Pharmacy, Damascus University.

** Ass. Faculty of Pharmacy, Damascus University.

*** Ass. Faculty of Dentistry, Damascus University.

مقدمة Introduction:

يعدُّ الكينولون quinolone ومشتقاته المفلورة من الأدوية المهمة المضادة للجراثيم التي تستخدم ضد مجال واسع من الجراثيم إيجابية وسلبية الغرام (1). فهي تستخدم بشكل عام في التهابات الأنسجة الرخوة tissues soft والعظام والمفاصل وإنتانات الجهاز التنفسي بما في ذلك الإنتانات التي يكون المسبب فيها جراثيم مقاومة، كما تكون فعالة أيضاً في الإنتان الناتج عن المكورات البنية infection gonococcal (2).

وتتأى كثرة استخدامها كونها جيدة التحمل بشكل عام مع بعض التأثيرات الجانبية التي تشمل: الإقياء و الغثيان والإسهال والصداع والتحسس الجلدي والحساسية الضوئية فضلاً عن التأثير الجانبي الأهم والمتطرق إليه في بحثنا، وهو أن الفلوروكينولون قد يؤذي الغضاريف الفنية immature cartilage ويسبب التهاب مفاصل arthritis ومن ثم لا توصف هذه الأدوية بشكل روتيني للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 18 سنة وعادة ما تكون هذه الأذية غير عكوسة irreversible (3). تتفق النظريات كلها بأن الخلايا الغضروفية هي الموقع الأول المهاجم من قبل الكينولون (4) حيث يتداخل الكينولون مع مطرس matrix الغضروف المفصلي articular cartilage ويعمل على أذية الغضروف بعدة آليات:

1- خلب شوارد المغنيزيوم: إن الآلية المحددة لسمية الكينولون ما تزال غير معروفة، ولكن العديد من الدراسات أوضحت أن السبب قد يعود إلى قدرة الكينولون على خلب شوارد المغنيزيوم Mg لأنَّ الكينولون خالب للمعادن ثنائية التكافؤ وتكون الفته للمغنيزيوم هي الكبرى (5). ونتيجة لخلب المغنيزيوم فإن تركيزها يتناقص ضمن الوسط خارج الخلوي مما يؤدي إلى خلل في عمل مستقبلات integrin الموجودة على سطح الخلية الغضروفية، ومن ثمَّ ضعف اتصال الخلية مع بروتينات الوسط خارج الخلوي (1) وهذا ينتج

عنه نقصان في اصطناع البروتيوغليكان proteoglycane وزيادة في اصطناع شدف الفيبرونكتين fragments fibronectin التي تؤدي بدورها إلى زيادة في اصطناع أنزيمات الميتالوبروتيناز matrix metalloproteinase التي تعمل على ترك المطرس نتيجة لمهاجمة خيوط الكولاجين والبروتيوغليكان (4).

2- التأذي التأكسدي: تقترح العديد من الدراسات أن الاستقلاب التأكسدي للكينولون يؤدي إلى تشكل جزيئات أوكسجين فعالة ضمن الخلايا الغضروفية الفنية، حيث يحرض الكينولون أكسدة الشحوم وإنتاج جذور حرة داخل الخلية بشكل ملحوظ (1) مع ملاحظة أن الأكسدة الشحمية تتدخل في الآلية الإمرضية لالتهاب المفاصل (7) وفي الدراسات الحديثة تبين أن الكينولون يعمل على تحريض جذور أوكسجينية حرة في مستوى مشابه لذلك المحدث لأذية الحمض النووي DNA، وبذلك اقترح أن الكينولون يسبب أذية تأكسدية للحمض النووي في الخلايا الغضروفية (1) ويمكن تفادي الأذية الناتجة عن الشدة التأكسدية بتناول فيتامين E (1).

