

استقصاء تأثير بعض الفلوروكينولونات على التبدلات النسيجية للشرابين والبنكرياس

عند جردان من النمط STZ-Induced Diabetic Wistar Rats

## Investigation of the Effect of Some Fluoroquinolones on Histological Changes of Arteries and Pancreas in STZ-Induced Diabetic Wistar Rats

الصيدلاني حسام غريب<sup>1</sup>، محمد ياسر عجي<sup>2</sup>، لينا غبرو<sup>3</sup>، و عبد الناصر عمير<sup>1</sup>

Gharib H;<sup>1</sup> Abajy M. Y;<sup>2</sup> Ghabreau L.<sup>3</sup> and Omaren Abdul.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>كلية الصيدلة - جامعة دمشق، <sup>2</sup>كلية الصيدلة-جامعة حلب، <sup>3</sup>كلية الطب - جامعة حلب

<sup>1,2</sup> Faculty of Pharmacy, Damascus University, Syria

<sup>3</sup> Faculty of Medicine, Aleppo University, Syria

### المخلص Abstract

رغم التأثيرات الجانبية لزمرة الفلوروكينولونات على مخطط كهربية القلب، وعلى مستويات سكر الدم، إلا أنه قد تبين في أبحاث سابقة أهميتها على بعض الوظائف الشريانية سريريا، ومخبرياً، وذلك من خلال تعزيزها لعمل قنوات البوتاسيوم الصغيرة الحساسة للكالسيوم SKCa. تعد مجمل هذه التأثيرات جديرة بالاهتمام، خاصة لدى السكريين.

تهدف هذه الدراسة إلى استقصاء تأثير المعالجة بكل من المركبين الفلوروكينولونين (Levofloxacin و Moxifloxacin) على التبدلات النسيجية في الشرايين والبنكرياس لجرذان من النمط wistar. فبعد استحداث نمط شبيه بالنمط الثاني من السكري باستخدام المركب Streptozotocin (STZ)، وانتظار الإزمان (4 أشهر)، جرى تقسيم الجرذان إلى أربع مجموعات، مجموعة 1: عولجت بالـ Moxifloxacin (n=10)، مجموعة 2: عولجت بالـ Levofloxacin (n=10)، مجموعة 3: جرى اعتبارها شواهد سكرية (n=10)، مجموعة 4: اعتبرت شواهد لا سكرية (n=4).

قورنت مستويات انسولين البلازما، أوزان الجسم، مستويات غلوكوز الدم في أوقات مختلفة ولمدة 14 يوم أثناء حقن الفلوروكينولونات. لوحظت قدرة الفلوروكينولونات على خفض مستويات غلوكوز الدم. وكان هذا التأثير أكبر مع مجموعة Levofloxacin منها مع الـ Moxifloxacin، وترافق ذلك مع ارتفاع مستويات الإنسولين في مجموعة Levofloxacin أكثر من مجموعة Moxifloxacin، وفي كلا هاتين المجموعتين أكثر من مجموعة الشواهد السكرية، والمجموعة غير السكرية. أظهرت المقاطع النسيجية تنخر جزر لانغرهانس، وتخرّب الخلايا البطانة الوعائية في المجموعات السكرية الثلاث، لكن تنخر البنكرياس كان أقل في مجموعة Levofloxacin، وكان الضرر البطاني أقل في مجموعة Moxifloxacin.

وكاستنتاج، قد تتباين تأثيرات كل من المركبين Moxifloxacin، Levofloxacin على المقاطع النسيجية، فالـ Levofloxacin قد يؤخر تخرّب جزر لانغرهانس، في حين قد يؤخر المركب Moxifloxacin الاختلالات الوعائية السكرية. إلا إنه لا بد من توخي الحيطة والحذر حين استخدام هذه المركبات لدى المرضى السكريين بمراقبة مستويات سكر الدم بعناية.

Despite the side effects of Fluoroquinolones on the electrocardiogram, and on blood glucose levels, previous research's has shown their importance on some arterial functions clinically, as well as in vitro, by enhancing the action of small conductance calcium-activated potassium channels (SKCa). All of these effects are considered worthy of attention, especially in diabetics. This study aims to investigate the effect of treatment with two Fluoroquinolones (Moxifloxacin and Levofloxacin) on histological changes in arteries, and pancreas of wistar rats. After the development of a type II-like diabetes using STZ, and waiting for aging (4 months), rats were divided into four groups, group 1: were treated with Moxifloxacin (n=10), group 2: were treated with levofloxacin (n=10), group 3: considered as diabetic controls (n=10), and group 4: considered as non-diabetic controls (n=4).

Plasma insulin levels, body weights, and blood glucose levels were compared at different times for 14 days during the treatment with Fluoroquinolones. The ability of Fluoroquinolones to

lower blood glucose levels was observed. This effect was greater with levofloxacin than Moxifloxacin, and was associated with higher insulin levels in levofloxacin group than in Moxifloxacin group, and in these two groups, more than diabetic controls, and non-diabetic group. Histological sections showed necrosis of langerhans islets, and destruction of endothelial cells in the three diabetic groups, but pancreatic necrosis was lower in Levofloxacin group, and endothelial damage was lower in Moxifloxacin group. In conclusion, the effects of Moxifloxacin and Levofloxacin on the histological changes may vary, as levofloxacin may delay the destruction of langerhans islets, whereas Moxifloxacin may impede diabetic vascular complications. However, caution must be exercised when using these compounds in diabetic patients by carefully monitoring of blood glucose levels.

الكلمات المفتاح: **Diabetes**، قنوات البوتاسيوم الصغيرة الحساسة للكالسيوم **SKCa**، **Levofloxacin**، **Moxifloxacin**، **conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels (SK<sub>Ca</sub>)**، الإزمان .aging

## المقدمة Introduction

يعد الداء السكري من أشيع الأمراض المزمنة والمتزايدة انتشارها بين السكان على مستوى العالم، وبالتالي فإن هنالك تزايد في الأمراض والوفيات الناجمة عن هذا الداء، وتعد هذه النسبة هي الأعلى في الدول النامية (1)، يتصف المرضى السكريين بصعوبة في معاوضة تبدلات قيم سكر الدم في حال كانت ارتفاع أو انخفاض (2، 3)، مما يتسبب بوفيات وأذيات دماغية وإقفارية قد تكون غير عكوسة (4)، كما وتشكل الوفيات لأسباب قلبية وعائية 80% من الوفيات لدى السكريين (5-7)، معظمها يعزى لأسباب تاجية (6، 7). ترتكز الاختلالات الوعائية على خلل العوامل الوعائية الموسعة الثلاث والمشتقة من البطانة: أكسيد النتريك (NO) nitric oxide، البروستاسايكلين prostacyclin (PGI<sub>2</sub>)، والعامل البطاني المحدث لفرط الاستقطاب endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)، يعرف الأخير على أنه السبيل الموسع والمتبقي بعد حصار كل من السبيلين السابقين، وتشكل القنوات SKCa أحد أهم مكوناته (8).

رغم أهمية الفلوروكينولونات كمضادات حيوية واسعة الطيف في معالجة الإنتانات المعقدة على زمر أخرى، فقد تترافق مع اضطرابات في مستويات جلوكوز الدم (9)، مما قد يصعب ضبطه بشكل خاص لدى المرضى السكريين (2، 3، 5، 9)، فقد تتسبب الفلوروكينولونات بنقص حاد في جلوكوز الدم، وذلك مرتبط بالفتها وتبنيها لقنوات البوتاسيوم الحساسة للوسيط ATP ATP-sensitive potassium channels (K<sub>ATP</sub> channels) مما يسبب إغلاق هذه القنوات، وحدوث فرط استقطاب، وبالتالي

دخول شوارد الكالسيوم، وإفراز الإنسولين باللفظ الخلوي (5، 9)، أكدت إحدى إحصائيات مرضى سكريين من النمط الثاني، على أن علاج هؤلاء المرضى بمضادات البكتيريا من زمرة الفلوروكينولونات خلال السنوات الثلاث الماضية، باستخدام الجرعات الموصوفة عادة في الممارسة الطبية، قد ترافق مع انخفاض اختطار التعرض للأمراض القلبية التاجية (10).

تبين أن إعطاء المركب Moxifloxacin للجرذان السكريين لمدة 14 يوماً قد عدّل إيجابياً من عمل العامل الموسع EDHF، وهو متواسط بتعزيز عمل القنوات SKCa (11)، وتدل فعالية هذه القنوات على سلامة الوظيفة البطانية للشرابين (5، 8).

كما بينت إحدى الدراسات (12) أن حصار القنوات SKCa في خلايا β البنكرياسية في المختبر، ولدى القوارض، يزيد من تراكيز شوارد Ca<sup>2+</sup> ومن تأرجح هذه التراكيز ضمن هذه الخلايا، وبذلك فإن هذا الحصار قد يعزز إنتاج الإنسولين المتواسط بالغلوكوز (12)، لكن زيادة دخول شوارد الكالسيوم، المتواسط بالتأثير على قنوات البوتاسيوم المعتمدة على الكالسيوم، مرتبط باستماتة apoptosis الخلايا (13)، كما أن تثبيط دخول شوارد الكالسيوم عن طريق القنوات L-type calcium channel قد يحمي خلايا البنكرياس ويقي و/أو يعالج الداء السكري (14)، والأمراض القلبية الوعائية والضغط (15).

## أهمية البحث وأهدافه

باعتبار الارتباط وثيق بين القنوات SKCa وتطور الداء السكري والأمراض القلبية الوعائية، وباعتبار تعزيز عمل هذه القنوات يجري باستخدام الفلوروكينولونات، فإن هذه الدراسات تقترح

تم الانتظار أربعة أشهر بعد ثبات الحالة السكرية، بانتظار حدوث الإزمان aging، حيث يتم التفاعل بين النواتج AGEs ومستقبلاتها RAGE، وبالتالي تعزيز الاختلالات الناجمة عن الداء السكري على مختلف الأعضاء، كالأوعية الدموية والبنكرياس (20، 21)، وزعت الجرذان ضمن أربع مجموعات: \* المجموعة الأولى (n=10): عولجت حقناً بالبريتون بالمركب moxifloxacin بجرعة يومية 80 مغ/كغ، وهذا يعادل الجرعة 800 مغ/يوم لدى البشر، وذلك بالاعتماد على بعض المعاملات الحرائكية area under the curve minimum inhibitory concentration (AUC)، (Cmax، t1/2، MIC) trough (22).

\* المجموعة الثانية (n=10): عولجت حقناً بالبريتون بالمركب levofloxacin بجرعة يومية 100 مغ/كغ، وهذا يعادل الجرعة 1000 مغ/يوم لدى البشر، وذلك بالاعتماد على بعض المعاملات الحرائكية (22).

استمرت المعالجة لمدة 14 يوماً، وهي مدة كافية لعلاج الانتانات باستخدام الفلوروكينولونات (23-25)، جرى الحقن بعد إذابة المادة الدوائية في دائرة الفسفات (sodium phosphate buffer) في pH=7.3، وذلك حسب معايير (Sigma-Aldrich) (5، 26).

\* المجموعة الثالثة (n=10): والتي اعتبرت جرذان شواهد سكرية diabetic controls، والتي حُقنت بالحجم نفسه من دائرة الفسفات كشاهد.

\* المجموعة الرابعة (n=4): وضمت جرذان شواهد لا سكريين للمقارنة فقط.

#### القياسات

##### قياس سكر الدم

قيست تراكيز سكر الدم (بعد وخز الذيل) باستخدام الجهاز Accu-Chek® Active لشركة Roche الألمانية، بواسطة أشرطة خاصة، أُجري القياس بعد صيام 12 ساعة (5، 27).

