



جمهورية العراق  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
جامعة كربلاء

كلية التربية للعلوم الصرفة - قسم علوم الحياة

## تأثير عقار الديكساميثازون في غرس الكيس الارومي وغضروف و عظم الجنين وبعض المعايير الكيموحيوية في مصل دم الجرذان الحوامل .

اطروحة مقدمة الى  
مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء  
وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة  
في علوم الحياة - علم الحيوان.

من قبل

**علاء حسين مهدي الصافي**

بكالوريوس علوم الحياة / جامعة كربلاء 2000.  
ماجستير علوم حياة-علم الحيوان / جامعة كربلاء 2013.

بإشراف

الأستاذ الدكتور

**أكرم يوسف ياسر**

شباط 2018 م

جمادي الثاني 1439 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اللَّهُ يَعْلَمُ مَا تَحْمِلُ كُلُّ أُنْثَىٰ وَمَا

تَعْلِيضُ الْأَرْحَامِ وَمَا تَزْدَادُ وَكُلُّ

شَيْءٍ عِنْدَهُ بِمِقْدَارٍ ﴿٨﴾

صدق الله العلي العظيم

الآية (8) من سورة الرعد.

الاهداء

الى الذين بذلوا دماؤهم وارواحهم الغالية على ارض وطننا الحبيب

شهداء العراق

إلى من زرع في نفسي روح المثابرة والكفاح ووضعني على الطريق الصحيح

والذي العزيز

إلى من ارضعتني الصبر والمحبة والسامح وبدعواتها وصلت الى ما انا فيه

والدتي الغالية

إلى من فاض قلبي بخبهم

أخوتي

إلى رمز الوفاء وسندي وعونني في الحياة

زوجتي

إلى نبض فؤادي وشمس هماري وقمر ليلي أحبابي

بناتي

وفاء واعتزازاً أهدي ثمرة ما زرعت ايديكم

علاء

## بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

### شكر و عرفان

الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي لَيْسَ لِقَضَائِهِ دَافِعٌ، وَلَا لِعَطَائِهِ مَانِعٌ، وَلَا كَصُنْعِهِ صُنْعُ صَانِعٍ، وَهُوَ الْجَوَادُ الْوَاسِعُ، فَطَرَ أَجْنَاسَ الْبَدَائِعِ، وَأَتَقَنَ بِحِكْمَتِهِ الصَّنَائِعِ، ابْتَدَأْتَنِي بِبِنْعَمَتِكَ قَبْلَ أَنْ أَكُونَ شَيْئاً مَذْكُوراً، وَخَلَقْتَنِي مِنَ التُّرَابِ، ثُمَّ أَسْكَنْتَنِي الْأَصْلَابَ، أَمِناً لِرَيْبِ الْمُنُونِ، وَاخْتِلَافِ الدُّهُورِ وَالسَّنِينِ، وَالصَّلَاةِ وَالسَّلَامِ عَلَى خَيْرِ الْأَنْبِيَاءِ وَكَاشِفِ الظَّلَامِ وَعَلَى آلِهِ الْهُدَاةِ إِلَى الْإِسْلَامِ وَسَلِّمْ تَسْلِيماً كَثِيراً. بعد ما منَّ الله علي وأتممتُ هذه الأطروحة وأينعت ثمره الجهد وحان قطافها، أوجه شكري وتقديري إلى رئاسة جامعة كربلاء وعمادة كلية التربية للعلوم الصرفة ورئاسة قسم علوم الحياة للجهود المبذولة في تذليل كثير من العقبات خلال مسيرة البحث.

كما أتقدم بجزيل الشكر والامتنان وأسمى آيات التقدير والعرفان والوفاء والاعتراف بالجميل والفضل إلى الأستاذ الدكتور أكرم يوسف ياسر لاقتراحه مشروع البحث وإشرافه المباشر عليه وتوجيهاته العلمية السديدة و عرفاناً مني بالجميل لما قدمه لي من عون ورعاية أبوية كبيرة خلال فترة أنجازي هذا العمل اسأل الله ان يطيل عمره وينفعنا بعلمه ويزيده من فضله.

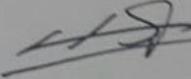
ويسرني أن أتقدم بوافر الشكر والاحترام إلى كل من الاستاذ حسين علي عبد اللطيف والاستاذ المساعد الدكتور نصير مرزا حمزة لما قدماه لي من عون وإرشاد علمي سديد خلال مسيرة البحث .

كما أرى من العرفان بالجميل والفضل السابع أن اعبر عن فائق الشكر والتقدير إلى الدكتور قيصر عبد السجاد محمد حسين الذي هو عضدي وسندي واخي والذي الجا إليه بكل العقبات ادامة الله لي. وبكل امتنان اشكر كل من مد يد العون والمساعدة لإنجاز هذا البحث.

علاء

### إقرار المشرف على الأطروحة

أشهد أن إعداد هذه الأطروحة الموسومة: (تأثير عقار الديكساميثازون في غرس الكيس الأرومي وغضروف و عظم الجنين وبعض المعايير الكيموحيوية في مصل دم الجرذان الحوامل) قد جرى تحت إشرافي في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة في علوم الحياة / علم الحيوان (الاجنة).

التوقيع: 

الاسم : د. اكرم يوسف ياسر

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: كلية طب الاسنان - جامعة كربلاء

التاريخ : 2018 / /

### توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة إلى التوصية أعلاه من قبل الأستاذ المشرف، أحيل هذه الأطروحة إلى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .

التوقيع: 

الاسم : د.ياسمين خضير خلف

المرتبة العلمية : أستاذ مساعد

العنوان : كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء .

التاريخ : 2018 / /

### أقرار المقوم اللغوي

أشهد أن هذه الأطروحة الموسومة بـ (تأثير عقار الديكساميثازون في غرس الكيس الأرومي وغضروف و عظم الجنين وبعض المعايير الكيموحيوية في مصل دم الجرذان الحوامل) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الأطروحة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

التوقيع:

الاسم: د. جاسم عبد الواحد راهي

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

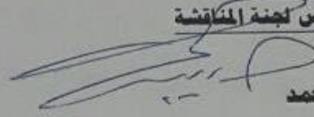
الكلية والجامعة: كلية العلوم الإسلامية- جامعة كربلاء.

التاريخ: 2018 / /

## إقرار لجنة المناقشة

نحن أعضاء لجنة المناقشة الموقعين أدناه نشهد بأننا قد أطلعنا على الأطروحة الموسومة ( تأثير عقار في الديكساميثازون على غرس الكيس الارومي وغضروف وعظم الجنين وبعض المعايير الكيمو حيوية في مصل دم الجرذان الحوامل ) المقدمة من قبل الطالب (علاء حسين مهدي الصافي) كجزء من متطلبات نيل درجة الدكتوراه فلسفة / علم الحيوان / علم الاجنة ، وبعد إجراء المناقشة العلمية وجد إنها مستوفية لمتطلبات الشهادة وعليه نوصي بقبول الأطروحة بتقدير ( امتياز ) .

### رئيس لجنة المناقشة



التوقيع:

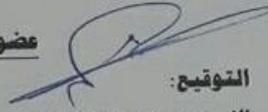
الاسم: د. جبار عباس احمد

المرتبة العلمية: أستاذ

مكان العمل: جامعة القادسية/ كلية الصيدلة

التاريخ: / / 2018

### عضو اللجنة



التوقيع:

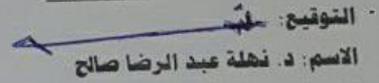
الاسم: د. محمد شنين علي

المرتبة العلمية: أستاذ

مكان العمل: جامعة كربلاء/ كلية الطب

التاريخ: / / 2018

### عضو اللجنة



التوقيع:

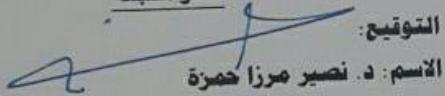
الاسم: د. نهلة عبد الرضا صالح

المرتبة العلمية: أستاذ

مكان العمل: جامعة بغداد / كلية التربية ابن الهيثم

التاريخ: / / 2018

### عضو اللجنة



التوقيع:

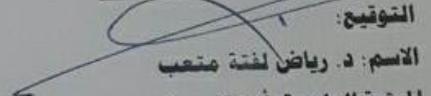
الاسم: د. نصير مرزا خمزة

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

مكان العمل: جامعة كربلاء/ كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: / / 2018

### عضو اللجنة



التوقيع:

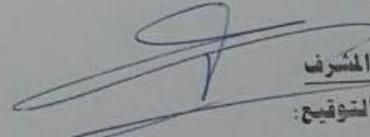
الاسم: د. رياض لفتة متعب

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

مكان العمل: جامعة الكوفة / كلية الطب

التاريخ: / / 2018

### المشرف



التوقيع:

الاسم: د. أكرم يوسف ياسر

المرتبة العلمية: أستاذ

مكان العمل: جامعة كربلاء/ كلية طب الاسنان

التاريخ: / / 2018

## مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

التوقيع:

الاسم: د. نجم عبد الحسين نجم

المرتبة العلمية: أستاذ

التاريخ: / / 2018

## الخلاصة

الديكساميثازون من الادوية الستيرويدية ولها استعمال واسع في الطب لعلاج الكثير من الحالات المختلفة. هدفت هذه الدراسة الى معرفة تأثير الديكساميثازون على غرس الكيس الارومي في اليومين السابع والعاشر من الحمل وعلى تكوين الغضروف والعظم في اجنة الجرذان البيض في اليوم 15 و 20 من الحمل ومعرفة بعض المعايير الوظيفية لدى الإناث الحوامل.

أجريت الدراسة في قسم علوم الحياة/كلية التربية للعلوم الصرفة/جامعة كربلاء في المدة من نيسان 2016 لغاية ايار 2017 استخدمت حيوانات الجرذان البيض وعددها 94 جرذاً، منها عشرة ذكور للتلقيح فقط أما الإناث وعددها 84 جرذاً، قسمت عشوائياً على ثلاث مجموعات (تضم كل مجموعة 28 انثى) حقت المجموعة الأولى (السيطرة) بالمحلول الملحي الفسيولوجي 0.9% داخل البريتون طيلة مدة الحمل، حقت المجموعتين الثانية والثالثة (المعاملتين الأولى والثانية) داخل البريتون بعقار الديكساميثازون Dexamethasone يومياً بتركيز 0.2 و 0.4 ملغم/0.25 كغم من وزن الجسم على التوالي.

قسمت كل مجموعة الى أربعة مجموعات فرعية ضمت كل منها سبعة اناث حوامل تم التضحية بها في الأيام 7 و 10 و 15 و 20 من مدة الحمل على التوالي، وخصصت المجموعة الثالثة والرابعة لدراسة التكوين الجنيني للغضروف والعظم، في يوم 20 من الحمل وزعت الاجنة بمعدل عشرة اجنة نصفها للتقطيع النسجي والنصف الاخر لاستعمال ملون الاليزارين الاحمر.

وضعت عينات الكيس الارومي المغروس والاجنة بنوعين من المثبتات: في محلول الفورمالين 10% ومحلول بوين. مررت العينات حسب طريقة التقانة النسجية لأجل الطمر في شمع البارافين. لونت المقاطع النسجية المقطعة بسمك 5 مايكرون بملوني الهيموتوكسلين - الايوسين وملون الكومورى الثلاثية الألوان وكاشف شيف الدوري مع وبدون Diastase وملون الالسين الازرق ذات الاس الهيدروجيني 1 و 2.5. كما استعملت طريقة تحضير الهيكل العظمي للجنين باستعمال الملون المزدوج الذي تم تحضيره بطريقة كل من Whitaker and Dix.

جمعت نماذج الدم من الاناث الحوامل في الأيام 7 و 10 و 15 و 20 من مدة الحمل لمتابعة معايير الدم الكيموحيوية والتي اشتملت على دراسة تركيز الكالسيوم والفسفور والصوديوم والپوتاسيوم وأنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP وأنزيم الفوسفاتيز الحامضي ACP وتقدير تركيز هرموني الغدة جنب الدرقية PTH وهرمون الكالسيتونين.

من خلال الدراسة الحالية أظهرت نتائج المقاطع الملونة بملون هيماتوكسلين -الايوسين المأخوذة من مواقع الانغراس لإنات الجرذ مجموعة السيطرة والمعاملة لليوم السابع من الحمل، أن الجنين ينغرس في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي والتي تحولت معظمها باليوم السابع من الحمل إلى النسيج الساقطي . تم تمييز أربع مناطق في النسيج الساقطي في جزئه البعيد عن المساريق الرحمية وهي منطقة النسيج الساقطي الابتدائي والثانوي ومنطقة الغرس ومنطقة النسيج الساقطي غير المتميزة. اما عند ملاحظة المقاطع النسجية لليوم العاشر من الحمل لوحظ ان الجنين في هذه المرحلة من الحمل قد تحول من الجهة المضادة للمساريق الرحمي الى جهة المساريق الرحمي، لقد ظهر النسيج الساقطي بدرجة كبيرة من النمو والتكوين وقد شمل معظم خلايا السدى الرحمي لبطانة الرحم. كان تحول الجنين في اليوم العاشر مهم لبقائها لأنها ستكون قريبة من الامدادات الدموية من خلال الاوعية الدموية في منطقة المساريق الرحمي.

بينت نتائج المقاطع الملونة بملون كوموري متعدد الألوان ذات الخطوة الواحدة، مواقع الانغراس في اليوم السابع من الحمل لمجموعة السيطرة والمعاملة بينت ان توزيع الألياف المغراوية في المنطقة الساقطية إشارة واضحة إلى نجاح الحمل وكانت منطقة النسيج الساقطي الابتدائي خالية من الألياف المغراوية والتي هي خالية من الاوعية الدموية عادة على العكس من ذلك لوحظ وجودها في طبقة النسيج الساقطي الثانوي. أما في اليوم العاشر من الحمل بدت الألياف المغراوية أكثر وجودا في المنطقة التي تحول لها الجنين وهي المنطقة المساريقية من بطانة الرحم خاصة في المنطقة الساقطية. الألياف المغراوية مهمة لتقديم الاسناد للأوعية الدموية التي تزود المشيمة والتي توجد بكثرة في منطقة المساريق الرحمي.

اوضحت نتائج المقاطع النسجية الملونة بملون PAS تميزت الانسجة الساقطية بوجود تفاعل إيجابي مع ملون PAS في الخلايا الساقطية ولم يظهر أي تفاعل عند استعمال ملون PAS مع Diastase ، ولم يلاحظ وجود أي تفاعل موجب للنسيج الساقطي عند استعمال ملون الـ PAS لليوم العاشر من الحمل.

بينت نتائج المقاطع الملونة بملون الالسين الزرقاء المأخوذة من مواقع الانغراس مجموعة السيطرة والمعاملة لليوم السابع والعاشر من الحمل، انه لم يلاحظ وجود تفاعل موجب للنسيج الساقطي بكل مناطقه عند pH 1 ، في حين كان هناك تفاعل ايجابي عند pH 2,5 ، ان تركيز هذا الملون نراه اكثر وضوحا في منطقة النسيج الساقطي المضاد للمساريق الرحمي ، اما في

منطقة النسيج الساقطي للمساريق الرحمي فيظهر متركزا في جدران جيبانيات الأوعية الدموية لرحم الأم.

عند ملاحظة المقاطع النسجية في اليوم السابع من الحمل لمجموعة السيطرة والمعاملة تبين ان هناك امتداد لخلايا الارومة الغذائية في بطانة الرحم تشبه نتوء اللسان التي تتسرب الى بطانة الرحم. اتصفت خلايا الارومة الغذائية بانها تندفع باتجاه النسيج الساقطي للمساريق الرحمي وقد تبين انها تمكنت من اجتياز الانسجة الساقطية من جانب المساريق الرحمي ووصلت الى مناطق قريبة من الجيبانيات الدموية الفرعية والوعية الدموية. ان لاجتياح خلايا الارومة الغذائية دور مهم في عملية إعادة بناء الشرايين الدموية الحلزونية التي تزود المشيمة المتاهية في الجرذان.

في اليوم 15 من الحمل كان هناك تغيير ملحوظ في نموذج الغضروف في الأطراف الخلفية من مجموعتي المعاملة عن مجموعة السيطرة وكانت الاشارة المهمة التي بينتها الدراسة الحالية هي ملاحظة تنخر الخلية الغضروفية وفرط تكون الخلايا ، وحصول ارتشاح الخلايا الالتهابية ، وبينت تأثر نسيج العظم في الاجنة المتقدمة في العمر عند قرب نهاية الحمل في مجموعتي المعاملة حصول العديد من التأثيرات على نسيج العظم والتي منها هو وجود فراغ حول الخلايا العظمية وحصول ارتشاح الخلايا الالتهابية بالإضافة الى تآكل العظم والتهاب المفاصل وانخفاض سمك الغضروف وعدم انتظام الطبقة السطحية، وفرط تكون الغشاء الزليلي وحصول تنخر ليفي ،وقد تبين ان الشويكات العظمية في مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالجرعة الأولى من الديكساميثازون تبدو اكثر اتساعا من المجموعة المعاملة الثانية .

يلاحظ ان عظام الجنين من مجموعة السيطرة قد اكتسبت لونا احمر عند تلويها بملون الاليزارين الاحمر اكثر منه في مجاميع المعاملة مما يدل على بطء عملية التعظم في مجموعتي التجربة، وتبين ان طول الجمجمة والعمود الفقري والاطراف الامامية والخلفية لجنين الجرذ بعمر 20 يوم من الحمل من مجموعتي المعاملة قد انخفض عن الطول في مجموعة السيطرة ولكن لم يصل الانخفاض الى مستوى المعنوية ( $P<0.05$ ) .

كان تركيز الكالسيوم والفسفور والصوديوم والبوتاسيوم في مصل الدم لمجاميع المعاملة منخفض ولم يصل حد المعنوية ( $P<0.05$ ) عدا الفسفور الذي كان انخفاضه معنويا عن مجموعة السيطرة.وقد حصل انخفاض معنوي ( $P<0.05$ ) لكل تراكيز الكالسيوم والفسفور والصوديوم والبوتاسيوم بالنسبة لمدة الحمل المدروسة .

اما بالنسبة لتركيز انزيم الفوسفاتيز القاعدي فقد كان هناك انخفاضاً معنوياً ( $P < 0.05$ ) في مستوى مجاميع المعاملة بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، من ناحية اخرى ان تركيز انزيم الفوسفاتيز الحامضي سجل ارتفاعاً معنوياً ( $P < 0.05$ ) في مجاميع المعاملة ، وقد حصل ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) لكلا الانزيمين بالنسبة لفترات الحمل المدروسة .

وبالنسبة لتركيز هرموني الغدة جنب الدرقية والكالسيتونين كان هناك ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في مجاميع المعاملة عن السيطرة ، وقد حصل ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) لكلا الهرمونين بالنسبة لفترات الحمل المدروسة .

يستنتج من الدراسة الحالية ان المعاملة بالديكساميثازون لم تحدث تأثيراً على عملية غرس وتكوين الجنين في اليومين السابع والعاشر من الحمل بينما حصل تأثير على تكوين الغضروف في اليوم الخامس عشر وعلى العظم في اليوم العشرين من الحمل.

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
I	الخلاصة
IV	قائمة المحتويات
VIII	قائمة الجداول
X	قائمة الاشكال والصور
XII	قائمة المختصرات
2-1	1-الفصل الأول المقدمة
22-4	2 الفصل الثاني استعراض المراجع
3	2.استعراض المراجع
3	1.2. تكوين الكيس الارومي
4	2.2. الانغراس
5	3.2. الرحم
6	4.2. التنظيم الهرموني لدورة بطانة الرحم
7	2 . 5 . التنظيم الوعائي
8	2 . 6 . النسيج الساقطي
8	2 . 6 . 1. تكوين النسيج الساقطي
9	2 . 6 . 2. تركيب الخلايا الساقطية
10	2 . 6 . 3 وظائف النسيج الساقطي
11	2 . 7 . تكوين العظم (التعظم)
11	2 . 7 . 1. العظم
11	2.7.2. التكوين الجنيني للعظم
13	3 . 7 . 2. تنظيم العظم
14	4 . 7 . 2. القالب العظمي
14	5 . 7 . 2. خلايا العظم
14	1. 5. 7. 2. الخلايا العظمية
رقم الصفحة	الموضوع
15	2. 5. 7. 2. الخلايا البانية للعظم

15	2. 7. 5. 3. الخلايا الناقضة للعظم
16	2. 7. 6. اعادة تشكيل العظم
16	2. 8. 8. القشرانيات السكرية
18	2. 8. 1. الديكساميثازون
20	2. 8. 2. العلاج الكيميائي
20	2. 8. 3. فائدة استعمال الديكساميثازون
21	2. 8. 4. الحركة الدوائية
21	2. 8. 5. التأثير على العضلات والعظام والانسجة الضامة
21	2. 8. 6. التأثير على الاستجابة الالتهابية المناعية
22	2. 8. 7. الاثار السلبية الاخرى للمعالجة بالقشرانيات السكرية
22	2. 8. 8. الاثار التكوينية
<b>43-24</b>	<b>3-الفصل الثالث المواد وطرائق العمل</b>
24	3.1. المواد والأجهزة المستعملة
24	3.1.1. المواد الكيميائية المستعملة
25	3.1.2. الأدوات المستعملة
25	3.1.3. الأجهزة المستعملة
26	3.2. طرائق العمل
26	3.2.1. حيوانات التجارب
26	3.2.2. التزاوج وتوقيت الحمل
26	3.2.3. العقار المستعمل
27	3.2.4. تصميم التجربة
28	3.2.1. تصميم التجربة
29	3.2.5. التضحية بالحيوانات وجمع الاجنة
<b>رقم الصفحة</b>	<b>الموضوع</b>
29	3.2.6. الحصول على عينات الدم والهيكل العظمي .
29	3.2.6.1. جمع عينات الدم.

29	2.3.2.6 تحضير الهيكل العظمي للجنين باستعمال الصبغة المزدوجة .
30	3.2.7 التحضيرات النسجية
30	3.2.7.1 الانكاز والترويق
31	3.2.7.2 الارتشاح
31	3.2.7.3 الاسحاء
31	3.2.7.4 التشذيب والتقطيع
31	3.2.7.5 التلوين
31	3.2.7.5.1- ملون هيماتوكسيلين هارس
32	3.2.7.5.2- ملون الايوسين الكحولي
32	3.2.7.5.3- ملون كوموري ثلاثي الألوان
33	3.2.7.5.4 - ملون كاشف شف الدوري بدون ومع Diastase
35	3.2.7.5.5- ملون الالسين الأزرق
36	3.7.2.6. الارساء
36	3.7.2.7 الفحص والتصوير المجهرى
36	3.2.8 قياس المعايير الكيموحيوية
36	3.2.8.1 قياس تركيز ايونات الكالسيوم في مصل الدم
37	3.2.8.2 قياس تركيز الفسفور في مصل الدم
37	3.2.8.3 قياس تركيز الصوديوم في مصل الدم
38	3.2.8.4 قياس تركيز البوتاسيوم في مصل الدم
39	3.2.8.5 قياس تركيز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي
40	3.2.8.6 قياس تركيز أنزيم الفوسفاتيز الحامضي
<b>رقم الصفحة</b>	<b>الموضوع</b>
41	3.2.8.7 قياس تركيز الهرمونات
43	3.2.9 التحليل الاحصائي
<b>69-44</b>	<b>4-الفصل الرابع-النتائج</b>
44	4.1. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على غرس الكيس الارومي في اناث الجرذ الأبيض.

44	1. 1. 4 اليوم السابع من الحمل
49	2. 1. 4. اليوم العاشر من الحمل .
54	2. 4. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على انتشار خلايا الارومة الغازية بطانة الرحم في اناث الجرذ الأبيض.
56	3. 4. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على الغضروف في جنين الجرذ الأبيض بعمر 15 يوم من الحمل.
58	4. 4. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على العظم في جنين الجرذ الأبيض بعمر 20 يوم من الحمل.
60	4. 4. 1 تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على الهيكل العظمي لجنين الجرذ الأبيض بعمر 20 يوم من الحمل.
61	4. 5. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تراكيز الكتروليتات الدم في اناث الجرذ الأبيض الحوامل .
61	4. 5. 1 تركيز الكالسيوم في مصل الدم .
62	4. 5. 2 تركيز الفوسفور في مصل الدم .
62	4. 5. 3 تركيز الصوديوم في مصل الدم .
63	4. 5. 4 تركيز البوتاسيوم في مصل الدم .
64	4. 6. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل الدم لاناث الجرذ الأبيض الحوامل .
65	4. 7. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز انزيم الفوسفاتيز الحامضي ACP في مصل الدم لإنات الجرذ الأبيض الحوامل .
66	4. 8. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز هرمون الغدة جنب الدرقية PTH في مصل الدم لإنات الجرذ الأبيض الحوامل .
67	4. 9. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز هرمون الكالسيونين في مصل الدم لإنات الجرذ الأبيض الحوامل .
رقم الصفحة	الموضوع
87-70	5. الفصل الخامس - المناقشة
70	5. 1. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على غرس الكيس الارومي في اناث الجرذ الأبيض.
77	5. 2. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على انتشار خلايا الارومة الغازية بطانة الرحم في اناث الجرذ الأبيض.
78	5. 3. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على الغضروف في جنين الجرذ الأبيض بعمر 15 يوم من الحمل.
79	5. 4. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على العظم في جنين الجرذ الأبيض بعمر 20 يوم من الحمل.

82	5.5. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تراكيز الكتروليتات الدم في اناث الجرذ الأبيض الحوامل .
84	5.6. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل الدم لاناث الجرذ الأبيض الحوامل
85	5.7. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز انزيم الفوسفاتيز الحامضي ACP في مصل الدم لإناث الجرذ الأبيض الحوامل .
86	5.8. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز هرمون الغدة جنب الدرقية PTH في مصل الدم لإناث الجرذ الأبيض الحوامل .
87	5.9. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز هرمون الكالسيتونين في مصل الدم لإناث الجرذ الأبيض الحوامل .
<b>90-89</b>	<b>الاستنتاجات والتوصيات</b>
89	الاستنتاجات
90	التوصيات
<b>123-91</b>	<b>المصادر</b>
91	المصادر العربية
<b>رقم الصفحة</b>	<b>الموضوع</b>
92	المصادر الأجنبية
I	الخلاصة باللغة الانكليزية

### قائمة الجداول

رقم الصفحة	الموضوع
24	1-3 المواد الكيميائية المستعملة بحسب اسم الشركة والمنشأ
25	2-3 الأدوات المستعملة بحسب اسم الشركة والمنشأ
25	3-3 الأجهزة المستعملة بحسب اسم الشركة والمنشأ

61	4- 1 تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون على اطوال أجزاء من الهيكل العظمي (ملم) لجنين الجرذ الأبيض بعمر 20 يوم من الحمل الملون بملون الاليزارين الأحمر.
62	4- 2 تأثير المعالجة بعقار الديكساميثازون على تركيز الكالسيوم ( mmol /l ) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.
63	4- 3 تأثير المعالجة بعقار الديكساميثازون على تركيز الفوسفور ( mmol /l ) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.
64	4- 4 تأثير المعالجة بعقار الديكساميثازون على تركيز الصوديوم ( mmol /l ) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.
65	4- 5 تأثير المعالجة بعقار الديكساميثازون على تركيز البوتاسيوم ( mmol /l ) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.
66	4- 6 تأثير المعالجة بعقار الديكساميثازون على تركيز انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP (IU/L) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.
67	4- 7 تأثير المعالجة بعقار الديكساميثازون على تركيز انزيم الفوسفاتيز الحامضي ACP (IU/L) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.
68	4- 8 تأثير المعالجة بعقار الديكساميثازون على تركيز هرمون الغدة جنب الدرقية PTH (pg/ml) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.
69	4- 9 تأثير المعالجة بعقار الديكساميثازون على تركيز هرمون الكالسيونين ( pg/ml ) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.