وعليه كان التوجه ضمن هذا البحث دراسة نسبة مشاركة كل فرضية من الفرضيات السابق ذكرها في الآلية الإمرضية، ومدى تجاوب الغضروف عند معاكسة هذه الآليات.

المواد وطرائق العمل Materials and methods:

أجري البحث على جردان حديثي الفطام من نوع wistar وزنها الوسطي 60 غراماً في بداية العمل تم الحصول عليها من شركة لين (المختصة باستقدام حيوانات التجربة) وأنجز هذا العمل في حظيرة كلية الصيدلة، وأجري الجانب النسيجي في مخبر التشريح المرضي في كلية طب الأسنان، جامعة دمشق. أجريت الدراسة على 32 جرداً

وزعت على أربع مجموعات كل مجموعة تحتوي 8 جرذان كالتالي:

1- مجموعة طبيعية تتناول العلف والماء الخاص بها فقط. 2- مجموعة ثانية أعطيت بيفلوكساسين بجرعة 15ملغ/كغ بجرعة مفردة يومياً عن طريق التنبيب الفموي وذلك لمدة شهر. 3- مجموعة ثالثة أعطيت بيفلوكساسين بجرعة 15ملغ/كغ بجرعة مفردة يومياً عن طريق التنبيب الفموي ومدة شهر وبعد فاصل زمني يقارب الساعة أعطيت شوارد المغنيزيوم وبكمية تكافئ 84 ملغ/كغ لكل جرذ.

4- مجموعة رابعة أعطيت pefloxacin بجرعة 15ملغ/كغ بجرعة مفردة يومياً عن طريق التنبيب الفموي، وذلك مدة شهر، وبعد فاصل زمني يقارب الساعة أيضاً أعطيت فيتامين E بجرعة تكافؤ 75ملغ/كغ لكل جرذ. وفي نهاية العمل خدرت الجرذان، ومن ثم سحبت عينة من الدم من قلب الجرذ مباشرة، وذلك تمهيداً لمعايرة المالونديالدهيد وهو المشعر الأهم الدال على وجود الشدة التأكسدية، حيث جرت مقايسة المالونديالدهيد لونياً وفق تعليمات عديدة Oxford لمقايسة المالونديالدهيد باستخدام جهاز الطيف الضوئي Hitachi U-1800، ثم تمت التضحية بالجرذان كلها عن طريق زيادة جرعة المخدر من الإيتر، ومن ثم عزل مفصل الركبة اليمنى وقيست زاوية الامتداد الأعظمي الشكل (1) إذ كلما صغرت قيم الزوايا كان ذلك مؤشراً على صحة الغضروف، (11) ومن ثم وضع المفصل مباشرة، في عبوة خاصة تحتوي على الفورمول تمهيداً لإجراء الدراسة النسيجية.

طرائق العمل في الدراسة النسيجية: بعد الحصول على العينة توضع مباشرة في الفورمالدهيد 10% مدة 24 ساعة وذلك لتثبيت العينة. ثم أزيلت عملية التكلس بإضافة حمض الأزوت إلى محلول الفورمول بنسبة 7.5% مدة

2-3 أيام حتى تصبح العينة طرية وقابلة للقطع بالسكين ثم تتم مرحلة الإدماج بشمع البارافين على عدة مراحل، حيث تخضع العينة لمرحلة التحفيف بإمرارها في ثلاثة حمامات من الكحول لطرده الماء، ثم في ثلاثة حمامات من الكزيلول لتشفيف العينة وطرده الكحول، وبعدها تقوم بإدماج شمع البارافين إلى العينة توضع العينات في حمامين من البارافين المنصهر بدرجة حرارة 500 مئوية مدة ساعتين في كل منها، ثم توضع ضمن قالب ثم يصب البارافين فوقها، وقبل أن يتصلب البارافين، نأخذ ملقطاً ساخناً ونوجه العينة حسب الاتجاه الصحيح المناسب للقطع ثم يترك القالب ليبرد ويتصلب وعندها يصبح جاهزاً للقطع.