##### مراقبة سكر الدم أثناء حقن الفلوروكينولونات

لدراسة تأثير المعالجة بالفلوروكينولونات على معدل سكر الدم، جرى قياس سكر الدم الذيلي قبل حقن الفلوروكينولونات مباشرةً

العديد من الأفكار البحثية الداعمة لهذه القنوات، ما قد يدل على علاجات مستقبلية واعدة فيما يخص العلاقة بين تطور الداء السكري، والاختلالات القلبية والوعائية، والبنكرياسية تهدف هذه الدراسة بناءً على ما سبق إلى مقارنة تأثير مركبين شائعي الاستخدام من زمرة الفلوروكينولونات levofloxacin، moxifloxacin على التبدلات النسيجية للشرايين، والبنكرياس، لدى جرذان من النمط wistar بعد استحداث نمط شبيهه بالنمط الثاني من الداء السكري، مع انتظار إزمان الحالة السكرية لتعزيز الأديت على الشرايين والبنكرياس.

#### المواد والطرق Materials and methods

##### استحداث السكري لدى حيوانات التجربة

جرى استلام 34 جرذاً ذكراً من النوع albino wistar rat، أوزانهم بين 88-115 غرام، من مختبر الحيوان في كلية الصيدلة، جامعة حلب، ووضعوا في شروط معيارية في درجة حرارة  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ، نسبة الرطوبة  $55 \pm 5\%$ ، يتعرض الجرذان إلى 12 ساعة ضوء يتلوها 12 ساعة ظلام. بعد تغذية لمدة ثلاثة أشهر بحمية عالية من الغلوكوز والفركتوز والكاربين والدسم الحيواني (نسبة الدسم 20%) تمهيداً لحقنهم ضمن البريتون بواسطة المركب STZ بجرعة 60 مغ/كغ مقسومة على دفعتين متساويتين، بين كل جرعة 12 ساعة (5)، وهو بروتوكول حديث يهدف إلى الاستفادة من التفاعل المناعي والالتهابي لخلايا بيتا البنكرياسية لمطابقة الحالة الالتهابية inflammatory لدى السكريين البشر، وللتقليل من نسبة الوفيات، والحصول على حالة سكرية ثابتة أيضاً (5، 16، 17)، يتم دعم بعض الجرذان الذين انخفضت قيم سكر الدم لديهم بجرعة منخفضة داعمة (20-30 مغ/كغ)، وذلك بعد أسبوعين من أول جرعة STZ (5، 16-18)، يجري إذابة المركب STZ في دائرة السترات citrate buffer بعد تحضيره حسب معايير Sigma-Aldrich للحصول على درجة pH=4.5، ويُحقن فوراً بعد التحضير (16، 19)، توضع الجرذان بعد الحقن على حمية عالية السكر لتجنب هبوط سكر الدم، يتم اعتماد الحالة السكرية اعتباراً من قيم سكر الدم التي تتجاوز القيمة 200 مغ/دل (16، 19).

تثبيت العينة، لمدة أسبوعين، ثم غُسلت يومياً بالماء المقطر الجاري، لمدة أسبوع، ثم وضعت في كحول إيثيلي (ethanol 50%) لمدة ساعتين، ثم كحول 70% لمدة ساعة (على مرحلتين)، ثم كحول 80% لمدة ساعة، ثم كحول 90% لمدة ساعة، ثم كحول 100% لمدة ساعة (على مرحلتين)، ثم وضعت في محلول كزليلين Xylene بتركيز 100% لمدة ساعتين (على مرحلتين)، بعد ذلك جرى نقل العينة ووضعها ضمن محلول بارافين 25% (منحل في الكزليلين) بدرجة الحرارة 37°C (ضمن المحم) لمدة ساعتين، ثم وضعت العينة في محلول بارافين 50% بدرجة الحرارة 50°C لمدة ساعتين، ثم محلول بارافين 75% بالدرجة 60°C لمدة ساعتين، ثم بارافين 100% بالدرجة 60°C لمدة يوم، سُكب المحلول الحاوي على العينة في قوالب معدنية وتُركت لتتصلب، ثم جرى تثبيت المجسمات البارافينية الناتجة والحاوية على العضو المدروس على سطوح خشبية والتي جرى تثبيتها على جهاز التقطيع RM2235 Rotary Microtome لشركة Leica الألمانية، جرى التقطيع بسماكة 5-7 ميكرومتر، عُمرت الشرائح الحاوية على المقاطع في محلول كزليلين نقي لمدة 5 دقائق (على مرحلتين)، ثم كحول 100% لمدة 2-5 دقائق (على مرحلتين)، كحول 95%، كحول 90%، كحول 70%، كحول 50%، كحول 30% (كل مرحلة لمدة 2-5 دقائق)، ثم ماء مقطر، ثم صبغ الهيماتوكسيلين Hematoxylin، ماء مقطر، كحول 30%، كحول 50%، كحول 70%، كحول 95%، كحول 100% (كل مرحلة لمدة 10-30 ثانية)، محلول إيوزين Eosin مائي (أو كحولي)، كحول 95%، كحول 100%، وأخيراً كزليلين. بعد إتمام مراحل التلوين، جُففت الشريحة ثم غُطيت بالرقاقة الزجاجية التي أُصقت على الشريحة بواسطة بلسم كندا Canada balsam، جرى الفحص بعد ذلك بالتكبير 40 بواسطة المجهر BX51TF Microscope لشركة Olympus اليابانية (29).

#### التحليل الإحصائي

خُللت النتائج باستخدام البرنامج الإحصائي IBM® SPSS® Statistics 25، واستخدمت الأساليب الإحصائية

(اللحظة 0)، وبعد الحقن بـ 30 دقيقة، وبـ 60 دقيقة، وبـ 3 ساعات، وذلك في الأيام 1، 3، 5، 7، 10، 14 من بدء الحقن، لم تتم معايرة سكر الدم يومياً لتجنب تأثير التوتر النفسي للجرذان على نتائج التجربة (28).

#### قياسات الأوزان

قيس وزن حيوانات التجربة باستخدام الميزان XI-1810 لشركة Denver Instrument الأمريكية.

#### بزل عينات الدم

بُزلت عينات الدم عن طريق ثقب الجيب الدموي خلف الحجاج، والذي يجري الوصول إليه عبر القناة الأنسية للعين باستخدام أنابيب شعرية عقيمة ومزودة بالهبارين، حيث جرى الحصول على 1 مل دم، وُجُمع الدم في أنابيب إيبندورف eppendorf، ثم نُبذ الدم للحصول على المصل باستخدام المنبذة stuart microfuge-SCF2 لشركة BioCote البريطانية.

#### قياس الإنسولين بطريقة الامتزاز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA)

قيست تراكيز الأنسولين في اليوم الأول والأخير من المعالجة بالفلوروكينولونات باستخدام عتيدة Ultra Sensitive Mouse Insulin ELISA Kit لشركة Crystal Chem, Inc، وهي مصممة للتعين الكمي لتراكيز الإنسولين في المصل والبالزما، و استخدم القارئ (Photometer, Multiskan EX Microplate) reader (Thermo Scientific, Schwerte, Germany).

#### ضبط الـ pH

جرى ضبط درجة الحموضة للمحاليل المختلفة باستخدام الجهاز GLP 21 pH-meter لشركة CRISON الإسبانية.

#### إجراء الأوزان الدقيقة

قيست الأوزان الدقيقة للمواد باستخدام الجهاز AS 220/C2 لشركة RADWAG البولندية.

#### التلوين النسيجي باستخدام الطريقة هيماتوكسيلين/ إيوزين Hematoxylin & Eosin

وضعت العينات المدروسة (الأوعية الدموية المسارية، والبنكرياس) في محلول بوان Bouin's solution، من أجل

تراكيز سكر الدم بعد 30 يوماً من حقن المركب STZ (mg/dl).  
يبين الجدول 3 تراكيز سكر الدم بعد 30 يوماً من حقن STZ.  
بين اختبار One Way ANOVA وجود فروق معتد بها  
إحصائياً ( $p < 0.01$ ) بين المجموعات، بينما أظهر اختبار  
Tukey أن مستوى سكر الدم لدى الأسوياء أقل، بشكل يُعتد به  
إحصائياً ( $p < 0.01$ )، من كافة المجموعات.

نتائج قياس تراكيز إنسولين البلازما قبل وبعد حقن الفلوروكينولونات  
يبين الجدول 4 تراكيز الإنسولين بعد 30 يوماً من حقن المركب  
STZ ( $\mu\text{U/mL}$ ).

بين اختبار One Way ANOVA وجود فروق يُعتد بها  
إحصائياً ( $p < 0.01$ ) بين المجموعات، وأظهر اختبار Tukey  
أن مستوى إنسولين أقل بشكل معتد به ( $p < 0.01$ ) لدى الأسوياء.  
يبين الجدول 5 تراكيز الإنسولين بعد الانتهاء من المعالجة  
بالفلوروكينولونات مباشرة ( $\mu\text{U/mL}$ ).

طبّق اختبار Paired Samples T-Test لدراسة اختلاف  
تراكيز الإنسولين قبل وبعد المعالجة بالفلوروكينولونات، فتبين  
عدم وجود معتد بها إحصائياً للمجموعات (Moxifloxacin, )  
(Diabetic Controls, Normal Rats) ( $p > 0.05$ )، ووجود  
فروق يُعتد بها إحصائياً للمجموعة (Levofloxacin)  
( $p < 0.01$ ) وكان تركيز الإنسولين أعلى بعد المعالجة.

يلخص الجدول 6 متوسطات نتائج قياس سكر الدم في الأيام  
1، 3، 5، 7، 10، 14. ويبين الشكل 1 متوسطات قياسات  
سكر الدم قبل حقن الفلوروكينولونات مباشرة.

التالية: One Way ANOVA لاختبار وجود تباين إحصائي  
في الاختبارات المختلفة بين المجموعات المدروسة، بينما جرى  
تحديد مدى الأهمية الإحصائية بين كل مجموعتين من  
المجموعات المدروسة باستخدام الاختبار Tukey Multiple  
Comparisons Test، وقد جرى استخدام الاختبار Paired  
Samples T-Test لتوضيح تبدل القيم للمجموعة نفسها  
خلال فترة زمنية محددة، جرى اعتبار القيمة  $P < 0.05$  كحد  
للاعتد الإحصائي،، جرى وسم القيم الهامة إحصائياً بالرمز  
نجمة (\*)، وقد تم استعراض النتائج كمتوسطات  $\pm$  الانحراف  
المعياري (SD)  $\pm$  means، تمت  
الإشارة إلى عدد القياسات (عدد حيوانات التجربة) بالرمز n.

## النتائج Results

نتائج قياس وزن الجسم قبل وبعد حقن الفلوروكينولونات  
يبين الجدول 1 الأوزان في اليوم 120 من حقن STZ (gr)  
(قبل المعالجة بالفلوروكينولونات).

بين اختبار One Way ANOVA وجود فروق يُعتد بها  
إحصائياً ( $p < 0.01$ )، كما بين اختبار Tukey أن الفرق المعتد  
به إحصائياً هو بين الجرذان السوية Normal Rats وكل  
المجموعات الباقية ( $p < 0.01$ )، في حين لا توجد فروق يُعتد  
بها إحصائياً بين بقية المجموعات. ويبين الجدول 2 أوزان الجسم  
المقاسة (gr) بعد المعالجة بالفلوروكينولونات.

طبّق اختبار Paired Samples T-Test لدراسة اختلاف  
الأوزان قبل وبعد المعالجة، فتبين عدم وجود فروق يُعتد بها  
إحصائياً بين أي من المجموعات الأربعة المدروسة ( $p > 0.05$ ).