#### قائمة الاشكال والصور

رقم الصفحة	الموضوع
19	1-2 شكل (2- 1) التركيب الكيميائي للديكساميثازون .
28	3 . 2 . 4 . 1 تصميم التجربة
45	صورة 1-4 (a,b,c):مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرذ حامل في اليوم السابع من الحمل توضح توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم وحصول التفاعل الساقطي
46	صورة 2-4 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرذ حامل في اليوم السابع يلاحظ وجود التفاعل الساقطي وتوزيع النسيج الساقطي في بطانة الرحم ويلاحظ عدم وجود الألياف المغراوية (اللون الاخضر المؤشر بالسهم الاسود)
47	صورة رقم 3-4 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرذ حامل في اليوم السابع، يلاحظ وجود التفاعل الساقطي وتوزيع النسيج الساقطي في بطانة الرحم ويلاحظ تفاعل إيجابي مع ملون PAS وبدون استعمال diastase يكون التفاعل على الأنسجة الساقطية في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي (AMs) من بطانة الرحم، ومنطقة المساريق الرحمي (Ms) التفاعل مؤشر عليه بالسهم الأسود
48	صورة رقم 4-4 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرذ حامل في اليوم السابع، يلاحظ وجود التفاعل الساقطي وتوزيع النسيج الساقطي في بطانة الرحم يلاحظ عدم

	وجود تفاعل عند الأس الهيدروجيني PH 1.0 مع ملون الالسين الزرقاء الأنسجة الساقطية في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي (AMS) من بطانة الرحم، ومنطقة المساريق الرحمي (Ms) ،
49	صورة رقم: 4-5 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع، يلاحظ وجود التفاعل الساقطي وتوزيع النسيج الساقطي في بطانة الرحم يلاحظ وجود تفاعل عند الأس الهيدروجيني PH 2.5 مع ملون الالسين الزرقاء (مؤشر عليه بالسهم الاسود) في الأنسجة الساقطية في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي (AMS) من بطانة الرحم،
50	صورة 4-6 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرد حامل في اليوم العاشر يوضح مقطع من الرحم مار في منطقة الانغراس ، يلاحظ دوران الجنين نحو الجهة المساريقية الرحمية ، (BIS) الجيبانيات الدموية ، (Ms) جهة المساريق الرحمي
51	صورة 4-7 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرد حامل في اليوم العاشر يوضح توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم وحصول التفاعل الساقطي، ويبين كذلك انتشار الالياف المغراوية (وقد اصطبغت باللون الاخضر المؤشر بالسهم الاسود) وتجمعها في المنطقة البعيدة نسبيا عن منطقة الغرس، الالياف المغراوية موجودة فقط حول جيبانيات الدم (BIS) من منطقة المساريق الرحمي وتكون غير موجودة خارج منطقة المساريق الرحمي وقرب العضلات الرحمية
الموضوع	رقم الصفحة
صورة 4-8 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرد حامل في اليوم العاشر لم يلاحظ وجود أي تفاعل موجب مع الملون حيث لم يظهر اللون القرمزي المنتشر في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي ومنطقة المساريق الرحمي.	52
صورة 4-9 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرد حامل في اليوم العاشر يلاحظ وجود التفاعل الساقطي وتوزيع النسيج الساقطي في بطانة الرحم ولم يكن هناك تفاعل عند الأس الهيدروجيني PH 1.0 مع ملون الالسين الزرقاء في الأنسجة الساقطية في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي	53
صورة 4-10 (a-b-c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرد حامل في اليوم العاشر من الحمل، يلاحظ وجود التفاعل الساقطي وتوزيع النسيج الساقطي في بطانة الرحم ويلاحظ تفاعل إيجابي مع ملون الالسين الزرقاء عند الأس الهيدروجيني PH 2.5 (مؤشر عليه بالسهم الاسود) ويكون التفاعل على الأنسجة الساقطية في المنطقة المضادة للمساريق	54
صورة 4-11 (a,b,c,d): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع تبين الصورة توزيع وانتشار خلايا الارومة الغذائية (T) في عدة مواقع بما في ذلك الأنسجة الساقطية في جانب المساريق الرحمي وبتجاه جدار الجيبانيات الدموية (E) الجنين، (الأسهم السوداء تشير الى انتشار خلايا الارومة الغذائية في النسيج الساقطي	55
صورة 4-12 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرد حامل في اليوم العاشر من الحمل يتبين توزيع خلايا الارومة الغذائية (T) بين خلايا النسيج الساقطي عند منطقة	56

	المساريق الرحمي ، بعض خلايا الارومة الغذائية تسلت الى الجيبانيات الدموية (S) والتي تستبدل بطانة الجيبانيات الدموية تماما
57	صورة 4- 13 (a,b,c,d,e): مقطع مستعرض لجنين الجرذ الابيض في اليوم الخامس عشر من الحمل ،يلاحظ وجود الغضروف ، سمحاق الغضروف (PC) والخلايا الغضروفية (Ch) ، الفجوات حول الخلايا الغضروفية (L) ، السهم يشير الى تنخر الخلية الغضروفية، ( Hp ) فرط تكون الخلايا،(Cy) كيس، (Bv) وعاء دموي، (Inf) ارتشاح الخلايا الالتهابية.
58	صورة 4- 14 (a,b): مقطع مستعرض للعظم في فخذ جنين الجرذ الابيض في اليوم 20 من الحمل ،يلاحظ وجود (Cart) الغضروف،( T ) حويجزات العظم، (Mc) تجويف نخاع العظم ، السهم يشير الى الفراغ حول الخلايا العظمية.
59	صورة 4- 15 (a,b): مقطع مستعرض للعظم في فخذ جنين الجرذ الابيض في اليوم 20 من الحمل ،يلاحظ وجود ( T ) حويجزات العظم، (Mc) تجويف نخاع العظم ، السهم يشير الى الفراغ حول الخلايا العظمية،( Inf) ارتشاح الخلايا الالتهابية،( Er ) تآكل العظم، السهم يمثل التهاب المفاصل، نضوح منطقة المفصل والتهاب الانسجة، وراس السهم يظهر انخفاض سمك الغضروف وعدم انتظام الطبقة السطحية، (Hp) فرط تكون الغشاء الزليلي ، ( Fb ) تليف النسيج ،( Pf ) تشكل pannus (Fn) تنخر ليفي
رقم الصفحة	الموضوع
60	صورة 4- 17 : تمثل ثلاثة اجنة بعمر عشرين يوم من الحمل جنين من مجموعة السيطرة (C) و جنين لحامل معاملة بالجرعة 0.2 ملغم/0.25 كغم من وزن الجسم ( T1 ) و جنين لحامل معاملة بالجرعة 0.4 ملغم /0.25كغم من وزن الجسم ( T2 ) ظهر فيها الجمجمة (S) والأضلاع ( Rb ) والعمود الفقري ( VC ) والأطراف الامامية (FL) والأطراف الخلفية (RL).

#### قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
AB	Alcian Blue
ACP	Acid phosphatase
ADA	American Diabetes Association
ADZ	Antimesometrial Decidual Zone
ALP	Alkaline phosphatase
AMs	Antimesometrium site
ATP	Adenosine Triphosphate
Bls	Blood sinusoid

BS	Bony Spicules
Bv	blood vessel
BZ	Basil Zone
Cart	cartilage
Ch	Chondrocytes
Cy	cyst
dpc	Days post coitum
DPX	Dextrin plasticizer xylene
DX	Dexamethasone
المختصر	المصطلح
E	Embryo
ELISA	Enzyme- Linked Immunosorbent Assay
Er	Erosion
Fb	Fibrous tissue
FL	Fore limbs
Fn	fibrinoid necrosis
GFR	Glomerular filtration rate
H & E	Hematoxylin & Eosin
hCG	human chorionic gonadotropin
Hp	hyperplastic synovium
HSC	Haematopoietic stem cell
IFN- $\gamma$	Interferon gamma
IgG	Immunoglobulin G
IL-6	Interleukin-6
Inf	Inf inflammatory cell infiltrate
IP	Intraperitoneal

IZ	Implantation Zone
L	Lacunae
LH	Luteum hormone
Mc	bone marrow cavity
MDZ	Mesometrial Decidual Zone
MMPs	Matrix metalloproteinases
Ms	Mesometrium site
المختصر	المصطلح
Ob	Osteoblasts
Oc	Osteoclasts
Os	Osteocytes
PAS	Periodic Acid Schiff's stain
PC	Perichondrium
PDZ	Primary Decidual Zone
Pf	pannus formation
PIH	Pregnancy-induced hypertension
Ps	Periosteum
PTH	Parathairoid hormone
R.L.S.D.	Revised Least Significant Differences
Rb	Ribs
RL	Rear Limbs
ROS	Reactive Oxygen Species
S	Skull
SDZ	Secondary Decidual Zone
T	Bone trabeculae
Th17	T helper 17 cell

UDZ	Undifferentiated Decidual Zone
uNK	Uterine natural killer cells
VC	Vertebral Column

# الفصل الأول المقدمة

## Introduction

## المقدمة Introduction

عقاقير القشرانيات السكرية Glucocorticosteroids مركبات كيميائية ذات طبيعة هرمونية مشتقة من الكولسترول وتعتمد قوتها وتأثيرها الحيوي على تأثيرها الكيميائي لكون هذه العقاقير لها تأثير مضاد للالتهابات ومنظمة مناعيا ، تستعمل كخطوة أولية في معالجة الكثير من الأمراض (Elliot 1987) and Ellis). وتستعمل على نطاق واسع لعلاج الالتهابات الحادة والمزمنة، بما في ذلك التهاب المفاصل الروماتويدي Rheumatoid arthritis ومرض التهاب الأمعاء Inflammatory bowel disease ، والتصلب المتعدد Multiple sclerosis والصدفية Psoriasis والأكزيما Eczema ، وكذلك تستعمل في علاج بعض انواع اللوكيميا والأنظمة المثبطة للمناعة بعد زرع الأعضاء، وان 1% من مجموع السكان البالغين في المملكة المتحدة تتلقى العلاج الستيرويدي عن طريق الفم (Van Staa et al., 2000). ومع ذلك يرتبط استعمالها على المدى الطويل على آثار جانبية خطيرة، بما في ذلك هشاشة العظام Osteoporosis وأمراض التمثيل الغذائي Metabolic diseases وزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية Cardiovascular diseases (Vegiopoulos and Herzig, 2007).

الديكساميثازون من العقاقير المهمة التي شاع استعمالها في الطب البشري والبيطري، وهي عبارة عن مجموعة من مواد ذات فعالية بيولوجية مصنعة من قشرة الكظر ويعد من القشرانيات السكرية Glucocorticosteroids المصنعة التي تشابه في مفعولها مفعول الهرمونات القشرانية السكرية التي تفرز من قبل الطبقة الحزمية لقشرة الغدة الكظرية. يعد الديكساميثازون من مضادات الالتهابات الفعالة Anti-inflammatory وكذلك يعد من العقاقير المهمة في معالجة الأورام اللمفاوية وأنواع اللوكيميا باستعماله في توليفة مشتركة مع عقاقير كيميائية أخرى ، كما يستعمل لمعالجة السرطان كعقار مساند ولعدة أغراض مثل التقليل من نشوء تضخم أنسجة الدماغ أثناء تلقي المعالجات الإشعاعية للدماغ (طيفور، 2009) ، كما ان هذا العقار كبقية العقاقير الأخرى سجلت له تأثيرات جانبية عند استعماله بجرعات متفاوتة تختلف شدتها باختلاف مقدار الجرعة ومدة المعالجة (الاسدي، 1986) . وأظهرت دراسة (2009) Yasear and Hamouda زيادة مضطربة في عدد الخلايا الناقضة للعظم، وان الزيادة في هذه الخلايا يعني نقصان المادة العظمية وهذه هي النتيجة الحتمية المصاحبة للعلاج بالديكساميثازون حتى ولو كان لفترة قصيرة تمتد لأسبوعين .

تتميز مدة الحمل بأنها من الفترات الحرجة التي تتعرض فيها الأم الحامل إلى التأثيرات الخارجية ، واشد ما تكون عليه هذه التأثيرات هي في المدة المسماة بالمدة الجنينية Embryonic period (المحمود، 2015) ، وان عملية غرس الكيسة الأريمية Implantation of Blastocyst التي تحدث في المراحل الأولى من الحمل واتصالها وانغراسها في بطانة الرحم تعد عملية تفاعل نسجي فسلجي له أهمية كبرى في إنجاح الحمل وان فشل الغرس يسبب بحدود 20% من حالات فشل الحمل (Sharkey and Smith, 2003; Afshor et al., 2012) . تبدأ عملية الغرس في معظم القوارض في نهاية اليوم الخامس وتكتمل عند اليوم التاسع

(Whitley and Cartwright, 2010). لذا من المفروض ان تبتعد الأم الحامل عن العقاقير كل ما يسبب الضرر للجنين ، وهذه المسببات ذات انواع متعددة ومنها العقاقير التي تضطر الام الحامل الى تناولها (المحمود،2015).

كان هناك اهتماما بإعطاء القشرانيات السكرية لتحسين معدلات الحمل لدى النساء اللواتي يخضعن لعملية نقل الاجنة بالمختبر (Boomsma *et al.*,2007). وكذلك النساء اللاتي لديهن تاريخ من الإجهاض المتكرر (Quenby *et al.*,2005). ومن المعروف ان قابلية الرحم لتقبل انغراس الجنين تتأثر على الأقل جزئيا بعوامل النمو والسايوتوكينات والخلايا القاتلة الطبيعية الرحمية uNK وان الاختلاف بين هذه العوامل قد تؤدي الى فشل الانغراس والاجهاض المتكرر ، وقد تبين ان استعمال القشرانيات السكرية يكون له دور في تحسين البيئة داخل الرحم (Quenby *et al.*,2005). يمكن للقشرانيات السكرية ان تمارس مجموعة من الآثار الإيجابية التي من المتوقع ان تشجع على انشاء حمل مبكر مثل قمع الخلايا القاتلة الطبيعية الرحمية uNK وتحفيز افراز hCG وكذلك تعزيز تكاثر خلايا الارومة الغاذية Trophoblasts وغزوها للرحم Michael and (Papageorghiou, 2008). من جانب اخر وجد أن العلاج بالديكساميثازون لمدة عشرة ايام في الفئران لا يؤثر على الخصوبة او تكوين الرنتين والكبد والكلى للمواليد حديثي الولادة (Seckl , 2004).

#### الهدف من الدراسة Aims of this study

تهدف الدراسة الحالية إلى :

- معرفة تأثير الديكساميثازون على مرحلة مهمة من مراحل الحمل وهي مرحلة الغرس أي اليوم السابع والعاشر من الحمل .
- معرفة تأثير الديكساميثازون في تكوين غضروف وعظم الجنين في اليومين 15 و 20 من الحمل.
- معرفة تأثير الديكساميثازون على قياس تركيز الكالسيوم والفسفور والصوديوم واليوتاسيوم في مصل دم الأمهات الحوامل.
- معرفة تأثير الديكساميثازون على تركيز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP وأنزيم الفوسفاتيز الحامضي ACP وهرموني الغدة جنب الدرقية PTH والكالسيتونين في مصل دم الأمهات الحوامل.

# الفصل الثاني

## استعراض المراجع

## Literature Review

تعد عملية التكوين الجنيني هي الأساس لإنشاء الشكل النهائي للأشخاص البالغين، وهذه العملية لا تتكون ببساطة من نمو جنين مصغر preformed بالحجم، بل هي عملية ديناميكية هائلة تتميز بقدر كبير من حركة الخلايا Morphogenetic movement وإعادة ترتيب الأنسجة Reorganization، الجنين يبدأ باعتباره خلية واحدة هي البيضة المخصبة Zygote التي تخضع للعديد من الانقسامات المتكررة (انقسام بالخلايا دون الزيادة بالنمو) مما يؤدي إلى انخفاض تدريجي في حجمها والتي تترتب بشكل نمطي بحيث تولد الشكل النهائي للجنين، تدعى هذه الخلايا بالفلجات Blastomers التي تتشكل بعدها كتلة تدعى التويطة Morula تتكون من 16 خلية (Coward and Wells , 2013).

تتألف التويطة في هذه المرحلة من مجموعة من الخلايا الموجودة مركزيا تكون خلاياها بطيئة الانقسام تدعى كتلة الخلايا الداخلية Inner cell mass تنشأ منها انسجة الجنين ومجموعة من الخلايا المحيطة تكون طبقة واحدة من الخلايا سريعة الانقسام تحيط بالأولى تسمى كتلة الخلايا الخارجية Outer cell mass وهي التي تكون خلايا الأرومة الغذائية Trophoblast (Sadler, 2012).

### 1.2 تكوين الكيسة الأريمية Blastocyst formation

في الوقت الذي تصل فيه التويطة Morula إلى تجويف الرحم تبدأ سوائل الرحم باختراق المنطقة الشفافة Zona pellucida إلى الفسح الموجودة بين خلايا الكتلة الداخلية وتندمج الفسح الموجودة بين الخلايا مع بعضها تدريجيا بحيث يتكون تجويف واحد يدعى الجوف الأرومي Blastocoel وهكذا تصبح كتلة الخلايا الداخلية متصلة مع احد قطبي التويطة بالسطح الداخلي لخلايا الكتلة الخارجية تسمى التويطة في هذه المرحلة بالكيسة الأريمية Blastocyst، أما خلايا الكتلة الخارجية فإنها تتسطح وتسمى بخلايا الأرومة الغذائية Trophoblast (Schoenwolf ,2009).

بما ان خلايا الأرومة الغذائية الميل القوي لأحداث اتصال حميم مع بطانة الرحم Uterine endometrium للوصول إلى المواد الغذائية بعد التهام ظهارة الرحم Uterine epithelium لذا تغزوها وتستقر في بطانة الرحم، من المهم ذكره ان المنطقة الشفافة تمنع التصاق خلايا الأرومة الغذائية على ظهارة الرحم خلال رحلة البيضة المخصبة من انبورة Ampulla قناة البيض إلى تجويف الرحم، عند الرحلة يتلقى الجنين الغذاء من افرازات الغدد الرحمية، ومع تكوين الكيسة الأريمية الجنين يكون في حاجة ماسة إلى التغذية الإضافية وهذا لا يمكن تحقيقه الا عن طريق التصاقها ببطانة الرحم والانغراس فيه ولا يصبح ذلك ممكنا الا عند فقدان المنطقة الشفافة والتي اهم وظيفة لها انها تمنع الحمل خارج الرحم، لينغرس الجنين في المواقع المعتاد عليها، من الممكن عند تلاقي انسجة الام وانسجة الجنين ان تحدث استجابة مناعية Immunological response لكن المنطقة الشفافة تعمل بمثابة الحاجز الذي يفصل الام عن الجنين وتعد خاملة ولا تؤدي أي فعل مناعي لجهاز الام المناعي (Kadasne,2011).

بعد وصول الكيسة الاريمية للرحم تبقى من يومين الى ثلاثة أيام وهي الفترة التي تستمد بها غذائها قبل عملية الانغراس من افرازات بطانة الرحم التي تسمى باللبن الرحمي (Guyton and Hall, Uterine milk 2016).

في حوالي اليوم السادس بعد التخصيب يفرز الرحم انزيم البروتيز Protease الذي يقوم بإذابة المنطقة الشفافة المحيطة بالكيس الارومياً، وبمجرد ان تتخلص الكيسة الاريمية من المنطقة الشفافة يلتصق طرف كتلة الخلايا الداخلية او يتعلق بجدار الرحم (Jones and Lopez , 2014).

## 2.2 الانغراس Implantation

الانغراس هو خطوة مهمة في تكاثر الثدييات ويعد بوابة لمزيد من التكوين الجنيني والحصول على حمل ناجح، يتطلب الانغراس الناجح حدوث تفاعلات متعاقبة بين الجنين والرحم ضمن فترة محددة وتعرف باسم نافذة الانغراس Window of implantation او نافذة التقبل Window of receptivity وان أي خلل في التواصل بين بطانة الرحم والجنين خلال هذا الوقت يؤدي الى فشل الانغراس (Bergh and Navot,1992; Psychoyos,1986).

ينتج انغراس الجنين عن التصاق الجنين على جدار الرحم وهو غير قادر على التعلق او الالتصاق على المواقع والاسطح المختلفة داخل الرحم ولكن بطانة الرحم تكون اكثر انتقائية Selective وتسمح بزراع الانسجة او انغراسها في فترة قصيرة من الزمن التي تدعى نافذة الانغراس (Norwitz et al.,2001)، في الجرذان والفئران تستمر هذه النافذة لمدة 24 ساعة بين اليوم الرابع والخامس من ايام الحمل، خلال هذه المرحلة تخضع بطانة الرحم لتعديلات شكلية ووظيفية ناتجة عن هرموني الاستروجين والبروجستيرون التي تسهل الانضمام Apposition والالتصاق Attachment والغزو او الاجتياح (Castro-Rendón et al.,2006). (Invasion)

بعد الاخصاب يستعد الرحم لاستقبال الجنين عن طريق عملية الانغراس وتبدأ بالانضمام Apposition حيث خلايا الاديم الظاهر الغذائية Trophectoderm cells تصبح مرتبطة ارتباطاً وثيقاً بظهارة بطانة الرحم، تليها مرحلة الالتصاق Attachment الذي يؤدي الى الالتصاق بصورة حميمية بما فيه الكفاية ثم الاختراق Invasion والانغراس حيث يغزو الجنين طبقة الاديم الظاهر التي تتكاثر وتتمايز الى النسيج الساقطي مع موت مبرمج Apoptosis للخلايا الظهارية في موقع الارتباط. (Parr et al.,1987; Paria et al.,2001). هناك العديد من الاختلافات بين الأنواع في الية الانغراس ويبدو ان العمليات بين الاخصاب وبدء الانغراس تتبع لعملية مستقلة للحفاظ عليها جيداً (McLaren, 1990). بعد التخلص من المنطقة الشفافة تصبح الكيسة الاريمية مؤهلة للانغراس، تتفاوت المرحلة التي تسبق عملية الانغراس في مدتها بين الأنواع المختلفة ففي الفئران يحدث الانغراس بعد أربعة أيام من بداية الحمل اما في الابقار فيحدث بعد مرور 30 يوم من الاخصاب، وفي الانسان تبدأ عملية الانغراس في نهاية الاسبوع الاول من الحمل أي حوالي من اليوم 6 - 7 من الحمل مع ان معظم الحمل الناجح في النساء يكون غرس الجنين من 8-10 أيام بعد الاباضة Ovulation

كما تزداد نسبة فقدان الحمل مع الانغراس المتأخر (McLaren, 1990 ; Wilcox *et al.*, 1999) ، وفي الأغنام يكون بعد 18-20 يوم من الحمل وفي الخيل يكون بعد 50-60 يوم من الحمل وبعد 4-6 ايام من الحمل في الارانب ، وتطول فترة قبل الانغراس في بعض الحيوانات نتيجة لتوقف مؤقت لتكوين الاربطة وتعرف تلك الظاهرة بالتوقف الجنيني Embryonic diapause وقد يستمر عاما كاملا كما في اللبائن الكيسية كالكنغر (Lee and DeMayo,2004).

هناك أنواع مختلفة من الانغراس ففي بعض أنواع الثدييات كالكلاب والارانب وحيوانات المزرعة (الابقار والاغنام والخنازير) وبعض القروذ يمتد الكيسة الاربطة قبل ملامسة بطانة الرحم فتكون المساحة الملامسة لبطانة الرحم كبيرة ويتسبب ذلك بانغراس مركزي فيسمى الانغراس المركزي Centric implantation ، اما الفئران والجرذان فلها كيسة اربطة صغيرة غير ممتدة تنغرس داخل ظهارية الرحم مكونة غرفة انغراس او جيب من البطانة الرحمية بعيدا عن الجوف الرحمي ويكون ارتباط محكم بأنسجة الام ويعرف هذا النوع بالانغراس مبعثد عن المركز Eccentric implantation ، وفي الانسان وبعض القروذ يخترق الكيسة الاربطة الظهارية الرحمية وينغرس في النسيج الضام تحت الظهارية ويعرف هذا النوع بالانغراس الخلالي او البيني Interstitial implantation وتغلق الفتحة التي احدثها الانغراس الخلالي بواسطة جلطة دموية ثم تنمو الخلايا البطانية للرحم فوق الكيسة الاربطة وتعزله تماما عن تجويف الرحم وينمو الجنين في جدار الرحم بينما في انواع من الثدييات يكون التكوين الجنيني في تجويف الرحم وليس داخل جدار الرحم (Bazer *et al.*,2010).

## 2.3 الرحم Uterus

الرحم هو عضو حيوي كثرى الشكل مسؤول عن مجموعة متنوعة من الوظائف مثل الحمل والحيض والولادة ، وهو الذي يأوي البويضة المخصبة فتتغذى وتنمو فيه لتكوين الجنين ، تشريحا جدار الرحم يتألف من ثلاثة طبقات رئيسية هي بطانة الرحم Endometrium وعضل الرحم Myometrium والطبقة المصلية Serosa . تتألف بطانة الرحم من نسيج ظهاري عمودي بسيط Simple columnar epithelial tissue والذي يبطن تجويف الرحم ونسيج ضام خلوي ملئ بغدد بسيطة انبوية تسمى بالغدد الرحمية Uterine glands اما عضل الرحم فتتألف من طبقتين من الالياف الملساء بينهما العديد من الاوعية الدموية الكبيرة والمصلية هي اخر طبقات جدار الرحم الى الخارج وهي غشاء مصلي متصل بالصفاق (Junqueira and Carneiro ,2005).

تتكون بطانة الرحم من طبقتين قاعدية ووظيفية، الطبقة القاعدية تكون متاخمة لعضل الرحم وتبقى بعد الحيض وتخضع لتغيرات محدودة اثناء الدورة الحوضية (Aplin *et al.*,2008) ، اما الطبقة الوظيفية تكون حساسة للغاية ومستجيبة لهرموني الاستروجين والبروجيستيرون ويتم التخلص منها اثناء الحيض (Tabibzadeh,1998). يمكن تقسيم بطانة الرحم الى نوعين من الانسجة المستجيبة للهormونات طبقة واحدة من نسيج طلائي عمودي ونسيج ضام سدوي الذي يحتوي على خلايا ليفية وخلايا الدم البيضاء (Aplin *et*

(McRae and Kennedy, 1983). النسيج الظهاري يمثل الحاجز الذي يمنع المواد من الدخول من الرحم الى الدم (McRae and Kennedy, 1983). الخلايا الضامة السدوية توجد فيها الاوردة والشرايين وتعد ضرورية لتشكيل الاوعية الدموية الجديدة اما خلايا الدم البيضاء فهي جزء من الجهاز المناعي وتختلف في عددها وانواعها طوال فترة الطمث (Critchley et al., 1999; Salamonsen and Lathbury, 2000). في الثدييات سمك بطانة الرحم والتغيرات التي تحدث فيها يكون تحت سيطرة هرمونات المبيض الاستروجين Estrogen والبروجيستيرون Progesterone (Caligioni, 2009). تعد بطانة الرحم بوصفها احدى الغدد الصماء Endocrine glands والتي تقوم بإنتاج عدة هرمونات وعوامل نمو وسايوكينات، وتمثل المهمة الرئيسية لها هي ان تسمح لانغراس الجنين في الوقت المناسب وتوفير البيئة المناسبة لرعاية الحمل وانجابه ومن وظائف بطانة الرحم قابليتها على تدمير نفسها عند عدم حدوث الحمل (Johnson and Everitt, 2000).

## 2.4 التنظيم الهرموني لدورة بطانة الرحم Hormonal regulation of endometrial cycle.

عند حدوث الاباضة يبدأ فعل هرمون البروجيستيرون نتيجة ارتفاع مستواه وبالتعاون مع الأستروجين تتأثر بطانة الرحم وعضلاته وتتشعب الغدد الرحمية وتزداد تفرعاتها والتواءاتها وتقوم بإفراز مواد مخاطية سميكة القوام تعمل وسطا غذائيا للبيضة المخصبة لحين حدوث الانغراس يسمى بالحليب الرحمي، يسبب افراز هرمون البروجيستيرون بعد حدوث الاباضة هدوء في عضلات الرحم لتجعله اكثر ملائمة لتقبل البيضة المخصبة وحدث الحمل ، ويؤثر وجود الجنين في الرحم على الغدة النخامية Pituitary gland لإفراز الهرمون اللوتيني (LH) Luteum hormone لإدامة الجسم الأصفر Corpus luteum واستمراره في افراز البروجيستيرون (Guyton and Hall, 2016).

البروجيستيرون هو الهرمون الرئيسي الذي ينظم نضوج بطانة الرحم لانغراس الكيسة الاريمية (Snijders et al., 1992). تتميز الملامح النسجية لبطانة الرحم وزيادة حجم الغدد والتفاف الشرايين الحلزونية Spiral arteries وتكوين النسيج الساقطي Decidual tissue من السدى (Jabbour et al., 2006). في حالة عدم حصول الحمل يتحلل مما يؤدي الى انخفاض الستيرويدات المتداولة والتي تؤدي الى تعزيز افراز هرمون المحفز للجريبات FSH وبدء دورة حيضية جديدة (Speroff and Fritz, 2005). يفرز هرمون الاستروجين من خلال خلايا الجريب والجسم الاصفر والذي يحدث تغييرات في بطانة الرحم، ويرتفع مستوى الهرمون ويهبط في أثناء النصف الاول من الدورة، ويصل إلى الذروة مرة ثانية في النصف الثاني من الدورة الشهرية. ويتسبب عند هبوطه في تثخن بطانة الرحم، وعند بلوغه الذروة وبالتعاون مع هرمون البروجيستيرون يجعل بطانة الرحم إسفنجية، فتتسع الغدد الموجودة في بطانة الرحم في مرحلة الافراز، وتبدأ في إفراز المواد المغذية للجنين (Lauralee, 2004).

## 5.2 التنظيم الوعائي Vascular regulation

تكوين الاوعية الدموية Angiogenesis هو عنصر اساسي في تجديد بطانة الرحم ونضجها وهذه العملية تنطوي على نمو اوعية دموية جديدة من الاوعية الموجودة مسبقا، يحدث التكوين الوعائي بشكل دوري في ثلاثة مراحل متميزة في بطانة الرحم البشري خلال الدورة الشهرية لإصلاح الجزء الوعائي السفلي وفي المرحلة التكاثرية Proliferative stage خلال نمو بطانة الرحم السريع وخلال المرحلة الافرازية Secretory stage عند نمو الشريينات الحلزونية والتفافها (Gargett *et al.*,1999).

