Comparative study for effect warm aqueous extract of *Zingiben officinale* Plant root and voltaren drug on blood parameter and cartilage histological in the white rats males that Induced Rheumatoid Arthritis

دراسة مقارنة لتأثير المستخلص المائي الحار لجذور نبات الزنجبيل وعقار الفولتارين على بعض المعايير الدمية ونسج الغضروف لمفصل الكاحل لذكور الجرذ الابيض المستحدث بها التهاب المفاصل

علي ناظم محمد اليساري حسين علي عبد اللطيف سيناء جبوري محمد البازي
قسم علوم الحياة –كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة كربلاء
*البحث مستل من رسالة ماجستير الباحث الاول

الخلاصة

استهدفت هذه الدراسة معرفة تأثير المستخلص المائي الحار لجذور نبات الزنجبيل *Zingiber officinale* ومقارنته بعقار الفولتارين للحد من تأثير التهاب المفاصل الروماتوي المستحدث بذكور الجرذ الابيض من خلال دراسة التغيرات في بعض المعايير الدمية ونسج الغضروف لمفصل الكاحل. استخدمت 75من ذكور الجرذ الابيض وقسمت إلى خمس مجاميع ,المجموعة الأولى G1 عدت كمجوعة سيطرة سالبة ، المجاميع الثانية والثالثة والرابعة والخامسة حقنت بأخمص القدم تحت الجلد وبجرعة 0.1 من مادة complete Freund's adjuvant لاستحداث التهاب المفاصل الروماتويدي وعدت المجموعة الثانية (G2) مجموعة سيطرة موجبة ،المجموعة الثالثة(G3) جرعت بعد 14 يوما من استحداث التهاب المفاصل الروماتويدي بـ1.8ملغم/200غم من وزن الجسم بالفولتارين يوميا لمدة شهر,المجموعة الرابعة(G4) جرعت بعد 14 يوما من استحداث التهاب المفاصل الروماتويدي بـ 9ملغم/كغم من وزن الجسم بالمستخلص المائي الحار لنبات الزنجبيل يوميا لمدة شهر والمجموعة الخامسة(G5) جرعت بعد 14 يوما من استحداث التهاب المفاصل الروماتويدي بـ1.8ملغم/200غم من وزن الجسم بالفولتارين و 9ملغم/كغم من وزن الجسم بالمستخلص المائي الحار لنبات الزنجبيل يوميا ولمدة شهر. جمعت عينات الدم وقيس سمك القدم الايمن لكل المجاميع قبل الاستحداث اليوم (صفر) وبعد 14يوم وبعد 44يوم من التجربة وتم قياس بعض المعايير منها عدد الصفائح الدموية وعدد خلايا الدم البيض كذلك متابعة التغيرات النسجية لغضروف مفصل الكاحل وبينت النتائج الاتية.

- ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في عدد خلايا الدم البيض وعدد الصفائح الدموية في مجموعة السيطرة الموجبة G2 مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة,وحصول انخفاض معنوي ($P<0.05$)في عدد خلايا الدم البيض وإعداد الصفائح الدموية في المجاميع G3 وG4و G5 مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة G2
- ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في سمك القدم الايمن في مجموعة السيطرة الموجبةG2مقارنة مع مجموعة السيطرة السالبة ، وانخفاض معنوي ($P<0.05$) في سمك القدم الايمن في المجاميع G3 وG4و G5 مقارنة بمجموعة السيطرة الموجبة.
- أظهرت المقاطع النسجية الى وجود تغيرات نسجية في غضروف مفصل الكاحل لمجموعة السيطرة الموجبة مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة والتي تميزت بتنخر Necrosis في بعض الخلايا الغضروفية وضمور وتنكس وانحلال في خلايا غضروفية أخرى, وعند المعالجة بعقار الفولتارين(G3)أظهرت حدوث تنخر في بعض الخلايا الغضروفية وانكماش نواة الخلية الغضروفية ووقوعها على الجانب وكذلك حدوث اضمحلال في الألياف الغراوية, اما عند المعالجة بالمستخلص المائي الحار لنبات الزنجبيل(G4)فلوحظ وجود بعض الخلايا الغضروفية الأقرب إلى الوضع الطبيعي ووجود بعض الخلايا المتنخرة كما ولوحظ عند المعالجة بالفولتارين والمستخلص المائي الحار لنبات الزنجبيل معا(G5)تنخر في بعض الخلايا الغضروفية وخلايا طبيعية اخرى.

Summary

This study aimed to evaluate effect of the hot aqueous extract of ginger *Zingiber officinale* plant and Compare with voltaren drug to reduce the impact of Rheumatoid arthritis that induced in white rat males by studying some changes in blood parameters and cartilage histological changes in ankle joint. Used 75 male rats were divided into five groups.First group was served as negative controls(G1). Rats in the second , third , fourth and fifth groups were subcutaneously injected with 0.1 ml of complete Freund's adjuvant for induced rheumatoid arthritis lesion, after

that, second group served as positive group (G2), third group intubated after14 days of induced rheumatoid arthritis with 1.8 mg/200 gm B.W voltaren (G3) , fourth group intubated after 14 days of induced rheumatoid arthritis with 9mg/kg B.W. of hot aqueous extraction of ginger root (G4) ,

last group intubated after 14 days of induced rheumatoid arthritis both (1.8mg/200mg B.W and 9mg/kg B.W) and served as fifth group (G5). samples were collected and measuring foot thickness at zero , 14 days and 44 days of experiments and measuring some parameters such as platelets and WBC counts also continuation histological changes for ankle joint cartilage. the results showed:

- significant increase (P <0.05) in the number of white blood cells W.B.C and the number of platelets counts in positive group (G2) compared with negative control group, and a significant decrease (P <0.05) in the number of WBC and platelets counts in G3 and G4 and G5 group compared to positive control group G2
- significant increase (P <0.05) in the right foot thickness in positive group (G2) compared with negative control group. And a significant decrease (P <0.05) in the right foot thickness treatment G3 and G4 and G5 as compared to the positive control G2.
- The results also Showed Histological section to present histological changes in the ankle joint cartilage of positive group G2 compared with a negative control .that characterized by a necrosis chondrocyte, atrophy , degeneration and decay of some chondrocyte ,when treated with a drug voltaren G3 the necrosis occurrence in some chondrocyte with shrink age chondrocyte nucleus and its location in one side in other as well as the decay occurrence in Collagen fibers, as noted when the hot aqueous extract treatment plant ginger (G4) having some chondrocytes closest were to normal with the presence of some necrotic cells and observed when treated with a drug voltaren and hot aqueous extract treatment plant ginger(G5) necrotic cell in some cells and normal cells.

المقدمة :

التهاب المفاصل الروماتويدي Rheumatoid arthritis هو مرض مناعي ذاتي مزمن يؤثر بشكل اساسي على المفصل ويتميز بالالتهاب وتورم المفصل وتصلبه ,مع امكانية زيادة العجز وحدوث الاعاقة (1), .كما وان هذا المرض من امراض المناعة الذاتية حيث يقوم جهاز المناعة بمهاجمة انسجة الجسم الخاصـــة (2) . يؤثر المرض على حـوالي 1% من السكان في جميع انحاء العالم , 75 % من المصابين هم من النساء وذروة حدوث هذا المرض هي في حدود عمر 30-50 سنة (3) , يختلف انتشار المرض في اوربا وأمريكا الشمالية ويقدر انتشار المرض مابين 0.5 - 1.0% (4).وأظهرت الدراسات التي شملت بعض الـدول العربية ان نسبـة انتشار المـرض في اجزاء مـن السعودية كانـت 0.22% (5) وفي سلطنة عمان 0.36%(6) اما في العراق فقد اشارت بعض الدراسات الى ان نسبة المرض تبلغ 1% لدى الاشخاص الذين تتجاوز اعمارهم 16سنة(7) ,كما وجد ان اعلى معدل لانتشار مرض التهاب المفاصل مسجل والذي يصل 3.5 الى 8.6 % شوهد في سكان الهنود الحمر الاصليين وأن ادنى معدل انتشار تم الابلاغ عنه بين السود في افريقيا(8).توجـد عـدة اسباب تؤدي الى ظهور هـذا المرض منها ما يتـعلق بالإجهاد التأكسدي او الـعامل الوراثي او اختـلال في الجهاز المناعي للجسم او نتيجة الاصابات البكتيريـة , وربما يدخل التدخين عامـلا مساعدا لتطور مرض التهاب المفاصل(9). يمكن معالجة التهاب المفاصل الروماتويدي من خلال استعمال عدة انواع من العلاجات منها المسكنات مثل الادوية المضادة لالتهاب غير الستيرويدية و العلاج بالكورتزونات (القشريات) والأدويـة المعدلة لنمط المرض Disease-modifying anti rheumatic اومن خلال العلاج الطبيعي (11,10). يعد الفولتارين من العقاقير المضادة للالتهاب غير الستيرويدية non steroidal anti- inflammatory drug التي تعمل على تسكين ومنع حدوث الالتهاب وتخفيض الحرارة وتستعمل بكثرة في علاج الامراض المزمنة (12) .تعتمد الية عمل الفولتارين على تثبيط صنع البروستاكلاندينات , من خلال تثبيط انزيم Cyclo oxygenase (13) .يستخدم الفولتارين لمعالجة التهاب المفاصل الروماتزمي والتهاب المفاصل العظمي ,والتهاب الفقار اللاصق والالتواءات , والصداع النصفي والنقرس الحاد وعسر الحيض (14) , رغم الفوائد العلاجية للفولتارين إلا انه يسبب بعض الاثار الجانبية حيث تتضمن اثار سلبية للجهاز الهضمي مثل الالم والحرقة والتهاب معوي وغثيان و تشنج وتقرح المعدة ونزيف معوي حاد وكذلك يسبب مشاكل بالرؤيا وضعف في كفاءة الكلية (15). يعد نبات الزنجبيل (Ginger) *Zingiber officinae* من النباتات الطبية واسعة الاستخدام ويوجد أنواع عديدة منها وتعد منطقة جنوب شرق آسيا الموطن الأصلي للنبات وينمـــو الآن في أغلب المناطق المدارية . يحوي الزنجبيـل على المركبات الفينولية و يحتـوي على فيتامين B_6 وفيتامين C وفيتامين A (16).يستخدم الزنجبيل لعـلاج لالتهاب المفاصل الروماتويدي(17) وكمضاد للقيء وخاصة بعد العمليات الجراحية (18) .كما يستخدم كمضاد لتصلـب الشرايين(19).ويعـد أيضاً من المواد التي تخفض مـن مستوى السكر والكولسترول والكـليسريدات الـدهنية الثلاثية في الأرانب (20).وكـذلك يكون مضـاد للأكسدة (21). تستهدف الدراسة الحالية تقييم آلية المستخلص المائي الحار لجذور الزنجبيل ومقارنته بإحدى العلاجات المستخدمة كيماويا (فولتارين) في الحد من تأثير مرض