الجدول 1: متوسطات الأوزان  $\pm$  الانحرافات المعيارية في اليوم 120 من حقن المركب STZ (gr) (قبل المعالجة بالفلوروكينولونات).

المجموعة المدروسة	Group-1 n=10	Group-2 n=10	Diabetic Controls n=10	Normal Rats n=4
المتوسط $\pm$ SD	6.48 $\pm$ 167	6.31 $\pm$ 160.6	11.75 $\pm$ 167	17.31 $\pm$ 239.5

الجدول 2: متوسطات أوزان الجسم المقاسة  $\pm$  الانحرافات المعيارية (gr) بعد المعالجة بالفلوروكينولونات.

المجموعة المدروسة	Moxifloxacin n=10	Levofloxacin n=10	Diabetic Controls n=10	Normal Rats n=4
المتوسط $\pm$ SD	6.53 $\pm$ 168.6	8.25 $\pm$ 160.5	8.24 $\pm$ 168.9	21.55 $\pm$ 244.75

الجدول 3: متوسطات تراكيز سكر الدم  $\pm$  الانحرافات المعيارية بعد 30 يوماً من حقن المركب STZ.

Normal Rats n=4	Diabetic Controls n=10	Group-2 n=10	Group-1 n=10	المجموعة المدروسة
11.95±80.25	19.70±242.1	21.87±253.5	28.22±249.3	المتوسط ± SD

الجدول 4: متوسطات تراكيز الإنسولين ± الانحرافات المعيارية بعد 30 يوماً من حقن المركب STZ ( $\mu\text{U/mL}$ ).

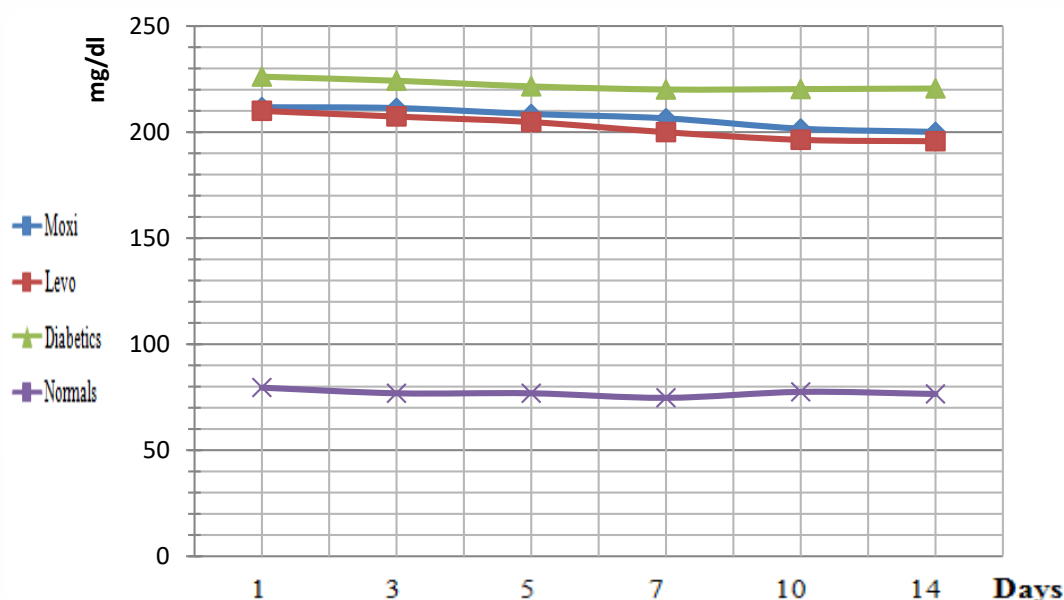
Normal Rats n=4	Diabetic Controls n=10	Group-2 n=10	Group-1 n=10	المجموعة المدروسة
2.08±17.17	0.93±6.357	0.71±6.186	0.78±6.24	المتوسط ± SD

الجدول 5: متوسطات تراكيز الإنسولين ± الانحرافات المعيارية بعد الانتهاء من المعالجة بالفلوروكينولونات مباشرة ( $\mu\text{U/mL}$ ).

Normal Rats n=4	Diabetic Controls n=10	Levofloxacin n=10	Moxifloxacin n=10	المجموعة المدروسة
1.43± 16.31	2.70± 9.43	3.18± 12.28	3.47± 10.57	المتوسط ± SD

الجدول 6: قياس سكر الدم قبل حقن الفلوروكينولونات مباشرة في الأيام 1، 3، 5، 7، 10، 14.

المتوسط	14	10	7	5	3	1	الأيام المجموعة
4.90±206.62	200.07	201.6	206.47	208.53	211.33	211.73	M قبل الحقن
5.93±202.33	195.67	196.33	199.93	204.73	207.33	210	L قبل الحقن
2.49±222.12	220.53	220.26	220.06	221.53	224.2	226.13	D قبل الحقن
1.56±76.97	76.5	77.5	74.67	76.83	76.83	79.5	N قبل الحقن



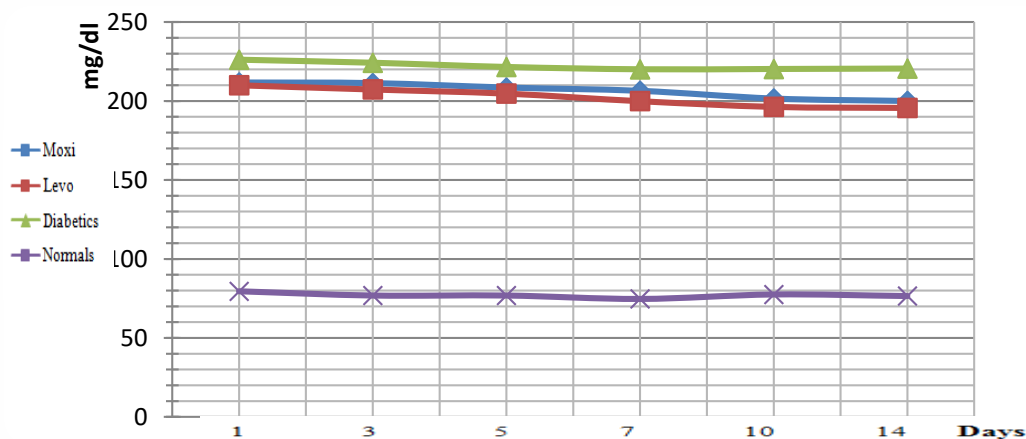
الشكل 1: متوسطات قياسات سكر الدم قبل حقن الفلوروكينولونات مباشرة.

قياسات سكر الدم بعد حقن الفلوروكينولونات بـ 60 دقيقة. يبين الجدول 9 متوسطات قياسات سكر الدم بعد حقن الفلوروكينولونات بثلاث ساعات. ويبين الشكل 4 متوسطات قياسات سكر الدم بعد حقن الفلوروكينولونات بثلاث ساعات.

يبين الجدول 7 متوسطات قياسات سكر الدم بعد حقن الفلوروكينولونات بـ 30 دقيقة. ويبين الشكل 2 متوسطات قياسات سكر الدم بعد حقن الفلوروكينولونات بـ 30 دقيقة. يبين الجدول 8 متوسطات قياسات سكر الدم بعد حقن الفلوروكينولونات بـ 60 دقيقة. ويبين الشكل 3 متوسطات

الجدول 7: متوسطات قياسات سكر الدم بعد حقن الفلوروكينولونات بـ 30 دقيقة.

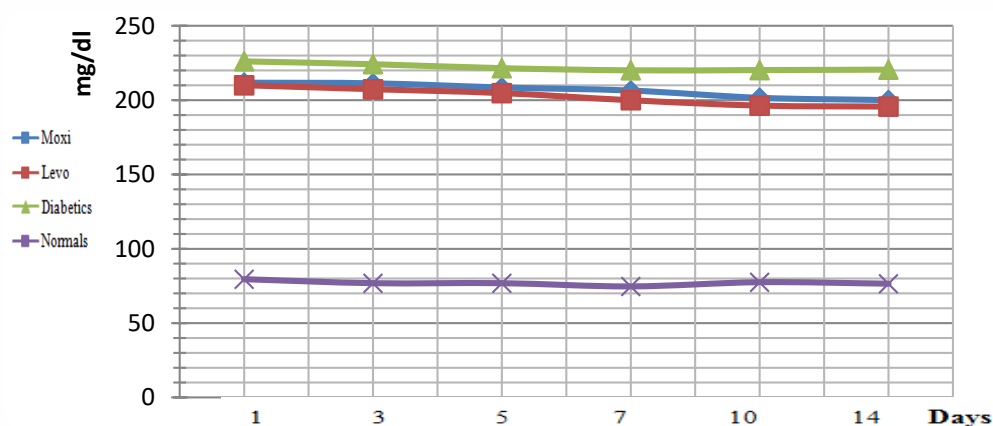
المتوسط	14	10	7	5	3	1	الأيام المجموعة
<b>4.21±206.5</b>	199.33	203.73	207.4	208.6	209.6	210.33	M بعد 30 دقيقة
<b>5.47±202.27</b>	195.07	196.27	202.53	204.8	206.67	208.27	L بعد 30 دقيقة
<b>1.73±223.82</b>	222.6	222.2	222.67	223.87	224.87	226.73	D بعد 30 دقيقة
<b>0.74±78.06</b>	78.17	77.67	77.5	77.67	77.83	79.5	N بعد 30 دقيقة



الشكل 2: متوسطات قياسات سكر الدم بعد حقن الفلوروكينولونات بـ 30 دقيقة.

الجدول 8: متوسطات قياسات سكر الدم بعد حقن الفلوروكينولونات بـ 60 دقيقة.

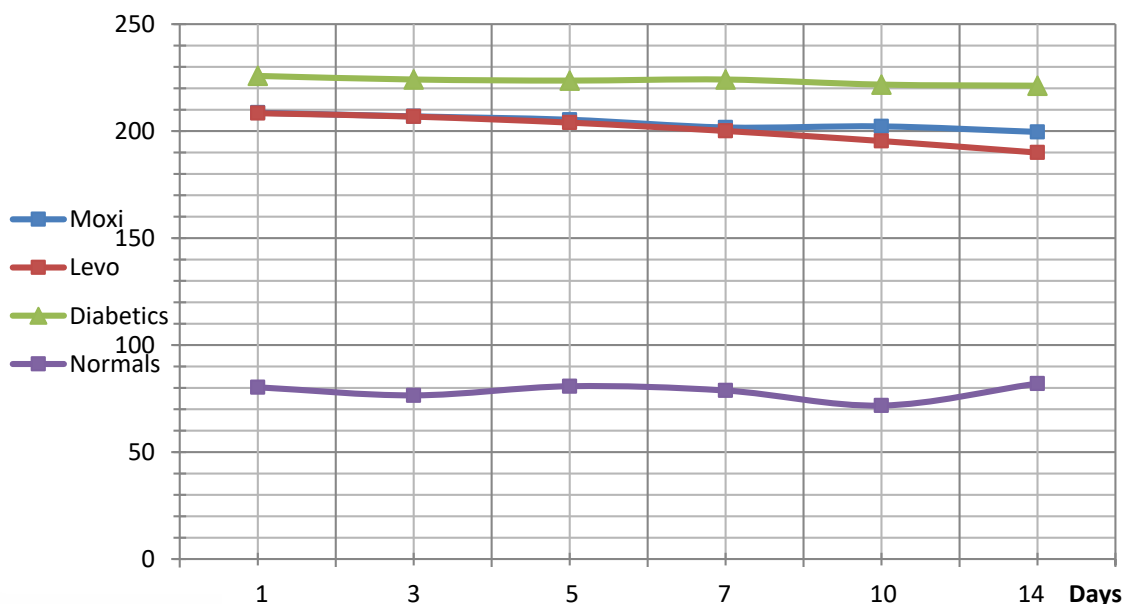
المتوسط	14	10	7	5	3	1	الأيام المجموعة
<b>4.53±206.27</b>	198.07	204.8	206.4	208.2	209.47	210.67	M بعد 60 دقيقة
<b>6.71±201.21</b>	192.27	194	201.33	204.73	206.4	208.53	L بعد 60 دقيقة
<b>1.54±224.07</b>	223.07	222.2	223.4	224.6	224.53	226.6	D بعد 60 دقيقة
<b>0.91±78.39</b>	78.5	77.33	77.83	78.5	78.17	80	N بعد 60 دقيقة



الشكل 3: متوسطات قياسات سكر الدم بعد حقن الفلوروكينولونات بـ 60 دقيقة.