بالإضافة الى ذلك ان نمو وتكوين الاوعية الدموية مهمة خلال عملية الانغراس وتكوين المشيمة Formation of the placenta، في وقت الانغراس هناك حاجة الى الاوعية الدموية في الرحم لتكون كافية في بطانة الرحم وبعد الانغراس وتكوين الاوعية الدموية وتوسعها لتسهيل نقل المواد الغذائية والاكسجين للجنين (Torry *et al.*,2007).

وقد درس ذلك في الفئران عند تثبيط تكوين الاوعية الدموية سواء قبل او بعد وقت قصير من الانغراس او قطع المشيمة والنتيجة كانت ارتشاف Resorption جميع الاجنة (Klauber *et al.*,1997).

الانسجة الضامة المتخصصة (السدى Stroma) تحتوي امدادات غنية من الاوعية الدموية (Gilbert,2000). الشرايين التي تعبر جدران الرحم تعد مسؤولة عن عضل الرحم وامدادات الدم لبطانة الرحم تسمى بالشرايين الشعاعية Radial arteries كما ان فروعها الصغيرة تصل على مقربة من نقطة اتصال عضل الرحم ببطانته ، وانها تؤدي الى الشرايين الحلزونية Spiral arteries والمستقيمة Straight arteries التي تخترق بطانة الرحم من خلال الطبقة القاعدية ،الشرايين المستقيمة قصيرة جدا وصغيرة ويمكن ان تجهز الدم للطبقة القاعدية لبطانة الرحم حصراً، من ناحية أخرى الشرايين الحلزونية هي حساسة للغاية لهرموني الاستروجين والبروجيسترون تقوم باختراق الطبقة الوظيفية لبطانة الرحم وتنمو وترسل فروعها داخلها ويزداد طولها أسرع بكثير داخل بطانة الرحم التي تصبح اسماك وهذه الشرايين تستوعب من خلال التفافها حول نفسها وتكون حلزونية (VenKatakrisnan ,2014) .

الشرايين الحلزونية والشريينات تخضع لعمليات واسعة النطاق فيتوسع قطرهما للغاية وتفقد عضلاتها الملساء وبطانتها الظهارية لتحل محلها خلايا الارومة الغذائية المهاجرة (Craven *et al.*, 1998; Pijnenborg *et al.*,2006) .

تسمى الشرايين الحلزونية بذلك لأنها ملتفة للغاية وضيقة وان زيادة التفافها (الزيادة من 3-4 اضعاف) وتوسع قطرهما يزيد من مساحتها السطحية التي تحقق اقصى قدر من تدفق الدم لتأمين احتياجات تبادل الغازات التنفسية والمواد الغذائية من الام الى الجنين وزيادة الالتفاف للتأكد من وصول حجم كافي من الدم مع ضغط منخفض ليدخل المساحات بين الزغابات (Harris and Aplin ,2007).

## 2. 6 النسيج الساقطي Decidual tissue

### 2. 6. 1 تكوين النسيج الساقطي Decidualization

تكوين النسيج الساقطي Decidualization هو عملية تحويل بطانة الرحم Endometrium الطبيعية خلال فترة الحمل الى بطانة رحم متخصصة والتي توفر الإقامة المثلى للجنين اثناء الحمل ، هذا التغيير الأساسي الحاصل هو بواسطة هرمون البروجيستيرون ويشمل تضخم الخلايا السدوية Stromal cells في بطانة الرحم مما يؤدي الى الزيادة في سمكها عن الوضع الطبيعي وبالنتيجة تكوين النسيج الساقطي (Miyakoshi *et al.*, 1998). كلمة الساقط أصلها لاتيني تتكون من المقطع de بمعنى اسفل والمقطع Cadere وتعني يسقط وسميت بهذا الاسم لسقوط الغشاء الساقطي من الرحم بعد الولادة (Pritchard *et al.*, 1985).

توجد الانسجة الساقطية بشكل مميز في الأنواع الحيوانية التي تمتلك المشيمة المشيمائية الدموية Haemochorial placenta التي تقوم بغزو بطانة الرحم وتعرف بانها الجزء من بطانة الرحم الذي يزال اثناء الولادة (Lala *et al.*, 1983; Glasser, 1990)، يمكن انتاج الخلايا الساقطية بواسطة الهرمونات الستيرويدية التي تؤدي الى توسع وتمايز الخلايا الليفية السدوية في رحم الام (Tarachand, 1986)، تشكل الخلايا الساقطية مناطق فصل بين خلايا الارومة الغذائية Trophoblast الغازية وعضل الرحم في المشيمة المشيمائية الدموية في كل من حيوانات اكلة الحشرات Insectivores والخفافيش Bats والقوارض Rodents وغيرها (Fonseca *et al.*, 2012) وتقيد التقارير ان المناطق الأقل نمواً او تطوراً تمتلك الحد الأدنى من الانغراس كما في الأغنام (Johnson *et al.*, 2003).

تكوين النسيج الساقطي في معظم الرئيسيات يبدأ قبل الاخصاب ويمكن التخلص من الانسجة عند عدم حصول الحمل، اما الثدييات الأخرى يبدأ تطوير النسيج الساقطي بواسطة وصول الكيسة الاربمية الى التجويف الرحمي ، اما في القوارض ففي المنطقة المضادة للمساريق الرحمي Anti-mesometrial site يتكوين النسيج الساقطي (Parr *et al.*, 1986; Christofferson and Nillson, 1988). بعد إتمام عملية الغرس في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي من بطانة الرحم يبدأ الجنين بتحويل اتجاه وجوده الى البطانة الرحمية المقابلة للمساريق الرحمي Mesometrial site يصاحب هذا الانتقال تغيير في السدى الرحمي لتلك المنطقة كرد فعل لوجود الجنين فيها (Parast *et al.*, 2001 ; Lim *et al.*, 2002).

يشمل النسيج الساقطي في بعض الثدييات الاوعية الدموية التي تم تكوينها حديثا والتي تلعب دوراً أساسياً في نمو المشيمة وتكوينها، اما في القوارض فتكون شبكة مبعثرة من الشعيرات الدموية في منطقة الساقطي هي موقع لنمو المشيمة من النوع التيهي Placental labyrinth (Adamson *et al.*, 2002).

### 2. 6. 2 تركيب الخلايا الساقطية

غالبية الخلايا الساقطية تتكون من حالة الانقسام في سدى بطانة الرحم من خلايا تشبه الخلايا المولدة للليف غير منتظمة الشكل تحتوي على القليل من الساييتوبلازم والعضيات، يبدأ تكوين النسيج الساقطي مع التقاف

الايوية الدموية في الارانب والانسان وحصول زيادة كبيرة في حجم الخلايا (Mossman, 1987).  
السايتوبلازم قد يتميز الى شبكة من الخيوط المتوسطة Intermediate filaments والعديد من الريبوسومات  
الحررة Free ribosomes والكثير من الكلايوجين Glycogen وقطيرات الدهون Lipid droplets والعديد  
من الاتصالات الممرية Gap junctions مع الخلايا الساقطية المجاورة، في الجرذان والفئران النسيج  
الساقطي في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي تكون خلاياه كبيرة جدا ومعبأة بشكل كبير وغالبا ما تكون  
ثنائية النواة مع وجود شبكة اندوبلازمية خشنة Rough endoplasmic reticulum متطورة جداً وجهاز  
كولجي Golgi apparatus ومستوى منخفض من الكلايوجين والدهون المخزونة، اما الخلايا الساقطية في  
منطقة المساريق الرحمي هي اصغر حجماً وشكلها غير منتظم وتكون أحادية النواة Uninucleate وعادةً  
اكثر كلايوجين (Welsh and Enders 1985; Parr et al., 1986).

يعد تكوين النسيج الساقطي في الانسان شامل لجميع انحاء سدى الرحم (Uterine stroma) (Schiebler  
and Kaufmann, 1981)، ويصنف النسيج الساقطي الى ثلاثة انواع مختلفة في رحم الانسان اثناء الحمل  
بالنسبة الى نمو الجنين، منطقة النسيج الساقطي التي تقع تحت موقع الانغراس مباشرة والتي تشكل الساقط  
القاعدي Decidua basalis اما المنطقة التي تغطي الكيسة الاريمية وتفصلها عن جوف الرحم تدعى الساقط  
المحفظي Decidua capsularis وما يتبقى من الرحم فيمثل الساقط الجداري Decidua parietalis، كل  
من النسيج الساقطي القاعدي والمحفظي يمكن ان تغزوها خلايا الارومة الغذائية والزغابات المشيمية للكيس  
الارومي، لكن فقط الساقط القاعدي يدعم تشكيل المشيمة القرصية Discoid placenta في منتصف واواخر  
الحمل بينما بقية الانسجة تعاني الضمور والانحلال في وقت لاحق من الحمل (Pritchard et al., 1985).

## 2.6.3 وظائف النسيج الساقطي

### 1-التحكم بغزو خلايا الارومة الغذائية:

الانغراس وتكوين المشيمة في الانسان يتضمن غزو خلايا الارومة الغذائية لبطانة رحم الام، الغشاء  
الساقطي هو الحيز من الرحم الذي تتفاعل معه خلايا الارومة الغذائية اثناء غزوها لبطانة الرحم ويشكل نسيج  
خلوي كثيف من جهة ويولد بيئة دقيقة تعزز اتصال وغزو خلايا الارومة الغذائية من جهة أخرى واشارت  
دراسات حديثة ان الخلايا الساقطة تشارك بنشاط في عملية الغزو عن طريق تغليف الكيسة الاريمية  
(Gellersen and Brosens, 2014).

غزو الكيسة الاريمية يحتاج الى انحلال بروتيني وإعادة تشكيل النسيج خارج خلوي للنسيج الساقطي،  
انزيم Matrix metalloproteinases (MMPs) يفرز من خلايا الارومة الغذائية ويكون قادر على تحلل  
النسيج الخارجي خلوي للغشاء الساقطي (Shimonovitz et al., 1994). وكذلك يمنع النسيج الساقطي الكيسة  
الاريمية من ان يدفن نفسه عميقاً جداً في انسجة الرحم (Gellersen et al., 2007).

2-يعمل على تزويد الكيسة الاريمية بالأوكسجين ويمنع تعرضه الى أنواع الاوكسجين التفاعلي Reactive  
oxygen species (ROS) وهي المخلفات من استهلاك الاوكسجين والاضرار ببروتينات الخلية والدهون

والاحماض الامينية وتشمل جذور الهيدروكسيل وبيروكسيد الهيدروجين وغيرها، النسيج الساقطي يستجيب لزيادة مستويات ROS من خلال انتاج الانزيمات القادرة على ابطال مفعولها او إصلاحها (Thannickal and Fanburg , 2000).

3- حماية الجنين من الرفض المناعي للام:

يلعب النسيج الساقطي دوراً أساسياً في توفير حماية للجنين من جهاز الام المناعي، من خلال الاليات الفسلجية التي تتوسط فيها الخلايا المناعية وخصوصاً خلايا الرحم القاتلة الطبيعية Uterine natural killer cells (uNK) وتنظيم وجود الخلايا التائية T cells التي يحصل زيادة في اعدادها في الحمل المبكر (Xiong et al., 2010; Fu et al., 2013).

غالباً ما تقوم الخلايا القاتلة الطبيعية الرحمية (uNK) بقتل الخلايا المصابة بالفايروسات والخلايا السرطانية (Biron, 2010)، مع ذلك يتم فقدان هذه الوظيفة في الرحم في اثناء الحمل اذ ان الخلايا القاتلة الطبيعية الرحمية تلعب دوراً داعماً حيث تعزز التحمل المناعي والحصول على حمل ناجح بواسطة تنشيط الخلايا Th17 الالتهابية بواسطة الانترفيرون IFN- $\gamma$  (Fu et al., 2013). ويمكنها أيضاً تثبيط وظيفة خلايا T cells بواسطة جزيئات التغيير المناعي مثل Galectin-1 و Glycodelin A ، من المعروف ان Galectin-1 هو أحد مثبطات انتشار خلايا T cells وانه يشجع على الموت المبرمج لخلايا Activated T cells النشطة في النسيج الساقطي (Kopcow et al., 2008). Glycodelin A يقوم بتثبيط خلايا Activated T cells النشطة من خلال قدرته على التفاعل مع مستقبلات Tyrosine phosphatase receptor CD45 الموجودة على سطح خلايا T cells (Sundar Raj et al., 2008) وهكذا يتصرف النسيج الساقطي بمثابة حارس للبوابة التي تسيطر على توفير الحماية للجنين اثناء الحمل عن طريق منع مهاجمته من قبل الخلايا التائية T cells.

## 7.2 تكوين العظم (التعظم) Ossification

### 1.7.2 العظم Bone

العظم هو نسيج ضام عالي التخصص Highly specialized connective tissue ويحتوي على المعادن ، الوظيفة الرئيسية له هي تقديم الدعم لهيكل الجسم Skeleton ويوفر حماية للأعضاء الداخلية الحيوية والانسجة ويعمل بمثابة نظام العتلات للعضلات والسماح لها بالحركة. ويعد أكثر من مجرد هيكل داعم فهو نسيج حيوي على معدل عالي من الايض High metabolic rate وتنظيم محكم من قبل مجموعة متنوعة من الهرمونات ويعد مخزناً رئيساً لأيونات الكالسيوم والفوسفات في الجسم ، اذ انه يحتوي على حوالي 99% من مجموع ايونات الكالسيوم Calcium ions و 80-90% من ايونات الفوسفات Phosphate ions من مجموع ما موجود في الجسم ، ويوفر هذا الخزين المفتاح للتوازن الكيميائي للجسم Chemical homeostasis (Flynn, 2003).

وللعظم أهمية في انتاج الخلايا الجذعية المنتجة لخلايا الدم (HSC) Haematopoietic stem cell اذ يحدث التمايز والنضوج Differentiation and maturation في نخاع العظم الأحمر Red marrow في العظام المسطحة Flat bones وفي نهايات العظام الطويلة Ends of long bones (Lee et al., 2007). يوجد نوعان من العظام وفقاً لألية النمو العظام الطويلة Long bones مثل الساق Tibia، الفخذ Femur، الكعبرة Radius والعضد Humerus وتتكون عن طريق التعظم داخل الغضروف Endochondral ossification، والعظام المسطحة Flat bones مثل الترقوة Clavicle، الفك Mandible وعظام الجمجمة Skull bones وتتكون عن طريق التعظم داخل غشائي Intramembranous ossification (Favus,2006).

## 2. 7. 2 التكوين الجنيني للعظم The embryonic configuration of the bone

ان الخلايا الغضروفية المتواجدة في نسيج الغضروف تتضخم Hypertrophy ويزداد افرازها لأنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline Phosphatase Enzyme وتقل المادة الخلالية بسبب تضخم القنبيوات Lacunae وبالتالي تصبح المادة الخلالية كحواجز نحيفة الى ان تضمحل تلك الخلايا وتموت (Carlos et al., 1998).

ان المادة المتكلسة لا تسمح بالتبادل الكافي للأوكسجين والمواد الايضية بين الاوعية الدموية والخلايا الغضروفية وبالتالي تفقد تلك الخلايا المحافظة على سلامة واكمال المادة الخلالية المحيطة بها، حيث ان عمليات التئكس تستمر لحين ان تصبح الغضاريف كخلايا النحل (Bradly and Brue, 1974).

التغيرات الخلوية المهمة التي تحصل في الخلايا الغضروفية المتضخمة بانها تتضمن انتفاخ انويتها واحتواء الساييتوبلازم على فجوات، وهذا يتزامن مع غزو الاوعية الدموية Vascular invasion للطبقة الداخلية للسماح الغضروف Perichondrim حيث تحصل تغيرات نسيجية بالطبقة المنشئة للغضروف Chondrogenic Layer ومما تجدر الإشارة اليه ان غزو الاوعية الدموية للغضاريف يعطي اشارات بتحلل الخلايا الغضروفية، وتزامناً مع العمليات التي تحصل في الخلايا الغضروفية في مركز النموذج الغضروفي فإن انسجة السماح الغضروفي يصبح فعالاً فبدلاً من ان تكون هذه الانسجة الارومات الغضروفية Chondroblasts فإن تلك الخلايا غير المتميزة Undifferentiated Cells تقوم بتكوين خلايا بانيات العظم التي بدورها تقوم بتكوين قشرة عظمية حول منتصف الغضروف تدعى الشريط السماحي Periosteol band الذي يحجز انتشار المواد الغذائية ويؤدي الى تنكس الخلايا الغضروفية (Chang et al., 1994).

ان البراعم العظمية Osteogenic buds تخترق الغضروف المتكس لتكوين المركز التعظمي الاولي primary Ossification Center ويتكون البرعم السماحي من الخلايا البلعمية Macrophages المسؤولة عن الوظائف البلعمية، ناقضات الغضاريف Chondroclasts المسؤولة عن ارتشاف الغضاريف المتكسة، الخلايا البطانية Endothelial cells المسؤولة عن تكوين الشعيرات الدموية والجيوب، الخلايا المولدة لبانيات

العظم Osteoprogenitor Cells ، الخلايا المولدة لناقضات الغضاريف Progenitor Cells of Chondroclast، وأخيراً الخلايا النخاعية marrow Cells حيث تشكل المساحات بين الحويصلات اذ ان الانسجة الرابطة التي تبقى بين الحويصلات العظمية يتم اختراقها بواسطة اوعية دموية وخلايا النسيج الحشوي غير متميزة تتخصص الى خلايا نخاعية (Wallies, 1996) .

يتكون الجهاز الهيكلي في الجنين من الاديم المتوسط جنب المحوري Paraxial mesoderm و الاديم المتوسط للصفحة الجانبية Lateral plate mesoderm ومن العرف العصبي Neural crest. ويكون الاديم المتوسط جنب المحوري سلسلة مجزئة من الوحدات النسجية على جانبي الانبواب العصبي تعرف بأجزاء البُديئات Somitomeres في منطقة الراس والبُديئات Somites ابتداءً من المنطقة القفوية والى المنطقة الخلفية، وتتمايز البديئات الى جزء بطني وسطي يعرف بالجزء الصلب Sclerotome وجزء ظهري جانبي يعرف بالجزء الجلدي العضلي Dermomyotome وجزء علوي يدعى Myotome، وعند نهاية الأسبوع الرابع تصبح خلايا الجزء الصلب متعددة الاشكال مكونة نسيجاً متشابكاً يدعى النسيج الحشوي Mesenchyme او النسيج الرابط الجنيني، ومن خصائص الخلايا النسيج الحشوي الهجرة والتمايز بطرق مختلفة، اذ انها قد تصبح ارومات ليفية Fibroblasts او ارومات غضروفية Chondroblasts او خلايا بانية العظم Osteoblasts، ان قابلية النسيج الحشوي على تكوين العظم لا تتحدد بخلايا الجزء الصلب بل يمكن ان تحدث في طبقة الاديم المتوسط الجسدي لجدار الجسم والتي تسهم بخلايا الاديم المتوسط لتكوين حزامي الحوض والكتف والعظام الطويلة للأطراف، ولقد لوحظ ايضاً بان خلايا العرف العصبي في منطقة الراس تتمايز لتكوين النسيج الحشوي وتسهم في تكوين عظام الوجه والجمجمة، كما وتسهم البديئات القفوية واجزاء البديئات في تكوين قاعدة الجمجمة ، وفي بعض العظام مثل العظام المسطحة للجمجمة يتمايز النسيج الحشوي مباشرة الى العظم وتدعى هذه العملية بالتعظم الغشائي Intramembranous ossification (Sadler, 2012) .

يحدث تكوين العظم بثلاث مراحل متتالية وهي انتاج ونضوج القالب العظمي تليها تمعدن القالب العظمي، في عظام الكبار الطبيعية تحدث هذه العملية في نفس المعدل بحيث تتوازن بين انتاج القالب وتمعدنه بالتساوي، في البداية الخلايا البانية للعظم تنتج Osteoid (المكون العضوي غير المتمعدن من العظم) عن طريق الترسيب السريع للكولاجين ويتبع ذلك زيادة في تمعدن مساوي لإنتاج الكولاجين ، اما في المرحلة النهائية ينخفض معدل انتاج الكولاجين ويستمر التمعدن حتى يصبح Osteoid معدني بالكامل (Canalis et al.,1993) .

## 3 . 7 . 2 تنظيم العظم Bone organization

تكون بنية او تركيبية العظم معدنية مسامية متكونة من خلايا واوعية دموية وبلورات من مركبات الكالسيوم ونسبتهم تختلف حسب أنواع العظام وأماكن تواجدها، ان عمليات تمايز الخلايا التي تؤدي الى تكوين الهيكل العظمي تنظم جينياً والتي تحدد اولاً نمط الهيكل العظمي في شكل غضاريف ونسيج حشوي ومن ثم استبدالها بالعظام من خلال تمايز الخلايا البانية للعظم (Wellik and Capecchi,2003) .

المكونات الأساسية للعظام تتكون من القالب العظمي خارج الخلوي Extracellular matrix ( إلى حد كبير معدنية) والالياف المغراوية والخلايا. يلاحظ نوعان من العظام في الوضع الطبيعي هما اللحائي Cortical والاسفنجي Trabecular ، على الرغم من اختلافهما ظاهرياً ومجهرياً لكنهما متشابهين في التكوين الكيميائي ، العظام القشرية تضم Cortical bones تضم 80% من الهيكل العظمي تكون كثيفة وصغيرة الحجم ولديها معدل دوران بطيء ومقاومة عالية للالتواء والالتواء وتشكل الجزء الخارجي من جميع الهيكل العظمي الجزء الأكبر منها متكلسة Calcified وظيفتها توفير القوة والحماية الميكانيكية ويمكن ان تشارك في توفير الاستجابة للتمثيل الغذائي Metabolic responses وخاصة عندما يكون هناك عجز شديد لفترات طويلة في معادن الجسم Prolonged mineral deficit ، يمثل العظم الاسفنجي Trabecular bone 20% من كتلة الهيكل العظمي ويوجد داخل العظام الطويلة وفي اجسام الفقرات Vertebrae وفي الاجزاء الداخلية للحوض وغيرها من العظام المسطحة الكبيرة ، يعد اقل كثافة واكثر مرونة واعلى قابلية للدوران من العظام القشرية وكذلك تسهم في الدعم الميكانيكي مثل الفقرات وتوفر الامدادات الاولية من المعادن في حالات نقصها الحاد(Adler, 2000) .

#### 4 . 7 . 2 القالب العظمي Bone Matrix

العظم يتكون بشكل أساس من 50-70% من المعادن و20-40% مادة عضوية Organic matrix و 5-10% ماء و3% دهون ، المحتوى المعدني في الغالب هايدروكسي اباتيت Hydroxyapatite  $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$  مع كميات صغيرة من كربونات المغنيسيوم والفوسفات الحامضي ، توفر المعادن في العظام صلابة ميكانيكية وقوة تحمل للعظم في حين ان القالب العظمي يوفر مرونة للعظم (Landis,1995). المادة العضوية التي يتكون منها العظم تكون ثلث القالب العظمي تقريبا وتتكون اساساً من الالياف المغراوية Collagens والنوع السائد منه هو الالياف المغراوية النوع الأول Collagen type 1 كذلك يمكن العثور على البروتينات غير المغراوية Noncollagenous proteins (Rossert and Crombrughe, 1996) ، والالياف المغراوية هو المسؤول عن قوة العظام (Van and Garrone,1991).

#### 5 . 7 . 2 خلايا العظم Bone cells

العظم يحتوي على ثلاثة أنواع رئيسية من الخلايا الناضجة وهي بانيات العظم ، الخلية العظمية، والخلايا الناقضة للعظم والتي تختلف في مواقعها في العظام، وكذلك في أصلها (Kaplen and Pesce,2000) .

#### 1. 5. 7. 2 الخلايا العظمية Osteocytes

الخلايا العظمية هي جزء لا يتجزأ من القالب العظمي داخل الفجوات او الجوبات Lacunae وتعد الأكثر وفرة وتمثل 90-95% من جميع الخلايا العظمية لديها بروتات شجيرية طويلة تمتد ضمن قنات صغيرة تدعى Canaliculi لتبقى على اتصال مع خلايا العظمية الأخرى البانية للعظم Osteoblasts والناقضة للعظم Osteoclasts ، تستعمل الخلايا العظمية هذه البروتات في ارسال الإشارات المثبطة للخلايا الناقضة للعظم

والاشارات المحفزة للخلايا بانبات العظم وبالتالي السيطرة على إعادة تشكيل العظم Controlling remodeling استجابة للمؤثرات الميكانيكية ، موت الخلية العظمية نتيجة لضرر العظام يعتقد انها ترسل إشارات الى الخلايا الناقضة لتحفيز الامتصاص والشروع في إعادة تشكيل العظم (Bonewald, 2007a and b). النشاط الوظيفي والشكل الخارجي للخلية العظمية يتغيران وفقا لعمر الخلية فالفتية منها لديها اكثر الخصائص الهيكلية للخلايا بانية العظم ولكن ينخفض حجمها والقدرة على تخليق البروتين ، اما القديمة منها تقع اعماق داخل العظام المتكلسة ويتراكم الكلايوجين داخل السايوبلازم وفي النهاية تحصل لها عملية بلعمة وهضم من قبل الخلايا الناقضة للعظم خلال ارتشاف العظم Bone resorption (Elmardi et al., 1990).

## 2.5.7.2 Osteoblasts الخلايا البانية للعظم

هذه الخلايا مسؤولة عن انتاج مكونات القالب العظمي وهي لا تعمل بشكل فردي وانما توجد على شكل مجموعات على طول سطح العظم، وظيفتها انتاج القالب العظمي تنشأ من الخلايا الجذعية الحشوية متعددة القدرات Multipotent mesenchymal stem cells والتي لها القدرة على التمايز الى خلايا بانية العظم وخلايا شحمية Adipocytes وخلايا غضروفية Chondrocytes والارومة الليفية العضلية Myoblasts والخلايا الليفية Fibroblasts ( Bianco et al., 2001 ).

الغشاء البلازمي لخلايا بانية العظم غني جداً بأنزيم الالكالين الفوسفاتيز Alkaline phosphatase (ALP) ونشاطه مؤشر على تكوين العظم Bone formation، الخلايا البانية للعظم تسيطر على التمعدين من خلال تنظيم مرور ايونات الكالسيوم والفوسفات عبر اغشية سطحها (Ham and Cormaek, 1979). ولها مستقبلات لهرمون الغدة جنب الدرقية Parathairoid (PTH) والكالسيتيرول Calcitriol والاستروجين Estrogen ولكن لا يوجد مستقبلات للكالسيتونين Calcitonin (Downey and Siegel, 2006).

## 3.5.7.2 Osteoclasts الخلايا الناقضة للعظم

تكون هذه الخلايا متعددة النوى عملاقة Giant multinucleated cell تصل الى 100 مايكرون في القطر، تشتق من خلايا مكونات الدم من وحيدة الخلايا Monocytes (Teitelbaum, 2000). يبطن بها العظم وهي مسؤولة عن ارتشافه وتوجد دائماً في اتصال مع اسطح العظام المتكلسة وخلال الفجوات نتيجة نشاط الارتشاف الخاص بها ، وللخلايا الناقضة للعظم وفرة من اجسام كولجي Golgi complexes والميتوكوندريا Mitochondria والحوصلات الناقلة المحملة بالأنزيمات الحالة اللايسوسومية lysosomal enzymes مثل tartrate-resistant acid phosphatase و Cathepsin K التي تصنع بنشاط من قبل الخلايا الناقضة للعظم (Vaananen et al., 2000).

يحدث ارتشاف للعظم في جزء خاص من غشاء الخلية الناقضة للعظم فالجسيمات الحالة تقوم باذابة بلورات العظم بسبب PH الحامضي، والانزيمات المحللة للبروتين Proteolytic enzymes تقوم بهضم القالب العظمي كما ان للخلايا الناقضة للعظم مستقبلات للهرمونات ( كهرمون الكالسيونين) التي تسبب ارتشاف العظم (Shipman et al., 1985; Junqueira et al., 1998).

## 6. 7. 2 إعادة تشكيل العظم Bone remodeling

العظم عبارة عن عضو حي يخضع لإعادة تشكيل في كل مراحل الحياة ، وإعادة التشكيل ناتج عن عمل الخلايا الناقضة والبانية للعظم وتعاونها الوثيق وكذلك العيوب التي تحصل للعظم مثل الكسور الصغيرة قبل اندماجها ، ان ارتشاف وتشكيل العظام المتوازنة يتم من خلالها استبدال العظام القديمة بشكل مستمر من قبل انسجة جديدة بحيث تتكيف مع الحمل الميكانيكي والضغط عليها ، وفي 1990 حدد فروست Frost هذه الظاهرة بانها إعادة تشكيل العظام (Frost, 1990; Petryl et al.,1996) .

الخلايا الناقضة للعظم تقوم بعمل ثقب او نفق يبلغ قطره حوالي 250-300 مايكرومتر في العظام (Hert et al., 1994). ثم يتم ملئ هذه الانفاق بالعظام المشكلة حديثاً بواسطة بانيات العظم والتي تعمل بعد الناقضة للعظم (Einhorn, 1998)، يطلق على العظام المشكلة حديثاً Osteon وتمتلك مقطع عرضي دائري، نتائج هذه العملية هي تكوين العظام الصفائحية Lamellar bone الامر الذي يسهم في زيادة القوة الميكانيكية للعظم وبهذا تعمل على الحفاظ على قالب العظمي وإزالة المناطق التالفة والحفاظ على مستويات مناسبة من الايونات في الدم (Robling et al.,2006) .