حتى تصبح هذه العينة صلبة قابلة للقطع. ثم تخضع العينات للقطع حيث يثبت القالب البارافيني على الحامل المعدني التابع للمبشرة النسيجية Microtome الذي يعطينا شرائح رقيقة ذات سماكة واحدة (5 ميكرونات) بحركة آلية، يوضع شريط من شرائح العينة على الصفائح الزجاجية، ثم يصار إلى نزع البارافين بإمرار العينة على ثلاثة حمامات من الكزيلول، ثم يطرد الكزيلول باستخدام حمامات الكحول، وأخيراً تلون المحضرات بوضعها ضمن محلول الهيماتوكسيلين مدة دقيقتين، ثم تغسل بالماء وبعدها توضع ضمن محلول الإيوزين مدة دقيقة، ثم تغسل بالماء ومن ثم تمرر على حمامات من الكحول النقي بهدف طرد الماء، ثم تمرر على ثلاثة حمامات من الكزيلول مدة كل منها 10 دقائق، وأخيراً تستر المحضرات بوضع نقطة من بلسم كندا جانب النسيج، ثم توضع الساترة الزجاجية. (13)

الدراسة الإحصائية: تم التعبير عن القيم كمتوسط حسابي \pm الانحراف المعياري، وقيمت الأهمية الإحصائية للفروق بين متوسطات زوايا الامتداد الأعظمي وقيم

الطبيعية (A1). كما لوحظ وجود فارق إحصائي مهم جداً بين المجموعة الشاهدة المريضة (A2) والمجموعة المتناولة للفييتامين E وذلك عند مستوى دلالة 1%، مع الإشارة إلى أنه وجد فارق مهم إحصائياً ($p < 0.05$) بين المجموعة الشاهدة الطبيعية والمجموعة المتناولة للفييتامين E، أي إنَّ الفييتامين استطاع الحد من الشدة التأكسدية دون العودة بالمجموعة إلى القيم الطبيعية الشكل (4).

المناقشة Discussion: أثبتت الدراسة أن إعطاء pefloxacin للجردان حديثي الولادة ينتج عنه أذية غضروفية واضحة وبفارق مهم إحصائياً $p < 0.001$ ، ويعتقد أن الأذية ناتجة عن العديد من الفرضيات وأهمها هي قدرة الكينولون على خلب شوارد المغنزيوم، ومن ثمَّ إنقاص تركيزها في الوسط خارج الخلوي وما ينتج عن ذلك من خلل في العديد من الوظائف الخلوية لما هو معروف من أهمية شوارد المغنزيوم في إتمام عمل مستقبلات الإنتغرين التي تعمل على ربط الخلايا ببعضها من جهة وربطها بمكونات المطرس الخلوي من جهة أخرى. وتظهر العديد من الدراسات أن تغذية الحيوانات الفتية بغذاء منقوص المغنزيوم تؤدي إلى أذية مشابهة لتلك التي تحدث عند معالجة الفئة نفسها من الحيوانات بالكينولون (9)، ومن هنا قمنا في هذه الدراسة بإعطاء شوارد المغنزيوم للجردان الفتية لمعاكسة التأثير المؤذي للكينولون ضمن المجموعة المعالجة بشوارد المغنزيوم. وهذا يقودنا إلى الاستنتاج بأن إضافة المغنزيوم قد تقود إلى إعادة استخدامه من قبل الإنتغرين integrin للقيام بالعديد من الوظائف الحيوية، وهذا فعلاً ما لوحظ من خلال البحث إذ إنَّ إضافة شوارد المغنزيوم لم تؤدِّ إلى شفاء كامل ضمن هذه المجموعة وهذا يقود للتفكير بوجود أسباب أخرى للأذية وأبرزها هي قدرة الكينولون على تحريض الأذية التأكسدية، حيث وجد أن إضافة فييتامين E