الجدول 9: متوسطات قياسات سكر الدم بعد حقن الفلوروكينولونات بثلاث ساعات.

المتوسط	14	10	7	5	3	1	الأيام المجموعة
$3.44 \pm 204.05$	199.6	202.2	201.7	205.3	206.9	208.6	M بعد 3 ساعات
$7.07 \pm 200.78$	190	195.4	200.1	204	206.8	208.4	L بعد 3 ساعات
$1.70 \pm 223.42$	221.2	221.7	224.1	223.6	224.1	225.8	D بعد 3 ساعات
$3.74 \pm 78.33$	82	71.75	78.75	80.75	76.5	80.25	N بعد 3 ساعات



الشكل 4: متوسطات قياسات سكر الدم بعد حقن الفلوروكينولونات بثلاث ساعات.

جرى تطبيق اختبار One Way ANOVA لدراسة الفروق بين المجموعات المدروسة في سكر الدم بعد حقن الفلوروكينولونات بـ

حساب الفروقات في سكر الدم بعد حقن الفلوروكينولونات بـ 3 ساعات بين اليوم الأول واليوم 14



### Hematoxylin & Eosin

يبين الشكل 5 مقارنة المقاطع النسيجية للبنكرياس لدى المجموعات المدروسة.

\* مقاطع الشرايين المساريقية باستخدام التلوين

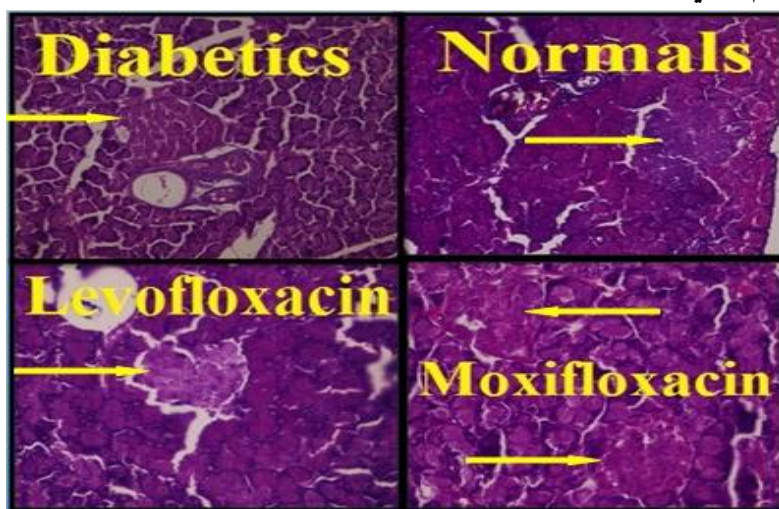
### Hematoxylin & Eosin

يبين الشكل 6 مقارنة مقاطع الشرايين المساريقية لدى المجموعات المدروسة.

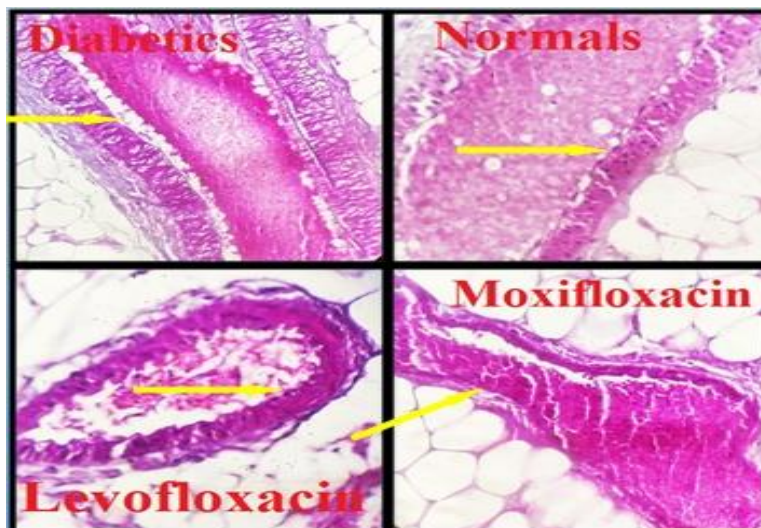
3 ساعات بين اليوم الأول واليوم 14، فكان لدينا قيمة  $p < 0.05$ ، مما يبيّن وجود فروق يُعتدّ بها إحصائياً في سكر الدم بين المجموعات، ونلاحظ أن الفرق الدال هو فقط بين المجموعة L والمجموعة D لصالح المجموعات L، حيث كانت نسبة انخفاض سكر الدم في المجموعة L أكبر، ولا توجد فروق معتدّ بها بين بقية المجموعات.

نتائج المقاطع النسيجية

\* مقاطع البنكرياس باستخدام التلوين



الشكل 5: مقارنة المقاطع النسيجية للبنكرياس للمجموعات المدروسة.



الشكل 6: مقارنة مقاطع الشرايين المساريقية للمجموعات المدروسة.

النسيجية لكل من الشرايين، والبنكرياس، لجرذان من النمط albino wistar rats، والتي أحدث لديها نمط شبيه بالنمط الثاني من الداء السكري، وذلك مع إزمان الحالة السكرية،

### المناقشة Discussion

جرى في هذه الدراسة استقصاء تأثير المعالجة بكل من المركبين levofloxacin، moxifloxacin على التبدلات

المحتمل أن يكون له دور في تنظيم إنتاج الإنسولين، وفي ضبط سكر الدم.

من التأثيرات الجانبية الجديرة بالاهتمام لزمرة الفلوروكينولونات حدوث اضطرابات في سكر الدم، والتي قد تتظاهر بارتفاع، أو بانخفاض (5، 9)، وفي كلتا الحالتين قد يصعب ضبط تراكيز سكر الدم، مما يجعل لذلك تأثيراً خطيراً ومهدداً للحياة، وخاصة عند حدوثه لدى السكريين، والمسنين، ومرضى القصور الكلوي (3، 34)، ونظراً للانتشار المتزايد للداء السكري (1-3)، فإن ذلك يحتم ضرورة التطرق لدراسة تأثير الفلوروكينولونات على مستويات سكر الدم لدى السكريين، قامت هذه الدراسة بمقارنة تأثير المركبين levofloxacin، moxifloxacin على مستويات سكر الدم لدى جردان من النمط wistar، بعد دمج عدة طرق لاستحداث نمط شبيه بالسكري من، وذلك من خلال حمية عالية الدسم الحيواني والكاربوهيدرات والفركتوز (5، 16-18)، ومن ثم الحقن اليريتواني للمركب STZ بجرعة 60 مغ/كغ بعد الصيام لمدة 12 ساعة، وقسمت الجرعة إلى دفتين متساويتين بفاصل زمني 12 ساعة (5، 16)، لتقليل نسبة الوفيات، وللحصول على حالة سكري ثابتة وطويلة الأمد، وللاستفادة من التفاعل الالتهابي والمناعي لخلايا  $\beta$  البنكرياسية بهدف مطابقة التفاعل الالتهابي للبنكرياس بين حيوانات التجربة والسكريين البشر (16). تشير بعض الدراسات إلى أن حقن جرعة منخفضة من المركب STZ (30mg/kg) بعد 4 أسابيع من الحمية عالية الدسم (10%) تسببت باستحداث نمط شبيه بالداء السكري نمط ثاني مع بعض التبدلات الجينية، حيث حدثت تبدلات في التعبير الجيني لكل من ADIPOR1، ADIPOR2، leptin، PPAR $\gamma$ ، UCP2mRNA في النسيج الدهنية، وكذلك في الخلايا الكبدية، والعضلية (35)، جرى دعم الجردان بالطعام، والمحلول السكري 10%، تجنباً لحدوث وفيات بسبب هبوط سكر الدم، والناجم عن الطور الثاني (والذي قد يدوم حوالي 48 ساعة) بعد حقن المركب STZ (16)، شُخصت الإصابة بالسكري لدى الجردان بعد حقن المركب STZ، من خلال ارتفاع سكر الدم لدى المجموعات الثلاث المدروسة مقارنة مع المجموعة الرابعة

تنتمي المركبات المدروسة إلى المضادات الحيوية من زمرة الفلوروكينولونات الواسعة الطيف والشائعة الاستخدام دون مراقبة أو وصفة طبية أحياناً، وذلك في علاج الانتانات المختلفة (5، 9، 11). ويعد الداء السكري من أهم الأمراض المزمنة شيوعاً، حيث تدل الإحصائيات على تزايد انتشاره بين البشر (1-3)، خاصة في الدول النامية، والشرق الأوسط (1-3)، بالإضافة إلى عدم إدراك مضاعفات الإصابة، أو عدم الحصول على رعاية طبية كافية (1، 3، 4). وبالتالي فهناك تزايد مضطرب في الأمراض والوفيات الناجمة عن هذا السكري (1، 3، 4)، كما ترتبط الوفيات والأمراض لدى السكريين بسوء الوظيفة البطانية وتطور الأمراض القلبية الوعائية والغضاد، وخاصة التاجية منها (5-7). هنالك أدلة على أهمية التأثيرات الإيجابية للعلاج بمركبات الفلوروكينولونات على المستوى الوعائي لدى المرضى السكريين، والتي جرى التحري عنها سريرياً وفق إحدى الإحصائيات (10)، ولقد جرى استقصاء ذلك مخبرياً، وكانت النتيجة تفعيل عمل القنوات SK<sub>Ca</sub> في الشرايين المساريقية لدى الجردان السكريين بعد المعالجة لمدة أسبوعين بالمركب moxifloxacin (11)، وتعد هذه القنوات الشاردية من أهم مكونات العامل الموسع الوعائي EDHF (8)، تترافق الإصابة بالسكري مع الاختلالات القلبية والوعائية (6، 7، 9)، والتي تتعلق بشكل وثيق مع سوء وظيفة العامل الموسع الوعائي EDHF (8، 30)، وتتواجد القنوات SK<sub>Ca</sub> في الخلايا البطانية للأوعية الدموية (8)، وكذلك في البنكرياس، وغيرها من النسيج (31).