التهاب المفاصل بعد أن تم استحداثه في ذكور الجرذ الأبيض وذلك لأهمية المرض في مجتمعنا لكونه من الأمراض الشائعة والمنتشرة بكثرة من خلال دراسة التغيرات في مستويات بعض المعايير الدمية والتي تشمل أعداد خلايا الدم البيض الكلية W.B.C وأعداد الصفائح الدموية Platelets ،ودراسة سمك القدم وأنسجة الغضروف في المفاصل .

المواد وطرائق العمل:

استخدمت في هذه الدراسة (75)من ذكور الجرذ الأبيض البالغة،التي كانت اوزانها بين(250-375 غرام)وأعمارها (10-12 اسبوع) والتي جلبت من البيت الحيواني لكلية الصيدلة-جامعة كربلاء, و وضعت في اقفاص بلاستيكية خاصة لتربية الجرذان في البيت الحيواني التابع لكلية الصيدلة جامعة كربلاء ، وتم توفير الماء والغذاء المكون من العليقة المركزة تحت ظروف تهوية مناسبة وبدرجة حرارة 25م)،واعتمدت الإضاءة الطبيعية(12ساعة نهارا و12ساعة ليلا) وتركت الحيوانات لمدة اسبوعين للتأقلم.

تم استحداث التهاب المفاصل الروماتويدي بالجرذان بواسطة استعمال مادة complete Freund adjuvant وحسب الطريقة المستخدمة من قبل (22) .وتمت عملية الاستحداث بحقن 0.1 مل من مادة complete Freund adjuvant الحاوية على بكتريا *Mycobacterium tuberculosis* المقتولة بالحرارة في اخمص القدم اليمنى للجرذ بعد ان تم اخذ اوزان الحيوانات وقياس سمك القدم بواسطة آلة Caplier verneir قبل عملية الاستحداث اليوم (صفر) وبعد مرور 14 يوم من الاستحداث وبعد شهر من العلاج . لوحظ بعد مرور 24 ساعة من الحقن بدء ظهور الاعراض مثل الاحمرار والتورم الشديد والزيادة في قطر القدم كما في صورة (1) .ان نموذج استحداث التهاب المفاصل بواسطة complete Freund adjuvant من الالتهابات المزمنة وتعد مميزاته مشابهة لتلك المميزات في التهاب المفاصل الروماتويدي الذي يصيب الانسان (24,23) .

صورة (1) تبين طريقة قياس سمك القدم ومظهر القدم بعد استحداث التهاب المفاصل الروماتويدي

وزعت75 من ذكور الجرذ الابيض عشوائيا الى خمسة مجاميع وبواقع 15 جرذ لكل مجموعة وعلى النحو التالي :

1 المجموعة الاولى G1 :جرعت يوميا بمحلول الملح الفسيولوجي وعدت مجموعة سيطرة سالبة

2- المجموعة الثانية G2 :استحدث بها التهاب المفاصل وعدت مجموعة سيطرة موجبة

3- المجموعة الثالثة G3: استحدث بها التهاب المفاصل وجرعت فمويا بعد مرور 14يوم من استحداث التهاب المفاصل بعقار الفولتارين وبجرعة مقدارها 1.8ملغم / 200غرام من وزن الجسم يوميا ولمدة شهر (25) حسب المعادلة الاتية :

E.g for rats 200 gm = Human dose ×0.018

= 100 ×0.018=1.8mg

4-المجموعة الرابعة G4 :استحدث بها التهاب المفاصل وجرعت فمويا بعد مرور 14يوم من استحداث التهاب المفاصل بالمستخلص المائي لنبات الزنجبيل وبجرعة مقدارها 9ملغم /كغم من وزن الجسم يوميا ولمدة شهر(26) .

5- المجموعة الخامسة G5 :استحدث بها التهاب المفاصل وجرعت فمويا بعد مرور 14يوم من استحداث التهاب المفاصل بالمستخلص المائي لنبات الزنجبيل وبجرعة مقدارها 9ملغم /كغم و بعقار الفولتارين وبجرعة مقدارها 1.8ملغم / 200غرام من وزن الجسم يوميا ولمدة شهر.

تمت عملية الاستخلاص المائي لجذور نبات الزنجبيل حسب الطريقة المذكورة من قبل (27).

تم سحب 5مل من الدم بعد تخدير الحيوانات بالايثر من القلب مباشرة بطريقة طعنة القلب cardiac puncture باستخدام محاقن طبية نبيذة ذات سعة , ووضع الدم في انابيب بلاستيكية حاوية على مانع تخثر EDTA لغرض قياس مستوى المعايير الدمية , حيث تم حساب العدد الكلي لخلايا الدم البيضW.B.C باستعمال شريحة عد الكريات Haemocytometer من نوع Improved neubauer حسب ما ورد في (28) . واستعملت طريقة عداد خلايا الدم ومحلول اكسالات الامونيوم بوصفه محلول التخفيف لحساب عدد الصفيحات الدموية الكلي platelets count(29).

بعد التضحية بالحيوانات بواسطة التخدير بالايثر, تم حساب دليل التهاب المفاصل حسب الطريقة التي ذكرها (30) وحسب المعادلة الاتية :

$$\text{دليل التهاب المفاصل \%} = \frac{\text{سمك القدم في اليوم(14)} - \text{سمك القدم في اليوم(صفر)}}{\text{سمك القدم في اليوم(صفر)}} \times 100$$

وتم قياس تثبيط التهاب المفاصل حسب الطريقة التي ذكرها(31) وحسب المعادلة التالية :

$$\text{تثبيط التهاب المفاصل \%} = \frac{\text{سمك القدم في اليوم(14)} - \text{سمك القدم في اليوم(44)}}{\text{سمك القدم في اليوم(44)}} \times 100$$

وتم استقطاع عينات الغضروف لمفصل الكاحل ووضعت هذه العينات في عبوات بلاستيكية جافة ونظيفة وحفظت في الفورمالين لمدة 48 ساعة وحضرت المقاطع النسجية للغضروف حسب طريقة (32) .

التحليل الاحصائي

تم إجراء تحليل بيانات التجربة باستخدام تحليل التباين لتجربة عاملية 5×3×5 مكررات وفق التصميم العشوائي الكامل لدراسة تأثير المعالجة بالفولتارين والمستخلص المائي لجذور نبات الزنجبيل والمدة الزمنية في المعاييرالدمية المدروسة , واستخدام تحليل التباين وفق التصميم التام العشوائي لدراسة تأثير المعالجة بالفولتارين والمستخلص المائي لجذور نبات الزنجبيل في سمك القدم الايمن واختبار معنوية الفروقات بين المتوسطات باستخدام اختبار دنكن المعدل(L.S.D.) Revised Least Significant Differences (33).