MDA (مالونديالدهيد) بتطبيق ANOVA بعد اختبار Tukey,s Multiple comparison أما بالنسبة إلى الدراسة النسيجية فقد طبق Kruskal-wallis statistic بعد اختبار Dunn,s Multiple comparison test

النتائج:

1- نتائج قياس زوايا الامتداد الأعظمي: زاد pefloxacin من قياس زوايا الامتداد الأعظمي بالنسبة إلى المجموعة الشاهدة الطبيعية، وذلك بفارق إحصائي مهم جداً وبمستوى دلالة 1%، وبالمثل فقد كان الفارق مهماً جداً إحصائياً بين المجموعة الشاهدة المريضة وكل من مجموعتي المغنزيوم والفييتامين E، في حين لم نجد فارقاً إحصائياً مهماً بين مجموعة الفييتامين E ومجموعة المغنزيوم الشكل (2). ويبيد الجدول (1) قياس زوايا الامتداد الأعظمي لمفصل الركبة لكل من المجموعة الشاهدة الطبيعية والشاهدة المريضة ومجموعتي المغنزيوم ومجموعة الفييتامين E.

2- نتائج الدراسة النسيجية: وضعت درجات ثم أعطيت درجة نهائية الجدول رقم (2) هي مجموع الدرجات التي حصل عليها كل معلم نسيجي histic landmark، وقد اعتمدنا على هذه الدرجة النهائية في الاختبارات الإحصائية الجدول رقم (3). وبيئت النتائج أن إعطاء البيفلوكساسين يعمل على أذية الغضروف وبفارق مهم جداً إحصائياً وبمستوى دلالة 1% بينما عمل كل من المغنزيوم وفييتامين E على تحسين الحالة النسيجية للغضروف دون أهمية ذات فارق إحصائي ($p < 0.05$) الشكل (3).

3- نتائج المالونديالدهيد: أولاً: كانت تراكيز المالونديالدهيد لدى الجردان الشاهدة المريضة (A2) المتناولة للبيفلوكساسين أكبر على نحو مهم جداً ($p < 0.001$) من الناحية الإحصائية من تركيز المالونديالدهيد لدى مجموعة الجردان الشاهدة

تؤدي إلى حماية الغضاريف من أذية الجذور الأوكسجينية الحرة من خلال التناقص في نسبة الأذية . لذلك تم في هذا البحث التحري عن معاكسة تأثير الكينولون من ضمن الآليات التي اقترح بأنه تتم فيها أذية الغضروف وهي نقصان شوارد المغنزيوم والتأذي التأكسدي.

ومن خلال النتائج التي تم الحصول عليها وتؤكد من خلال البحث أن إضافة شوارد المغنزيوم قد عملت على التخفيف من الأذية الغضروفية، أي إن نقصان هذه الشوارد يسهم فعلياً في الأذية الغضروفية، وهذا ما يتفق مع العديد من الدراسات العالمية (10)، وكذلك تقودنا النتائج التي تم الحصول عليها من المجموعة المعالجة بالفيتامين E إلى ملاحظة أن الفيتامين قد عمل أيضاً على معاكسة الأذية الغضروفية بنسبة محدودة، ولكن تبقى أقل من تلك التي تم الحصول عليها من مجموعة المغنزيوم. ومن خلال هذه النتائج يمكننا التأكيد أن كلاً من المغنزيوم والفيتامين E يعملان على معاكسة أذية الكينولون للغضروف ولكن ليس هما العاملين الوحيدين المنفردين في هذه الأذية، وهذا يعزز النظريات التي تشير إلى إسهام العديد من العوامل في الأذية الغضروفية ومنها:

تأثير الكينولون في (Bax (BC12-associated X protein): يوجد Bax ضمن البلازما بشكله غير الفعال، ولكن يتم تفعيله نتيجةً للتأثير المباشر للكينولون فينتقل إلى الميتوكوندريا ليتداخل مباشرة مع بروتينات الغشاء الخارجي للمتقدرات مؤدياً إلى فتح قنوات عبور