ومن اجل الحفاظ على التوازن بين تكوين العظام وارتشافها فان دورة إعادة تشكيل العظام تقع تحت سيطرة عدة عوامل التي تقوم بتنسيق تسلسل إعادة تشكيل العظام كالبروستوكلاندين Prostaglandin E2 والانترلوكين Interleukin-6 (IL-6) وعوامل أخرى تعد محلية لتنظيم إعادة تشكيل العظم (Horowitz and Lorenzo,1996; Pilbeam et al.,1996) .

كذلك هناك لاعبين رئيسيين نتيجة العمل الهرموني مثل الهرمونات الجنسية Sex steroids وفيتامين D وقد تم اعتماد هرمون الغدة جنب الدرقية PTH ليكون هو الهرمون الرئيسي الذي ينظم إعادة تشكيل العظام، ومن المثير للاهتمام ان هرمون جار الدرقية له دور مزدوج في إعادة تشكيل العظام في حين استمرار تدفقه يسبب فقدان العظم (Qin et al., 2004) . كذلك يحافظ على تركيز الكالسيوم في الدم من خلال تحفيز ارتشاف العظام وزيادة إعادة امتصاص الكالسيوم في الانبواب الكلوي (Slemenda,1991) ، بالإضافة الى ذلك فقد اشارت الدراسات ان هرمون اللبتين Leptin hormone يشترك بالعمل على مستقبلات في منطقة تحت المهاد Hypothalamus (Friedman , 2000).

## 8. 2 القشرانيات السكرية Glucocorticoids

القشرانيات السكرية وهي الهرمونات الستيرويدية الأساسية التي يتم انتاجها بالدرجة الأساس من المنطقة الحزمية Zona fasciculata من قشرة الغدة الكظرية Adrenal cortex ، وتأثيرها يشمل كل الخلايا تقريباً وتنظم ما يقارب 10% من جيناتنا وهي ضرورية للحفاظ على التوازن الداخلي والحماية من الاستجابة الوظيفية المرضية للإصابة بالجروح والالتهابات (Buckingham,2006).

تعد القشرانيات السكرية جنبا الى جنب مع القشرانيات المعدنية Mineralocorticoids، الاندروجينات Androgens، البروجيستيرون Progestins والاستروجين Estrogens بانها تنتمي الى عائلة الهرمونات

السترويدية hormones Steroid التي تلعب دوراً أساسياً في الحفاظ على التوازن المتعلق بالإجهاد ولها العديد من التأثيرات على نمو وتمايز الخلية (Bamberger et al., 1996).

في عام 1950 حصل ثلاثة من العلماء وهم Philip Hench ، Edward Kendall و Tadeus Reichstein على جائزة نوبل في علم وظائف الأعضاء وذلك لاكتشافهم التأثير الفعال لمضاد الالتهابات Anti-inflammatory ومثبط للمناعة Immunosuppressive وهو القشرانيات السكرية وتصنيع الكورتيزون عام 1940 (Bijlsma et al., 2010).

وما تزال لها دور مهم في علاج الامراض الالتهابية Inflammatory diseases وامراض المناعة الذاتية Autoimmune وبعد مرور الكثير من السنين على اكتشاف التركيب الكيميائي الاولي من الكورتيزون لا تزال بين العشرة الأوائل من الوصفات الأكثر استعمالاً في مكافحة المخدرات Counter drugs (Hillier, 2007)، تسوق في جميع انحاء العالم وتأخذ فموياً او موضعياً وتقدر قيمتها اكثر من 10 مليار دولار سنوياً (Schacke et al., 2002).

على الرغم من ان القشرانيات السكرية هي فعالة للغاية للأغراض العلاجية ولكن على المدى الطويل Long-term او استعمال الجرعات العالية يؤدي الى تأثيرات جانبية ضارة مثل فرط سكر الدم Hypertension، وهشاشة العظام Osteoporosis وانخفاض الوظائف المناعية Immunological function (Clark and Belvisi, 2012).

الوظيفة الأساسية للقشرانيات السكرية تنطوي على عملية التمثيل الغذائي للكلوكوز من مصادر غير كاربوهيدراتية Non-carbohydrate على سبيل المثال البروتينات داخل الانسجة العضلية Muscle tissue (Campbell and Reese, 2005). وهذا مفيد عندما يحتاج الجسم الى المزيد من الوقود التي تمول من مخازن الكلايوجين ، والقشرانيات السكرية تثبط الخلايا غير الحبيبية وبالتالي الحماية من تحرير الخلايا المؤدية للالتهابات ( الفارزة للعوامل الالتهابية ) مثل الخلايا الحبيبية Granulocytes، الخلايا البدينة Mast cells والخلايا البلعمية الكبيرة Macrophages ، تعمل القشرانيات السكرية أيضا على تثبيط مكونات الجهاز المناعي مثلاً تتسبب في حدوث انخفاض في تكاثر خلايا B عن الحد الطبيعي من خلال انخفاض انتاج الساييتوكينات Cytokines وتنشيط الموت المبرمج لخلايا T للمفاوية (Kavanaugh and Wells, 2014). تستعمل القشرانيات السكرية الصناعية أساساً ضد الالتهابات Anti-inflammatory وتنشيط المناعة وفي علاج قصور قشرة الغدة الكظرية Adrenocortical insufficiency وفرط الحساسية Hypersensitivity والربو Asthma والامراض الروماتزمية Rheumatic diseases والامراض الجلدية الالتهابية مثل الأكزيما Eczema وحالات التهابات الاذن والعين ، كذلك تثبط المناعة في الأورام للمفاوية ، سرطان الدم ، التهاب الانف ، الصدفية Psoriasis ومرض كوشنك Cushing's disease . وهذه العلاجات تتوفر على شكل أقراص Tablets ، كبسول Capsules ، الكريومات الموضعية والمراهم وقطرات العيون

والاذن وكذلك تستعمل للحقن Injection ،ويمكن ان تؤخذ عن طريق الفم والانف والحقن في العضل وعلى شكل تحاميل وقطرات للعين والاذن (BNF,2006).

الفعالية السريرية للقشرانيات السكرية الاصطناعية مختلفة تعتمد على معدل الامتصاص Rate of absorption والتركيز في الانسجة المستهدفة والانجذاب نحو مستقبلات القشرانيات السكرية ومعدل الايض ، ويتراوح عمر النصف بين 80 دقيقة في الكورتيزول و270 دقيقة في الديكساميثازون ( Sapolsky *et al.*,2000).

## 1.8.2 الديكساميثازون Dexamethasone

الخواص الكيميائية والفيزيائية للديكساميثازون.

اسم الكيميائي للعقار Dexamethasone

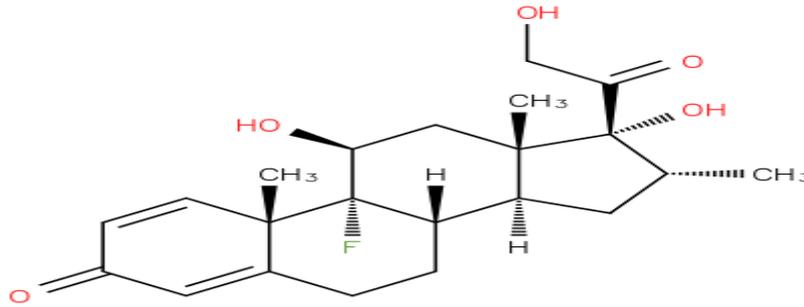
اما الاسم التجاري له فهو Dexamethasone ، Decadron ، Dexasone وDiodex .

الصيغة الكيميائية الجزيئية:



الكتلة الجزيئية النسبية:

392.461غم /مول ( Jobe and Soll ,2004 ).



( 9-fluoro-11 $\beta$ , 17, 21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1, 4-diene, 3, 20-dione. )

(Mains *et al.*, 2011).

شكل (2-1) التركيب الكيميائي للديكساميثازون .

عادة يؤخذ الديكساميثازون على شكل أقراص ، محاليل ،قطرات للعيون ومراهم ، وطريقة استعماله تعتمد على طبيعة المشكلة عند الأشخاص لتحديد العلاج المناسب ، اخذه عن طريق الفم يستعمل الأقراص والمحاليل وتستعمل في علاج العديد من الحالات مثل التهاب المفاصل والجلد والدم واضطرابات الأمعاء بالإضافة الى الحساسية والربو ،الاسم التجاري للعلاج الذي يؤخذ عن طريق الفم يتكون من الديكساميثازون ويتضمن Decadron،Dexamethasone Intensol وDexpak ، ويعد واسع الاستعمال في علاج حالات

العيون واستعماله عن طريق القطرات والمراهم ويستعمل الديكساميثازون على شكل Tobradex، Dexasporin وMaxidex (Stevenson, 2010).

عند اخذ جرعة واحدة من الديكساميثازون 8ملغم يثبط جزئياً محور الغدة النخامية تحت المهاد Hypothalamic pituitary axis لمدة تصل الى أسبوع (Williamson *et al.*, 1980)، اظهرت دراسات أجريت على الجرذان ان نسبة 30% من القرحة التي تصيب المعدة نتيجة تلقيها جرعة 1 ملغم/كغم بالحقن العضلي Intramuscular بالديكساميثازون ، ويرتبط مع 83-87 % من انخفاض فعالية البروستاكلاندين Prostaglandin عن طريق تثبيث انزيم Prostaglandin synthase والبيروكسيداز Peroxidase وتضاعف في افراز حامض المعدة (Bandyopadhyay *et al.*, 1999) .

اما المرضى الذين يعانون من مشاكل في العظام والعضلات والذي يتناولون الديكساميثازون على المدى الطويل يصاب 4% منهم بالنخر اللاوعائي Avascular necrosis ، ويكمن الخطر في اشتراك عدة عوامل ولكن اعلاها هو التقدم في العمر ، انخفاض الالبومين ،زيادة مستويات الدهون ،ومقدار التعرض للديكساميثازون وعادة ظهور الاعراض بعد ستة اشهر الى ثلاث سنوات من التعرض للعقار (van Schaardenburg *et al.*, 2001; Kawedia, 2011).

الديكساميثازون عند إعطائه عن طريق الحقن Injunction او عن طريق الفم Oral لمدة اكثر من أسبوعين تحدث اثار جانبية كزيادة في الشهية التي تؤدي الى زيادة كبيرة بالوزن ، هشاشة العظام ، ارتفاع ضغط الدم والسوائل واحتباس الصوديوم وكذلك يكون نمو البكتريا والفايروسات والفطريات بسهولة في الجسم (Katzung *et al.*, 2010) .

سوء استعمال الادوية او استخدامه بكميات اكبر من وصف الطبيب تعد مشكلة صحية عامة والتي تسبب اضراراً جسدية او نفسية للفرد (Maisto *et al.*, 2015)، التداوي الذاتي Self medication هو شائع في البلدان النامية ووفقاً لمنظمة الصحة العالمية تعرفه على انه اختيار واستعمال الادوية من قبل الافراد لعلاج الامراض التي يشخصها بنفسه او يعرف اعراضها والحصول على الدواء بدون وصفة طبية وتبادلها بين الأشخاص (Shveta and Jagmohan, 2011) .

## 2. 8. 2 العلاج الكيماوي Chemotherapy

من اجل تقليل او إزاحة العقبات للعلاج الكيماوي قد تكون هناك ادوية تعطى للمرضى اما قبل او بالتزامن مع العلاج الكيماوي Chemotherapeutic قد لا تكون ذات خصائص علاجية خاصة بالمرضى ولكنها تستعمل في المقام الأول كمواد مساعدة لتقليل سمية عقاقير العلاج الكيماوي واحد الأمثلة على هذا العلاج هو الديكساميثازون (Franchimont , 2004; Czock *et al.*, 2005) ، وقد اظهر فعالية ضد أنواع من السرطانات Cancers مثل سرطان الدم Leukemia (Thompson *et al.*, 1985) ، وتم استعمالها على نطاق واسع بالتعاون مع العلاج الكيماوي كذلك باعتبارها مضاد للقيء (Chua *et al.*, 2000).

الديكساميثازون هو من القشرانيات السكرية الصناعية المستخدمة على نطاق واسع في العديد من التخصصات (Wang *et al.*, 1999)، وهو شائع في العمليات الجراحية للحد من التورم والالام بعد العملية الجراحية عن طريق الحد من الاستجابة الالتهابية (Fleischli and Adams, 1999) ، ويعد من العقاقير المتوفرة والرخيصة الثمن والمتوفرة بسهولة كبيرة (Kakodkar, 2013) ، ولذلك يستعمل على نطاق واسع ولهذا يعتقد ان الاثار الجانبية له تكون بسبب استعماله لفترات طويلة ، ويعد من القشرانيات السكرية النشطة جداً اكثر ب 6-7 مرات من اليريديزولون ويعد اكثر فعالية من هرمون الكورتيزول Cortisol من 20-30 مرة في الجسم البشري ويكون ذروة وجوده في مصل الدم بعد 2-12 ساعة بعد حقنه ويتم استهلاكه بعد 3-5 يوم (Robinson *et al.*, 2000).

وقد ركزت التجارب السريرية على استعماله كمساعد للعلاج الكيماوي وفي بعض الحالات زيادة الفعالية العلاجية للعلاج الكيماوي (Ibrahim *et al.*, 1986)، وبينت التجارب أيضا ان مولد نقي العظم Bone marrow progenitors واعداد خلايا الدم ترجع الى طبيعتها بعد 3-5 ايام من استعمال الديكساميثازون (Kriegler *et al.*, 1994).

## 2. 8. 3 فائدة استعمال الديكساميثازون The benefit of using dexamethasone

يستعمل الديكساميثازون لتقليل الغثيان والقيء Nausea and vomiting ما بعد الجراحة ، علاج الربو وقصور الغدة الدرقية والتهاب ملتحمة العين والتهاب الاذن الخارجية والصدمة ووذمة الدماغ (Diakos *et al.*, 2011) ، وهو فعال للحد من الألم بشكل عام (De Oliveira *et al.*, 2011) ، وخصوصاً الصداع النصفي (Colman *et al.*, 2008) Migraine headache.

في مرضى جراحة القلب يستعمل الديكساميثازون لانعاش القلب بشكل ملحوظ (Murphy *et al.*, 2011) ، وقد ثبت أيضاً انها تحد من الادمة Edema بعد التداخلات المختلفة ومنها التداخلات في العيون (Daull *et al.*, 2013) Ophthalmologic interventions ، وجراحة الاعصاب Neurosurgery (Kotsarini *et al.*, 2010) ، وقد تستعمل كعلاج مساعد للمرضى الذين يعانون من التهابات خطيرة (De Pascale *et al.*, 2011) ، ويبدو ان استعمال هذا العقار مفيد عندما يكون بجرعات منخفضة في حين يكون له اثار سلبية عند زيادة الجرعات (Minnecci *et al.*, 2004).

## 2. 8. 4 الحركة الدوائية Pharmacokinetics

يوجد الديكساميثازون عادة بشكل Dexamethasone sodium phosphate وهو محلول يكون عمر النصف له قصير من 36-72 ساعة (Jobe and Soll, 2004). القشرانيات السكرية تدخل الخلية المستهدفة وترتبط مع مستقبلات القشرانيات السكرية في الساييتوبلازم هذا الارتباط ينشط المستقبلات وينتقل التنشيط الى النواة التي تقوم بزيادة التعبير للجينات المستهدفة ، ولها تأثيرات واسعة على الخلايا والانسجة (Berne and Levy, 1998).

بعض الدراسات تعود الى 1948 التي ركزت على تأثير القشرانيات السكرية في انتشار كريات الدم البيضاء من نوع الحمضة Eosinophils (Hoffsis and Murdick,1970) ، وزيادة عددها بعد أربعة ساعات من اخذ القشرانيات السكرية وتستمر الى 17 ساعة ، وتم معرفة وجود انخفاض في اعداد الخلايا اللمفية Lymphopenia لمدة تصل الى 16 ساعة بعد اخذ الديكساميثازون بالعضلة .

## 8. 2 .5 التأثير على العضلات والعظام والانسجة الضامة and Effect on muscle, bone connective tissue.

القشرانيات السكرية تقوم بتقليل كتلة العضلات وقوتها وتثبط او تمنع تكوين العظم بواسطة عدة اليات ، انها تقلل من تصنيع الكولاجين نوع I Collagen الضروري لصنع قالب العظم Bone matrix ، وكذلك تقلل من كمية الكالسيوم المتوفر لتمعدن العظم Bone mineralization بالإضافة الى انها تزيد من إعادة امتصاص العظم Bone reabsorption واخيراً فان الأثر النهائي هو انخفاض في كثافة العظم ( هشاشة العظم ) Osteoporosis ، ويؤثر عدم تصنيع الكولاجين الى ترقق الجلد وجدران الشعيرات الدموية (Varis,2000). وعلى المدى القصير تزيد من تنخر العظام (Hussain and Young, 2007). وقد تكون شديدة بما فيه الكفاية لحصول هشاشة العظام وكسور العمود الفقري الخطيرة من مضاعفات العلاج بها (Adachi *et al.*, 1993).

## 8. 2 .6 التأثير على الاستجابة الالتهابية المناعية and Effects on inflammatory and immune responses.

يمثل تاثير القشرانيات السكرية من خلال انخفاض عدد الخلايا اللمفاوية وكذلك كتلة الانسجة اللمفاوية بالإضافة الى انها تقلل من عدد ووظيفة الخلايا اللمفاوية المشتقة من الغدة الصعترية خلايا Thymus- T derived lymphocytes (T-cells) وبالتالي تثبيط المناعة الخلوية Cell-mediated immunity ، تثبيط خلايا T يثبط تنشيط خلايا B اللمفاوية والاثار النهائية هي تقليص الاستجابة المناعية والالتهابية (Varis,2000).

## 8. 2 .7 الاثار السلبية الأخرى للمعالجة بالقشرانيات السكرية Other adverse effects of glucocorticoids treatment.

يمكن وصف الاثار السلبية للقشرانيات السكرية حيث تعمل على تثبيط افراز هرمون الكورتيزول Cortisol المفرز من الغدة الكظرية وإلغاء الإنتاج اليومي له (Slayter *et al.*, 1996)، وفشل الغدة الكظرية للاستجابة للإجهاد هو احد المضاعفات الرئيسية وغير المتوقعة للعلاج بها (Henzen *et al.*, 2000). وتزيد كثرة استعمالها من العدوى الفطرية والبكتيرية والفايروسية والحالات الحادة من الجدري المائي المميت Fatal Myopathy varicella (Dowell and Bresee,1993; Twycross, 1994). وقد تسبب اعتلال عضلي Myopathy

(Batchelor *et al.*, 1997). وقد تكون شديدة بما فيها الكفاية لتُخل بالنشاط اليومي وحتى تضعف الجهاز التنفسي (Adachi *et al.*, 1993).

القشرانيات السكرية لها في بعض الأحيان اثار جانبية خطيرة عند استعمالها بجرعات عالية ، وهذا الخطر يكمن في كبت او تثبيط انتاج الغدة الكظرية ويرتبط ذلك مع الاستعمال على المدى القصير الذي يستمر لعدة اشهر (Henzen *et al.*, 2000) ، وهناك تقارير نادرة بانها تحفز على حصول الذهان او الاضطراب العقلي Psychosis خصوصاً فيما يتعلق بالجرعات العالية وكذلك حدوث الكابة وتغير المزاج (Natkunarajah *et al.*, 2011)، وثبت انها تزيد من حدوث القرحة الهضمية Peptic ulcers ونزيف الجهاز الهضمي Gastrointestinal bleeding (O'Neil *et al.*, 1992)، ويرتبط استعمالها بجرع عالية عن زيادة كبيرة في معدل الوفيات عقب الإصابة بنزيف القرحة الهضمية بالإضافة الى ذلك تأثيراتها السلبية على شفاء الانسجة (Olsen *et al.*, 2010). وقد أظهرت العديد من الدراسات ان استعمالها بجرعة واحدة من الديكساميثازون بمقدار 1 ملغم /كغم تعطى داخل البريتون في الجرذان لها تأثير على التام الجروح ( Durmus *et al.*, 2003; Li *et al.*, 2012).

## 2.8.8 الاثار التكوينية Formative effects

خلال عملية تكوين الاجنة القشرانيات السكرية تلعب دوراً هاماً في تنظيم نمو ونضوج أجهزة الجنين والاعداد للحياة خارج الرحم ، ويتم التعبير عنها في معظم الانسجة في منتصف الحمل ومابعده وكذلك في المشيمة والاعشية الجنينية Placenta and fetal membranes (Cole *et al.*, 1995).

في المقابل هناك ارتفاع في مستويات الكورتيزول في أواخر الحمل، والذي يوازي النضج المتزايد في أجهزة الجنين (Smith *et al.*, 1974) ، وكثيرا ما تستعمل القشرانيات السكرية لتسريع نمو وتكوين الرئة في الاجنة المهدة بالولادة قبل اوانها (San Feliciano *et al.*, 2011) ، ومع ذلك فان تعرض الجنين الزائد للقشرانيات السكرية يمكن ان يكون له اثر سلبي على حياة الجنين ويزيد من خطر الإصابة بداء السكري والسمنة عند البلوغ (Reynolds, 2010). والديكساميثازون له القدرة على عبور المشيمة بشكل نشط وله فعالية عالية ، وفي دراسة أجريت على الفئران والجرذان والهامستر والارانب لمعرفة تأثيراته التي أدت الى تشوهات جنينية مثل عيوب الهيكل العظمي والحنك المشقوق ونقصان في الغدة الكظرية والطحال والكبد والكلى، كما ظهر تأثيره على نمو الرئة وتكوينها في الفئران عند استعماله على الأمهات بفترات طويلة وجرعات متكررة ، كما ظهر تأثيره على وزن وطول الجنين حيث أدى الى انخفاضهما وقصر الأطراف (طيفور، 2014; 2017, AL- Musawi).

الفصل الثالث  
المواد وطرائق العمل  
Materials  
and  
Methods

## Materials and Methods

المواد وطرائق العمل

### 1.3.1.3 مواد والأجهزة المستعملة Materials and Device

#### 1.1.3.3 المواد الكيميائية المستعملة Chemicals used

استعملت في هذه الدراسة عدد من المواد الكيميائية وحسب الجدول الآتي :

الجدول (3 - 1) يوضح اسم المادة الكيميائية المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ .

ت	المواد	الشركة	المنشأ
1	إيثانول 96 % Ethanol	Scharlau	Spain
2	زايلين Xylene	Scharlau	Spain
3	شمع البارافين Paraffin Wax	Histo-Line Lab,OWax	Italy
4	عدة فحص انزيم ALP Kit	BIOMERIEUX	France
5	عدة فحص انزيم ACP Kit	HUMAN	Germany
6	عدة فحص هرمون الكالسيتونين	Elabscience	China
7	عدة فحص هرمون الباراثايرويد	Elabscience	China
8	عدة فحص الكالسيوم	Randox	England
9	عدة فحص الصوديوم	Spin react	Spain
10	عدة فحص البوتاسيوم	Spin react	Spain
11	عدة فحص الفوسفور	Spin react	Spain
12	فحم حيواني منشط	BDH	England
13	فورمالديهايد 38- 40%	Iraqi co.	Iraq
14	كحول ايثيلي مطلق	Scharlau	Spain
15	كلوروفورم Chloroform	Scharlau	Spain
16	كاشف Light Green reagent	BDH	England
17	كاشف Periodic Acid reagent	BDH	England
18	كاشف Schiff's reagent	BDH	England
19	كليسيرين 99 %	Gainland Chem. Co.	England
20	مادة Chromo trope 2R	BDH	England
21	مادة Basic fuchsin	BDH	England
22	مادة Alcian Blue 8GX	Fluka AG Buchs SG	Switzerland
23	ملونات هيماتوكسيلين وايسين Hemotoxyline and Eosin	BDH	England
24	DPX	Himedia Lab. Put. Ltd	India
25	Phosphotungstic acid	Gainland chemical co.	England

### 2. 1. 3 الأدوات المستعملة Used tools

استعملت في هذه الدراسة الحالية عدد من الأدوات وحسب الجدول الآتي :

الجدول (3 - 2) يوضح اسم الأدوات المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ .

ت	الأدوات Tools	الشركة Company	المنشأ Origin
1	انابيب بلاستيكية خالية من EDTA	Gold star	Jordan
2	اواني تلوين زجاجية	S.I.E.	Pakistan
3	زجاجيات مختلفة	Volac	England
4	سيت تشريح	S.I.E.	Pakistan
5	شرائح زجاجية واغظيتها	China MHECO	China
6	محاقن نبيذة	Medical ject	S.A.R.
7	ورق ترشيع	Turck 0.33mm Zelpa	Belgium

### 3.1.3 الأجهزة المستعملة Used devices

استعملت في هذه الدراسة الحالية عدد من الأجهزة وحسب الجدول الآتي :  
الجدول (3-3) يوضح الأجهزة المستعملة والشركة المصنعة والمنشأ.

ت	الأجهزة Devices	الشركة Company	المنشأ Origin
12	micropipette	Bio Basic	Canada
8	فرن Oven	Daihan-lab. Tech	Korea
1	جهاز الاليزا ELISA	BioTek	USA
2	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	Heraeus Christ	Germany
5	جهاز المشراح الدوار Rotary Microtome	Histo-Line Lab. Mod. MRS 3500	Italy
3	جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer	Apple 203	Japan
6	حمام مائي Water Bath	Chicago Surgical and Electrical co.	USA
7	صفيحة ساخنة Hot Plate	Lassco	India
7	كاميرا رقمية	Canon	Japan
10	مجهر ذو كاميرا Compound Microscope	MEIJI	Japan
9	مجهر مركب ضوئي Compound Light Microscope	Human scope	Germany
11	ميزان Balance	Sartorius	Germany

### 2.3 طرائق العمل Methods

#### 1.2.3 حيوانات التجارب Animals of the experiment

استخدمت حيوانات الجرذان البيض وعددها 94 جرذاً، منها عشرة ذكور للتلقيح فقط أما الإناث وعددها 84 الناضجة جنسياً تم جلبها من كلية الطب البيطري- جامعة القادسية بأعمار أكثر من تسعة أسابيع وأوزان

160 غم وأكثر لكلا الجنسين، تم وضع الذكور والإناث في أقفاص منفصلة ومراقبتها لمدة اسبوعين قبل البدء بالتجربة للتأقلم والتأكد من حسن سلامتها الصحية وكونها غير حوامل. فُرشت أرضية الأقفاص بنشارة الخشب ووضعت الحيوانات تحت ظروف ملائمة من حيث درجة الحرارة والتهوية والإضاءة. أعطيت الحيوانات العليقة الخاصة وهي عبارة عن علف مركز يتم شراءه من الأسواق المحلية، كما زودت بالماء بصورة مستمرة (Khalifa et al., 1990) Ad libilum.

### 2.2.3 التزاوج وتوقيت الحمل The mating and timing of pregnancy

وضعت اثنان من الإناث الناضجة جنسيا مع ذكر واحد في كل قفص طوال ساعات الليل وتم التأكد من حصول التزاوج في صباح اليوم التالي من خلال الفحص العياني وملاحظة وجود السداة المهبلية (Nau, 1992)، تتكون السداة المهبلية من مزيج من افرازات الغدد الحوصلية vesicular glands والغدد المتجلطة Coagulatory glands للذكر إذ تظهر هذه المادة بعد 16-24 ساعة وتبقى حوالي 48 ساعة إن نسبة الاعتماد على هذه الطريقة للتأكد من حصول الحمل تتراوح من 80-90%، بعدها عزلت الإناث التي امتلكت السداة المهبلية ويعدّ اليوم الذي لوحظت فيه هو اليوم صفر من الحمل واليوم الذي يليه هو اليوم الأول من الحمل (Waterman, 1976) أو تم أخذ مسحات مهبلية للكشف عن وجود الحيامن الذكورية في المسحة المهبلية إذ عد وجوده في المسحة علامة على حصول الحمل (Eveline et al., 2002). والأنثى التي اعطت نتيجة موجبة (وجود الحيمن الذكري في المسحة المهبلية) تم تعليمها وعزلها في قفص لوحدها مزودا بالماء والعلف لغرض إجراء التجارب اللاحقة عليها.

### 3.2.3 العقار المستعمل

استعمل في هذه الدراسة عقار الديكساميثازون Dexamethasone والمنتج في الهند من قبل شركة LABORATE المادة الفعالة Dexamethasone Sodium Phosphate كل عبوة زجاجية Ampule تحتوي على 8 ملغم / 2 مل، لمعاملة حيوانات التجربة بحقنها داخل البريتون (IP) Intraperitoneal باستعمال المحاقن الطبية تناولت الدراسة تأثير جرعات مختلفة من عقار الديكساميثازون بالتركيز (0.2، 0.4، 0.8، 1.6 ملغم / كغم) من وزن الجسم كجرع علاجية وجرعة ضعف العلاجية وحسب المعادلة التالية:

$$\begin{aligned} \text{الجرعة المخصصة للإنسان (ملغم/ كغم)} &= \text{جرعة الحيوان (ملغم / كغم)} \times 6.2 \\ \text{جرعة الحيوان (ملغم / كغم)} &= \text{الجرعة المخصصة للإنسان (ملغم/ كغم)} \times 6.2 \\ \text{جرعة الديكساميثازون هي} &= 8 \text{ ملغم} / 60 \text{ كغم} = 0.13 \text{ ملغم/ كغم} \\ \text{جرعة الحيوان (ملغم / كغم)} &= 0.13 \times 6.2 = 0.81 \text{ ملغم / كغم} \\ \text{وعلى فرض وزن الجرذ} &= 0.25 \text{ كغم فيكون الناتج} = 0.25 \times 0.81 = 0.2 \text{ ملغم} / 0.25 \text{ كغم} \\ &= 0.2 \text{ ملغم} / 0.25 \text{ كغم} \end{aligned}$$

(Shin et al., 2010; Rajasekaran and Nayak, 2014).