النتائج والمناقشة :

اشارة نتائج الجدول (1) ان استحداث التهاب المفاصل الروماتويدي في ذكور الجرذ الابيض مجموعة السيطرة الموجبة G2قد ادى الى ارتفاع معنوي($P < 0.05$) في معدل اعداد الصفائح الدموية(440.20±16.89) مقارنة بمعدل اعدادها في مجموعة السيطرة السالبة G1 (351.93±2.27)التي لم تحقن بمادة CFA. وتبين ان المعالجة بعقار الفولتارين G3 وبالمستخلص المائي لنبات الزنجبيل G4 وعقار الفولتارين والمستخلص المائي لنبات الزنجبيل معا G5 , يوميا ولمدة شهر قد ادى الى انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في مـــعدل اعداد الصفائح الدموية للمجاميع الثلاثة (412.20±15.39) (414.46±14.64) (408.60±15.60) على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة المستحدث بها التهاب المفاصل الروماتويدي G2 ألا أن مستوى هذا الانخفاض لم يصل الى ما هو علية في مجموعة السيطرة السالبة G1 .

كما بين الجدول ان للمدة الزمنية تأثيرا معنويا($P < 0.05$) في معدل اعداد الصفائح الدموية في الدم لذكور الجرذ البيض حيث كان هناك ارتفاعا معنويا بعد 14 يوم من استحداث التهاب الروماتويدي. بينما كان الانخفاض معنويا بعد شهر من المعالجة مقارنة بمعدل اعدادها مع بعد 14 يوم من استحداث التهاب الروماتويدي.

جدول (1) تأثيرالمعالجة بالفولتارين والمستخلص المائي لجذور نبات الزنجبيل على معدل مستويات اعداد الصفائح الدموية $10^3 \times$/ML في دم ذكور الجرذ الابيض المستحدث بها التهاب المفاصل الروماتويدي

المعاملة / المدة	G1 السيطرة السالبة	G2 السيطرة الموجبة	G3 استحدث بها التهاب المفاصل +المعالجة بالفولتارين 1.8ملغم/200غرام من وزن الجسم	G4 استحدث بها التهاب المفاصل +المعالجة بالمستخلص المائي للزنجبيل 9ملغم/كغم من وزن الجسم	G5 استحدث بها التهاب المفاصل والمعالجة بالفولتارينم1.8ملغم/200 غرام والمستخلص المائي للزنجبيل 9ملغم/كغم من وزن الجسم	متوسط المدة
قبل استحداث التهاب المفاصل	a 355.2 ± 2.05 A	a 351.8 ± 5.61 A	a 352.2 ± 4.90 A	a 354.0 ± 2.94 A	a 353.2 ± 3.24 A	a 353.32 ± 1.64
بعد 14 يوم من استحداث التهاب المفاصل	a 350.60 ± 4.87 A	b 486.20 ± 4.57 B	b 488.80 ± 3.61 B	b 485.80 ± 3.17 B	b 488.4 ± 3.42 B	b 459.96 ± 11.28
بعد شهر من المعالجة بالفولتارين والمستخلص المائي للزنجبيل	a 350.00 ± 4.71 A	b 482.60 ± 3.00 B	c 395.60 ± 3.45 C	c 403.60 ± 3.79 C	c 384.00 ± 4.32 D	c 403.16 ± 9.06
متوسط المعاملات	351.93 ± 2.27 A	440.2 ± 16.89 B	412.20 ± 15.39 CD	414.46 ± 14.64 C	408.60 ± 15.60 D	

المعدل ± الخطا القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية $P < 0.05$

الحروف الصغيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية $P < 0.05$

بينت نتائج الدراسة الحالية بان استحداث التهاب المفاصل الروماتويدي بمادة CFA قد سبب ارتفاعا في عدد الصفائح الدموية في دم ذكور الجرذ الابيض وهذا يتفق مع نتائج دراسة كل من (35,34). ويعتقد ان سبب ارتفاع اعداد الصفائح الدموية يرجع الى تحفيز جهاز المناعة ضد غزو الكائنات الحية الدقيقة المسببة للأمراض. وهذا واضح من تسلل الخلايا وحيدة النواة التهابية في مفاصل الفئران المستحدث بها التهاب المفاصل (34). وقد يعزى السبب ايضا إلى وجود الانترلوكين-6 (IL-6) الذي يمثل احد أنواع السايتوكينات التي لها أثر كبير في الاستجابة المناعية وتنظيم مراحل التفاعلات الحادة من الإصابة حيث يعمل الانترلوكين-6 على إنضاج الخلايا المولدة للصفيحات وبالتالي تحفيز زيادة إنتاجها وهذا ما أشار إليه (36).كما ويعتقد أن ما يحث زيادة إنتاج الصفيحات الدموية هو زيادة تحطم الصفيحات الدموية أو استهلاكها نتيجة إجهاد العظم وعزل الصفيحات في الغشاء المفصلي الملتهب حيث أوضح(37)أن عملية تعويض مرحلة تحلل الصفيحات الدموية ترافقها زيادة في نضوج الخلايا المكونة للصفيحات الدموية. اما عند المعالجة بعقار الفولتارين قد سبب انخفاضا في عدد الصفائح الدموية وهذا يتفق مع نتائج الدراسات (40,39,38) وبما ان الفولتارين يعمل على تثبيط انزيمات الاكسدة الحلقية cyclooxygenase (COX-1,COX-2) وكنتيجة حث تثبيط الثرموبوكسان الذي يتم تصنيعه بشكل رئيسي في الصفائح الدموية خلال نشاط COX-1 الذي يسبب تجميع الصفائح الدموية، وبالتالي فأن الفولتارين يسبب تثبيط البروستاكلاندين والثرموبوكسان وعليه فأنه يعمل على تثبيط تكوين الصفائح الدموية (41) في حين ان المعالجة بالمستخلص المائي الحار للزنجبيل سببت انخفاضا في الصفائح الدموية وذلك بسبب عمل الزنجبيل حيث يعمل على منع تحول حامض arachidonic acid الى الثرموبوكسان وبالتالي يخفض من تجمع الصفائح الدموية وهذا يشير الى ان الزنجبيل يمكن ان يكون مفيدا في تحسين توزيع الدم بسبب تأثيراته المضادة لتجمع الصفائح الدموية (42).

أظهرت نتائج الجدول (2) ان استحداث التهاب المفاصل الروماتويدي في ذكور الجرذ الابيض مجموعة السيطرة الموجبة G2 قد ادى الى ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في مستوى عدد خلايا الدم البيض(13.06±1.12) مقارنة بمستوى خلايا الدم البيض في مجموعة السيطرة السالبة G1 (7.37 ±0.23) التي لم تحقن بمادة CFA.ويلاحظ ان المعالجة بعقار الفولتارين G3 وبالمستخلص المائي لنبات الزنجبيل G4 وعقار الفولتارين والمستخلص المائي الحار لنبات الزنجبيل معا G5 , يوميا ولمدة شهر قد ادى الى انخفاض معنوي ($P<0.05$) في مستوى عدد خلايا الدم البيض للمجاميع الثلاثة (11.96±1.05) (11.86±0.99) (11.94±0.95) على التوالي مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة المستحدث بها التهاب المفاصل الروماتويدي G2 ألا أن مستوى هذا الانخفاض لم يصل الى ماهو علية في مجموعة السيطرة السالبة G1,في حين بينت النتائج عدم وجود فروقات معنوية ($P<0.05$) بين المجاميع الثلاثة المعالجة G5,G4,G3.كما أظهرت نتائج الجدول ان لفترة الزمنية تأثيرا معنويا ($P<0.05$) في مستوى عدد خلايا الدم البيض في الدم لذكور الجرذ البيض,حيث كان هناك ارتفاعا معنويا بأعداد خلايا الدم البيضاء, بينما كان الانخفاض معنويا ($P<0.05$)بعد شهر من المعالجة مقارنة بمعدل اعدادها مع بعد 14 يوم من استحداث التهاب الروماتويدي.

جدول(2) تأثيرالمعالجة بالفولتارين والمستخلص المائي لجذور نبات الزنجبيل على عدد خلايا الدم البيضWBC $mm^3 \times 10^3$ خلية في دم ذكور الجرذ الابيض المستحدث بها التهاب مفاصل الروماتويدي.