تؤدي إلى تحرر السييتوكروم C الذي يتحد مع بروتين CED4 وهو بروتين من عائلة Apaf (العوامل المفعلة لبروتياز الاستماتة الخلوية)، وهذا الاتحاد بين السييتوكروم وبروتين الاستماتة يؤدي إلى تفعيل أنزيم caspase 9 ومن ثمّ تحفيز الاستماتة الخلوية Apoptosis (6).

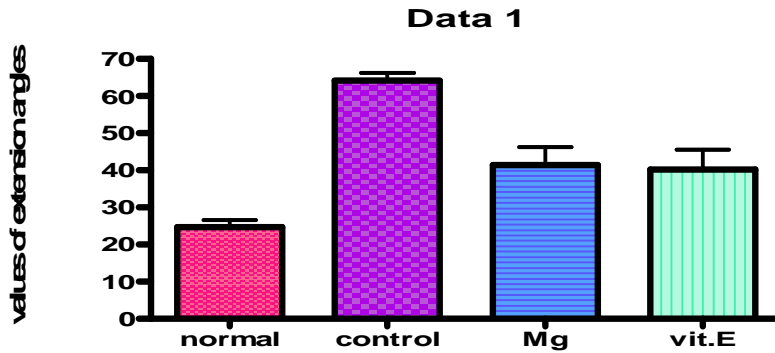
- تأثيره في الـ DNA: يعتمد الكينولون في آلية تأثيره كمضاد حيوي في تثبيط أنزيم topoisomerase II الخاص بالبكتيريا، إلا أن تأثيره ينال أيضاً الخلايا الغضروفية حيث يعمل على تثبيط أنزيم topoisomerase II حقيقي النواة الذي يكون مسؤولاً عن فك السلسلة المضاعفة للحمض النووي. (4)

-تأثيره في المتقدرات: يملك الكينولون تأثيراً مباشراً في المتقدرات، حيث يعمل على تقليل كمن غشاء المتقدرات مؤدياً إلى تحرر السييتوكروم C الذي يتحد مع بروتين الاستماتة مؤدياً بالنتيجة إلى تحريض الاستماتة الخلوية apoptosis (4).

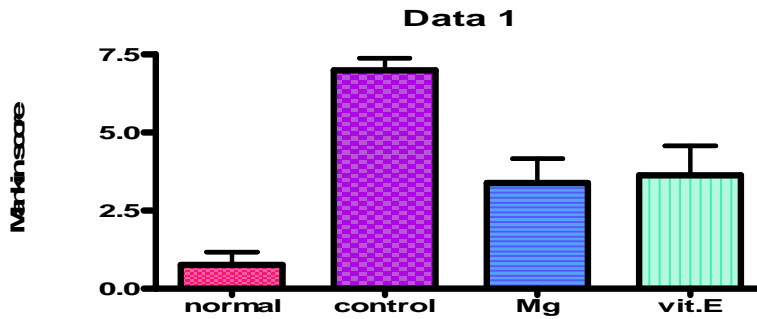
المحصلة Conclusion: بناءً على المعطيات السابقة من إمكانية تدخل النظريات السابقة كلها في الأذية الغضروفية إلا أن تأثير الكينولون بخلب شوارد المغنزيوم وفي إحداث الشدة التأكسدية يبقى الأهم بدليل التأثير العلاجي المهم لكل من الفيتامين E كمضاد أكسدة ولشوارد المغنزيوم في المجموعات العلاجية الأمر الذي يوجه إلى نتائج علاجية واعدة بمشاركتها في المعالجة.