نظراً لوجود أدلة تربط بين المعالجة بالفلوروكينولونات والقنوات SK<sub>Ca</sub>، ونظراً لاستمرار ترقى الأذيات الوعائية، والبنكرياسية لدى المرضى السكريين (32، 33)، فإن هذه الدراسة قد سلطت الضوء على تأثيرات بعض الفلوروكينولونات على السبب الجزيئي لهذه العلاقة، من خلال دراسة المتغيرات النسيجية المتعلقة بها، حيث أن تعزيز القنوات SK<sub>Ca</sub> في البطانة الوعائية يقلل من تخريبها وتعصدها الناجم عن الداء السكري، وتعزيزها في البنكرياس قد يحميها من التهتك، ومن

الإنسولين البلازمية عند انتهاء المعالجة، وكان هذا الارتفاع معتاداً به إحصائياً في مجموعة الليفوفلوكساسين أيضاً، ويتوافق هذا مع بعض الدراسات (40)، وقد يختلف مع بعضها الآخر، حسب السلالة المدروسة، ومعطيات وظروف الدراسة، حيث دلت إحدى الإحصائيات لدى البشر على أن نسبة هبوط سكر الدم لدى مرضى سكريين، وغير سكريين، ممن قد تناولوا الفلوروكينولونات فموياً، أو وريدياً، مع المركب levofloxacin أقل بالمقارنة مع المركب moxifloxacin (41). وأظهرت دراسة سابقة تأثير المركب levofloxacin على تراكيز سكر الدم بشكل طفيف، وذلك بسبب نقص ألفته للقنوات K<sub>ATP</sub>، وبالتالي نقص قدرته على تحفيز إنتاج الإنسولين (42)، كما وجد في أبحاث أخرى لدى حيوانات التجربة أن تأثيره على تخفيض سكر الدم مهمل لدى الفئران في كل من حالتي الصيام، أو بعد تناول جرعة استباقية من الغلوكوز (43)، وقد بينت دراسة أخرى ندرة وضعف تأثير المركب moxifloxacin على تراكيز الغلوكوز للأصحاء، والسكريين البشر، وذلك لدى تناوله فموياً، أو وريدياً (44)، كما جرى الاستدلال على لنتيجة نفسها لدى حيوانات التجربة (23)، ويعمل انخفاض سكر الدم بألفة الفلوروكينولونات لموقع الارتباط Kir6.2، مما يؤدي إلى إغلاق القنوات K<sub>ATP</sub> لخلايا β البنكرياسية، وبذلك يتم نزع استقطاب الخلية، وبالتالي دخول الشوارد Ca<sup>2+</sup> عبر قنوات شوارد الكالسيوم المعتمدة على الكيون L-type voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channels، مما يحرض تحرر شوارد الكالسيوم من مخازنه داخل الخلية بتنبية مستقبلات الكالسيوم من النمط ryanodine receptor، وبالتالي خروج دفقة من الإنسولين عن طريق الإفراز الخلوي (4، 5، 9، 42)، وتتباين شدة تخفيض الفلوروكينولونات المختلفة حسب ألفتها للمستقبل Kir6.2، وحسب قدرتها على كبح تيارات الشوارد K<sup>+</sup>، وبالتالي قدرتها على إحداث نقص استقطاب والذي ينتهي بإنتاج الإنسولين، مما يفسر قلة تأثير المركب levofloxacin على سكر الدم (42)، وذلك رغم ورود تقرير لمریضة سكرية عمرها 65 عام وتتناول المركب glipizide، وتعاني من داء الانسداد الرئوي المزمن

الشاهدة غير السكرية بشكل يُعتد به إحصائياً، حيث اعتمدت الحالة السكرية من النمط الثاني بارتفاع سكر الدم الصيامي إلى قيمة أعلى من 200 mg/dl، وذلك حسب العديد من الدراسات (16)، بالإضافة إلى الانخفاض الهام من الناحية الإحصائية لتراكيز الإنسولين البلازمية لدى المجموعات السكرية الثلاث مقارنة مع المجموعة الشاهدة غير السكرية بشكل مماثل لما ورد في الدراسات (16-19)، جرى الانتظار مدة أربعة أشهر بعد ثبات الحالة السكرية وذلك لحدوث الإزمان، حيث يجري التفاعل بين النواتج AGEs ومستقبلاتها RAGE (20، 21، 36)، يزداد نتيجة هذا التفاعل تشكل الجذور الحرة التأكسدية ROS، والتي تعد السببية المرضية الرئيسية لحدوث الاختلالات الوعائية السكرية (9، 36، 37)، كما اقترح أن الجذور المؤكسدة ROS تؤثر على عمل قنوات البوتاسيوم في مختلف النسيج، مما يؤكد تسببها في إعاقة استرخاء العضلات الملساء المتواسط بالقنوات SK<sub>Ca</sub>، خاصة في بطانة الشرايين (37)، كما دلت الدراسات على أن تثبيط استمرار ارتباط المركبات AGEs بمستقبلاتها، وتثبيط التفاعلات الناجمة عن هذا الارتباط، وذلك بمضادات الأكسدة، ومثبطات أخرى لسبيل الغلوكزة، يقي من ترقى الأذية الشريانية وتكلساتها (36، 38)، وبالتالي فإن إزمان الحالة السكرية قد عزز من الاختلالات السكرية لمختلف الأعضاء الهدف كالشرايين والبنكرياس (33، 38). جرى تعزيز التفاعل الالتهابي على الشرايين والبنكرياس بانتظار الإزمان عند نمط شبيه بالنمط الثاني من السكري لأنه يشكل الغالبية العظمى من السكريين (1، 9)، على الرغم من الأدلة المثبتة حول الوفيات الناجمة عن هبوط سكر الدم المحدث بالفلوروكينولونات لدى بعض المرضى (39)، فقد بينت هذه الدراسة، وبشكل متوافق مع بعض الدراسات، قدرة كلاً من المركبين على تخفيض سكر الدم بشكل طفيف، وكان هذا الانخفاض معتاداً به إحصائياً بالمعالجة بالليفوفلوكساسين فقط، حيث تبين أن تأثير الليفوفلوكساسين أكبر، بالمقارنة مع الموكسي فلوكساسين، على تخفيض سكر الدم، ترافق انخفاض سكر الدم لدى معالجة الجرذان السكريين بالفلوروكينولونات مع ارتفاع في نسب

يؤكد اختطار تآزر المشاركات الدوائية في إحداث الاضطرابات السكرية (48)، قد يسبب هبوط سكر الدم الشديد لدى البشر أذيات للمراكز العصبية والتي قد تكون مميتة، أو غير عكوسة، حيث رُصدت حالة تحلل النخاع الجسري المركزي (جسر فارول bridge of Varolius) في الدماغ central pontine myelinolysis (CPM) أدى إلى شلل رباعي لمريض مسن سكري من النمط الثاني، مع انحراف مقلة العين نحو اليسار، بسبب هبوط سكر دم معدن تطور بعد أسبوع من الحقن الوريدي للمركب levofloxacin، وذلك رغم إيقاف العلاج بالإنسولين ودعمه بالكستروز 10% قبل ثلاثة أيام من أول حالة هبوط سكر دم، والذي أدى بدوره إلى وذمة تالية لشلل القنوات الشاردية بسبب حرمانها من الغلوكوز، وبالتالي أذية المادة البيضاء ضمن الجسر في الدماغ، عادت قيم سكر الدم إلى طبيعتها بعد إيقاف الفلوروكينولون بيوم (49)، ورُصدت حالة هبوط سكر دم مهددة للحياة مع فقدان الاستجابة للمس أو للكلام، عدم تناظر حركات الوجه، ثقل اللسان، صلابة الرقبة، بعد ثلاثة أيام من الحقن الوريدي للمركب moxifloxacin لمريض مسن غير سكري، لكنه مصاب بقصور كلوي في المرحلة الأخيرة (50)، وجرى رصد حالة أخرى لمريض سكري مسن تطور لديه اختلاجات وتعرق شديدين بعد حوالي 40 ساعة من الحقن الوريدي للمركب moxifloxacin، قد تكون هذه الحالات معدنة بشدة ولا يمكن ضبطها بالحقن الوريدي محلول الكستروز أو الغلوكاغون (glucagon) أو الستيرويدات، ولا بد من إيقاف العلاج بالفلوروكينولونات (51)، رغم أمان المركب moxifloxacin على سكر الدم وفق العديد من المقالات، إلا أنه رُصدت حالة هبوط سكر الدم لمريضة غير سكرية تناولت هذا المركب فموياً بجرعة 200 mg مرتين في اليوم، لكنها كانت تتناول أيضاً enalapril 2.5mg في اليوم (52)، ويعد المركب gatifloxacin من أشيع مركبات هذه الزمرة ترافقاً مع هذه الاضطرابات، وكان ذلك السبب الرئيسي لسحبه من الأسواق الطبية (46، 50، 51)، كما وتعد حالات هبوط سكر الدم المترافقة مع الفلوروكينولونات أقل شيوعاً من ارتفاعه (41)،

chronic obstructive pulmonary disease (COPD) جرى اعطاؤها المركب levofloxacin وريدياً بجرعة 250 mg/d، وذلك رغم إيقاف خافض سكر الدم قبل 8 ساعات من أول جرعة فلوروكينولون، عانت المريضة في اليوم التالي من حالات هبوط سكر دم (50 mg/dl ، سكر الدم)، رغم محاولات السيطرة عليه بالحقن الوريدي للكستروز 50%، والغلوكاغون 1 mg، إلا أن إيقاف الفلوروكينولون في اليوم الرابع كان السبيل الحتمي لإيقاف انخفاض سكر الدم لدى المريضة، رغم ندرة حدوث مثل هذه الحالة، إلا أنها قد تكون مهددة لحياة المرضى إن حدثت (45).

رغم قلة حالات هبوط سكر الدم المترافقة مع المركب ciprofloxacin لدى البشر، إلا أنه جرى تسجيل حالات هبوط سكر عند المعالجة الفموية لمريض غير سكريين، والذي تمت السيطرة عليه بحقن سيروم سكري (46)، كما سُجلت حالة خلل في الوعي مع اختلاج بسبب هبوط سكر دم معدن بعد الإغذاء الفموي للمركب levofloxacin 750 mg لمدة ثلاثة أيام لدى مريض سكري مسن (73 عاماً) يتناول glipizide، حيث استمر هبوط سكر الدم رغم التسريب الوريدي لمحلول الكستروز مع الغلوكاغون، بعد جرعة 25 غرام دكستروز، وتمت السيطرة على سكر الدم بعد ثلاث حقنات من المركب octreotide 50 mcg تحت الجلد، كل 6 ساعات (47)، لذلك لا بد من توخي الحذر عند مشاركة الفلوروكينولونات مع أدوية تتراقق مع، أو تؤدي إلى انخفاض سكر الدم، كما وقد رُصدت حالة لمريض سكري كهل لديه قصور كلوي، فتبين أن الحقن الوريدي للمركب gatifloxacin قد ترافق مع هبوط سكر شديد بعد 24 ساعة، وذلك رغم السحب المسبق للمركب glyburide 20mg/d لديه أيضاً، جرى إيقاف العلاج بالمركب gatifloxacin، وحقن الكستروز وريدياً، واستغرق الأمر 24 ساعة أيضاً لاستتباب سكر الدم، ولا تزال الشكوك تتحور حول تورط المركب المنظم لسكر الدم pioglitazone 45mg/d، والمركب lisinopril 40mg/d الذي كان يتناوله أيضاً في هبوط سكر الدم، حيث تمتلك المركبات ACEIs تأثيراً معززاً للحساسية تجاه الإنسولين، مما

على رفع سكر الدم (54)، حيث يعمل الأدرينالين على رفع تركيز الجلوكوز في الدم بتنشيط إفراز الأنسولين (بتوسط المستقبلات الأدرنجية  $\alpha_2$ )، وتنشيط إفراز الغلوكاغون (مستقبلات  $\beta_2$ )، كما وينشط إنتاج الجلوكوز وتحلل الغليكوجين في الخلايا الكبدية  $\alpha_1 + \beta_2$  (9)، لم تظهر في هذه الدراسة التأثيرات الرافعة لسكر الدم لهذه الزمرة، لأن هذه التأثيرات تظهر بالجرعات العالية فقط، في حين كانت الجرعات المستخدمة في هذه الدراسة غير كافية لإحداث ارتفاع في تراكيز سكر الدم، حيث أن مضاعفة جرعة بعض الفلوروكينولونات (levofloxacin، moxifloxacin، gatifloxacin) تعكس تأثيرها من خافض إلى رافع لسكر الدم، على الرغم من الاستمرار في تزايد تراكيز الإنسولين البلازمية (40، 54، 55).