### 4.2.3 تصميم التجربة Design Experience

تضمنت التجربة استخدام 84 من أنثى الجرذ الابيض، قسمت على ثلاثة مجموعات:

**اولاً: مجموعة السيطرة:** شملت (28) أنثى الجرذ الحامل حقنت بالمحلول الملحي الفسيولوجي Normal Saline (Nacl % 0.9) وذلك عن طريق الحقن داخل البريتون (IP) Intraperitoneal منذ بداية الحمل الى نهاية التجربة ، وقسمت هذه المجموعة إلى 7 إناث ضحي بها عند فترة الانغراس لمعرفة مواقع الانغراس في اليوم 7 من الحمل و 7 إناث في يوم 10 من الحمل و 7 إناث في يوم 15 من الحمل و 7 إناث في يوم 20 من الحمل لمعرفة تكوين الغضروف والعظم كما تم سحب الدم من الإناث الحوامل في يوم التضحية.

**ثانياً : مجموعة المعاملة الأولى :** شملت (28) أنثى الجرذ الحامل حقنت بعقار الديكساميثازون Dexamethasone بتركيز 0.2 ملغم/0.25 كغم من وزن الجسم منذ بداية الحمل الى نهاية التجربة. وقسمت هذه المجموعة إلى 7 إناث تم التضحية بها عند فترة الانغراس لمعرفة مواقع الانغراس في اليوم 7 من الحمل و 7 إناث في يوم 10 من الحمل و 7 إناث في يوم 15 من الحمل و 7 إناث بنهاية فترة الحمل لمعرفة تكوين الغضروف والعظم كما تم سحب الدم من الإناث الحوامل في يوم التضحية.

**ثالثاً : مجموعة المعاملة الثانية :** شملت (28) إناث الجرذ الحامل حقنت بعقار الديكساميثازون Dexamethasone بتركيز 0.4 ملغم/0.25 كغم من وزن الجسم منذ بداية الحمل الى نهاية التجربة. وقسمت هذه المجموعة الى 7 إناث ضحي بها عند فترة الانغراس لمعرفة مواقع الانغراس التي في اليوم 7 من الحمل و 7 إناث في يوم 10 من الحمل و 7 إناث في يوم 15 من الحمل و 7 إناث في يوم 20 من الحمل لمعرفة تكوين الغضروف والعظم كما تم سحب الدم من الإناث الحوامل في يوم التضحية .

### Experiment Design 1.4.2.3 تصميم التجربة



### 5.2.3 التضحية بالحيوانات وجمع الأجنة Animals Killing and collection of embryos

استعملت مادة الكلوروفورم المخدرة عند التضحية بالإناث الحوامل من مجموعة التحكم ومجموعات المعاملة ، ووضعت الجرذان الحوامل بعد التخدير في طبق التشريح وعمل شق طولي بمقص حاد في بطنها لاستخراج قرني الرحم الحاوي على الأجنة لغرض جمعها ، ثم ازيلت الأغشية الجنينية بواسطة أدوات التشريح. تم سحب الدم في الأيام السابع والعاشر و 15 و 20 من الحمل لمتابعة معايير الدم الكيموحيوية في الإناث اثناء الحمل والتي تشمل : معرفة تركيز الكالسيوم والفسفور والصوديوم والبوتاسيوم وأنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP وأنزيم الفوسفاتيز الحامضي ACP وتقدير تركيز هرموني الغدة جنب الدرقية PTH والكالسيتونين.

### 6.2.3 الحصول على عينات الدم والهيكل العظمي :

#### 1.6.2.3 جمع عينات الدم Collection of Blood Samples

بعد منع الطعام عن الجرذان الإناث الحوامل لمدة 12 ساعة خُدرت بالكلوروفورم و جمعت عينات الدم 5 مل لكل حيوان من القلب مباشرة بطريقة طعنة القلب Cardiac Puncture ، سحبت نماذج دم من الحيوانات باستعمال محاقن طبية نبيذه ذات سعة 5 مل. بعد سحب الدم وضع في أنابيب بلاستيكية خالية من مانع التخثر بغية الحصول على الكمية الكافية من المصل وفصل فيما بعد في جهاز النبذ المركزي Centrifuge بسرعة 4000 دورة في الدقيقة لمدة 10 دقائق، وتم فصل المصل الخالي من كريات الدم الحمر بواسطة الماصة الدقيقة Micropipette وقسم المصل في عدة أنابيب نظيفة ومعقمة وحفظ في حالة التجميد عند درجة حرارة -20 م° في الثلاجة لغرض إجراء اختبارات الكيمياء الحياتية عليه والتي شملت : قياس تركيز الكالسيوم والفسفور والصوديوم والبوتاسيوم وأنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP وأنزيم الفوسفاتيز الحامضي ACP وتقدير تركيز هرموني الغدة جنب الدرقية PTH والكالسيتونين.

#### 2.6.2.3 تحضير الهيكل العظمي للجنين باستعمال الملون المزدوج .

يتم تحضيرها بطريقة الملون الثنائي Double staining والتي وصفها كل من Whitaker and

Dix (1979) حيث تم العمل كما يأتي :

ازيل جلد العينات skinning ( جنين الجرذ بعمر 20 يوم من الحمل ) ونزع الأحشاء وازيلت العيون Removal of eyes قبل تثبيت العينات وذلك بوضعها بماء درجة حرارته 70م° لمدة نصف دقيقة. وبعدها وضعت في الكحول الايثيلي المطلق لمدة من 3-7 أيام وبعد المثبت المفضل في جميع التحضيرات الأليزارينية لإظهار الهياكل العظمية أو تشوهاتها ، حيث يساعد هذا المثبت في إظهار اللون بشدة أكثر مما لو استعمل مثبت آخر ، بعدها نقلت الى الاسيتون من يوم الى يومين ، ثم نقلت العينات في محلول الملون الثنائي المحضر كالاتي ولمدة 3 أيام :-

• حجم واحد من ملون الأليزارين الأحمر ( 0.12% ) (ARS) Alizarin red مذاب في 90 % كحول ايثيلي ومرشح .

- حجم واحد من ملون الأليسين الزرقاء ( 0.3 % Alcian blue AB) مذاب في 70 % كحول ايثيلي ومرشح .
- حجم واحد من حامض الخليك الثلجي . Glacial acetic acid .

- 17 حجم من 70 % كحول ايثيلي Ethyle alcohole .

غسلت العينات بالماء الجاري بعد إخراجها من محلول التلوين، ثم نقلت إلى محلول مائي من هيدروكسيد البوتاسيوم KOH تركيز 2 % ، تركت فيه يوم واحد حتى تتحول الأنسجة الرخوة إلى مادة جيلاتينية شبه شفافة.

نقلت بعد ذلك العينات إلى محاليل بتراكيز تصاعديّة من الكليسرين المخفف بالماء المقطر وبتراكيز 25 % (لمدة ثلاثة ايام) ، 50 % (لمدة ثلاثة ايام) ، 80 % (لمدة ثلاث أيام) إلى أن تصبح العظام واضحة للعيان وبارزة من خلال الأنسجة الرخوة التي تصبح شفافة بفعل الكليسرين. خزنت العينات في قناني زجاجية أو بلاستيكية محكمة الغلق تجنباً للتلوّث والتعفن ، حيث تكون العينات مغمورة في كليسرين 100 % ، وهو التركيز المناسب للتخزين مضافاً إليه بضعة بلورات من مادة الثايمول Thymol لمنع التعفن وبهذه الطريقة تحفظ العينات لسنوات طويلة دون تلف أو تعفن .

### 3. 2. 7 التحضيرات النسيجية Histological preprations

تم حفظ عينة الرحم الحاوية على الاجنة في البداية بعد استئصالها من الحيوان في محلول الفورمالين بتركيز 10 % (فورمالين 38% 100مل في 900 مل ماء حنفية) وبعد 48 ساعة استخرجت من الفورمالين وغسلت عدة مرات بالماء او تثبت بمحلول بوين ( حامض البكريك 75مل والفورمالين 25 مل و حامض الخليك الثلجي 5مل ) لمدة 12-24 ساعة اعتماداً على حجم العينة وبعدها تغسل بالكحول الايثيلي بتركيز 70% لازالة اللون الاصفر بعدها اجريت عليها سلسلة من العمليات اعتماداً على الطريقة الموصوفة في Suvarna (et al.,2013).

### 3. 2. 7. 1 الانكاز والترويق Dehydration and Clearing

تم سحب الماء من النسيج وذلك بتمرير العينات في سلسلة تراكيز تصاعديّة من الكحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة ساعتين في كل تركيز بعدها روقت النماذج بوضعها في الزايلين لمدة عشر دقائق.

### 3. 2. 7. 2 الارتشاح Infiltration

بعد الانتهاء من عملية الترويق نقلت النماذج الى قناني زجاجية حاوية على خليط من شمع البرافين Paraffin wax ذي درجة انصهار 57-60 م المنصهر والمرشح والزايلين بنسبة 1:1 لمدة نصف ساعة داخل فرن كهربائي درجة حرارته 60 م وذلك لإبقاء الشمع منصهراً ولضمان تمام عملية التثريب الكامل للنماذج بالشمع نقلت الى قناني اخرى حاوية على شمع البرافين داخل الفرن ايضاً لمدة ساعتين ثم نقلت مرة اخرى الى قناني اخرى حاوية على شمع البرافين لمدة ساعتين ايضاً.

### 3.7.2.3 Embedding الاسجاء

تم عمل قوالب من الشمع حاوية على نماذج العينات وذلك بصب الشمع في قوالب حديدية خاصة طمرت فيها النماذج وتركت في درجة حرارة المختبر لتتصلب ثم فصلت عن القالب وحفظت حتى وقت تقطيعها.

### 3.7.2.3 Trimming and Sectioning التشذيب والتقطيع

تم استعمال جهاز المشراح اليدوي الدوار Rotary Microtome لتقطيع النماذج وبسمك 5 مايكروميتر، ثم حملت اشربة المقاطع على شرائح زجاجية Slides نظيفة بعد ان وضعت في حمام مائي درجة حرارته 45-50 م° لمدة دقيقة- دقيقتين لضمان فرش المقاطع بعدها تركت على صفيحة ساخنة Hot Plate لتجف بدرجة حرارة 37 م°.

### 3.7.2.3 Staining التلوين

استعملت الملونات الخاصة التالية لتلوين المقاطع النسيجية الأنواع المختلفة من الأنسجة:

#### 1.5.7.2.3- ملون هيماتوكسيلين هارس Harris' Hematoxylin

ملون قاعدي عام استعمل لتلوين النواة بلون ازرق غامق Dark blue ، مكوناته هي :

ت	المادة	الكمية
1	مسحوق الهيماتوكسيلين	2.5 غم
2	كحول ايثيلي مطلق	25 مل
3	شب البوتاسيوم AIK(SO4)2.12H2O او شب الامونيا NH4AI(SO4)2.12H2O	50 غم
4	ماء مقطر دافئ	500 مل
5	أوكسيد الزئبقيك الأحمر Red mercuric oxide	1.25 غم
6	حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	20 مل

حضر الملون حسب الخطوات التالية واعتمادا على (Suvarna et al.,2013):

اذيب الهيماتوكسيلين بالكحول المطلق ثم اضيف اليه الشب المذاب بالماء المقطر الدافئ وضع المزيج على النار حتى الغليان ثم اضيف اليه أوكسيد الزئبقيك الأحمر ، برد مباشرة بوضع الدورق الذي يحوي المزيج بالماء البارد واضيف اليه حامض الخليك الثلجي ورشح الخليط قبل الاستعمال .

#### 2.5.7.2.3- ملون الايوسين الكحولي Eosin stain

حضر الملون حسب الخطوات التالية واعتمادا على (Suvarna et al.,2013):

ت	المادة	الكمية
1	مسحوق الايوسين	1 غم
2	كحول ايثيلي بتركيز 70%	99 مل
3	حامض الخليك الثلجي Glacial acetic acid	1 مل

اذيب الايوسين في الكحول بشكل جيد ثم اضيف اليه حامض الخليك الثلجي ورشح قبل الاستعمال في اليوم التالي.

لونت المقاطع النسجية باستعمال ملون الهيماتوكسلين ايوسين واعتمادا على (Suvarna *et al.*,2013) وكما يلي:

- 1- وضعت المقاطع النسجية داخل فرن بدرجة 60 م° لمدة خمس دقائق ثم ازيل الشمع من الشرائح باستعمال الزايلين وعلى مرحلتين ولمدة خمس دقائق لكل مرحلة ثم مررت بسلسلة تنازلية من الكحول الايثيلي ابتداءً (100%، 100%، 90%، 80%، 70%) لمدة خمس دقائق لكل تركيز .
- 2- وضعت المقاطع النسجية في ملون الهيماتوكسلين هارس ولمدة خمس دقائق .
- 3- غسلت بالماء الجاري لمدة عشر دقائق.
- 4- لونت بملون الايوسين لمدة سبع دقائق.
- 5- غسلت بالماء المقطر لمدة دقيقتين.
- 6- نقلت بعدها إلى سلسلة تصاعدية من الكحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة دقيقتين في كل تركيز ما عدا التركيز الأخير وضعت فيه لمدة خمس دقائق ثم روقت بالزايلين بمرحلتين في كل مرحلة لمدة ثلاث دقائق .

### 3.5.7.2.3- ملون كوموري ثلاثي الألوان Gomori's One-Step Trichrome Stain

حضر هذا الملون حسب طريقة Hansen(2006) حيث يستعمل لتلوين الالياف المغراوية والياف العضلات الملساء اذ تظهر الالياف الكولاجينية بلون اخضر اما الياف العضلات الملساء والنواة والساييتوبلازم فيتلون بلون احمر ، يتكون الملون من المكونات التالية :

ت	المادة	الكمية
1	Chromotrope 2R	0.6 غرام
2	الاخضر الفاتح Light Green	0.3 غرام
3	حامض الخليك الثلجي Glacial Acetic Acid	1.0 مل
4	حامض الفوسفوتنكستك Phosphotungstic Acid	0.8 غرام
5	الماء المقطر Distilled Water	100 مل

اذيبت مكونات الملون بالماء المقطر بالترتيب بعد ذلك اضيف اليها حامض الهيدروكلوريك المركز HCl 1 مل تم وضعها في الثلاجة لمدة 24 ساعة عند درجة 4 م° قبل الاستعمال ورشحت قبل استعمالها بورق الترشيح .

#### طريقة التلوين :

1- إزيل الشمع من المقاطع ومررت بسلسلة الكحولات الايثيلية وصولاً الى الماء المقطر كما في خطوات الملون السابق .

- 2- وضعت المقاطع النسجية في محلول بون Bouin's solution لمدة ساعة واحدة في فرن درجة حرارته 56 م° وتترك لتبرد.
- 3- غسلت بالماء الجاري لحين اختفاء اللون الأصفر منها .
- 4- لونت المقاطع النسجية بملون الهيماتوكسلين لمدة دقيقتين كملون مضاد.
- 5- غسلت بالماء الجاري لخمس دقائق.
- 6- لونت المقاطع النسجية بملون Trichrome لمدة من 15-20 دقيقة .
- 7- وضعت في حامض الخليك بتركيز 0.2% لمدة نصف دقيقة .
- 8- عمل Blot يعني وضع كل مقطع بين ورقتي ترشيح والمسح عليها براحة اليد بهدوء.
- 9- غسلت المقاطع النسجية بالماء المقطر ومررت بعدها بالكحول الايثيلي بتركيز 90% لمرة واحدة و100% لتغييرين لمدة دقيقتين.
- 10- روقت بالزايلين مرتين لمدة خمس دقائق.

#### 4. 5.7.2.3 - ملون كاشف شف الدوري بدون ومع Diastase Periodic Acid Schiff's stain (PAS)

يستعمل هذا الكاشف لتلوين التراكيب التي تحوي جزيئات كبيرة من الكربوهيدرات مثل الكلايوجين Glycogen ، الكولاجين Collagen ، الغشاء القاعدي Basment membrane والفايبرين Fibrin (Carson and Christa,2009) ، تتلون الكربوهيدرات والكلايوجين باللون القرمزي Magenta والنواة بلون وردي والكولاجين بلون احمر ار جواني غامق والفايبرين بلون زهري .  
مكونات الكاشف : (Suvarna et al.,2013).

#### محلول A:

-حامض Periodic acid 1.0 غرام.

-ماء مقطر 200 مل.

تم خلطهما جيداً وتركها لحين الاستعمال.

محلول B: يتكون من المواد التالية :

ت	المادة	الكمية
1	الفوكسين القاعدي Basic fuchsin	1.0 غرام
2	ميتابيسلفيت الصوديوم Sodium metabisulfite	1.8 غرام
3	حمض الهيدروكلوريك Normal Hydrochloric acid	1.7 مل
4	فحم حيواني منشط Active charcoal	حسب الحاجة .
5	ماء مقطر Distilled Water	200 مل

تم غلي 200 مل من الماء المقطر ثم رفع عن مصدر الحرارة واذيب فيه 1.0 غرام من Basic fuchsin بعدها ترك حتى تصل درجة حرارته الى 50 م°، رشح بورق الترشيح ثم اضيف اليه حامض الهيدروكلوريك وترك ليبرد اكثر، واضيف اليه 1.8 غرام Sodium metabisulfite، تم حفظ في قنينة معتممة في الثلاجة لمدة 24 ساعة، بعدها استخرج وكان لونه بني او اصفر، نشط الفحم وذلك بوضعه في الفرن تحت درجة حرارة 60 م° لمدة نصف ساعة ثم اضيف كمية من الفحم الى الكاشف لحين تغير لونه وخلط جيداً ورشح بواسطة ورق الترشيح وابدل ورق الترشيح لعدة مرات والناتج يكون عديم اللون.

### طريقة التلوين :

1- اتبعت نفس الخطوات في الملونات السابقة كملون الهيماتوكسولين ايوسين ومن إزالة شمع البرافين ووصولاً الى الماء المقطر .

2- وضعت المقاطع النسجية في محلول A لمدة خمس دقائق وبعدها غسلت بالماء المقطر لخمس دقائق.

3- نقلت الى محلول الكاشف لمدة 15 دقيقة وغسلت بعدها بالماء الجاري لمدة خمس دقائق ثم بالماء المقطر.

4- وضعت في ملون الهيماتوكسولين لمدة دقيقتان ثم غسلت بالماء الجاري لمدة خمس دقائق ايضاً.

5- ونقلت بعدها إلى سلسلة تصاعديّة من الكحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة دقيقتين في كل تركيز ثم روقت بالزايلين بمرحلتين في كل مرحلة لمدة عشر دقائق، بعدها أجريت عليها عملية التحميل باستعمال DPX لتثبيت غطاء الشريحة ثم تركت على صفيحة ساخنة لتجف لتكون جاهزة للفحص .

اما ملون PAS المعاملة مع انزيم Diastase وقد استعمل للكشف عن وجود Glycogenic mucopolysaccharides من عدمه وذلك بتلوين شرائح العينات بملون PAS بالطريقة المعتادة ثم تعريضها الى إنزيم Diastase والذي استعيض عنه بمادة اللعاب Saliva إذ تركت لمدة نصف ساعة، بعدها غسلت المقاطع النسجية بماء الحنفية الجاري لمدة خمس دقائق، ثم سحب الماء منها وروقت وحملت بالطريقة الروتينية في التلوين بملون PAS فالنتيجة الموجبة للتفاعل في الشرائح المعاملة بالإنزيم دلت على وجود Non glycogenic mucopolysaccharides أما عدم ظهور الملون في الشرائح المعاملة بإنزيم الـ Diastase فهذا يعني وجود Glycogenic mucopolysaccharides.

### 5.7.2.3- ملون الالسين الأزرق Alcian Blue stain.

تم استعمال تركيبتيّتان من هذا الملون وهما على مايلي :

**A- ملون Alcian Blue stain PH 2.5:** يستعمل لتلوين الكربوهيدرات الحامضية Acid carbohydrates mucopolysaccharides والميوسين باللون الأزرق (Suvarna et al., 2013) ويتم تركيب الملون عن طريق اذابة 0.1 غرام من Alcian Blue stain 8GX مع 100 مل حامض الخليك بتركيز 3% ورشح الملون قبل استعماله.

طريقة عمل الملون :

1- اتبعت نفس الخطوات في الملونات السابقة كملون الهيماتوكسلين ايوسين من إزالة شمع البرافين ووصولاً الى الماء المقطر.

2-لونت المقاطع النسجية بملون الالسين الأزرق لمدة عشر دقائق.

3-غسلت بالماء الجاري لمدة خمس دقائق.

1- نقلت بعدها إلى سلسلة تصاعدية من الكحول الايثيلي (70%، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة دقيقتين في كل تركيز ثم روقت بالزايلين بمرحلتين في كل مرحلة لمدة عشر دقائق بعدها أجريت عليها عملية التحميل باستعمال DPX لتثبيت غطاء الشريحة ثم تركت على صفيحة ساخنة لتكون جاهزة للفحص.

## 2- A- ملون الالسين الأزرق المتعادل Alcian Blue stain PH 1.0

يستعمل لتلوين Sulphated carbohydrates فقط بلون احمر قرمزي Magenta، ويتكون من

0.1 غرام من Alcian Blue stain 8GX يذاب في 100ml (0.1 N HCl) الذي يحضر كما يلي (1.7ml HCl + 20ml distilled water=1 N HCl).

### 3 . 7.2 . 6. الارساء Mounting

بعد اكمال خطوات التلوين بالملونات المختلفة أجريت عليها عملية التحميل باستعمال DPX لتثبيت غطاء

الشريحة ثم تركت على صفيحة ساخنة لتجف لتكون جاهزة للفحص (Suvarna *et al.*, 2013).

### 3.7.2.3 الفحص والتصوير المجهرى Microscopic study and photography

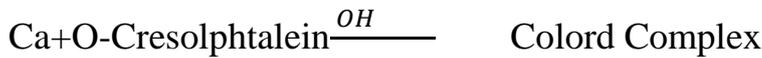
تم تصوير المقاطع النسجية باستعمال مجهر ضوئي نوع MEIJI light microscope مزود بكاميرا مجهر Digital Camera نوع Canon عالية الدقة.

### 3.8.2.3 قياس المعايير الكيموحيوية Biochemical tests

#### 3.8.2.3 قياس تركيز ايونات الكالسيوم في مصل الدم Measuring the concentration of calcium ions in the serum

قيس تركيز ايونات الكالسيوم في المصل باستعمال عدة الاختبار الجاهزة kit المصنعة من شركة SPINREACT وذلك باتباع الطريقة اللونية اعتمادا على (Connerty, 1996) وكالاتي:  
يعتمد قياس تركيز ايونات الكالسيوم في المصل على اساس تكون المعقد اللوني بين ايونات الكالسيوم

و O-Cresolphtalein في وسط قاعدي



اذ ان شدة تكون المعقد اللوني تعطي دلالة على تركيز ايونات الكالسيوم في العينة .

طريقة العمل :

المحاليل	الكفاء Blank	القياسي Standard	العينة Sample
الكاشف	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml
المحلول القياسي	-----	0.1ml	---
العينة	-----	---	0.1ml

مزجت الانابيب جيدا وتركت لمدة 40 دقيقة بعدها تم قياسها بجهاز spectrophotometer على طول موجي 570 نانوميتر.

#### الحسابات :

حسب تركيز ايونات الكالسيوم في العينة بوحدة mg/dl باستعمال المعادلة الآتية :  
A Sample

$$\text{Conc. Calcium ( mg/dL)} = \frac{\text{A Sample}}{\text{A Standard}} \times 10$$

### 3. 2. 8. قياس تركيز الفسفور في مصل الدم Measuring the concentration of phosphorus in the serum

استعملت الطريقة اللونية لتقدير تركيز الفسفور (Tietz (1995 التي تعتمد على الخطوات الآتية:-

- 3- حضرت الانابيب ورقمت .
- 4- حضرت الانابيب القياسية من اجل تصفير الجهاز .
- 5- اضيف مصل الدم serum إلى جميع الانابيب ما عدا الأنابيب القياسية بمقدار 0.01 مل.
- 6- اضيف (1) مل من الكاشف الاول موليبيدات الأمونيوم Ammonium molybdate.
- 7- اضيف (1) مل من الكاشف الثاني هيدروكسيد أمين Amino hydroxide.
- 8- تركت لمدة دقيقتين بعد مزج الكاشفين .
- 9- اضيف (1) مل من الكاشف الثالث هيدروكسيد الصوديوم Sodium hydroxide والانتظار لمدة خمس دقائق .
- 10- قرأت الامتصاصية للنماذج بجهاز المطياف لقياس الألوان Spectrophotometer عند طول موجي 650 نانوميتر.

$$11- \text{طبق القانون الآتي: - مستوى الفسفور} = \frac{\text{امتصاص النموذج}}{\text{امتصاص المحلول القياسي}} \times 5$$

تم ضرب الناتج في 0.323

### 3. 2. 8. 3 قياس تركيز الصوديوم في مصل الدم Measuring serum sodium concentration

استعملت عدة الاختبار الجاهزة (Kit) لقياس تركيز الصوديوم في مصل الدم إذ يتم تقدير تركيز الصوديوم في مصل الدم بواسطة طريقة لونية (Young, 1997) .

#### طريقة العمل :

الكواشف	القياسي Standard	العينة Sample
القياسي	0.2ml	--
العينة	--	0.2ml
معجل الصوديوم	1.0 ml	1.0 ml

بواسطة الماصة نقلت إلى انبوتنين جافة ونظيفة غلقت الانابيب ومزجت جيدا وتركت لمدة خمس دقائق وحركت لمدة 30 ثانية وترك المزيج ليستقر مدة 30 دقيقة ووضع بجهاز الطرد المركزي لمدة 5-10 دقائق وفصل الراشح النظيف إلى أنابيب أخرى.

الكواشف	الكفاء (Blank)	القياسي (Standard)	العينة (Sample)
معجل الصوديوم	0.2ml	--	--
الراشح من الخطوة الأولى	--	0.2ml	0.2ml
الكاشف	1.0 ml	1.0 ml--	1.0 ml

ويخلط جيدا وتترك لتستقر بدرجة حرارة الغرفة. وبعدها تقاس الامتصاصية لمحلول الكفاء والقياسي والعينة بجهاز spectrophotometer على طول موجي 410 نانومتر.

#### الحسابات:

$$\text{con.of sodium (mmolL)} = \frac{\text{Abs.of Blank} - \text{Abs.of Sample}}{\text{Abs.of Blank} - \text{Abs.of standard}} \times 150$$

### 3. 2. 8. 4 قياس تركيز البوتاسيوم في مصل الدم Measure the concentration of potassium in the serum

استعملت عدة الاختبار الجاهزة (Kit) لقياس تركيز البوتاسيوم في مصل الدم (Henry , 1974).



قدر تركيز البوتاسيوم بواسطة طريقة العكورة Turbidometric، إذ إن مدى العكورة يتناسب مع تركيز البوتاسيوم إذ قيست الامتصاصية بطول موجي مقداره 578 (620-570 نانومتر).

#### طريقة العمل :

المحاليل	القياسي Standard	العينة Sample
كاشف البوتاسيوم	1000 µl	1000 µl
المحلول القياسي	25 µl	--
مصل الدم	--	25 µl

مزجت وتركت لمدة خمس دقائق في درجة حرارة الغرفة ، وقيست الامتصاصية للمحلول القياسي وللعينة في 578 نانومتر ضمن حدود 10 دقائق.