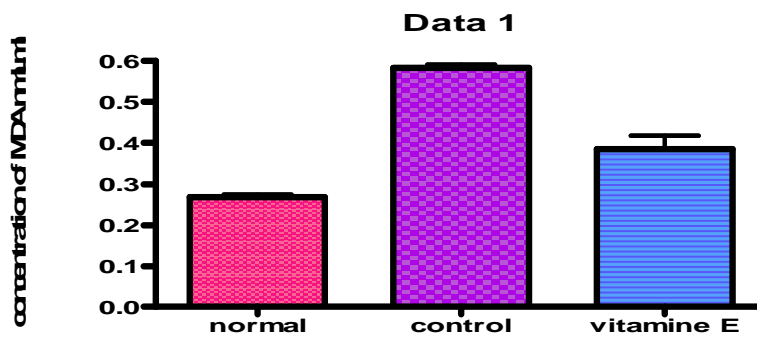
الشكل 1: يوضح قياس زاوية الامتداد الأعظمي لمفصل الركبة



الشكل 2: الفروق بين زوايا الانبساط الأعظمي بين المجموعة الطبيعية ومجموعات الدراسة



الشكل 3: الدرجة الكلية لمعالم الدراسة النسيجية عند مجموعات الدراسة كلها.



الشكل (4): تراكيز المالونديالدهيد في كل من المجموعة الطبيعية والشاهدة ومجموعة الفيتامين

ملاحظة: (استنتيت مجموعة أيونات المغنزيوم من مقايسة المالونديالدهيد لأنها لا تتداخل في إحداث الشدة التأكسدية أو تطورها والتي هي من الأليات المقترحة لإحداث الأذية والمالونديالدهيد يختص فقط بمقايسة الشدة التأكسدية التي لا تتداخل بها أيونات المغنزيوم ومن ثمّ)

التقصي عن تأثير مركبات الكينولون (مركب البيفلوكساسين) في تأذي الغضاريف غير الناضجة عند الجرذان الفتية

الجدول 1: قياس زوايا الامتداد الأعظمي لمفاصل ركبة للمجموعات كلها

رقم الجرذ	1	2	3	4	5	6	7	8	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
المجموعة الطبيعية	26	23	21	30	34	23	31	35	27.875	5.36
اشاهدة 15ملغ/كغ	73	65	59	73	58	62	62	56	63.5	6.48
المغنزيوم	38	42	42	41	34	26	49	32	53	7.151
فيتامين E	44	27	39	35	36	42	31	35	51.125	5.566

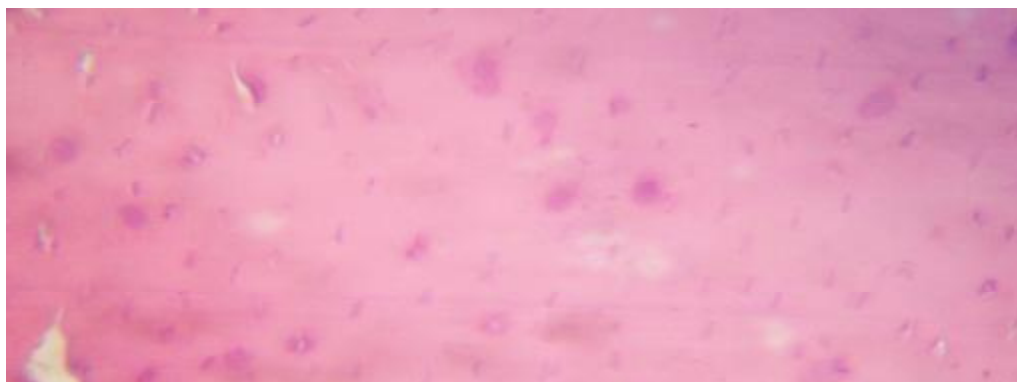
الجدول 2: درجات السطح، قلة الخلايا، النسائل، التنخر، المعتمدة في الدراسة.