أثبتت تجربة سابقة أن إعطاء المركب gatifloxacin لجرذان سكريين من النمط male naive Sprague-Dawley بجرعات فموية متدرجة 100، 300 mg/kg/d ولمدة أسبوعين أدى إلى ظهور فراغات vacuolations في المقاطع النسيجية للبنكرياس مع احتقان ونزوف دموية في المقاطع البنكرياسية، ترافق ذلك مع نقص في الحويصلات الحاوية على إنسولين، في حين لم تكن هنالك أدلة على تبدلات نسيجية لخلايا  $\alpha$ ، مما يدل على التأثير المباشر للمركب المدروس على خلايا  $\beta$  في البنكرياس، وبالتالي فقدان هذه الخلايا لقدرتها على اصطناع و/أو إنتاج الإنسولين، وقد كانت التبدلات النسيجية أكبر مع تزايد جرعة المركب gatifloxacin (56)، بينما أشارت بعض الدراسات إلى أن المعالجة المزمنة بالمركب gatifloxacin لبنكرياس الفئران في المختبر (in vitro) تسببت بتنشيط اصطناع الإنسولين، ولا بد من القيام بأبحاث إضافية لتحديد فيما إذا كان هذا التأثير خاص بالمركب gatifloxacin، أو أنه يخص الزمرة كلها (57)، في حين أظهرت دراسة أخرى أن هذه الحويصلات تحوي بقايا من الحمضات، والشبكة الهيولية الداخلية، والإنسولين، وقد ترافق ذلك مع المركب gatifloxacin، لكنه لم يظهر مع المركبات levofloxacin، lomefloxacin (58)، تقترح بعض

وعلى الرغم من عدم توفر إحصائيات دقيقة للنسبة المئوية لهبوط سكر الدم المترافق مع الفلوروكينولونات، إلا أن بعض الإحصائيات تشير إلى أنها تتراوح من 0.65-1% (50)، ويمكن التغلب عليها بعد حوالي 24 ساعة من الإيقاف الفوري لإعطاء الفلوروكينولونات، مع الحقن الوريدي السريع لمقدار 200 مل من محلول الديكستروز (25% w/v) كجرعة مبدئية، يتلوها تسريب وريدي خلال 12 ساعة لمقدار 500 مل محلول ديكستروز (10% w/v) (50)، فنستنتج مما سبق اختطار هبوط سكر الدم المحدث بالفلوروكينولونات لدى السكريين بشكل أخص، رغم حدوث ذلك عند غير السكريين، حتى ولو بأخذ الفلوروكينولونات فمويًا (41، 46، 50، 52، 53).

قد يترافق حقن الجرعات العالية من الفلوروكينولونات مع ارتفاع شديد لسكر الدم (5، 9، 401، 54)، والذي يعلل بسبب ارتفاع تراكيز الهيستامين (histamine)، مما يزيد من تحرر الأدرينالين (epinephrine) من لب الكظر بتوسط مستقبلات H1 الهيستامينية (54)، وافق هذا التفسير أنه بإعطاء حقنة وريدية من المركب gatifloxacin لذكور الجرذان من النمط wistar سكريين، وغير سكريين، انخفض سكر الدم لدى غير السكريين بجرعة 50 مغ/كغ، في حين ارتفع بجرعة 100 مغ/كغ، وترافق ذلك مع ارتفاع الهيستامين والأدرينالين، لكن لدى المعالجة الاستباقية للجرذان بالمركب diphenhydramine (وهو حاصر للمستقبلات H1 الهيستامينية) (9)، فقد ارتفعت تراكيز الإنسولين والهيستامين فقط، في حين كانت الجرعة الرافعة لسكر الدم من المركب gatifloxacin لدى الجرذان السكريين هي 50 مغ/كغ، وذلك بسبب تناقص قدرة البنكرياس على إفراز الإنسولين عند الإصابة بالسكري، في كلا المجموعتين حدث انخفاض، ثم ارتفاع سكر الدم، وذلك رغم الارتفاع التدريجي لتراكيز الإنسولين في الدم، والذي توافق مع رفع الجرعة المحقونة من المركب gatifloxacin، وكاستنتاج فإن ارتفاع الهيستامين زاد من تنبيه مستقبلاته من النمط H1 في الخلايا الكرومافينية (chromaffin cells) الموجودة في لب الكظر، مما أدى إلى زيادة تحرر الأدرينالين ورفع تراكيزه في الدم، وهذا ما حرص

الدراسات أن إغلاق القنوات K<sub>ATP</sub> ودخول شوارد الكالسيوم بشكل مديد يترافق مع زيادة استماتة خلايا  $\beta$  البنكرياسية، كما يحدث باستخدام مركبات السلفونيل يوريا (59)، بينما أكدت دراسات متلاحقة أن نزع الحساسية المحدث بفرط تنبيه القنوات K<sub>ATP</sub> عكوس، واستماتة خلايا بيتا البنكرياسية مرتبطت بآليات أخرى (60)، بينما اقترحت مقالات أخرى أن إغلاق القنوات K<sub>ATP</sub> آلية أساسية، لكنها ليست الوحيدة، لتفسير هبوط سكر الدم المحدث بالفلوروكينولونات (61).

إن الزيادة الطفيفة في الأوزان بعد حقن الفلوروكينولونات قد تكون ناجمة عن النمو الطبيعي لحيوانات التجربة، مع عدم وجود فروقات يُعتد بها إحصائياً في تبدلات وزن الجسم لحيوانات التجربة في فترتي قبل وبعد المعالجة بالفلوروكينولونات للمجموعات الأربعة المدروسة، وتوافق ذلك مع بعض الدراسات (62، 63)، أما انخفاض أوزان المجموعات السكرية مقارنةً مع غير السكرية بشكل يُعتد به إحصائياً وذلك بعد استحداث الداء السكري بحقن المركب streptozotocin فهو متوافق مع العديد من الدراسات (35، 64، 65)، ويفسر بتناقص استقلاب الغلوكوز وزيادة استقلاب الدهون (65)، حيث يترافق مع تحلل الحموض الدهنية الحرة من النسيج الدهنية، والحموض الأمينية من البروتينات، في ظل غياب الإنسولين (64). وعلى المستوى الجيني، أكدت الدراسات ارتباط كل من الحمية عالية الدهون وحقن المركب STZ بتبدلات في التعبير الجيني لكل من عامل الانتساخ PPAR $\gamma$ ، والحمض النووي الناقل ADIPOR2mRNA (وبشكل أقل أهمية ADIPOR1mRNA) في النسيج الدهنية والعضلية والكبدية، مما يعني تبدل التعبير الجيني لمستقبلات الهرمون البروتيني adiponectin في هذه النسيج، وبالتالي خلل في اختزان واستقلاب الدهون فيها، كما أن خلل تراكيز الحمض النووي UCP2mRNA، وبالتالي خلل التعبير الجيني للبروتين UCP2، بالإضافة إلى نقص التعبير الجيني للهرمون البيبتيدي leptin في النسيج الدهنية، قد يكون له دور في نقص كتلة النسيج الدهني. وينتمي البروتين UPC2 إلى عائلة ناقلات الشحنات السالبة المتقدرية metacondrial anion

carrier proteins (MACP)، وهو يساهم في عملية نقل الشوارد السالبة الشحنة من داخل إلى خارج الجسيمات المتقدرية وإعادة دخول البروتونات من خارج هذه الجسيمات إلى داخلها، وبالتالي إنقاص شدة كمون العمل على جانبي غشاء هذه الجسيمات. ويمتلك هذا البروتين دوراً مشتركاً مع الهرمون المشتق من النسيج الدهنية leptin في تنظيم كتلة النسيج الدهنية وتركيز الحموض الدهنية الحرة المختزنة داخل هذه الخلايا (35).

أظهرت الدراسات أن حصار القنوات SK<sub>Ca</sub>، أو غيرها من قنوات البوتاسيوم الحساسة للكالسيوم، في خلايا  $\beta$  البنكرياسية في المختبر ولدى القوارض، يزيد من تراكيز وانحرافات شوارد الكالسيوم ضمن هذه الخلايا، مما قد يساهم في التحريض على إنتاج الإنسولين (12، 13)، كما أن فرط دخول شوارد الكالسيوم، والذي قد ينجم عن حصار قنوات البوتاسيوم الحساسة للكالسيوم، قد يساهم في عملية الاستماتة للعديد من أنماط الخلايا، كخلايا  $\beta$  في البنكرياس (13، 66)، كما أن تعزيز عمل القنوات SK<sub>Ca</sub>، وتثبيط دخول شوارد الكالسيوم قد يقي من تطور الداء السكري، ومن اختلالاته القلبية والوعائية (8، 15، 66)، ومن الأذيات البنكرياسية، وفرط تفعيل البنكرياس (12-14، 67)، كما فسرت العديد من الدراسات الحماية الوعائية لبعض الزمر الدوائية بتعزيز العامل الموسع الوعائي EDHF، الذي يترافق مع تعزيز قنوات SK<sub>Ca</sub>، حيث تمتلك بعض خافضات الضغط هذا التأثير الإيجابي والمضاد للعصا وتخرّب البطانة بمعزل أو بالتوافق، مع تأثيرها الخافض للضغط الشرياني، كمستحضر enalapril، الذي ينتمي إلى زمرة مثبطات إنزيمات التحول ACEIs (9، 68)، والذي عزز الدور الحيوي للعامل الموسع EDHF عن طريق زيادة التعبير الجيني لقنوات SK<sub>Ca</sub> لدى حيوانات التجربة (68). وفي دراسات أخرى تناولت المركب metformin، والذي يعد، حسب التوصيات، الخط الأول في علاج السكري من النمط الثاني (69)، تبين أن العلاج بهذا المركب قد رمم خلل التوسع الوعائي المتواسط بالعامل الموسع EDHF، وذلك عن طريق زيادة التعبير الجيني لقنوات SK<sub>Ca</sub> في الشرايين المساريقية

الدراسات أن إغلاق القنوات K<sub>ATP</sub> ودخول شوارد الكالسيوم بشكل مديد يترافق مع زيادة استماتة خلايا  $\beta$  البنكرياسية، كما يحدث باستخدام مركبات السلفونيل يوريا (59)، بينما أكدت دراسات متلاحقة أن نزع الحساسية المحدث بفرط تنبيه القنوات K<sub>ATP</sub> عكوس، واستماتة خلايا بيتا البنكرياسية مرتبطت بآليات أخرى (60)، بينما اقترحت مقالات أخرى أن إغلاق القنوات K<sub>ATP</sub> آلية أساسية، لكنها ليست الوحيدة، لتفسير هبوط سكر الدم المحدث بالفلوروكينولونات (61).