المعاملة / المدة	G1 السيطرة السالبة	G2 السيطرة الموجبة	G3 استحدث بها التهاب المفاصل +المعالجة بالفولتارين 1.8ملغم/200غرا م من وزن الجسم	G4 استحدث بها التهاب المفاصل +المعالجة بالمستخلص المائي للزنجبيل 9 ملغم/كغم من وزن الجسم	G5 استحدث بها التهاب المفاصل والمعالجة بالفولتارين1.8ملغم/ 200غرام والمستخلص المائي للزنجبيل 9 ملغم/كغم من وزن الجسم	متوسط المدة
قبل استحداث التهاب المفاصل	a 7.42 ± 0.31 A	a 7.30 ± 0.29 A	a 7.39 ± 0.48 A	a 7.50 ± 0.33 A	a 8.16 ± 0.53 A	a 7.54 ± 0.17
بعد 14 يوم من استحداث التهاب المفاصل	a 7.24 ±0.27 A	b 15.90 ± 0.75 B	b 16.44 ± 0.53 B	b 16.14 ±0.71 B	b 16.32 ± 0.75 B	b 14.40 ± 0.77
بعد شهر من المعالجة بالفولتارين والمستخلص المائي للزنجبيل	a 7.46 ±0.35 A	b 16.00 ± 0.25 B	c 12.08 ± 0.88 C	c 11.94 ± 0.71 C	c 11.36 ±0.46 C	c 10.42 ± 0.95
متوسط المعاملات	7.37 ±0.23 A	13.06 ± 1.12 B	11.96 ±1.05 C	11.86 ± 0.99 C	11.94 ± 0.95 C	

المعدل ± الخطا القياسي n=5

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية $P<0.05$

الحروف الصغيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية $P<0.05$

بينت نتائج الدراسة الحالية ان استحداث التهاب المفاصل الروماتويدي بمادة CFAقد سبب ارتفاعا في عدد خلايا الدم البيض في دم ذكور الجرذ الابيض وهذا يتفق مع نتائج دراسة كل من (46,45,44,43)وتعزو هــذه الزيادة الى ان خلايا الدم البيضاء تعتبر من المكونات الرئيسية التي تشارك في الاستجابة المناعية الالتهابية حيث تعتبر كمؤشر لقياس حالة المرض (47). كما يمكن أن يعزى الارتفاع إلى زيادة مادة الانترليوكين-1 (IL-1) التي تفرز من الخلايا البلعمية حيث تعمل هذه المادة على زيادة ترشيح خلايا الدم البيض من مفاصل العظام إلى مجرى الدم وبالنتيجة زيادة تراكمها وأعدادها وقد اتفقت هذه النتيجة مع ماأشار إليه (49,48). امــا المعالجة بعقار الفولتارين فأنه يؤدي الى انخفاض بعدد خلايا الدم البيض وهذا يتوافق مع ما اشار اليه(35) ويــعود سبب الانخفــاض الى الفعل المضاد للالتهاب لهذا العقار وبذلك يعمــل على خفض الاستجابة المناعية من خلال خفــض معــدل اعداد كريــات الــدم البيض (50) كما وقــد يعزو الســبب الى الاصابة بالنزف الذي يحدث في المعدة والأمعاء بفعل الفولتارين الذي بكون احد اثاره الجانبية هو حدوث التقرحات المعوية (52,51) في حــين ان المعالجة بالمستخلص المائي الحار للزنجبيل ادت الى انخفاض في اعداد الخلايا الدم البيض وهذا يعود الى مكونات الزنجبيل (الفلافونيدات و الفينولات) وفعلها المضاد للالتهاب وامتلاكها مكونات ذات تأثير وقائي حيث تعمل على رفع الحالة المناعة للجسم وبالتالي تعــمل علــى خفض انتاج الخــلايا الدم البيض (53).

أظهرت نتائج الجدول(3) بأن حقن 0.1 مل من مادة CFA في اخمص القدم الايمن لذكور الجرذ الابيض سبب استحداث التهاب المفاصل الروماتويدي من خلال مشاهدة التغيرات التي حدثت في القدم والتي تتمثل بالاحمرار والانتفاخ والعرج,حيث كان هناك زيادة معنوية ($P < 0.05$) في سمك القدم في المجاميع G5,G4,G3,G2 بعد 14يوم من استحداث المرض مقارنة بمجموعة السيطرة السالبة G1 التي لم تحقن بمادة CFA. بينما أدت المعالجة بعقار الفولتارين G3 والمستخلص المائي لجذور الزنجبيل G4 وعقار الفولتارين والمستخلص المائي لجذور الزنجبيل G5 لمدة 30 يوم وبشكل يومي الى انخفاض في معدل سمك القدم الايمن مقارنة بسمك القدم الايمن لمجموعة السيطرة الموجبة G2 الأ ان هذا الانخفاض لم يصل الى مستوى المعنوية($P<0.05$),وتم حساب النسبة المئوية للإصابة والنسبة المئوية للعلاج.

جدول(3) تأثير المعالجة بالفولتارين والمستخلص المائي لجدول الزنجبيل على سمك القدم الايمن (ملم) لذكور الجرذ الابيض المستحدث بها التهاب المفاصل الروماتويدي

المعاملات	سمك القدم الايمن (ملم) المعـــدل± الخطأ القياسي			النسبة المئوية للإصابة	النســـبة المئويـة للـــعلاج
	اليوم (صفر) ملم	اليوم (14) ملم	اليوم (44) ملم		
G1 السيطرة السالبة غير مستحدث بها التهاب المفاصل	a 6.40 ±0.29	a 6.46 ±0.24	a 6.42 ±0.26		
G2 السيطرة الموجبة مستحدث بها التهاب المفاصل	a 6.44 ±0.16	b 10.30 ±0.24	b 10.33 ±0.33	%59.94	
G3 مستحدث بها التهاب المفاصل ومعالجة بالفولتارين1.8ملغم/200غرام من وزن الجسم	a 6.46 ±0.21	b 10.40 ±0.37	b 7.50 ±0.16	%60.99	%38.66
G4 مستحدث بها التهاب المفاصل ومعالجة بالمستخلص المائي لجذور الزنجبيل 9 ملغم/كغم من وزن الجسم	a 6.50 ±0.25	b 10.48 ±0.33	b 8.30 ±0.25	%61.23	%26.27
G5 مستحدث بها التهاب المفاصل ومعالجة بالفولتارين1.8ملغم/200غرام ومعالجة بالمستخلص المائي لجذور الزنجبيل 9 ملغم/كغم من وزن الجسم	a . 6.42 ±0.24	b 10.32 ±0.24	b 7.20 ±0.41	%60.75	%43.33

المعدل ± الخطا القياسي n=5

الحروف المختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية $P < 0.05$

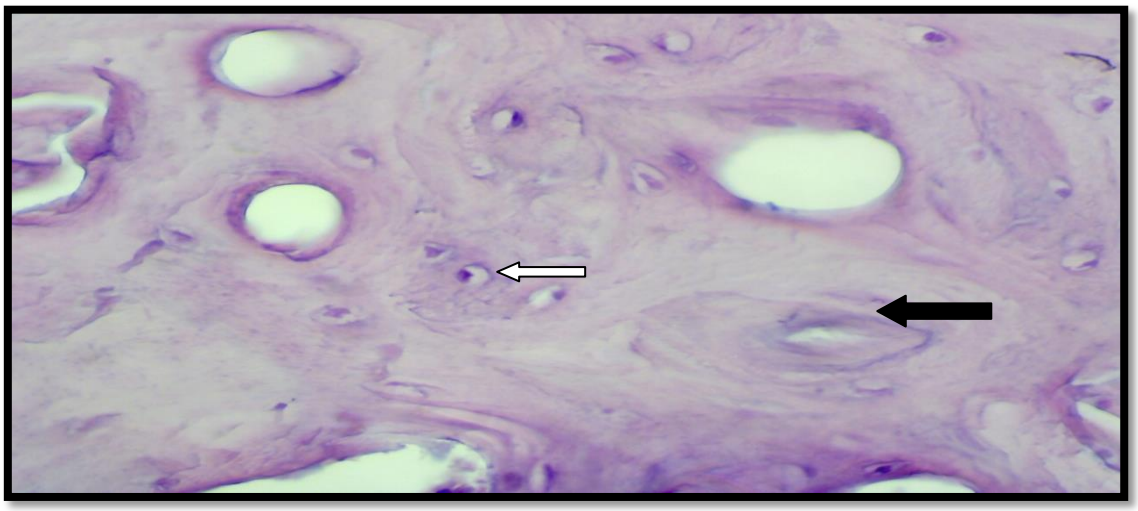
بينت نتائج الدراسة الحالية بأن حقن مادة CFA في اخمص القدم الايمن في ذكور الجرذ الابيض قد سبب زيادة معنوية في سمك القدم الايمن والتي قد تعود الى شدة تورم القدم حيث تم ملاحظة احمرار وقلة الحركة وتورم القدم وتصلب المفصل وهذا يتفق مع نتائج (56,55,54)الذين أشاروا على تطور التهاب المفاصل الروماتويدي على قدم الجرذ بعد حقنها بمادة CFA وغالبا ما تكون الجرذان غير قادرة على التحرك خلال فترة الاصابة. وبرجع سبب التورم الى تحرير بعض المواد في مكان الحقن وهي الهستامين والسيروتونين والبروستاكلاندين والبراديكنين و السايتوكينات (57,56) كما ويعتقد ان الهستامين والبروستاكلاندين هما الوسيطان الرئيسيان في فرط التألم الالتهابي التي تتم بواسطة تفعيل مستقبلات الالم والنهايات العصبية المحلية المنتجة لفرط الحساسية لمنطقة الاصابة (59,58) . كذلك تتميز انسجة المفصل الملتهبة بتسلل وتراكم انواع الاوكسجين الفعالة والخلايا البلعمية والخلايا اللمفاوية والخلايا الوحيدة وتكون مصدر جيد للسايتوكينات المحرضة للالتهاب(lFN-0, lL-1, TNF-o. lL-6, lL-8) و اوكسيد النتريك (NO) (61,60). كما تلعب السيتوكينات التي تعمل على حث الالتهاب على جذب الكثير من الخلايا الالتهابية الى الغشاء الزليلي والتي تدفع الى تدمير العظام والمفاصل (62). اما المعالجة بعقار الفولتارين فقد سببت انخفاضا في سمك القدم الايمن في ذكور الجرذ الابيض وهذا يتفق مع نتائج دراسات كل من (43,63) وان الانخفاض في سمك القدم يعود الى ان فعالية الفولتارين في تثبيط انزيمات الاكسدة الحلقية Cyclooxygenase التي تكون ذات اهمية في تكوين البروستاكلاندين وبالتالي يعمل على تثبيط البروستاكلاندين المرتبط بالألم والالتهاب وكذلك يعمل على تثبيط بروستاسيكلين prostacyclin و الثرموبوكسان thromboxane (65,64) .كما ان المعالجة بالمستخلص المائي لجذور الزنجبيل قد ادى انخفاض في سمك قدم وهذا يتفق مع (66) وقد يعود الانخفاض في سمك القدم الى المكونات الكيميائية في مستخلص الزنجبيل حيث اشار(67) ان مركبات gingerols الموجودة في المستخلص يكون عملها مشابه لعمل الادوية الغير ستيرويدية المضادة للالتهاب حيث تعمل على تثبيط انزيمات الاكسدة الحلقية وبالتالي تثبيط تخليق البروستاكلاندين (68) كما ان مركب shogaol-6 عمل على خفض الاستجابة المناعية وحماية الغضروف من الاضرار الناجمة من استحداث التهاب المفاصل بمادة CFA وهذا ما اشار اليه (69) من خلال العمل على الحد من تورم المفصل وتسلل الخلايا الوحيدة (70).