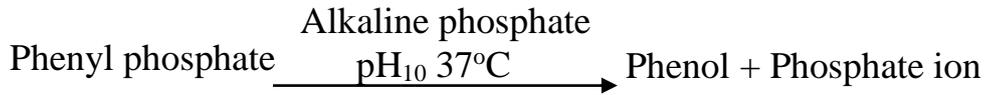
#### الحسابات

$$\text{Potassium concentration mmol/L} = \frac{\text{Ab.Sample}}{\text{Ab.Standard}} \times \text{Standard concentration}$$

### 3. 2. 8. 5 قياس تركيز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline phosphatase (ALP)

قدر تركيز انزيم ALP باستعمال طريقة انزيمية وذلك من خلال العبوات الجاهزة من شركة

Biomerieux الفرنسية استنادا الى طريقة Goldberg وBelfeld وهي طريقة لونية تستند على استعمال المادة الاساس Substrate التي يعمل عليها انزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline Phosphatase اذ يضاف محلول Phenyl phosphate للمادة الاساس الى مصل الدم ويحضن التفاعل لمدة ربع ساعة في درجة 37 م فيقوم الانزيم بتحويل المادة الاساس الى الفينول الذي يمكن الكشف عنه وتقديره كميًا وذلك باضافة المحلول 4-amino-anti pyrine والذي يكون معقدا احمر اللون يعرف بالكينون وهو ذو شدة تتناسب طرديا مع فعالية الانزيم في مصل الدم ويمكن قراءة الامتصاصية لمركب الكينون عند طول موجي قدره 510 نانوميتر باستخدام جهاز المطياف الضوئي (Belfield and Golderg, 1971)، ويمكن توضيح هذا التفاعل بالمعادلات الاتية :



#### طريقة العمل

تتضمن طريقة العمل وضع 2 مليلتر من المحلول المنظم  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  /  $\text{NaHCO}_3$  في أنبوبة اختبار في حمام مائي بدرجة 37 درجة مئوية مدة 5 دقائق بعد ذلك اضيفت اليها 50 مايكروليتر من مصل الدم ثم مزجت وتركت في الحمام المائي مدة 15 دقيقة . بعدها يضاف 0.5 مليلتر من كاشف 4- أمينو انتيبايرين 6mmol/ L و صوديوم ارسينيت 70 g/1 ومزج الاثنان ، اما بالنسبة لمحلول الكفاء اضيف 50 مايكروليتر من الماء المقطر بدل المصل ثم وضعت جميع الانابيب في مكان مظلم ولمدة عشر دقائق اذ يتكون لون وردي يميل إلى الأحمرار ذي شدة تتناسب طرديا مع تركيز الانزيم في مصل الدم . قيست شدة اللون عند طول موجي 510 نانوميتر مقابل محلول كفاء ومحلول قياس 500 مايكروليتر من المحلول القياسي .

#### الحسابات

حسبت فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي في العينة وفق القانون الاتي :

$$\text{Activity of enzyme} = \frac{\text{OD serum sample} - \text{OD serum blank}}{\text{OD standard}} \times n \text{ (UL)}$$

n=142

#### 6.8. 2 . 3 قياس تركيز أنزيم الفوسفاتيز الحامضي (ACP)

قدر تركيز انزيم ALP باستعمال طريقة انزيمية وذلك من خلال العبوات الجاهزة من شركة

HUMAN الألمانية حسب التفاعلات التالية (Thomas ,2005):



## The Reagents: الكواشف المستخدمة

mmol/l 55	Citrate Buffer	الكاشف 1
mmol/l 5.5	(Substrae): p-nitrophenylphosphate	الكاشف 2
mmol/l 200	Sodium hydroxide	الكاشف 3

جميع الكواشف تخزن في درجة حرارة 2-8 م°.

### طريقة العمل :

المكونات	الكفاء (Blank)	العينة (Sample)
المادة الأساس	1 ml	ml 1

حضنت في الحاضنة بدرجة حرارة 37 م° لمدة 5 دقائق.

العينة (Sample)	--	ml 0.2
NaOH المخفف	ml 10	ml 10
العينة (Sample)	ml 0.2	--

مزجت جيدا وبهذا يكون النموذج جاهزا للقراءة على جهاز مطياف الضوء على الطول الموجي 405 نانومتر.

### الحسابات :

Total acid phosphatase Activity (U/L): 101 × Absorbance of sample.

### 3. 2. 8. 7. قياس تركيز الهرمونات Measuring the concentration of hormones

استعملت عدة التحاليل (Kits) الخاصة بالجرذان وبكل هرمون بالاعتماد على الطريقة المناعية المعروف (ELISA) Enzyme- Linked Immunosorbent Assay وأجريت الخطوات لقياس تركيز كل هرمون بالاعتماد على الخطوات الموافقة لكل عدة تحليل وكالاتي:-

### Measuring the concentration of parathyroid and calcitonin hormones

قيس تركيز هرموني الغدة جنب الدرقية والكالسيتونين باستعمال عدة العمل المجهزة من شركة Elabscience في سنة 2017 والتي تتكون من :

Item	Specifications	Storage
Micro ELISA Plate	8 wells ×12 strips	4°C/-20°C#
Reference Standard	2 vials	4°C/-20°C#
Reference Standard & Sample Diluent	1vial 20mL	4°C
Concentrated Biotinylated Detection Ab	1vial 120µL	4°C/-20°C#
Biotinylated Detection AbDiluent	1vial 10mL	4°C
Concentrated HRP Conjugate	1vial 120µL	4°C(shading light)
HRP Conjugate Diluent	1vial 10mL	4°C
Concentrated Wash Buffer (25×)	1vial 30mL	4°C
Substrate Reagent	1vial 10mL	4°C(shading light)
Stop Solution	1vial 10mL	4°C
Plate Sealer	5pieces	
Manual	1 copy	
Certificate of Analysis	1 copy	

#### طريقة العمل:

- 1- أضيفت 100µL من المحلول القياسية Standard او العينة Sample الى كل الحفر ، وحضنت لمدة 90 دقيقة بدرجة حرارة 37 م°.
- 2- إزيل السائل من الحفر ، و أضيفت 100µL من كاشف Biotinylated Detection Ab وحضنت لمدة ساعة واحدة بدرجة حرارة 37 م°.
- 3- إزيل السائل الموجود بالحفر وغسل بمحلول Wash Buffer لثلاث مرات .
- 4- أضيفت 100µL من HRP Conjugate وحضنت لمدة 30 دقيقة بدرجة حرارة 37 م°.
- 5- اجريت عملية الفصل والغسل لخمس مرات كما في المرحلة الثالثة اعلاه.
- 6- أضيفت 90 µL من Substrate Solution وحضنت لمدة 15 دقيقة بدرجة حرارة 37 م°.
- 7- أضيفت 50µL من Stop Solution وقرات الامتصاصية بجهاز Microtiter well reader عند الطول الموجي 450 نانوميتر.
- 8- رسمت العلاقة بين تراكيز المحلول القياسي على المحور السيني وقيم الكثافة الضوئية OD على المحور الصادي وهذه العلاقة تمثل المنحنى القياسي .
- 9- وجد تركيز الهرمون في العينات من خلال قياس الكثافة الضوئية لكل عينة ثم ايجاد قيمة التراكيز المقابلة .OD

## Statistical analysis

## 9.2.3 التحليل الاحصائي

اجري تحليل التباين لتجربة عاملية  $7 \times 4 \times 3$  مكررات وفق التصميم العشوائي الكامل لدراسة تأثير عقار الديكساميثازون في اناث الجرذان الحوامل في المعايير الكيموحيوية واختبار معنوية الفروقات بين المتوسطات باستخدام اختبار دنكن المعدل Revised Least Significant Differences (L.S.D.) تحت مستوى معنوية ( $P < 0.05$ ) (الساهوكي ووهيب، 1990).

# الفصل الرابع النتائج Results

## Results

### 4.النتائج

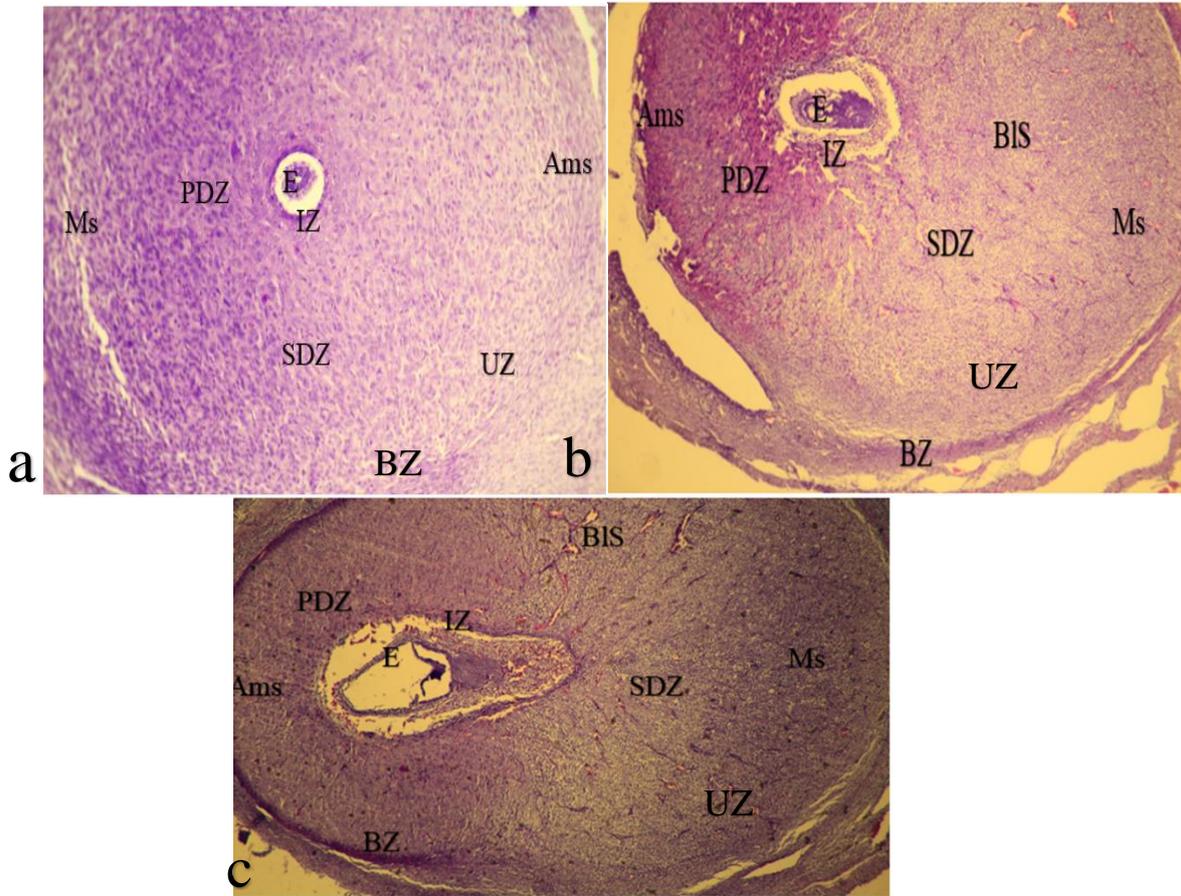
بينت الدراسة الحالية العديد من النتائج المهمة التي يتحتم ابرازها والاهتمام بها :

1. 4. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على غرس الكيس الارومي في اناث الجرذ الأبيض.

1. 1. 4 اليوم السابع من الحمل .

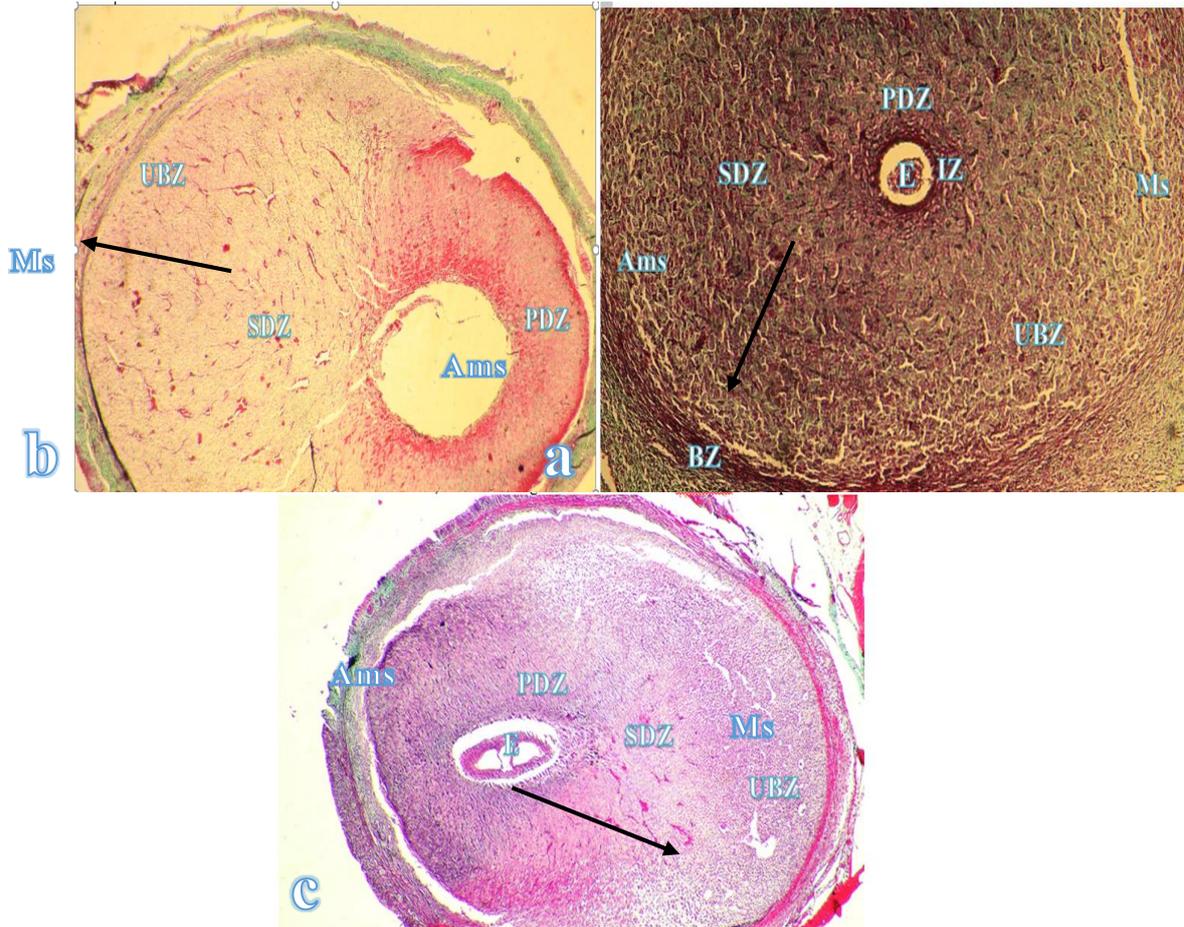
أظهرت نتائج المقاطع الملونة بملون هيماتوكسلين-الايبوسين المأخوذة من مواقع الانغراس Implantation sites لإنات الجرذان مجموعة السيطرة Control والمجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم لليوم السابع من الحمل نتائج مشابهة لما موجود في الحمل الطبيعي وفيما يتعلق بترتيب النسيج الساقطي Decidual tissue. وكان الحدث الاولي هو ان خلايا سدى Stromal cells ببطانة الرحم Endometrium عانت تعديلات لتتحول الى نسيج ساقطي، والتي تعتبر مؤشر مهم على نجاح الانغراس في الجزء المضاد للمساريق الرحمي Antimesometrial side. ويمكن تحديد أربع مناطق رئيسة (الصور 1-4 a,b,c):

- منطقة النسيج الساقطي الابتدائي Primary decidual zone (PDZ) خلايا النسيج الساقطي تكون مكتنزة ومتراصة بأحكام والتي تحيط بالكيس الارومي Blastocyst وبطانة الرحم (صورة 1-4). ولم يلاحظ وجود أي وعاء دموي بين خلايا هذه المنطقة.
- منطقة النسيج الساقطي الثانوي Secondary decidual zone (SDZ) وهي المنطقة الواقعة بين النسيج الساقطي الابتدائي والمنطقة غير المتمايزة Undifferentiated zone (UZ) ومن الأمور المهمة التي يمكن ملاحظتها في هذه المنطقة هو وجود الاوعية الدموية والفسح البينية .
- منطقة الانغراس The implantation zone (IZ) وهي منطقة صغيرة محيطة بالجنين وملاصقة له في جهة بطانة الرحم المضادة للمساريق الرحمي.
- المنطقة غير المتمايزة Undifferentiated zone (UZ) والتي يكون موقعها بين منطقة النسيج الساقطي الثانوي والطبقة العضلية للرحم وتكون خلاياها صغيرة بالحجم مقارنة بطبقة النسيج الساقطي الابتدائي والثانوي.



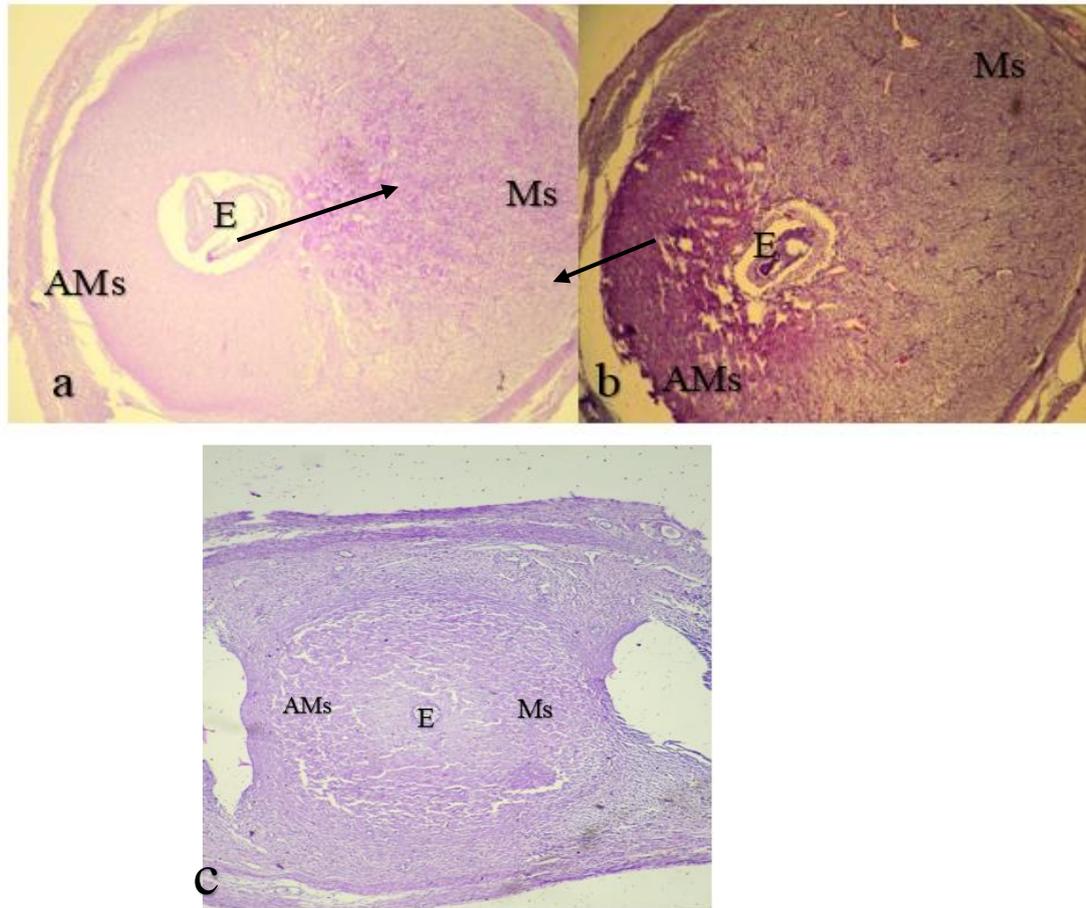
صورة 1-4 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرذ حامل في اليوم السابع من الحمل توضح توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم وحصول التفاعل الساقطي ، (E) الجنين، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (IZ) منطقة الانغراس، (Ms) جهة المساريق الرحمي، (Ams) الجهة المضادة للمساريق الرحمي، (UZ) منطقة غير متميزة، (BZ) المنطقة القاعدية (BIS) الجيبانيات الدموية. ملون H&E ، a-مجموعة السيطرة 10X ، b- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم 4 X ، c- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم 4 X .

اما نتائج المقاطع الملونة بملون كوموري متعدد الألوان ذات الخطوة الواحدة المأخوذة من مواقع الانغراس لإناث الجرذان مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و0.4 ملغم / 0.25 كغم لليوم السابع من الحمل نتائج مشابهة لما موجود في الحمل الطبيعي وفيما يتعلق بترتيب النسيج الساقطي Decidual tissue. وكشفت عن توزيع الالياف المغراوية Collagen fibers . وكان الحدث المهم هو ان خلايا سدى Stromal cells ببطانة الرحم Endometrium عانت تعديلات لتتحول الى نسيج ساقطي، والتي تعتبر مؤشرا مهما على نجاح الانغراس في الجزء المضاد للمساريق الرحمي (الصور 2-4 (a,b,c):Antimesometrial



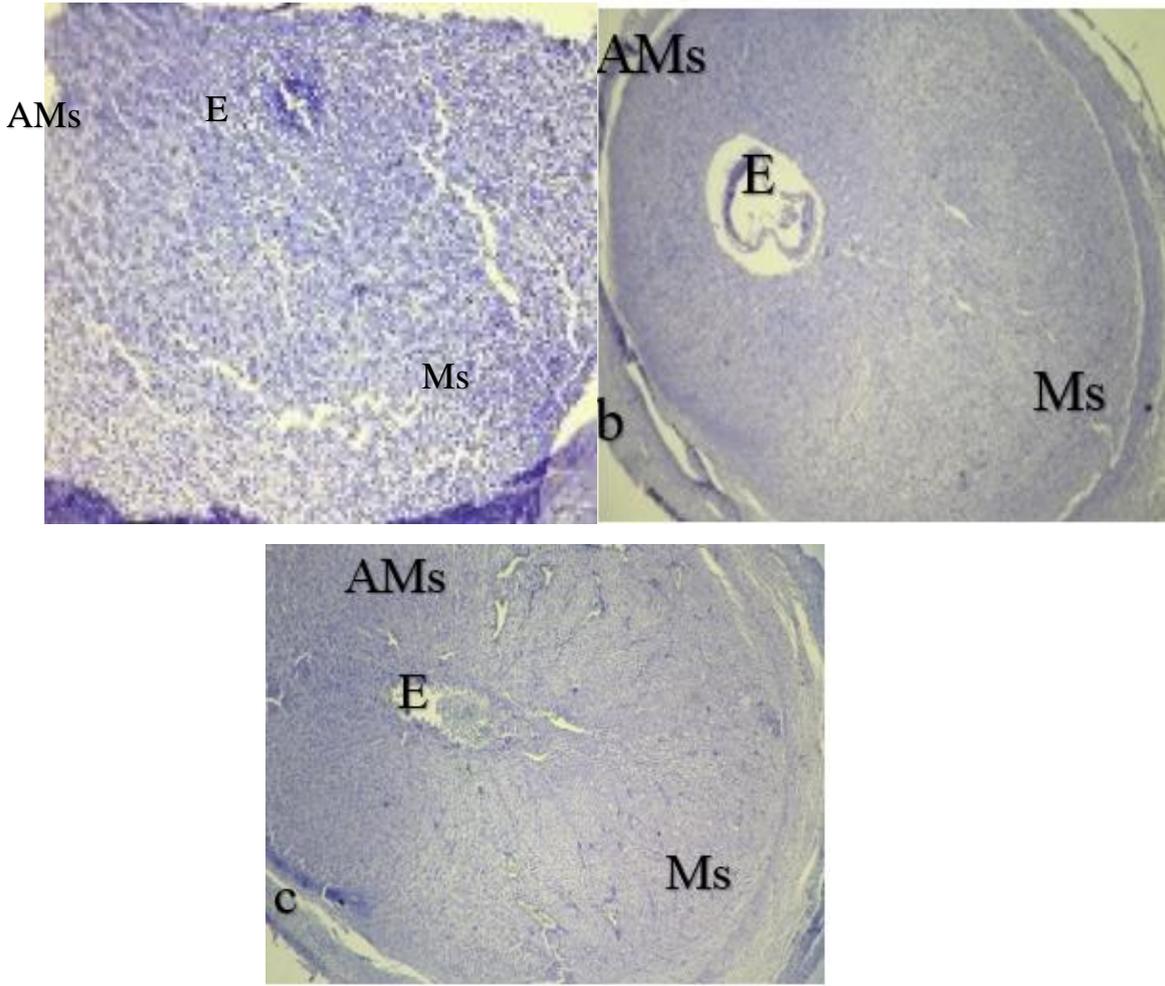
صورة 4-2 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع يلاحظ وجود التفاعل الساقطي وتوزيع النسيج الساقطي في بطانة الرحم ويلاحظ عدم وجود الألياف المغراوية (اللون الاخضر المؤشر بالسهم الاسود) في منطقة النسيج الساقطي الابتدائي وازدياد تجمعها كلما اتجهنا الى منطقة النسيج الساقطي الثانوي (SDZ) ومنها الى المنطقة القاعدية غير المتميزة (UBZ)، الجنين (E)، منطقة النسيج الساقطي الابتدائي (SDZ)، منطقة النسيج الساقطي الثانوي (UBZ)، المنطقة القاعدية. ملون Gomori's one step trichrome، 10X، مجموعة السيطرة a- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم X b- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم X 4، c- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم X 4.

واوضحت نتائج المقاطع النسجية الملونة بملون PAS المأخوذة من مواقع الانغراس لإنات الجرذان مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم لليوم السابع من الحمل تميزت بطانة الرحم بظهور النسيج الساقطي في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي من بطانة الرحم، وقد تميزت الانسجة الساقطية في الموقع بوجود تفاعل إيجابي مع ملون PAS في الخلايا الساقطية يظهر بوجود اللون القرمزي المنتشر في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي ومنطقة المساريق مما يعد مؤشر لاحتواء هذه الخلايا على الكلايوجين وذلك لان تغذية الجنين في مرحلة الغرس وقبل تطور الدورة الدموية السخدية الرحمية تعتمد بصورة أساسية على محتوى الخلايا الساقطية من الكلايوجين وما تقوم به الغدد الرحمية من افرازات وهذا النوع من التغذية يسمى التغذية النسجية كما في الصور (2-4 a و b)، ولم يظهر أي تفاعل عند استعمال ملون PAS مع diastase صورة (2-4 c).

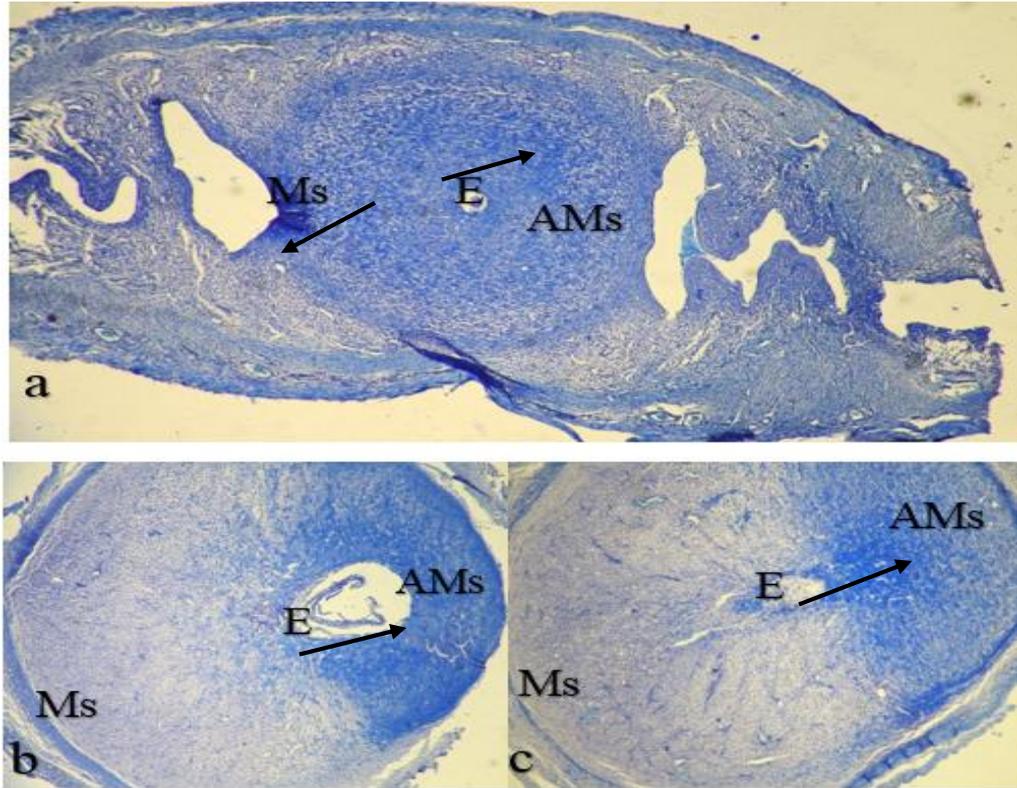


صورة رقم 4-3 (a,b,c): مقاطع مستعرضه لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع، يلاحظ وجود التفاعل الساقطي وتوزيع النسيج الساقطي في بطانة الرحم ويلاحظ تفاعل إيجابي مع ملون PAS وبدون استعمال diastase يكون التفاعل على الأنسجة الساقطية في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي (AMs) من بطانة الرحم، ومنطقة المساريق الرحمي (Ms) التفاعل مؤشر عليه بالسهم الأسود، الجنين (E)، ملون PAS، a- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم X 4، - مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم X 4، c- مجموعة السيطرة استعمال ملون PAS مع diastase يوضح التفاعل السلبي للملون 10 X .

بينت نتائج المقاطع الملونة بملون الالسين الزرقاء ذات الالسين الهيدروجيني 1 ، 2.5 المأخوذة من مواقع الانغراس لإنات الجرذان مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم لليوم السابع من الحمل عدم وجود أي تفاعل موجب للنسيج الساقطي بكل مناطقه عند الأس الهيدروجيني 1 PH من ملون الالسين الزرقاء (صورة 4-4 a,b,c) في حين كان هنالك تفاعل ايجابي عند استعمال ملون الالسين الزرقاء ذي الأس الهيدروجيني 2.5 PH كما في الصورة (4-5 Anti- mesometrium اما في منطقة النسيج الساقطي للمساريق الرحمي Mesometrium فيتركز في جدران جيبانيات الأوعية الدموية لرحم الأم. Maternal blood sinusoids.