إن الزيادة الطفيفة في الأوزان بعد حقن الفلوروكينولونات قد تكون ناجمة عن النمو الطبيعي لحيوانات التجربة، مع عدم وجود فروقات يُعتد بها إحصائياً في تبدلات وزن الجسم لحيوانات التجربة في فترتي قبل وبعد المعالجة بالفلوروكينولونات للمجموعات الأربعة المدروسة، وتوافق ذلك مع بعض الدراسات (62، 63)، أما انخفاض أوزان المجموعات السكرية مقارنةً مع غير السكرية بشكل يُعتد به إحصائياً وذلك بعد استحداث الداء السكري بحقن المركب streptozotocin فهو متوافق مع العديد من الدراسات (35، 64، 65)، ويفسر بتناقص استقلاب الغلوكوز وزيادة استقلاب الدهون (65)، حيث يترافق مع تحلل الحموض الدهنية الحرة من النسيج الدهنية، والحموض الأمينية من البروتينات، في ظل غياب الإنسولين (64). وعلى المستوى الجيني، أكدت الدراسات ارتباط كل من الحمية عالية الدهون وحقن المركب STZ بتبدلات في التعبير الجيني لكل من عامل الانتساخ PPAR $\gamma$ ، والحمض النووي الناقل ADIPOR2mRNA (وبشكل أقل أهمية ADIPOR1mRNA) في النسيج الدهنية والعضلية والكبدية، مما يعني تبدل التعبير الجيني لمستقبلات الهرمون البروتيني adiponectin في هذه النسيج، وبالتالي خلل في اختزان واستقلاب الدهون فيها، كما أن خلل تراكيز الحمض النووي UCP2mRNA، وبالتالي خلل التعبير الجيني للبروتين UCP2، بالإضافة إلى نقص التعبير الجيني للهرمون البيبتيدي leptin في النسيج الدهنية، قد يكون له دور في نقص كتلة النسيج الدهني. وينتمي البروتين UPC2 إلى عائلة ناقلات الشحنات السالبة المتقدرية metacondrial anion

ترقي التفاعلات الالتهابية ضمن الجدر الوعائية، وذلك بسبب استحداث السكري وإزمان ارتفاع سكر الدم، وعلى كل حال، فإنه لا يمكننا أن ننفي وجود آليات أخرى متوسطة بدعم الوظيفة الوعائية والبطانية، بعد المعالجة بالفلوروكينولونات، بمعزل عن العامل الموسع الوعائي EDHF، وكذلك آليات مخربة، وآليات دفاعية أخرى لخلايا  $\beta$  البنكرياسية بشكل مستقل عن قنوات SKCa المدروسة.

### الاستنتاجات Conclusions

- 1- بينت هذه الدراسة تأثير المركبين levofloxacin وmoxifloxacin الخافض لسكر الدم لدى جردان wistar، بعد استحداث نمط شبيه بالسكري نمط ثاني.
- 2- دلت هذه الدراسة على أن تأثير المركب levofloxacin أكبر من المركب moxifloxacin في خفض تراكيز سكر الدم بعد استحداث نمط شبيه بالسكري النمط الثاني.
- 3- بينت هذه الدراسة أن تأثير المركب levofloxacin أكبر من المركب moxifloxacin في رفع تراكيز الإنسولين البلازمية بعد استحداث نمط شبيه بالسكري النمط الثاني.
- 4- في حال تناول هذه المركبات ضمن الجرعات المنصوح بها في التوصيات فإن التأثير الراجع لسكر الدم لا يظهر.
- 5- لا بد من توخي الحذر الشديد لدى تناول هذه المركبات من اضطرابات قيم سكر الدم، من خلال المراقبة الحثيثة خلال فترة المعالجة، وبشكل أخص لدى المرضى السكريين.
- 6- بتجنب اضطرابات سكر الدم عند وصف الفلوروكينولونات، فقد دلت النتائج على نقص تخرب خلايا  $\beta$  البنكرياسية بعد المعالجة بالمركب levofloxacin، مما قد يدل على أهمية هذا المركب في إعاقة تطور السكري.
- 7- قد يمتلك المركب moxifloxacin تأثيراً داعماً للوظيفة البطانية، مما قد يقلل من تطور الاختلالات الوعائية لدى السكريين.

### التوصيات Recommendations

1. دراسة الجذر الكيميائي المسؤول عن ألفة هذه المركبات لموقع الارتباط Kir6.2 ضمن قنوات KATP في خلايا  $\beta$  البنكرياسية.

لدى حيوانات التجربة (70)، كما ويمتلك المركب metformin تأثيرات معززة للتعبير الجيني لهذه القنوات الشاردية في خلايا العضلة القلبية، حيث ينقص التعبير الجيني لها بسبب التعرض المزمّن للمركبات AGEs بعد الإصابة المزمنة بالسكري، مما يفسر التأثيرات المضادة للإنزيمات القلبية للمركب metformin لدى المرضى السكريين (71). بالاعتماد على ما سبق، هنالك أهمية بالغة للاستهداف الدوائي لقنوات SKCa، وذلك لدعم وحماية الشرايين، والبنكرياس، ونسج أخرى (8، 66-68، 70، 71)، وبما أن نتائج بعض الدراسات تدل على أن المعالجة بالفلوروكينولونات قد تتراق مع زيادة في نشاط عمل قنوات SKCa (5، 11)، الواسعة الانتشار في العديد من النسج كالشرايين (5، 8، 11) والبنكرياس (12، 67)، فقد يدل ذلك على إمكانية حماية البنكرياس لدى حيوانات التجربة بعد المعالجة بالفلوروكينولونات، وقد توافق ذلك مع نتائج المقاطع النسيجية بملاحظة التحسن المرئي النسبي في جزر لانغرهانس عند المجموعات المعالجة بالفلوروكينولونات، وبشكل أخص لدى المجموعة levofloxacin، في حين كانت الشقوق أوسع وتخلخل الخلايا أكبر، بالإضافة إلى عدم وضوح النوى ضمن المجموعة السكرية، ومن الواضح عدم تخلخل الجزر لدى المجموعة غير السكرية، مع ملاحظة تكس الخلايا وكثافتها بالمقارنة مع المجموعات السكرية المدروسة، حيث كان هنالك تناقص في نسبة الشقوق ضمن الجزيرة، بالإضافة إلى وضوح نوى خلايا بيتا ضمن الجزيرة، بالنسبة لمقاطع الشرايين المساريقية فقد لوحظ نقص في التخرب البطاني للشرايين لدى المجموعة moxifloxacin في نتائج هذه الدراسة، مع ملاحظة ارتصاف أفضل نسبياً للخلايا البطانية مقارنة مع المجموعة السكرية، ومع المجموعة levofloxacin، بينما كان ارتصاف الخلايا البطانية الأكثر وضوحاً لدى مجموعة غير السكريين، مع عدم تسمك الجدر الوعائية، مما يدل على سلامتها من الأذيات الوعائية، في حين كان التخرب وزوال خلايا البطانة الوعائية، مع تسمك الجدر الوعائية، أكثر وضوحاً لدى المجموعة السكرية على الأخص، مما يدل على

- and associated pathways: a synopsis. *Eur J Physiol*, 459: 863-879.
- 9- Brunton LL, Dandan RH & Knollmann BC (2018). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 13th edition.
  - 10- Erkens JA, Klungel OH, Herings RM, Stolk RP, Spoelstra JA, Grobbee DE & Leufkens HG (2002). Use of fluoroquinolones is associated with a reduced risk of coronary heart disease in diabetes mellitus type 2 patient. *Eur Heart J.*, 23: 1557-1579.
  - 11- Absi M, Ghareeb H, Khalil A & Ruegg UT (2012). The Effect of Levofloxacin and Moxifloxacin on Cardiovascular Functions of Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes. *Diab & Vas Dis Res.*, 10(1): 65-71.
  - 12- Tamarina NA, Wang Y, Mariotto L, Kuznetsov A, Bond C, Adelman J & Philipson LH (2003). Small-Conductance Calcium-Activated K<sup>+</sup> Channels Are Expressed in Pancreatic Islets and Regulate Glucose Responses. *Diabetes*, 52(8): 2000-2006.
  - 13- Düfer M, Neye Y, Hörth K, Krippeit-Drews P, Hennige A, Widmer H, McClafferty H, Shipston MJ, Häring HU, Ruth P, Drews G (2011). BK channels affect glucose homeostasis and cell viability of murine pancreatic beta cells. *Diabetologia*, 54(2): 423-432.
  - 14- Zhou Y, Sun P, Wang T, Chen K, Zhu W & Wang H (2015). Inhibition of Calcium Influx Reduces Dysfunction and Apoptosis in Lipotoxic Pancreatic  $\beta$ -Cells via Regulation of Endoplasmic Reticulum Stress. *PLoS ONE*10(7).
  - 15- Sonkusare S, Palade PT, Marsh JD, Telemaque S, Pesic A & Ruscha NJ (2006). Vascular calcium channels and high blood pressure: Pathophysiology and therapeutic

2. دراسة تظهر ألفة الفلوروكينولونات لموقع الارتباط Kir6.2 ضمن قنوات K<sub>ATP</sub> في القلب والأوعية الدموية.
3. تصميم دراسة تخص معايرة مشتقات البروستغلاندين PGF<sub>2</sub> $\alpha$  البولية والبلازمية لمعايرة التأثير المضاد للتفاعل الالتهابي والناجم عن إعطاء الفلوروكينولونات لحيوانات التجربة السكرية.

#### المراجع References

- 1- World Health Organization, Geneva (2016). Global report on diabetes.
- 2- Krssak M, Brehm A, Bernroider E, Anderwald C, Nowotny P, Man CD, Cobelli C, Cline GW, Shulman G, Waldhäusl W & Roden M (2004). Alterations in Postprandial Hepatic Glycogen Metabolism in Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 53(12): 3048-3056.
- 3- Clemens KK, O'Regan N & Rhee JJ (2019). Diabetes Management in Older Adults With Chronic Kidney Disease. *Curr Diab Rep.* <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1128-3>.
- 4- Sprague JE & Arbeláez AM (2011). Glucose Counterregulatory Responses to Hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev* 9(1): 463-475.
- 5- Gharib HM, Abajy MY & Omaren A (2020). Investigating the effect of some fluoroquinolones on C-reactive protein levels and ACh-Induced blood pressure reduction deviations after aging of diabetes in STZ-Induced diabetic wistar rats. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03812>.
- 6- Aronson D & Edelman ER (2016). Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Heart Failure Clin.*, 12: 117-133.
- 7- Balouch GH, Shaikh S, Shah SZA, Devrajani BR, Rajpar N, Shaikh N & Devrajani T (2011). Silent ischaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *World Appl Sci J.*, 13: 213-216.
- 8- Edwards G, Feletou M & Weston AH (2010). Endothelium-derived hyperpolarising factors