السطح	الدرجة(0)
السطح طبيعي	الدرجة(0)
السطح غير منتظم	الدرجة(1)
السطح مثلي	الدرجة(2)
يوجد نطف أو تآكل ضمن السطح	الدرجة(3)
قلة الخلايا	الدرجة(0)
طبيعي	الدرجة(0)
نقصان قليل في الخلايا الغضروفية	الدرجة(1)
نقصان كبير في الخلايا الغضروفية	الدرجة(2)
لا يوجد خلايا	الدرجة(3)
النسائل	الدرجة(0)
طبيعي	الدرجة(0)
أحيانا ثنائية	الدرجة(1)
ثنائية أو ثلاثية	الدرجة(2)
خلايا متعددة الأعشاش	الدرجة(3)
التنخر	الدرجة(0)
طبيعي	الدرجة(0)
تنخر محدود	الدرجة(1)
تنخر واسع	الدرجة(2)

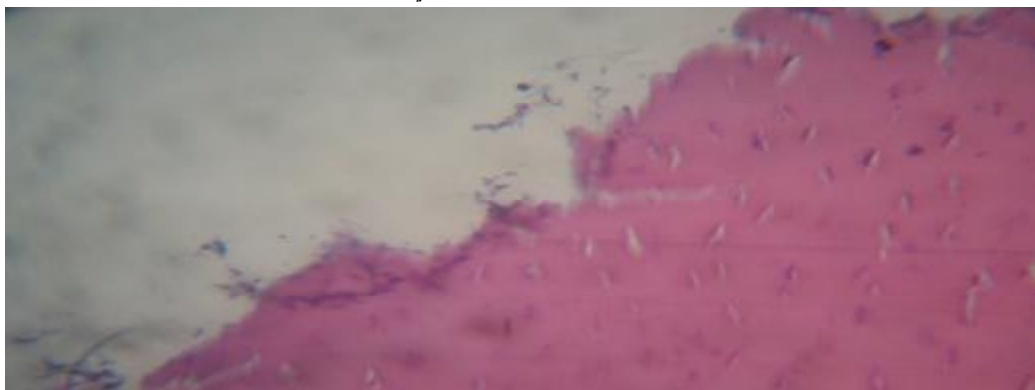
ملاحظة: 1- سجلت درجة إضافية في حال وجود قطع ضمن السطح، 2- اعتمدت درجات مانكين في الدلائل الإرشادية الخاصة بتحري الأذية المفصلة. (9)

الجدول 3: مجموع الدرجات النسيجية لمجموعات الدراسة كلها:

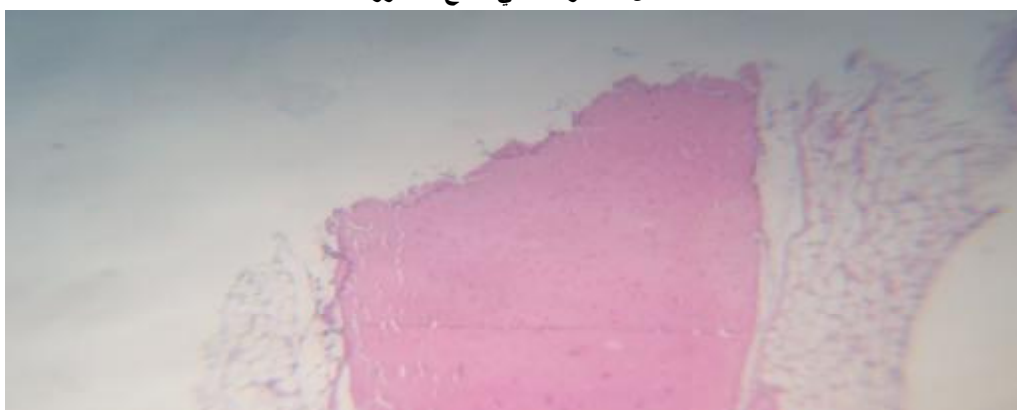
رقم الجرذ	1	2	3	4	5	6	7	8
المجموعة الطبيعية	0	0	1	0	2	0	0	3
المجموعة الشاهدة 15ملغ/كغ	7	7	6	8	7	8	5	8
مجموعة أيونات المغنزيوم	1	1	4	4	5	4	7	1
مجموعة الفيتامين E	1	3	0	4	2	6	5	8