يلاحظ من الصورة (2) مقطعا نسجيا مستعرض لغضروف مفصل الكاحل لذكور الجرذ الابيض في مجموعة السيطرة السالبة يلاحظ فيه مادة قالب للغضروف (Matrix) يكون حاوي على خلايا غضروفية طبيعية و الياف الكولاجين.

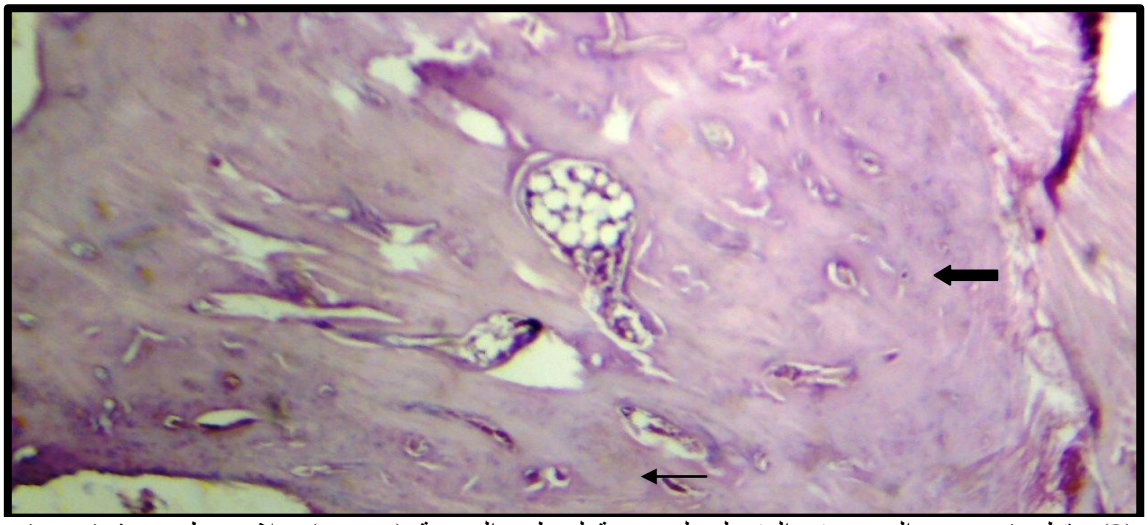
وتوضح الصورة (3) مقطعا نسجيا مستعرض لغضروف الكاحل لذكور الجرذ الابيض المستحدث بها التهاب المفاصل لمدة (14يوم) إذ لوحظ تنخر Necrosis بالخلايا الغضروفية وضمور وتنكس وانحلال في خلايا اخرى بالمقارنة مع الغضروف في مجموعة السيطرة السالبة الموضحة في الصورة (2) . كما توضح الصورة (4)مقطعا نسجيا مستعرض لغضروف الكاحل لذكور الجرذ الابيض المستحدث بها التهاب المفاصل لمدة (44يوم) يلاحظ حدوث تنخر في بعض الخلايا الغضروفية وانكماش نواة الخلية الغضروفية ووقوعها على الجانب وكذلك حدوث اضمحلال في الألياف الغراوية بالمقارنة مع الغضروف في مجموعة السيطرة السالبة الموضحة في الصورة (2).

وتوضح الصورة (5) مقطعا نسجيا مستعرض لغضروف الكاحل لذكور الجرذ الابيض المستحدث بها التهاب المفاصل ، حيث لوحظ بعد العلاج بالفولتارين 1.8ملغم/200غرام من وزن الجسم ولمدة شهر حدوث تنخر في بعض الخلايا الغضروفية وانكماش نواة الخلية الغضروفية ووقوعها على الجانب وكذلك حدوث اضمحلال في الألياف الغراوية مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة الصورة (3) .

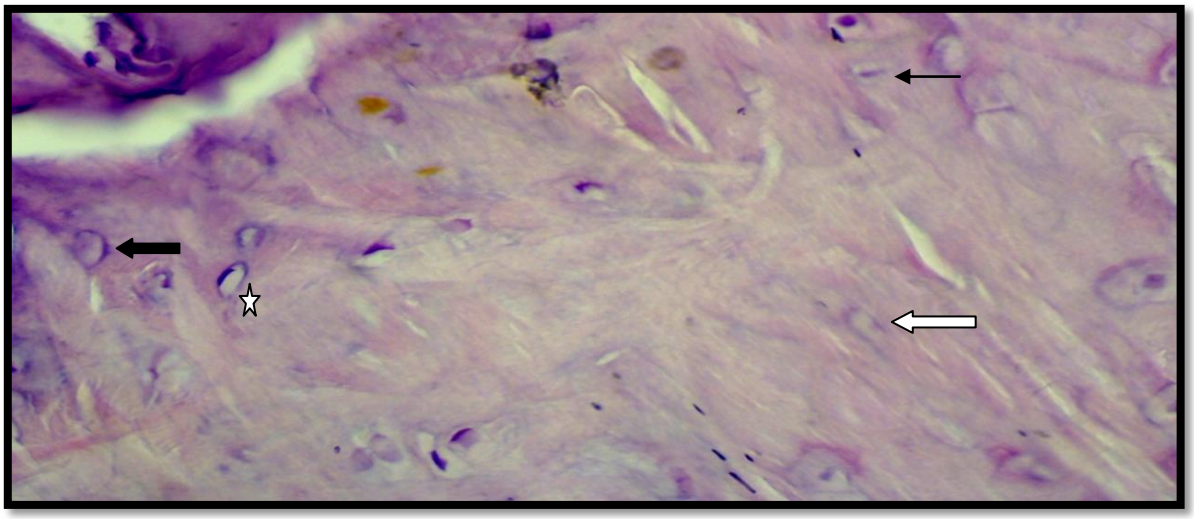
وتوضح الصورة (6) مقطعا نسجيا مستعرض لغضروف الكاحل لذكور الجرذ الابيض المستحدث بها التهاب المفاصل التغيرات في مقطع نسج الغضروف ، حيث لوحظ بعد العلاج المستخلص المائي لنبات الزنجبيل بـ 9 ملغم/كغم من وزن الجسم ولمدة شهر، وجود بعض الخلايا الغضروفية الأقرب إلى طبيعي ووجود بعض الخلايا المتنخرة وانكماش نواة الخلية الغضروفية ووقوعها على الجانب كما يلاحظ تكون وعاء دموي وكذلك وجود ألياف غراوية مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة الصورة (3) .وتوضح الصورة (7) مقطعا نسجيا مستعرض لغضروف الكاحل لذكور الجرذ الابيض المستحدث بها التهاب المفاصل ، حيث لوحظ بعد العلاج بالفولتارين 1.8ملغم/200غرام من وزن الجسم ومستخلص المائي للزنجبيل 9ملغم/كغم من وزن الجسم وجود انقسامات خيطية في طرف الغضروف ووجود خلايا متنخرة في العمق اضافة الى وجود خلايا غضروفية طبيعية مقارنة مع مجموعة السيطرة الموجبة الصورة (3) .