صورة رقم 4-4 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرذ حامل في اليوم السابع، يلاحظ وجود التفاعل الساقطي وتوزيع النسيج الساقطي في بطانة الرحم يلاحظ عدم وجود تفاعل عند الأس الهيدروجيني 1 PH مع ملون الالسين الزرقاء الأنسجة الساقطية في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي (AMs) من بطانة الرحم، ومنطقة المساريق الرحمي (Ms) ، الجنين (E) ، يوم السابع من الحمل ، ملون 1 PH AB . a- مجموعة السيطرة 10X ، b- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم 4 X ، c- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم 4 X .



صورة رقم: 4-5 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع، يلاحظ وجود التفاعل الساقطي وتوزيع النسيج الساقطي في بطانة الرحم يلاحظ وجود تفاعل عند الأس الهيدروجيني 2.5 PH مع ملون الالسين الزرقاء (مؤشر عليه بالسهم الاسود) في الأنسجة الساقطية في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي (AMs) من بطانة الرحم، ومنطقة المساريق الرحمي (Ms)، الجنين (E)، يوم السابع من الحمل، ملون 2.5 PH AB. a- مجموعة السيطرة 10X، b- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم X 4، c- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم X 4.

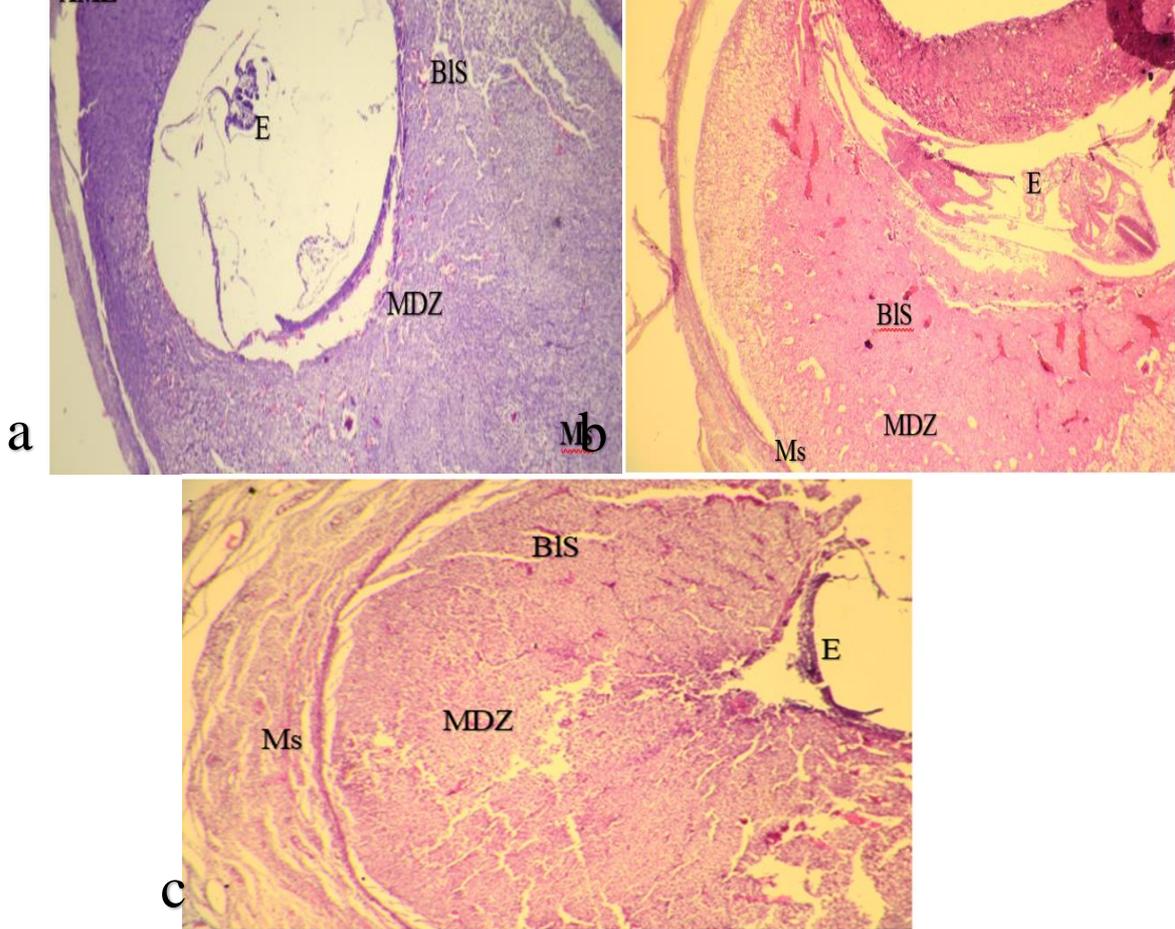
#### 2.1.4. اليوم العاشر من الحمل .

أظهرت نتائج المقاطع الملونة بملون هيماتوكسيلين -الايوسين المأخوذة من مواقع الانغراس لإناث الجرذان مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم لليوم العاشر من الحمل الجنين في هذه المرحلة قد تحول من الجهة المضادة للمساريق الرحمي الى جهة المساريق الرحمي، لقد ظهر النسيج الساقطي بدرجة كبيرة من النمو والتكوين وقد شمل معظم خلايا السدى الرحمي لبطانة الرحم ويمكن تقسيم بطانة الرحم إلى منطقتين رئيسيتين ( الصورة 4-6 (a,b,c)).

● المنطقة القاعدية غير المتمايضة (UBZ) Undifferentiated basal zone وهذه المنطقة غير الساقطية وغير المتمايضة من بطانة الرحم، وتقع بالقرب من عضل الرحم Myometrium. تكون خلايا هذه المنطقة خلايا شبه اريمية ليفية Fibroblast-like cells من خلايا بطانة الرحم الاصلية والتي لها فسخ واسعة بين خلاياها.

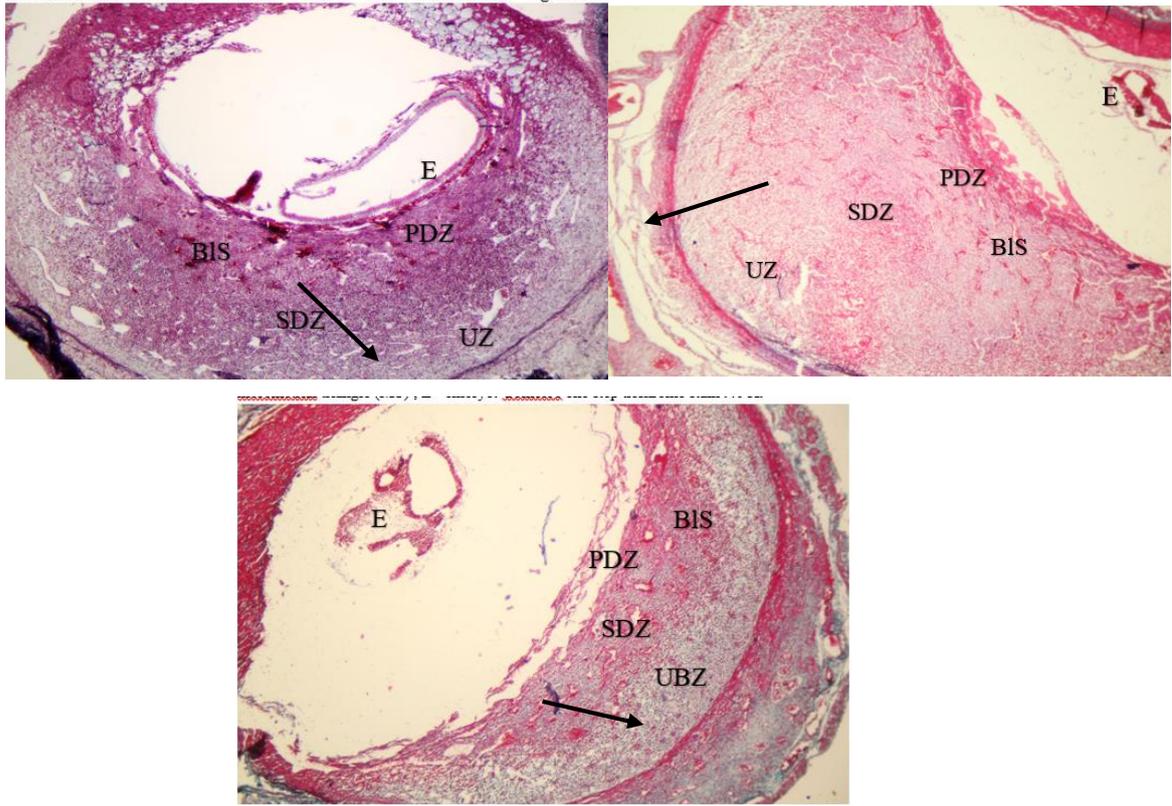
● منطقة النسيج الساقطي المساريقي الرحمي (MDZ) Mesometrial decidual zone هذه المنطقة من النسيج الساقطي تملأ الحيز الممتد ما بين العضلات الرحمية وقطب الجنين، الخلايا الساقطة لهذه المنطقة

غير متراسة وممتلئة كما في النسيج الساقطي في الجهة المضادة للمساريق الرحمي ، كما تم ملاحظة الجيبانيات الدموية Blood sinusoids الواسعة والملتوية في هذه الفترة من الحمل التي تتوجه من القطب المساريقي Mesometrial pole للجنين نحو المثلث المساريقي Mesometrial triangle.



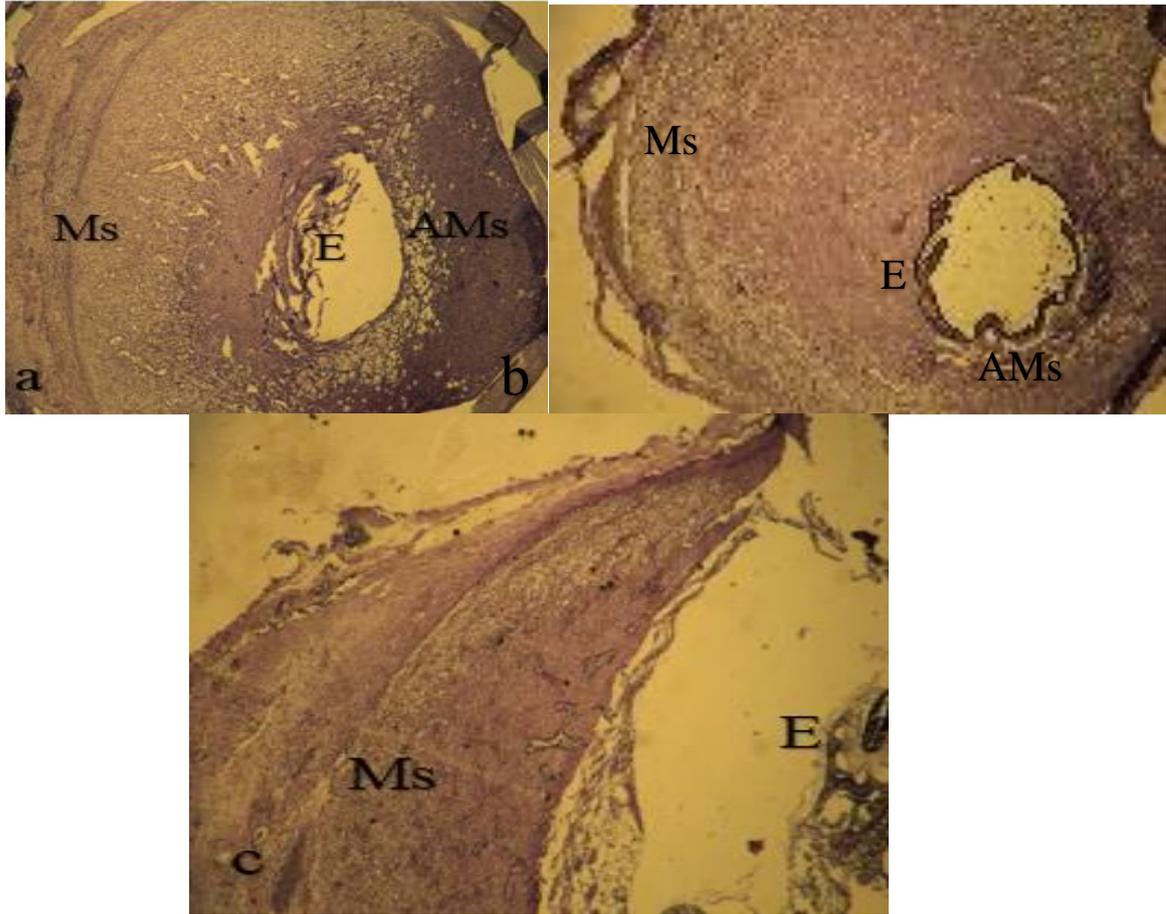
صورة 4-6 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرذ حامل في اليوم العاشر يوضح مقطع من الرحم مار في منطقة الانغراس ، يلاحظ دوران الجنين نحو الجهة المساريقية الرحمية ، (BIS) الجيبانيات الدموية ، (Ms) جهة المساريق الرحمي (E) Embryo الجنين، (MDZ) منطقة النسيج الساقطي المساريق، ملون H&E، a- مجموعة السيطرة 4X، b- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم 4 X ، c- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم 4 X .

عند استعمال ملون كوموري متعدد الألوان ذات الخطوة الواحدة المأخوذة لتلوين المقاطع النسجية لمواقع الانغراس لإناث الجرذان مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم لليوم العاشر من الحمل بدت الألياف المغراوية غير متساوية التوزيع خلال المناطق المختلفة للنسيج الساقطي وبطانة الرحم ، كما لم تظهر الألياف المغراوية في منطقة المضادة للمساريق الرحمي ولكن شوهدت بوفرة في المثلث المساريقي الرحمي Mesometrial triangle وفي منطقة النسيج الساقطي المساريقي بالقرب من عضل الرحم Myometrium خاصة حول الأوعية الدموية لهذه المنطقة إذ كانت شدة اللون الأخضر في منطقة النسيج الساقطي المساريقي الرحمي وهي دلالة على وفرة الألياف المغراوية وتركيز عال من الألياف المغراوية ضمن المنطقة غير المتميزة ( الصورة 4-7 (a,b,c).



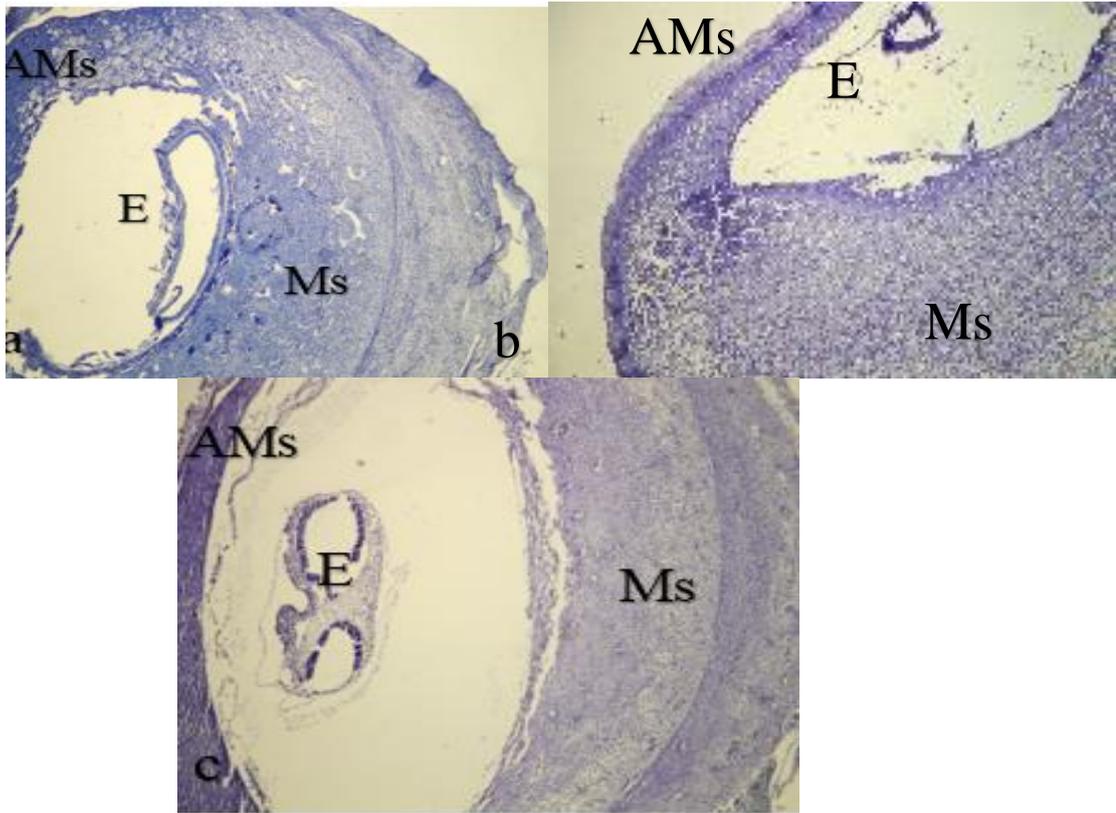
صورة 4-7 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرد حامل في اليوم العاشر يوضح توزيع مناطق النسيج الساقطي في بطانة الرحم وحصول التفاعل الساقطي، ويبين كذلك انتشار الالياف المغراوية (وقد اصطبغت باللون الاخضر المؤشر بالسهم الاسود) وتجمعها في المنطقة البعيدة نسبيا عن منطقة الغرس، الالياف المغراوية موجودة فقط حول جيبانيات الدم (BIS) من منطقة المساريق الرحمي وتكون غير موجودة خارج منطقة المساريق الرحمي وقرب العضلات الرحمية، (E) الجنين، (PDZ) منطقة النسيج الساقطي الابتدائي، (SDZ) منطقة النسيج الساقطي الثانوي، (UBZ) المنطقة القاعدية. ملون Gomori's one step trichrome -a، مجموعة السيطرة 4X، b-مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم X 4، c- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم X 4.

واوضحت نتائج المقاطع النسجية الملونة بملون PAS المأخوذة من مواقع الانغراس لإناث الجرذان مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم لليوم العاشر من الحمل لم يلاحظ وجود أي تفاعل موجب مع الملون حيث لم يظهر اللون القرمزي المنتشر في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي ومنطقة المساريق الرحمي مما يعد مؤشر لعدم احتواء هذه الخلايا على الكلايوجين كما في الصورة (4-8 a,b,c).

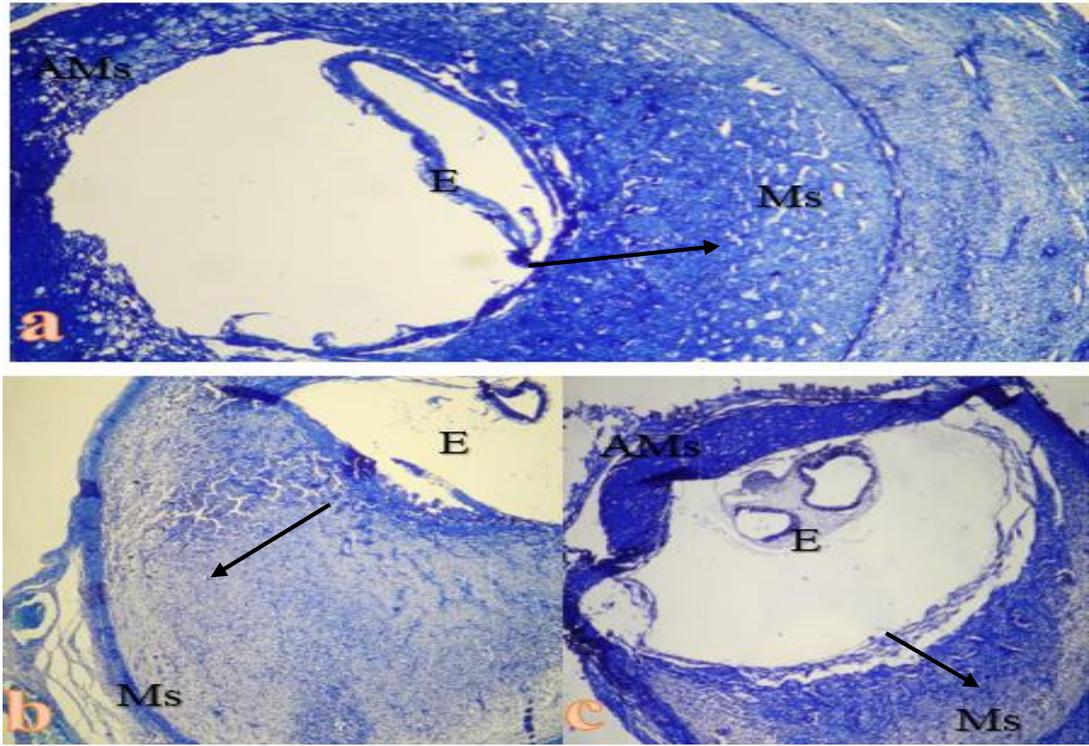


صورة 4-8 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرذ حامل في اليوم العاشر لم يلاحظ وجود أي تفاعل موجب مع الملون حيث لم يظهر اللون القرمزي المنتشر في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي ومنطقة المساريق الرحمي. منطقة المضادة للمساريق الرحمي (AMs) ، منطقة المساريق الرحمي (Ms) ؛ الجنين (E) ، ملون PAS ، a- مجموعة السيطرة 4X ، b- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم 4 X ، c- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم 4 X .

بينت نتائج المقاطع الملونة بملون الالسين الزرقاء ذات الاس الهيدروجيني 1 ، 2.5 المأخوذة من مواقع الانغراس لإناث الجرذان مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم لليوم العاشر من الحمل عدم وجود أي تفاعل موجب للنسيج الساقطي بكل مناطقه عند الأس الهيدروجيني 1 PH من ملون الالسين الزرقاء (صورة 4-9 a,b,c) في حين كان هنالك تفاعل ايجابي عند استعمال ملون الالسين الزرقاء ذي الأس الهيدروجيني 2.5 PH كما في الصورة (4-10 a,b,c)



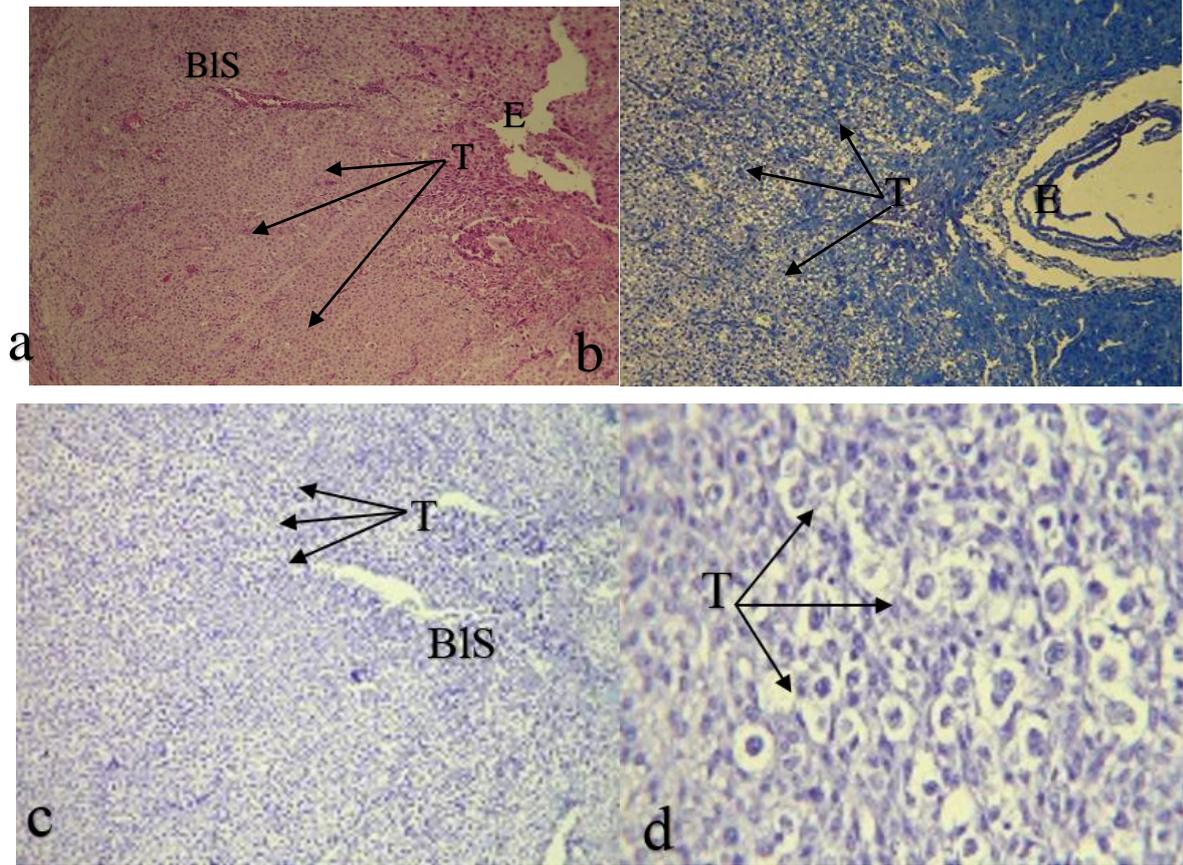
صورة 4-9 (a,b,c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرذ حامل في اليوم العاشر يلاحظ وجود التفاعل الساقطي وتوزيع النسيج الساقطي في بطانة الرحم ولم يكن هناك تفاعل عند الأس الهيدروجيني PH 1 مع ملون الالسين الزرقاء في الأنسجة الساقطية في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي (AMs) من بطانة الرحم، ومنطقة المساريق الرحمي (Ms)، الجنين (E)، ملون PH 1، AB، a-مجموعة السيطرة 4X، b-مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم X 4، c- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم X 4.



صورة 4 - 10 (a-b-c): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرذ حامل في اليوم العاشر من الحمل، يلاحظ وجود التفاعل الساقطي وتوزيع النسيج الساقطي في بطانة الرحم ويلاحظ تفاعل إيجابي مع ملون الالسين الزرقاء عند الأس الهيدروجيني 2.5 PH (مؤشر عليه بالسهم الاسود) ويكون التفاعل على الأنسجة الساقطية في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي (AMs) من بطانة الرحم، ومنطقة المساريق الرحمي (Ms)، الجنين (E)، يوم العاشر من الحمل، ملون AB PH2.5، a- مجموعة السيطرة 4X، b- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم 4 X، c- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم 4 X.

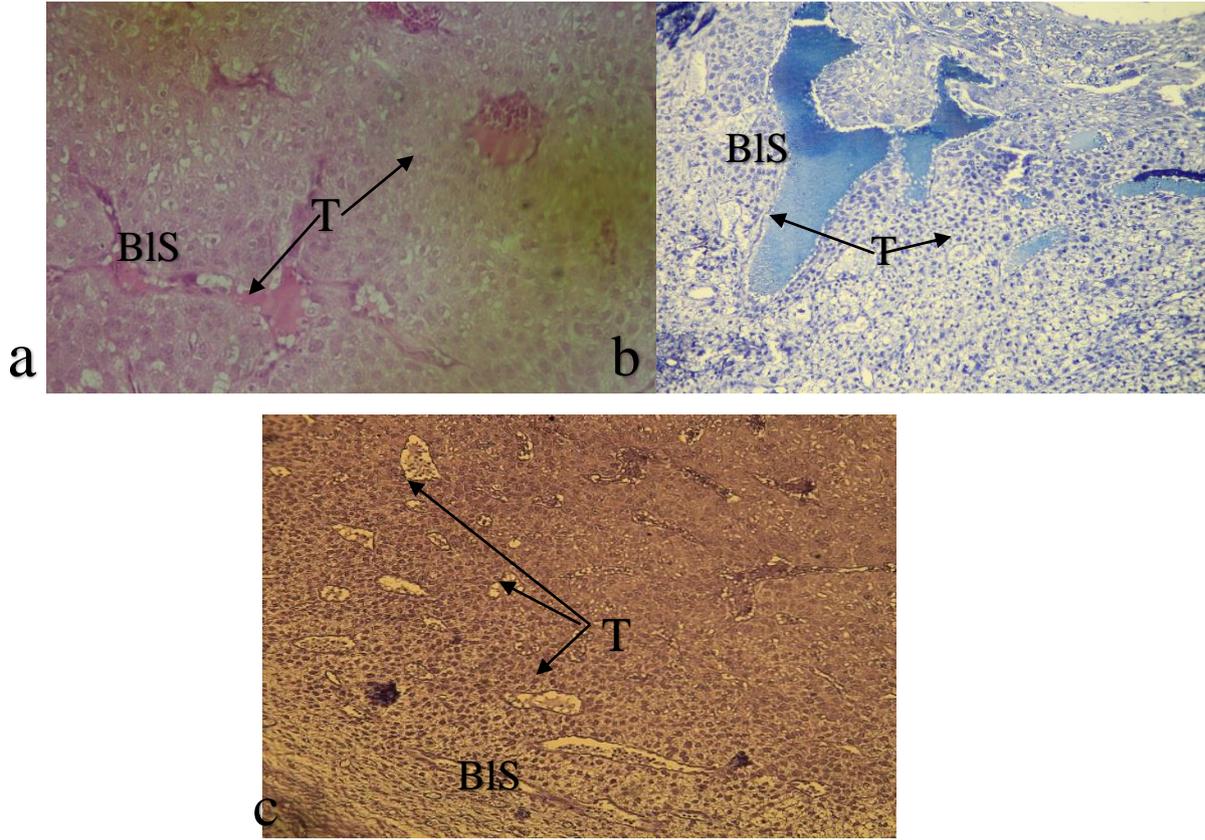
#### 2. 4. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على انتشار خلايا الارومة الغذائية بطانة الرحم في اناث الجرذ الأبيض.