الشكل 5: الغضروف طبيعي



الشكل 6: تشوهات في سطح الغضروف



الشكل 7: شقوق وتقلعات ضمن سطح الغضروف

References

- 1- Qianqian Li, Shuangqing Peng, and Zhiguo Sheng , Ofloxacin induces oxidative damage to joint chondrocytes of Juvenile rabbits: Excessive production of reactive oxygen species lipid peroxidation and DNA Damage, Evaluation and research center of Toxicology,2009.
- 2- Bertram G, Katazung, Basic and Clinical Pharmacology, MC Graw Hill, USA, tenth edition,2007,p500.
- 3- Ralf Stahlmann, Clinical toxicological aspects of fluoroquinolones Toxicology Letters Volume 127, Issues 1-3 ,2002, P 269-277.
- 4- Zhiguo Sheng, Shuangqing Perg, Changyong Wang, Apoptosis in Microencapsulated Juvenile Rabbit chondrocyte induced by Ofloxacin, Role played by B1 integrin receptors, The journal of pharmacology and experimented therapeutics, vol 322 ,no 1,2007, p155-165.
- 5- Michiyuki Kato ,Chondrotoxicity of Quinolone Antimicrobial Agents. J Toxicol Pathol ,vol 21, 2008; p123-131.
- 6--Herold C, Ocker M, Ganslmayer M, Ciprofloxacin induces Apoptosis and Inhibits Proliferation of Human colorectal carcinoma Cells, Br J Cancer,vol 86(3), 2002 ,p 443-448.
- 7- Daniel J Dwyer, Michael A Kohanski, Boris Hayete , Gyrase inhibitors induce an oxidative damage cellular death pathway in Escherichia coli; Molecular Systems Biology 3 Article number,91 ,2007, doi:10.1038.
- 8- . Zhiguo Sheng ,Xiaojuan Cao, Shuangqing Perg, Ofloxacin induces Apoptosis in Microencapsulated Juvenil Rabbit Chondrocyte by Caspase8 dependent Mitochondrial Pathway , Toxicology and Applied Pharmacology ,volume 226,issue 2,2008, p119-127.
- 9-C. Förster, K. Kociok, M. Shakibaei, Integrins on joint cartilage chondrocytes and alterations by ofloxacin or magnesium deficiency in immature rats, Archieve of toxicology,volume 70,no 5,1996, p261-270.
- 10-Noriaki Najai, Takashi Fukuhata, Yoshimasa ITO, Preventive Effect of Co-administration of Water Containing Magnesium Ion on Indomethacin Induced Lesions of Gastric Mucosa in Adjuvant-Induced Arthritis Rat ,Biol. Pharm. Bull. 32(1),2009,p 116—120 .
- 11-Rezende MU, Gurgel HM, Vilaça Junior PR, Diacerhein versus glucosamine in a rat model of osteoarthritis , Clinics (Sao Paulo). 2006 ;61(5):p461-6.
- 12-Kerstin Pfister, Dago Mazur, Jürgen Vormann, Diminished Ciprofloxacin-Induced Chondrotoxicity by Supplementation with Magnesium and Vitamin E in Immature Rats , Antimicrob Agents Chemother ;vol 51(3),2007,p 1022–1027.
- 13- Paulo Abrahamsohn, Marinilce dos Santos, Telma Zorn, Basic histology .Text& Atlas ,McGraw-Hill's,11edition,2007,p1-3.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق 2010/7/1.

تاريخ قبوله للنشر 2010/10/3