- Pharmacokinetic Parameters on Efficacy. *J Infect.* 58: 220-226.
- 23- Sadariya KA, Gothi AK, Patel SD, Bhavsar SK & Thaker AM (2010). Safety of *Moxifloxacin* Following Repeated Intramuscular Administration in Wistar Rats. *Veterinary World* 3(10): 449-452.
  - 24- Langtry HD & Lamb HM (1999). Levofloxacin. Its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs* 56(3): 487-515.
  - 25- Rawi SM, Mourad IM, Arafa NMS & Alazabi NI (2011). Effect of Ciprofloxacin and Levofloxacin on Some Oxidative Stress Parameters in Brain Regions of Male Albino Rats. *African J Pharm Pharmacol.*, 5(16): 1888-1897.
  - 26- Olsen KM, Gentry-Nielsen M, Yue M, Snitily MU, Preheim LC (2006). Effect of Ethanol on Fluoroquinolone Efficacy in a Rat Model of Pneumococcal Pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 50: 210-219.
  - 27- Braslasu ED, Bradatan C, Cornila M, Savulescu I, Cojmaleata R & Braslasu MC (2007). Normal blood glucose in white wistar rat and its changes following anesthesia. *LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE MEDICINĂ VETERINARĂ.* 120-123.
  - 28- Chang JS, You YH, Park SY, Kim JW, Kim HS, Kun-Ho Yoon KH & Jae-Hyoung Cho JH (2013). Pattern of Stress-Induced Hyperglycemia according to Type of Diabetes: A Predator Stress Model. *Diab Metab J* 37: 475-483.
  - 29- Bancroft JD & Cook HC (1994). *Manual of histological techniques and their diagnostic application*, second edition, edinburgh, churchill livingstone.
  - 30- Jia G, Durante W & Sowers JR (2016). Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factors: A Potential Therapeutic Target for implications. *Vascul Pharmacol* 44(3): 131-142.
  - 16- Goyal SN, Reddy NM, Patil KR, Nakhate KT, Ojha S, Patil CR & Agrawal YO (2016). Challenges and Issues with Streptozotocin-Induced Diabetes – A Clinically Relevant Animal Model to Understand the Diabetes Pathogenesis and Evaluate Therapeutics. *Chemico-Biol Int* 244: 49-63.
  - 17- Pramila K & JuliusA (2019). Antihyperglycemic, Antidyslipidemic and Antifibrotic effect of EGCG in STZ - High Fat Diet Induced DCM rats. *Research J Pharm and Tech*, 12(4).
  - 18- Barrière DA, Noll C, Roussy G, Lizotte F, Kessai A, Kirby K, Belleville K, Beaudet N, Longpré JM, Carpentier AC, Geraldès P & Sarret P (2018). Combination of High-Fat/High-Fructose Diet and Low-Dose Streptozotocin to Model Long-Term Type-2 Diabetes Complications. *Sci Rep* 8: 424.
  - 19- Qinna NA & Badwan AA (2015). Impact of streptozotocin on altering normal glucose 18 homeostasis during insulin testing in diabetic rats compared to normoglycemic rats. *Drug Des 19 Devel* 9: 2515–2525.
  - 20- Sun M, Yokoyama M, Ishiwata T & Asano G (1998). Deposition of advanced glycation end products (AGE) and expression of the receptor for AGE in cardiovascular tissue of the diabetic rat. *Int J Exp Pathol.*, 79(4): 207–222.
  - 21- Gao L & Mann GE (2009). Vascular NAD (P)H oxidase activation in diabetes: a double-edged sword in redox signaling. *Cardiovasc Res* 82: 9-20.
  - 22- Murillo O, Pachon ME, Euba G, Verdaguer R, Tubau F, Cabellos C, Cabo J, Gudiol F & Ariza J (2009). High doses of Levofloxacin vs Moxifloxacin against Staphylococcal Experimental Foreign-Body Infection: The Effect of Higher MIC-Related

- Associated Arterial Diseases.  
DOI:10.3389/fgene.2017.00187.
- 39- Sullivan MG (2018). Fluoroquinolones can cause fatal hypoglycemia, FDA warns. MDedge News.
- 40- Ishiwata Y, Itoga Y & Yasuhara M (2006). Effects of levofloxacin on serum glucose concentration in rats. *Eur J Pharmacol* 551: 168-174.
- 41- Kabbara WK, Ramadan WH, Rahbany P & Al-Natour S (2015). Evaluation of the appropriate use of commonly prescribed fluoroquinolones and the risk of dysglycemia. *Ther Clin Risk Manag.* 11: 639–647. doi:10.2147/TCRM.S81280.
- 42- Saraya A, Yokokura M, Gono T & Seino S (2004). Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and  $\beta$ -cell ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels. *Eur J Pharmacol.*, 497: 111-117.
- 43- Hori S., kizu J. & kawamura M. (2006). Effect of fluoroquinolones on plasma glucose levels in fasted and glucose-loaded mice. *J Infect Chemother*, 12: 109-111.
- 44- Gavin JR., Kubin R., Choudhri S., Kubitza D., Himmel H., Gross R. & Meyer JM (2004). Moxifloxacin and glucose homeostasis: a pooled-analysis of the evidence from clinical and postmarketing studies. *Drug Saf.*, 27: 671-686.
- 45- Kelesidis T & Canseco E (2009). Levofloxacin-induced hypoglycemia: a rare but life-threatening side effect of a widely used antibiotic. *Am J Med.*, 122: 3-4.
- 46- Berhe A., russom M., bahran F. & Hugos G. (2019). Ciprofloxacin and risk of hypoglycemia in non- diabetic patients. *J Med Case Reports*, 13: 142.
- 47- Watson MR, Ward CT, Prabhaker A, Fiza B & Moll V (2019). Successful Use of Octreotide Therapy for Refractory Levofloxacin-Induced Hypoglycemia: A Vascular Dysfunction in Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes* 65(8): 2118-2120.
- 31- Girault A, Haelters JP, Potier-Cartereau M, Chantôme A, Jaffrès PA, Bougnoux P, Joulin V & Vandier C (2012). Targeting SKCa Channels in Cancer: Potential New Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem.*, 19: 697-713.
- 32- Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Tanaka Y & Takahashi H (2003). Glucose Toxicity in  $\beta$ -Cells: Type 2 Diabetes, Good Radicals Gone Bad, and the Glutathione Connection. *Diabetes* 52(3): 581-587.
- 33- Marshall WJ & Bangert SK (2014). *Clinical biochemistry metabolic and clinical aspects*, third edition.
- 34- Kreider KE, Pereira K & Padilla BI (2017). Practical Approaches to Diagnosing, Treating and Preventing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Ther* 8(6): 1427-1435.
- 35- Wang HJ, Jin YX, Shen W, Neng J, Wu T, Li YJ & Fu ZW (2007). Low dose streptozotocin (STZ) combined with high energy intake can effectively induce type 2 diabetes through altering the related gene expression. *Asia Pac J Clin Nutr* 16: 412-417.
- 36- Brodeur MR, Bouvet C, Bouchard S, Moreau S, Leblond J, deBlois D & Moreau P (2014). Reduction of Advanced-Glycation End Products Levels and Inhibition of RAGE Signaling Decreases Rat Vascular Calcification Induced by Diabetes. *PLoS One* 9:e85922.
- 37- Zhao L, Wang Y, Ma X, Wang Y & Deng X (2013). Oxidative stress impairs IKCa- and SKCa-mediated vasodilatation in mesenteric arteries from diabetic rats. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 33(7): 939-944.
- 38- Senatus LM & Schmidt AM (2017). The AGE-RAGE Axis: Implications for Age-

- antibacterial gatifloxacin. *Toxicology*, 72: 567-537.
- 57- Yamada C, Nagashima K, Takahashi A, Ueno H, Kawasaki Y, Yamada Y, Seino Y & Inagaki N (2006). Gatifloxacin acutely stimulates insulin secretion and chronically suppresses insulin biosynthesis. *Eur J Pharmacol.*, 553: 67-72.
- 58- Yabe K, Yamamoto Y, Suzuki T, Takada S & Mori K (2018). Functional and Morphological Characteristics of Pancreatic Islet Lesions Induced by Quinolone Antimicrobial Agent Gatifloxacin in Rats. *Toxicologic Pathology*, 47(1):019262331-880906. DOI: 10.1177/0192623318809062.
- 59- Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T & Donath MY (2005). Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab.*, 90: 501–506.
- 60- Nichols CG & Remedi MS (2012). The diabetic  $\beta$ -cell: hyperstimulated vs. hyperexcited. *Diabetes Obes Metab.*, 14(03): 129-135.
- 61- Ghaly H, Kriete C, Sahin S, Pfloger A, Holzgrabe U, Zunkler BJ & Rustenbeck I (2009). The insulinotropic effect of fluoroquinolones. *Biochem Pharmacol.*, 77:1040-1052. doi:10.1016/j.bcp. 2008.11. 019.
- 62- Gürpınar AN, Balkan E, Kiliç N, Kiriştiöğlü I & Doğruyol H (1997). The effects of a fluoroquinolone on the growth and development of infants. *J Int Med Res.*, 25(5): 302-306.
- 63- Jason M Sansone, Norman J. Wilsman, Ellen M. Leiferman, James Conway, Paul Hutson, Kenneth J. Noonan (2009). The effect of fluoroquinolone antibiotics on growing cartilage in the lamb model. *J Pediatr Orthop.*, 29(2): 189-195.
- Case Report and Literature Review. <https://doi.org/10.1155/2019/3560608>.
- 48- Parilo MA (2002). Gatifloxacin-Associated Hypoglycemia. *J Pharm Technol.*, 18: 319-20.
- 49- Vallurupalli S, Huesmann G, Gregory J & Jakoby MG (2008). Levofloxacin-associated hypoglycaemia complicated by pontine myelinolysis and quadriplegia. *Diabet Med.*, 25: 856-859.
- 50- Kapoor R, Blum D, Batra A, Varma N, Lakshmi K, Basak P & Jesmajian S (2012). Life-threatening hypoglycemia with moxifloxacin in a dialysis patient. *J Clin Pharmacol.*, 52: 269-271.
- 51- Singal DK, Mittal A & Prakash A (2013). Recurrent episodes of hypoglycemia induced by moxifloxacin. *Indian Journal of Pharmacology*, 45(3): 301–302.
- 52- Mandavia DR, Virpariya MM, Patel TK & Tripathi CB (2012). Moxifloxacin-induced Hypoglycemia in a Non-diabetic Patient. *Current Drug Safety*, 7: 183-185.
- 53- Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY & Lai MS (2013). Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis.*, 57(7): 971-980.
- 54- Ishiwata Y & Yasuhara M (2010). Gatifloxacin-induced histamine release and hyperglycemia in rats. *Euro J Pharmacol.*, 645: 192-197.
- 55- Ishiwata Y, Takahashi Y, Nagata M & Yasuhara M (2013). Effects of Moxifloxacin on Serum Glucose Concentrations in Rats. *Biol Pharm Bull.*, 36(4): 686–690.
- 56- Nagai M, Nagata S, Yamagishi N, Satoh H & Furuhashi K (2010). Clinicopathological aspect of dysglycemia in native and diabetic rats induced by the fluoroquinolone

Enalapril Normalizes Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor-Mediated Relaxation in Mesenteric Artery of Adult Hypertensive Rats Prenatally Exposed to Testosterone. *Biol Reprod.*, 92(6): 155.

- 69- Diabetes Care (2020). <https://doi.org/10.2337/dc20-Sint>.
- 70- Li-Mei Zhao, Yan Wang, Yong Yang, Rong Guo, Nan-Ping Wang, and Xiu-Ling Deng (2014). Metformin Restores Intermediate-Conductance Calcium-Activated K<sup>+</sup> channel- and Small-Conductance Calcium-Activated K<sup>+</sup> channel-Mediated Vasodilatation Impaired by Advanced Glycation End Products in Rat Mesenteric Artery. *Mol Pharmacol.*, 86: 580–591.
- 71- Fu X, Pan Y, Cao Q, Li B, Wang S, Du H, Duan N & Li X (2018). Metformin restores electrophysiology of small conductance calcium-activated potassium channels in the atrium of GK diabetic rats. *BMC Cardiovasc Disord.*, 18(1): 63.
- 64- De Magalhaes DA, Kume WT, Correita FS, Queiroz TS, Allebrandt Neto EW, Dos Santos MP, Kawashita NH & Franca SA (2019). High-fat diet and streptozotocin in the induction of type 2 diabetes mellitus: a new proposal. *An Acad Bras Cienc.*, 91(1): e20180314. <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201920180314>.
- 65- Guo X, Wang Y, Wang K, Ji B, & Zhou F (2018). Stability of a type 2 diabetes rat model induced by high-fat diet feeding with low-dose streptozotocin injection. *J Zhejiang Univ Sci B.*, 19(7): 559–569.
- 66- Wulff H, Castle NA (2012). Therapeutic potential of KCa3.1 blockers: an overview of recent advances, and promising trends. *Expert Rev Clin Pharmacol.*, 3(3): 385–396.
- 67- Jacobson D & Shyng SL (2019). Ion Channels of the Islets in Type 2 Diabetes. *J Mol Biol.*, 432(5): 1326-1346.
- 68- More AS, Mishra JS, Hankins GDV, Yallampalli C & Sathishkumar K (2015).