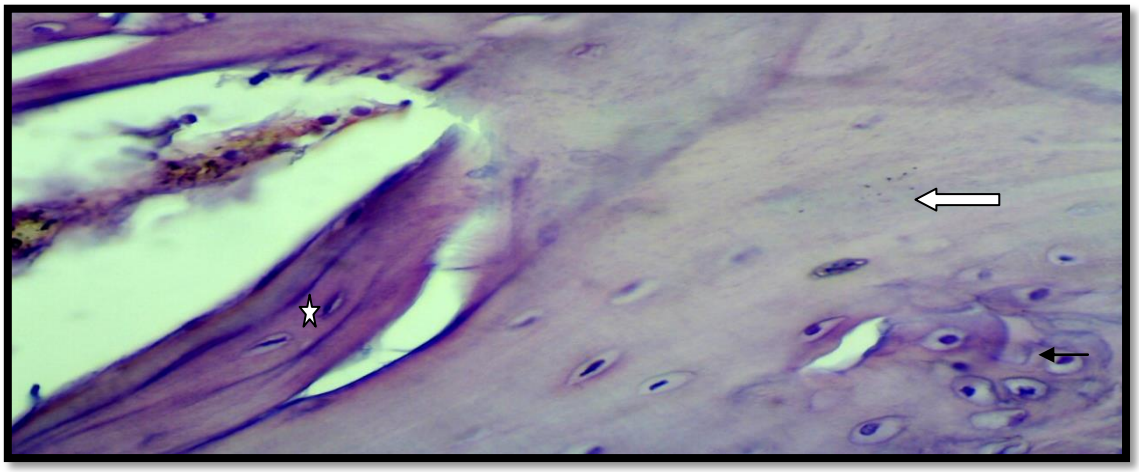
صورة (2) مقطع في نسيج الغضروف المفصلي لمجموعة السيطرة السالبة يلاحظ وجود الخلايا الغضروفية (⇦) مع ألياف كولاجين (⬅) H&E. x400



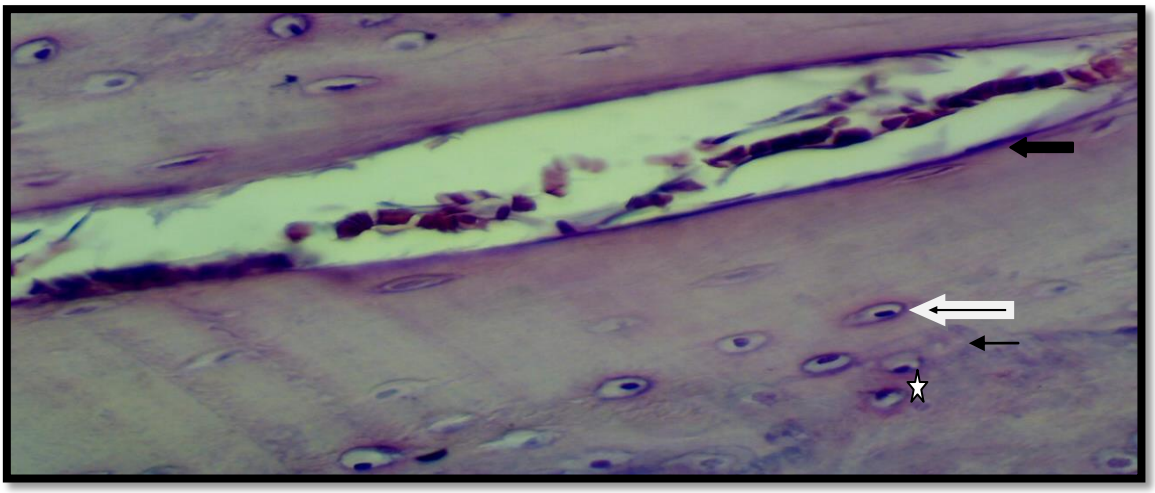
صورة (3) مقطع في نسيج الغضروف المفصلي لمجموعة لسيطرة الموجبة (14 يوم). يلاحظ حدوث تنخر في الخلايا الغضروفية(⟵) مع ضمور بعضا منها (⬅) H&E. x400



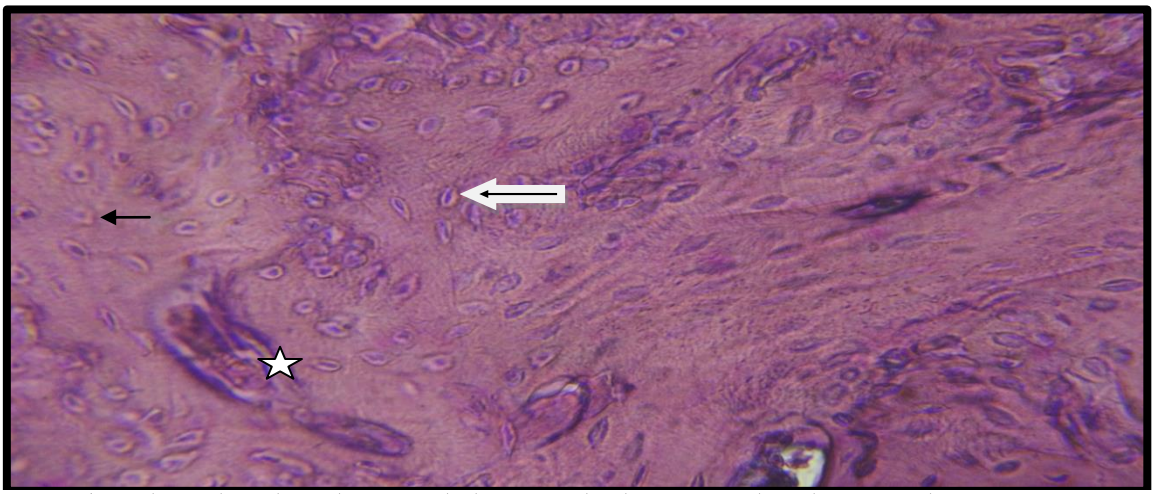
صورة (4) مقطع في نسيج الغضروف المفصلي لمجموعة السيطرة الموجبة(44يوم) ،يلاحظ حدوث تنخر في بعض الخلايا الغضروفية (⟵)كما يلاحظ تنكس وانحلال في بعضها(⬅) وانكماش نواة الخلية الغضروفية ووقوعها على الجانب (☆)وكذلك حدوث اضمحلال في الألياف الغراوية (⇦) H&E . x400



صورة (5) مقطع في نسيج الغضروف المفصلي للمجموعة المعالجة بالفولتارين، حيث يلاحظ حدوث تنخر في بعض الخلايا الغضروفية (⟵) وانكماش نواة الخلية الغضروفية ووقوعها على الجانب (☆)وكـــذلك حدوث اضمحلال في الألياف الغراوية (⟸)H&E x400



صورة (6) مقطع في نسيج الغضروف المفصلي مجموعة المعالجة بالزنجبيل ، حيث يلاحظ وجود بعض الخلايا الغضروفية الأقرب إلى طبيعي (⟸) ووجود بعض الخلايا المتنخرة (⟵) وانكماش نواة الخلية الغضروفية ووقوعها على الجـــانب (☆) كما يلاحظ وجود نزف (⬅) أي إن الضرر اقل H&E . x400



صورة (7) مقطع في نسيج الغضروف المفصلي مجموعة المعالجة بعقار الفولتارين وبالمستخلص المائي الزنجبيل ، حيث يلاحظ وجود بعض الخلايا الغضروفية الأقـــرب إلى طبيعي (⟸) ووجود بعـــض الخلايا المتنخرة (⟵)احتقان دمـــوي (☆)H&E . x400

بينت نتائج الدراسة الحاليـــة ان استحداث التهاب المفاصل الروماتويـدي فـي ذكور الجرذ الابيض قد ادى الـى حـدوث تغيرات في مفاصـل ذكور الجرذ الابيض المستحدث بها التهاب المفاصل مقارنة مـع مجموعـة السيطرة السالبـة وهـي متفقة مع نتائج كل من (72,71). والتي أشارت الى حصول تثخن في الغشاء الزلالي ناتج عن حدوث تضخم hypertrophy في خلايا الغشاء بسبـــب عمـــل السيتوكينات الالتهابية المتحررة من الخلايا المرتشحة الى داخل الغشاء الزلالي وارتشاح الخلايا الالتهابية تكون ناتجة من الاستجابة المناعية العالية جدا التي تحدثها مادة CFA في موقـــــع الاصابة (72). كذلك لوحظ تنخر او تحطم وتنكس وانحلال في الخلايا الغضروفية وهذا يتفق مع ما توصل اليه (71) وقد يعزى السبب الى تسلل الخلايا الالتهامية macrophagesوالخلايا العدلة neutrophils الى النسيج الزلالي والسائل الزلالي حيث تنتج هذه الخلايا كميات كبيرة من جذور الأوكسيد فائقة الفعالية (O^{-2}) وبيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) و جذور الهيدروكسيل شديدة التفاعل.(73) .كما يعتقد ان العدلات Neutrophils التي تعد المستجيب الرئيسي للالتهاب وهي سمة مميزة للالتهاب الحاد التي تنتج انواع الاوكسجين الفعالة و انزيم proteases التي تؤدي الى تحطم الغضروف بالاضافة الى هذه الخلايا هناك السايتوكينات الالتهابية لها دور ايضا في تضخم الغشاء الزلالي وتشكيل السبل pannus وتدمير الغضاريف والعظم (74).او قد يعود السبب في تنخر الخلايا الغضروفية الى انزيمات Lysosomal التي تلعب دورا هامـــــا في امراضية انسجة المفصل في التهاب المفاصل (75) . كما لوحظ عند المعالجة بعقار الفولتارين انخفاض بتثخن الغشاء الزلالي انخفاض في تنخر الخلايا الغضروفية وهذا يتفق مع نتائج (43) الذي اشار ان الفولتارين يعمل على عدم تحرير الوسطاء المهمين في العملية الالتهابية وخفض الاسـتجابة المناعية وبالتالي قلـة ارتشاح الخـلايا الالتهابية التي تؤدي الى انخفاض في السيتوكينات و جذور الاوكسجين وكذلك يعمل الفولتارين على ثبيط تكوين البروستاكلاندين .كمـــا وان المعالـجة بالمستخلص المائي للزنجبيل سبب انخفاضا في تثخن الغشاء المفصلي ويرجع ذلك الى قدرة الزنجبيل الى كبح تخليق البروستاكلاندين (76) و وجدت دراسة ان مركب shogaol-6 في مستخلص الزنجبيل عمل على خفض الاستجابة المناعية و حماية الغضروف من الاضرار الناجمة من CFA كما وعمل على الحد من تورم المفصل ومنع تسلل الخلايا وحيدة النواة mononuclear (69).

المصادر :

1- **Aletaha**, D.; Neogi, T.; Silman, A.J.; Funovits, J.; Felson, D.T.; Bingham III, C.O. and Hawker, G. (2010).rheumatoid arthritis classification criteria. Arthritis and Rheumatism,62(9):2569-2581.

2- **Miehle**, W., Fehr, K., Schattenkirchner, M. & Tillmann, K. (2000). Rheumatologie in Praxis und Klinik, 2nd Edition, Georg Thieme.

3- **Scott**,D.;Wolfe,F.&Huizynga,T.(2010).Rheumatoid Arthritis.The Lancet, 376(9746):1094–1108.

4- **Doran**, M. F., (2002). Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. Arthritis and Rheumatism, 46(9): 2287-2293.

5- **Al-Dalaan**, A.; Al-Ballaa, S.; Bahabri, S.;and Al-Sukait, M. (1998). The Prevalence of Rheumatoid Arthritis in The Qassim Region of Saudi Arabia. Ann. Saudi Med., 18(5): 396.

6- **Pountain**, G .(1991). The Prevalence of Rheumatoid Arthritis in The Sultanate of Oman. Brit. J. Rheumatol; 30: 24.

7- **Al-Rawi**, Z. S.; Al-Azzawi, A. J.; Ajili, F. M. and Al-Wakil, R. (1978). Rheumatoid arthritis in population samples in Iraq. Ann. Rheum. Dis; 37: 73.

8- **Silman**, A. J. and J. E. Pearson (2002). Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. Arthritis Res 4 Suppl,3:265-272.

9- **Chen**, L.X.; Micheal, S. and Theodor, B.(2004).Update on identification of pathogenic crystals in joints fluid. Curr Rheumatol Rep, 6:217.

10- **Bykerk**, V. P., (2013). Achieving remission in clinical practice: lessons from clinical trial data. Clinical and Experimental Rheumatology ,31(4):621- 632.

11- **Prince**, F. H., (2012). Sustained rheumatoid arthritis remission is uncommon in clinical practice. Arthritis Research & Therapy 14(2) R68.

12- **Jurgen**, S. (2000) .Arthritis. Res., 2(5): 379-385 .

13- **Lascelles**. B.D.; Court, M.H.& Hardie, E.M. (2007).Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cats: a review. Vet Anaesth Analg;34:228–250.

14- **Lala**, L. G., D'Mello, P. M., Naik, S. R. (2002). HPTLC determination of diclofenac sodium from serum. J. Pharm. Biomed. Anal. 29(3), 539-544.

15- **Rossiter**, D. (2012). South African medicines formulary. 10th ed. Cape Town: South African Medical Association.

16- **Kikuzaki**, H. ; Y. Kawasaki and N. Nakatoni (1994). Structure of antioxidant compoundsin ginger. J. Agric. Food. chem., 5(7) : 265-275.

17- Owais, M., (2009). Clinical evaluation of herbal medicine for the treatment of rheumatoid arthritis, M. Phil thesis, Hamdard University, Karachi.

18- Chaiyakunapruk, N., Kitikannakorn, N., Nathisuwan, S., Leeprakobboon, K., and Leelasettagool, C. (2006). The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 194(1): 95-99.

19- Fuhrman, B, Rosenblat, M, Hayek, T, Coleman, R, Aviram, M. (2000).Ginger extract consumption reduces plasma cholesterol, inhibits LDL oxidation and attenuates development of atherosclerosis in atherosclerotic, apolipoprotein E-deficient mice. Journal of Nutrition. 130: 1124- 1131.

20-القطان، منتهى محمود والعناز، رجاء مصطفى والسراج، ايمان سامي.(2007). تأثير المستخلص المغلي لنبات الزنجبيل في بعض الصفات الفسلجية والكيميائية الحياتية لذكور الارانب المحلية. مجلة زراعة الرافدين، المجلد35 العدد 1 ص 36-42.

21- Nurtjahja-Tjendraputra, E; Ammit A.J.; Roufogalis B.D.;,Tran V.H. and Duke C.C. (2003). Effective antiplatelet and COX-1 enzyme inhibitors from pungent constituents of ginger. Thrombosis Res. , 111, 259–265.

22- Adeneye, A.A.; Oreagba, A.I.; Ishola, I.O. and Kalejaiye, H.A.(2014). Evaluation of the anti-arthritic activity of the hydroethanolic leaf extract of alchornea cordifolia in rats. Afr J Tradit Complement Altern Med.,11(2):402-410.

23- Zhu, L.; Wei, W.; Zheng, Y.Q. and Jia, X.Y. (2005). Effects and mechanisms of total glucosides of paeony on joint damage in rat collagen-induced arthritis. Inflammation Research. ,54(5): 211-20.

24- Mizushima Y, Tsukada W, Akimoto T (1970) Prolongation of inflammation in rats inoculated with adjuvant Ann Rheum Dis,29:178-184.

25- Paget, G.E. and Barnes J.M., (1964). Evaluation of Drug Activities, Toxicity Tests. Pharmacometrics. Academic Press, London. New York.

26- Eru,M.E.;Kelechi,C.U.;Theresa,E.I.;Imeobong,J.I.; Mesembe,O.E .& Igiri,A.O. (2014) . Histological Effect of Aqueous Zingiber Officinale (Ginger) Root Extract On the Stomach of Adult Male Wistar Rats . IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences. 2(4) 58-59.

27- Chakravarty H.L. (1976). Plant Wealth of Iraq. A Dictionary of Economic Plants Vol. 1, Baghdad. pp. 160-162.

28- Dacie , V. and Lewis , S.M. (1995) Practical Hematology .2 ed .ed Philadelphia ,Tokyo . ,352-354.

29- Sood , R. (1996) . Haematology for students and pratitions . 4th ed. , Jay pee Brothers , New Delhi , India

30- Coelho,M.G.P.; Reis,P.A. and Gava, V.B.(2004).Anti-arthritis effect and Subacute toxicological evaluation of Baccharis genistelloides agueous extract, Toxicol Left ,154:69-80.

31- Bonta, I.L.;Pranham, M. J. and VanVliet, L. (1978). Combination of theohylline and prostaglandin EB as inhibitors of the adjuvant-induced arthritis syndrome of rats. Annls of the rheumatic Diseases.37:212-217.

32- Presnell, J.K. and Schreibman, M.P. (1997). Humason's animal tissuetechniques,5thedn., John Hopkins Univ. Press, Balfimore, 546.

33- الساهوكي،مدحت .ووهيب ،كريمة محمد . (1990) . تطبيقات في تصميم وتحليل التجارب، جامعة بغداد .

34- Rajendran M, Palanivelu S, Panchanadam, S (2008).Salubrious effect of Kalpaamruthaa, a modified indigenous preparation in adjuvant-induced arthritis in rats: A biochemical approach. Chemico-Bio l Inter 173: 148-158.

35- Namdeo, A.G. and Kale, V.M. (2014). Antiarthitic effect of ganlangin isolated from rhizomes of alpinia officinarum in complete freund's adjuvant-induced arthritis in rats. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 6(4):502-504.

36- Ishibashi,T.; Kimura, H.; Shikama, Y.; Uchida, T.; Kariyone, S.; Hirano, T.;Kishimoto, T.; Takatsuki, F. and Akiyama, Y. (1989). Interleukin 6 is a potent thrompoietic factor in vivo in mice. Blood, 74:1241-1244.

37- Garg, S.K.; Amorosi, E.L. and Karpatkin ,S.(1971). Use of the megathrombocyte as an index of megakaryocyte number. N Engl J Med. Jan 7;284(1):11–17.

38- **George**, S. and A. H. S. Rahi (1995). Thrombocytopenia associated with diclofenac therapy. Am. J. Health. Sys. Pharma. 52: 420-1.

39- Munsterhjelm, E., T. T. Niemi, M. T. Syrjala, O. Ylikorkala and P. H. Rosenberg (2003). Propacetamol augments inhibition of platelet function by diclofenac in volunteers. Br. J.Anaesth. 91: 357–62.

40- Alex, M., M. D. Blaicher, T. Harald, M. E. Landsteiner, A. I. Olga, C. M. Falaki, J. Zwerina, I. V. Diego, Z. Michael, and H. Klaus (2004). Acetylsalicylic Acid, Diclofenac, and Lornoxicam, but Not Rofecoxib, affects Platelet CD 62 expression. Anesth.Analg. 98: 1082-1085.

41- Ahrens, N., R. Genth, H. Kiesewetter and A. Salama (2006). Misdiagnosis in patients with diclofenac-induced hemolysis: new cases and a oncise review. American J. Hematology. 81: 128.

42- Muhammed, M., & Lakshmi, P. (2007). Ginger (Zingibe officinale):Product Write-Up. Retrieved from http://www.sabinsa.com/products/standardized phytoextracts /ginger/ginger .pdf

43- Thiyagarajan, V.; P. Muthusamy, N.;Jayshree, R. and Vijaya B.(2015). Evaluation of Anti-arthritic potential of Adansonia digitata seed extract. International Journal of Multidisciplinary Research and Development. 2(4); 548-554.

44- Adkar1, P. P. ; Dongare,A.; Ambavade S. D, and Bhaskar, V. H. (2014). Effect of Trapa bispinosa on HDAC Level in Animal Tissues for its Anti-arthritic Activity. Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. 5(4);1409-1412.

45- Khurana R. and S. M. Berney, .(2005). "Clinical aspects of rheumatoid arthritis," Pathophysiology, vol. 12, no. 3, pp. 153–165,.

46- Luis M. Vila, Graciela S. Alarcon, Gerald Mcgwin Jr, Holly M. Bastian, Barri J.Fessler, And John D. Reveille (2005) Systemic Lupus Erythematosus in a Multiethnic Cohort (LUMINA): XXIX. Elevation of Erythrocyte Sedimentation Rate ls Associated with Disease Activity and Damage Accrual J Rheumatol;132:2150-5.

47- Daniel C. McGillicuddy, Kaushal H. Shah, Ryan P. Friedberg, Larry A. Nathanson, Jonathan A. Edlow (2007) How sensitive is the synovial fluid white blood cell count in diagnosing septic arthritis? The American Journal of Emergency Medicine, 25(7): 749-752.

48- Vaes, G. (1980) Agents Actions 10, 474-485.

49- **Willoughby**, D. A.; Sedgwick, A. D.; Giroud, J. P.; Al-Duaij,A., Y. & de Brito, F. (1986).Relationship between leukocytes and Interleukin-1. Biomed. Pharmacother. 40, 45-49.

50- Morimoto K, Iwamoto Y, Katashima T, Takeeda T, Nakamoto Y, Morisaka K.(2004) Absorption and Bioavailability of Diclofenac after Rectal Administration of Diclofenac-Na Gel Preparation in Rat and Man. Pharm. Res;4:166-170.

51- Leemann T, Transon C, Dayer P. Cytochrome P450TB (CYP2C).(1999) a major monooxygenase catalyzing diclofenac 4'-hydroxylation in human liver. Life Sci.52:29-34.

52- Basavraj, S.T., D.T. Fefar, K.S. Prajapati, B.M. Jivani, K.B. Thakor, J.H. Patel, D.J. Ghodasara,B.P. Joshi and V.V. Undhad, (2012). Haematobiochemical alterations induced by diclofenac sodium toxicity in Swiss albino mice. Veterinary World, 5(7): 417-419

53- Pan, M. H.; Hsieh M. C.; Hsu, P. C.; Ho, S. Y.; Lai, C. S.; Wu, H.; Sang, S. and C. T. Ho. (2008). 6-Shogaol suppressed lipopolysaccharide-induced up-expression of iNOS and COX-2 in murine macrophages. Mol. Nutr. Food Res. 52:1467–1477

54- Omoto, A.; Kawahito, Y.; Prudovsky, I.; Tubouchi, Y.;Kumura, M.; Ishino, H.; Wada, M.; Yoshida, M.; Kohno, M.; Yoshimura, R.;Yoshikawa, T. and Sano, H. (2005). Copper chelation with tetrathiomolybdate suppresses adjuvant-induced arthritis and inflammation-associated cachexia in rats. Arthritis Research & Therapy 7: R1174-R1182.

55- Rajkapoor, B.; Ravichandra, V.;Gobinath, M.; Anbu, J.; Harikrishnan, N.; Sumithra, M.;Sankari, M.; Venugopal, R. and Sakthisekaran, D.(2007). Effect of Bauhinia variegate on Complete Freund's Adjuvant induced arthritis in rats. J Pharmacol Toxicol 2: 465-472.

56- Sumanth M. ; Ramaiah N. and Kalidindi N. .(2011). Illustration of anti-rheumatic mechanism of rheumavedic capsule. Saudi Pharmaceutical Journal (2011) 19, 279–284.

57- Dhalendra G. ; Satapathy T. and Roy A.(2013). Animal Models for Inflammation: A Review. Asian J. Pharm. Res.;3:(4). 207-212.

58- Chris , D. and Meletis, N.D. (2001). Rheumatiod Arthritis etiology and naturopathic treatmental, alternative & complementary therapies; 2:348-354.

59- Kumar E.K.; Mastan, S.K. and Reddy, A.G.(2008). Antiarthrtic property of methanolic extract of syzygium cuminin seed . journal of biomedical science;1(1):54-58.

60- Basbaum, A.I.; Bautista, D.M.; Scherrer, G. and Julius D. (2009).Cellular and molecular mechanisms of pain. Cell; 139: 267-284.

61- Yeu-Shiuan, S.; Sun, W. and Chen, C. (2014). Molecular mechanism of inflammatory pain. World Journal of Anesthesiology ; 3(1): 71-81.

62- Karray, E.F. ; Bendhifallah, L.; BenAbdelghani, K. ; Hamzaoui, K. and Zakraoui, L. .(2011).Tumor necrosis factor gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis in regional Tunisian population . Dis Immum. 3(2):30-35.

63- Puchchakayala, G. R. ; Damerakonda, K. S. and Renuka, B. (2015) . Evaluation of the anti-arthritic activity of the aqueous extract of leaves of Chloroxylon Swetenia in adjuvant induced arthritis in rats. International Journal of Research in pharmacology pharmacotherapeutics. :4(3) :320-328.

64- Grosser, T.; Fries, S. and FitzGerald G.A.(2006).Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. J Clin Invest.;116(1):4–15.

65- Altman R.; Bosch B.; Brune K. ;Patrignani P. and Young C. (2015). Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. REVIEW ARTICLE. 75:859–877.

66- Rahman, I. and lowe, P.T. (2006) . Effect of dietary supplementation with oregano essential oil on performance of broilers after experimental infection with Eimeria tenella. Archive Tierernahrung. 57:99-106.

67- Tjendraputra, E.; Tran, V.H.; Liu-Brennan, D.; Roufogalis, B.D. and Duke, C.C., (2001). "Effect of Ginger Constituents and Synthetic Analogues on Cyclooxygenase- 2 Enzyme in Intact Cells" Bioorganic Chemistry 29: 156-163,.

68- Thomson M, Alqattam KK, Alsawan SM, Alnaqeeb MA, Khan L, Ali M, (2002).the use of ginger (Zingiber officinale Rosc.) as a potential anti inflammatory and antithrombotic agent, prostaglandins, Leukot. Essent. Acid, 67: 175-178.

69- Levy, A.S.; Simon, O.; Shelly, J. and Gardener, M. (2006). "6-Shogaol reduced chronic inflammatory response in the knees of rats treated with complete Freund's adjuvant", BMC Pharmacology 6:12,.

70- Chrubasik, S.; Pittler, M.H. and Roufogalis B.D. (2005). "Zingiberis rhizoma: a comprehensive review on the ginger effect and efficacy profiles", Phytomedicine 12 (9):684-701,..

71- Kyei, S.; Koffou,r G.A. and Boampong, J. (2012). Anti arthritic effect of aqueous and ethanolic leaf extract of Pistia stratiotes in adjuvant induced arthritis in Sprague-Dawely rats. J Exp Pharmacol 4:41–51.

72- Thirumal, M.; Bharathi, R.; Kumudhaveni, B. and Kishore1G. (2013) . Anti-arthritic activity of chloroform extract of Barringtonia acutangula (L) Gaertn. leaves on wister rats. Scholars Research Library. 5 (3):367-373.

73-Babior, B. M. (2000). Phagocytes and oxidative stress. Am J Med 109, 33-44.

74- Weyand, C.M.(2000). The role of T cells in RA. Arch Immun Ther Exp, 48(5):429-35.

75- Dingle, J.T.(1973). The role of lysosomal enzymes in skeletal tissues. Bone Joint J; 1:87-95.

76- Kiuchi, F.; Iwakami, S.; Shibuya, M.; Hanaoka, F. and Sankawa, U. (1992). Inhibition of prostaglandin and leukotriene biosynthesis by gingerols and diaryl heptanoids. Chem Pharm Bull, 40: 387.