عند ملاحظة المقاطع النسيجية العرضية في اليوم السابع من الحمل لمجموعة السيطرة ومجاميع المعاملة بالديكساميثازون تبين ان هناك امتدادا لخلايا الارومة الغذائية في بطانة الرحم تشبه نتوء اللسان Protrusion of tongue like التي تتسرب الى بطانة الرحم، اتصفت خلايا الارومة الغذائية بأن لها شكلاً مدوراً وذات نوى داكنة وقد اندفعت باتجاه النسيج الساقطي للمساريقي الرحمي وكان هناك ادلة قوية على ان خلايا الارومة الغذائية قد انتشرت بين خلايا النسيج الساقطي وقد وصلت الى خلايا جدران الاوعية الدموية، خلايا الارومة الغذائية تنمو في النسيج الساقطي من الرحم وان نموها وانتشارها واجتياحها للنسيج هو المسؤول عن التفاعل الحميم بين الكيس الارومي Blastocyst وبطانة الرحم، وقد تبين ان خلايا الارومة الغذائية تمكنت من اجتياز الانسجة الساقطية من جانب المساريق الرحمي ووصلت الى مناطق قريبة من الجيبانيات الدموية الفرعية للام والاعوية الدموية، صورة 4- 11 (a,b,c,d).



صورة 4- 11 (a,b,c,d): مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرد حامل في اليوم السابع تبين الصورة توزيع وانتشار خلايا الارومة الغذائية (T) في عدة مواقع بما في ذلك الأنسجة الساقطية في جانب المساريق الرحمي وبتجاه جدار الجيبانيات الدموية (E) الجنين، (الأسهم السوداء تشير الى انتشار خلايا الارومة الغذائية في النسيج الساقطي). a- مجموعة السيطرة ملون H&E 4X، b- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم، ملون AB PH2.5 4 X ، c- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم، ملون AB PH1 4 X . d- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم، ملون AB PH 1 40 X.

اما في اليوم العاشر من الحمل فان انتشار خلايا الارومة الغذائية يدخل بعمق في النسيج الساقطي لمنطقة المساريق الرحمي ويمكن بعض خلايا الارومة الغذائية التسلل والوصول الى الجيبانيات والاعوية الدموية التي توجد في المشيمة المتاهية للجرذان ، وتعمل على إعادة التركيب وإزالة الطبقة البطانية للأوعية الدموية، فان خلايا الارومة الغذائية تحل محل الخلايا البطانية وكذلك تعمل على إزالة الصفيحة المرنة الداخلية والعضلات الملساء التي توجد في الطبقة الوسطى لجدران الشرايين التي تغذي المشيمة.

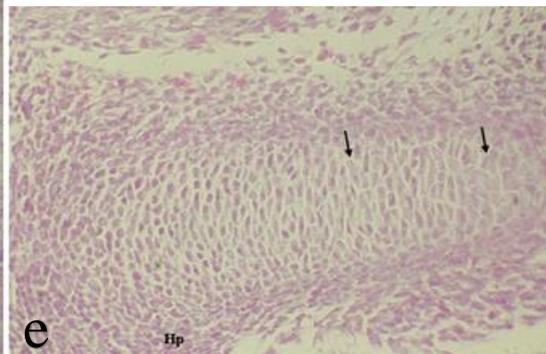
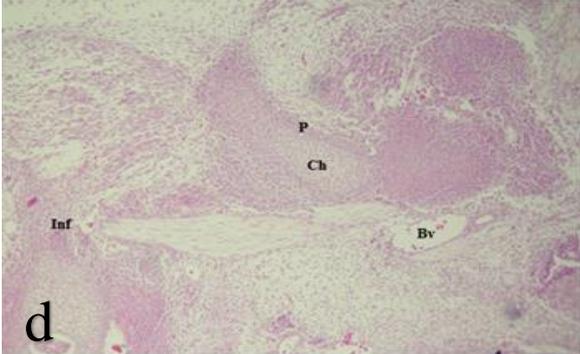
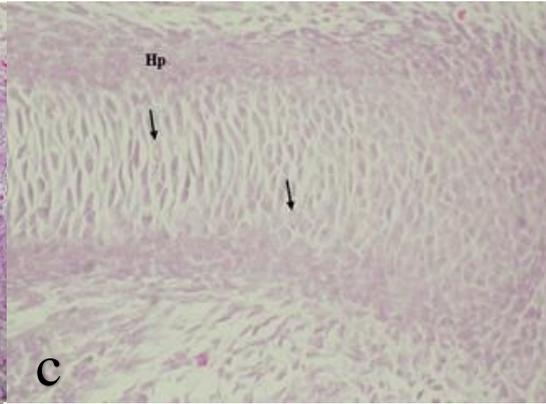
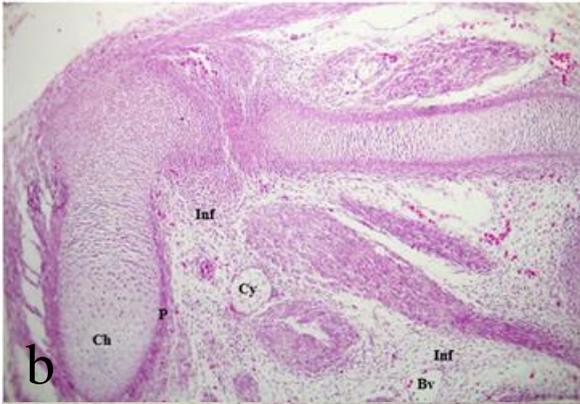
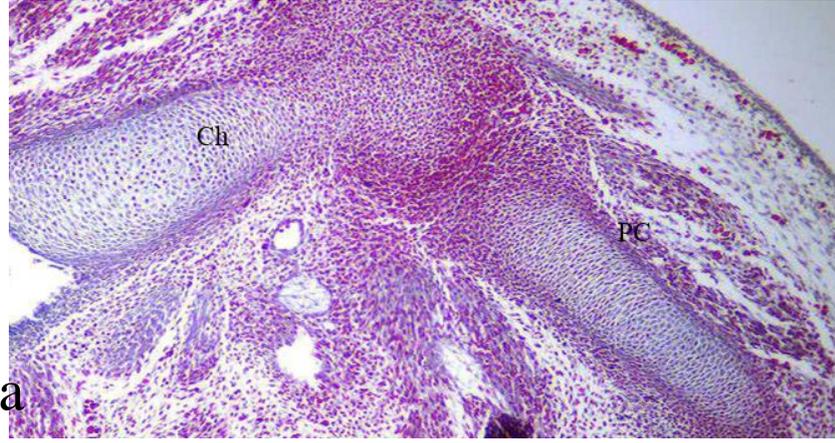


صورة 4- 12 (a,b,c):مقاطع مستعرضة لرحم انثى جرد حامل في اليوم العاشر من الحمل يتبين توزيع خلايا الارومة الغذائية ( T ) بين خلايا النسيج الساقطي عند منطقة المساريق الرحمي ، بعض خلايا الارومة الغذائية تسللت الى الجيبانيات الدموية (S) والتي تستبدل بطانة الجيبانيات الدموية تماما ،a-مجموعة السيطرة ملون H&E 10X ، b-مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم ، ملون AB PH1 10 X ، c- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم، ملون 10 X PAS.

#### 3. 4. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على الغضروف في جنين الجرذ الأبيض بعمر 15 يوم من الحمل.

يمثل الغضروف معظم هيكل جسم جنين الجرذ الابيض عمر 15 يوم من الحمل باعتباره هيكل ساند لجسم الحيوان والغضروف نسيج قوي يتكون من خلايا تدعى بالخلايا الغضروفية Chondrocytes ومادة اساس Matrix تحتوي على اليفاف. الخلايا الغضروفية تكون كروية الشكل تشغل فجوات صغيرة Lacunae تقع في المادة بين خلوية ، وتعرف جدر هذه التجاويف باسم محفظة، أما غلاف الغضروف فهو سمحاق الغضروف Perichondrium عبارة عن طبقة من نسيج ضام كثيف غير منتظم كما في الصورة (4-12 a).

تبين من الصور 4- 13 (b,c,d,e) مقاطع نسجية مستعرضة مارة بالغضروف لجنين الجرذان البيض بعمر 15 يوم من الحمل من مجموعتي المعاملة بالجرعتين 0.2 و 0.4 ملغم / 0.25 كغم من وزن الجسم حيث يمكن ملاحظة تنخر الخلية الغضروفية وفرط تكون الخلايا ، وحصول ارتشاح الخلايا الالتهابية وتبين ان هناك تغيير ملحوظ عن مجموعة السيطرة .



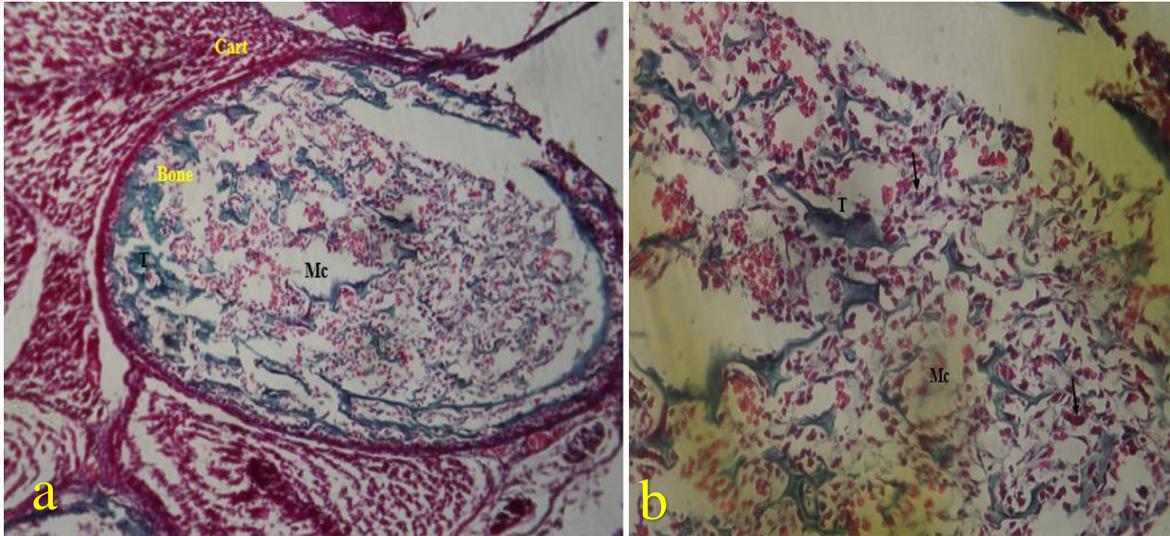
صورة 4-13 (a,b,c,d,e): مقطع مستعرض لجنين الجرذ الأبيض في اليوم الخامس عشر من الحمل، يلاحظ وجود الغضروف ، سمحاق الغضروف (PC) والخلايا الغضروفية (Ch) ، الفجوات حول الخلايا الغضروفية (L) ، السهم يشير الى تنخر الخلية الغضروفية، ( Hp ) فرط تكون الخلايا، (Cy) كيس، وعاء دموي، (Bv) ارتشاح الخلايا الالتهابية. a- مجموعة السيطرة ، ملون Gomori's one step trichrome ، b- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم ، ملون 10 X H&E ، c- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم ، ملون 40 X H&E ، d- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم ، ملون 10 X H&E ، e- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم ، ملون 40 X H&E.

#### 4.4. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على العظم في جنين الجرذ الأبيض بعمر 20 يوم من الحمل.

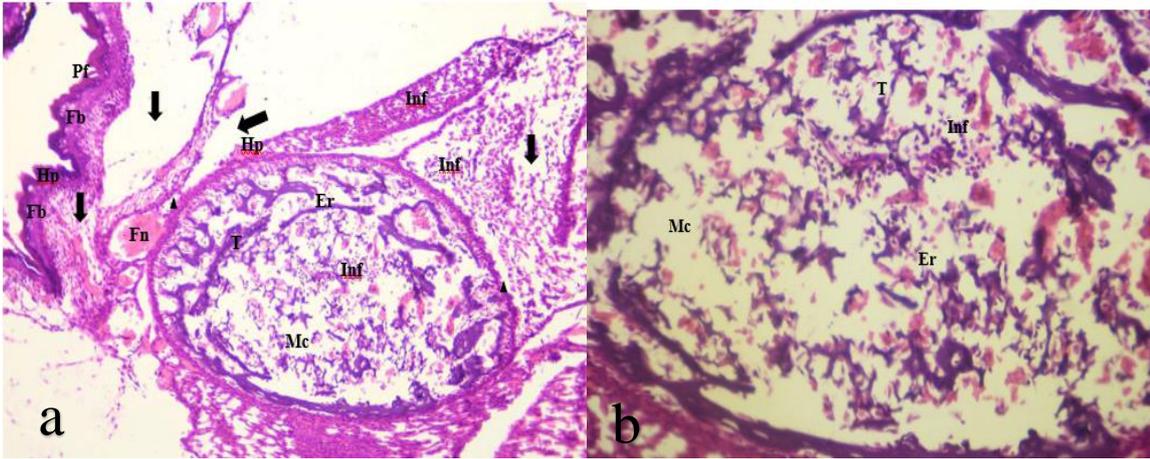
يمثل العظم في جنين الجرذ الأبيض عمر 20 ساعة حمل نسيج ضام مختص يتكون من مادة متكلسة بين خلوية تسمى القالب العظمي Bone matrix ومن أنماط مختلفة من الخلايا هي الخلايا العظمية Osteocytes التي تسكن في فجوات ضمن القالب العظمي، الخلايا البانية للعظم Osteoblasts والخلايا

الهادمة للعظم Osteoclasts التي تسهم في ارتشاف النسيج العظمي وإعادة تشكيله. وان افراز بانيات العظم للمادة العظمية وانغمارها فيها تصبح خلايا عظمية مكونة قطع عظمية تسمى الشويكات العظمية Bony Spicules سواء كان في التعظم الغشائي او الغضروفي اذ ان هذه القطع تكبر لتكون الحويجرات العظمية Bony trabecula، أما غلاف العظم فهو سمحاق العظم Periosteum عبارة عن غشاء ليفي يغطي الطبقة الخارجية للعظم ويحتوي على الأوعية الدموية والأعصاب ، ويسهم في نمو العظم كما يمكن ملاحظة تجويف نخاع العظم كما في الصورة (4- 14) .

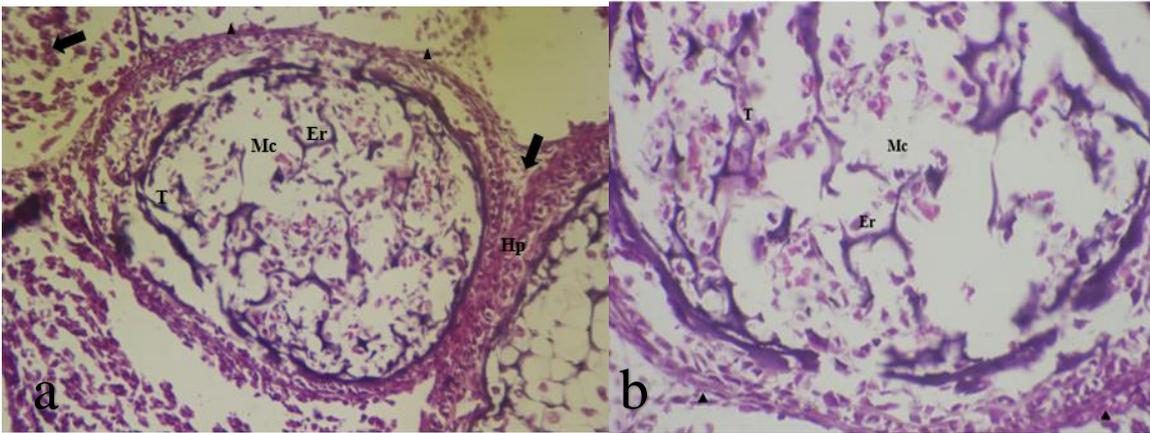
تبين من الصور (4- 15 و 4- 16) مقاطع نسجية مستعرضة مارة بالعظم لجنين الجرذان البيض بعمر 20 يوم من الحمل من مجموعتي المعاملة بالجرعتين 0.2 و 0.4 ملغم / 0.25 كغم من وزن الجسم حصول العديد من التأثيرات على نسيج العظم والتي منها هو وجود فراغ حول الخلايا العظمية وحصول ارتشاح الخلايا الالتهابية بالإضافة الى تآكل العظم والتهاب المفاصل وانخفاض سمك الغضروف وعدم انتظام الطبقة السطحية، وفرط تكون الغشاء الزليلي وحصول تنخر ليفي .



صورة 4- 14 (a,b): مقطع مستعرض للعظم في فخذ جنين الجرذ الابيض في اليوم 20 من الحمل، يلاحظ وجود (Cart) الغضروف، ( T ) حويجرات العظم، ( Mc ) تجويف نخاع العظم ، السهم يشير الى الفراغ حول الخلايا العظمية. a- مجموعة السيطرة ، ملون Gomori's one step trichrome 10X b- مجموعة السيطرة ملون Gomori's one step trichrome 40X.



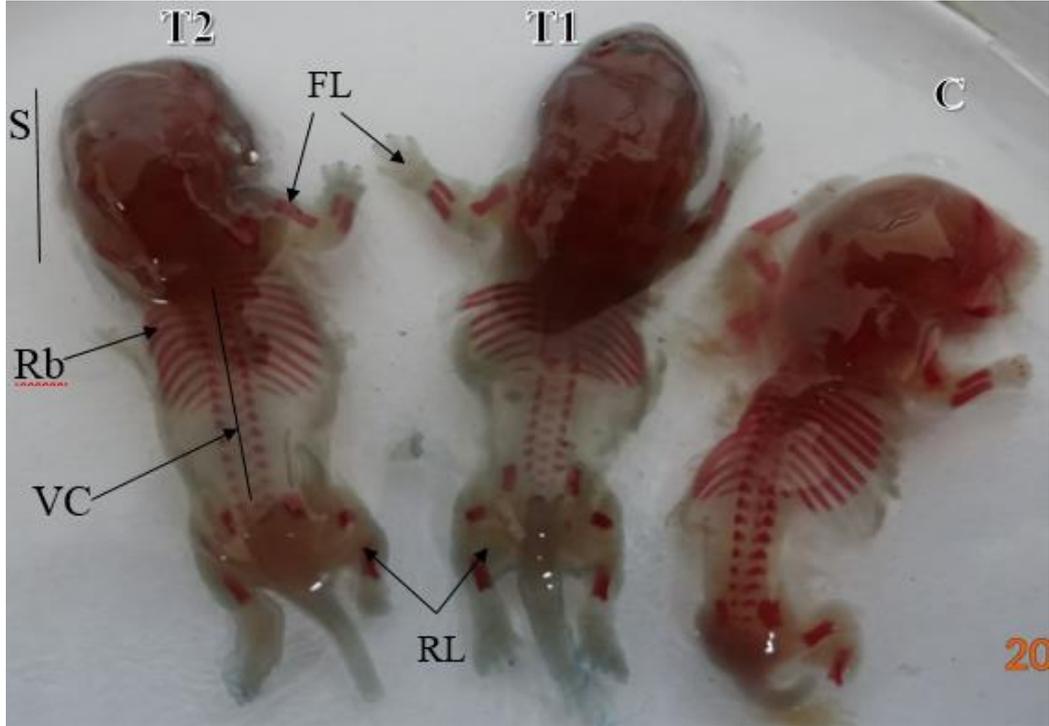
صورة 4- 15 (a,b): مقطع مستعرض للعظم في فخذ جنين الجرذ الابيض في اليوم 20 من الحمل، يلاحظ وجود (T) حويصلات العظم، (Mc) تجويف نخاع العظم، السهم يشير الى الفراغ حول الخلايا العظمية، (Inf) ارتشاح الخلايا الالتهابية، (Er) تآكل العظم، السهم يمثل التهاب المفاصل، نضوح منطقة المفصل والتهاب الانسجة، وراس السهم يظهر انخفاض سمك الغضروف وعدم انتظام الطبقة السطحية، (Hp) فرط تكون الغشاء الزليلي، (Fb) تليف النسيج، (Pf) تشكل pannus، (Fn) تنخر ليفي، a-مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم، ملون H&E X 10، b- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم، ملون H&E X 40.



صورة 4- 16 (a,b): مقطع مستعرض للعظم في فخذ جنين الجرذ الابيض في اليوم 20 من الحمل، يلاحظ وجود (T) حويصلات العظم، (Mc) تجويف نخاع العظم، السهم يشير الى الفراغ حول الخلايا العظمية، (Inf) ارتشاح الخلايا الالتهابية، (Er) تآكل العظم، السهم يمثل التهاب المفاصل، نضوح منطقة المفصل والتهاب الانسجة، وراس السهم يظهر انخفاض سمك الغضروف وعدم انتظام الطبقة السطحية، (Hp) فرط تكون الغشاء الزليلي، a-مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم، ملون H&E X 10، b- مجموعة المعاملة بالديكساميثازون بتركيز 0.4 ملغم / 0.25 كغم، ملون H&E X 40.

#### 4. 4. 1 تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على الهيكل العظمي لجنين الجرذ الأبيض بعمر 20 يوم من الحمل.

يلاحظ من الصورة ( 4- 32) ان عظام الجنين من مجموعة السيطرة قد اكتسبت لونا احمر بملون الاليزارين الاحمر اكثر من الجنين الاخرين من مجاميع المعاملة مما يدل على تقدم عملية التعضم في هيكله العظمي اكثر من المجموعتين وكانت الفروقات اكثر وضوحا في عظام الأطراف الامامية والخلفية وكذلك عظام العمود الفقري .



صورة 4- 17 : تمثل ثلاثة اجنة بعمر عشرين يوم من الحمل جنين من مجموعة السيطرة (C) و جنين لحامل معاملة بالجرعة 0.2 ملغم/0.25 كغم من وزن الجسم (T1) و جنين لحامل معاملة بالجرعة 0.4 ملغم /0.25كغم من وزن الجسم ( T2) ظهر فيها الجمجمة (S) والأضلاع ( Rb ) والعمود الفقري ( VC ) والأطراف الامامية (FL) والأطراف الخلفية (RL). كما أظهرت نتائج الدراسة الحالية وكما بين الجدول (4- 1) ان طول الجمجمة والعمود الفقري والاطراف الامامية والخلفية لجنين الجرذ بعمر 20 يوم من الحمل من مجموعة المعاملة بعقار الديكساميثازون بالجرعتين 0.2 و 0.4ملغم /0.25كغم من وزن الجسم قد انخفض عن الطول في مجموعة السيطرة ولكن لم يصل الانخفاض الى مستوى المعنوية ( $P<0.05$ ) اما عند المقارنة بين مجاميع المعاملة بالديكساميثازون فلم توجد فروقات معنوية فيما بينها ( $P<0.05$ ).

جدول (1-4) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون على اطوال أجزاء من الهيكل العظمي (ملم) لجنين الجرذ الأبيض بعمر 20 يوم من الحمل الملون بملون الاليزارين الأحمر.

المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.4 ملغم / 0.25 كغم	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.2 ملغم / 0.25 كغم	مجموعة السيطرة	المجاميع المدة
8.02 ±0.11	10.10 ±0.11	12.00 ±0.13	الجمجمة
15.55 ±0.12	17.08 ±0.08	20.01 ±0.13	العمود الفقري
7.81 ±0.04	7.90 ±0.06	8.70 ±0.10	الأطراف الامامية
7.15 ±0.07	8.61 ±0.11	8.80 ±0.09	الأطراف الخلفية

المعدل ± الخطأ القياسي n=7

4.5. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تراكيز الكتروليتات الدم في اناث الجرذ الأبيض الحوامل .

4.5.1 تركيز الكالسيوم في مصل الدم .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وكما بين الجدول (4-2) ان تركيز الكالسيوم في مصل دم اناث الجرذان الحوامل من مجموعة المعاملة بعقار الديكساميثازون بالجرعتين 0.2 و 0.4 ملغم / 0.25 كغم من وزن الجسم قد انخفض عن مستواه في مجموعة السيطرة ولكن لم يصل الانخفاض الى مستوى المعنوية ( $P < 0.05$ ) اما عند المقارنة بين مجاميع المعاملة بالديكساميثازون فلم توجد فروقات معنوية فيما بينها ( $P < 0.05$ ). كما تبين ان هناك تأثيرا معنويا ( $P < 0.05$ ) لمدة الحمل في تركيز الكالسيوم في مصل دم اناث الجرذ الحوامل حيث كان الانخفاض معنويا ( $P < 0.05$ ) بين اليومين السابع والعاشر ، واليومين السابع والخامس عشر ، واليومين السابع والعشرين ، واليومين العاشر والخامس عشر ، واليومين العاشر والعشرين ، واليومين الخامس عشر والعشرين من الحمل .

جدول (2-4) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون على تركيز الكالسيوم (mmol /l) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.

متوسط المدة	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.4 ملغم /0.25 كغم	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.2 ملغم /0.25 كغم	مجموعة السيطرة	المجاميع المدة
a 0.91 ± 0.011	0.88 ±0.022	0.90 ± 0.039	0.94 ±0.025	بعد 7 يوم من الحمل
b 0.87 ±0.010	0.89 ± 0.031	0.85 ± 0.025	0.90 ± 0.021	بعد 10 يوم من الحمل
c 0.82 ±0.004	0.83 ±0.022	0.81 ±0.020	0.83 ±0.039	بعد 15 يوم من الحمل
d 0.76 ±0.006	0.75 ±0.028	0.77 ±0.021	0.78 ±0.027	بعد 20 يوم من الحمل
	0.83 ±0.022	0.83 ±0.021	0.86 ±0.026	متوسط المجاميع

المعدل ± الخطأ القياسي n= 7

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

#### 4.5.2 تركيز الفوسفور في مصل الدم .

اشارت نتائج الدراسة الحالية وكما بين الجدول (4- 3) ان تركيز الفوسفور في مصل دم اناث الجرذان الحوامل من مجموعة المعاملة بعقار الديكساميثازون بالجرعتين 0.2 و 0.4 ملغم /0.25 كغم من وزن الجسم قد انخفض عن مستواه في مجموعة السيطرة انخفاض معنوي ( $P<0.05$ ) اما عند المقارنة بين مجاميع المعاملة بالديكساميثازون فحدث انخفاض ايضا ولكن لم يصل كذلك الى حد المعنوية ( $P<0.05$ ).

كما تبين إن هناك تأثيراً معنوياً ( $P<0.05$ ) لمدة الحمل في تركيز الفوسفور في مصل دم اناث الجرذ الحوامل اذ كان الانخفاض معنوياً ( $P<0.05$ ) بين اليومين السابع والعاشر ،واليومين السابع والخامس عشر ،واليومين السابع والعشرين من الحمل ،واليومين العاشر والخامس عشر ، واليومين العاشر والعشرين من الحمل ،واليومين الخامس عشر والعشرين من الحمل .

جدول (3-4) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون على تركيز الفوسفور (mmol /l) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.

المدة	المجموع	مجموعة السيطرة	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.2 ملغم /0.25كغم	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.4 ملغم /0.25كغم	متوسط المدة
بعد 7 يوم من الحمل	6.81 ±0.31	6.83 ±0.16	6.58 ±0.49	6.74 ±0.05	a
بعد 10 يوم من الحمل	6.49 ±0.24	6.05 ±0.27	5.97 ±0.29	6.17 ±0.11	b
بعد 15 يوم من الحمل	6.08 ±0.29	5.46 ±0.17	5.06 ±0.36	5.54 ±0.19	c
بعد 20 يوم من الحمل	5.56 ±0.24	4.84 ±0.43	4.67 ±0.33	5.03 ±0.18	d
متوسط المجموع	6.24 ±0.20 A	5.80 ±0.32 AB	5.57 ±0.33 B		

المعدل ± الخطأ القياسي n= 7

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

#### 4.5.3 تركيز الصوديوم في مصل الدم .

أوضحت نتائج الدراسة الحالية وكما بين الجدول (4- 4) ان تركيز الصوديوم في مصل دم اناث الجرذان الحوامل من مجموعة المعاملة بعقار الديكساميثازون بالجرعتين 0.2 و 0.4 ملغم /0.25 كغم من وزن الجسم قد انخفض عن مستواه في مجموعة السيطرة ولكن لم يصل الانخفاض الى مستوى المعنوية ( $P<0.05$ ) اما عند المقارنة بين مجاميع المعاملة بالديكساميثازون فحدث انخفاض ايضا ولكن لم يصل كذلك الى حد المعنوية ( $P<0.05$ ).

كما تبين إن هناك تأثيراً معنوياً ( $P<0.05$ ) لمدة الحمل في تركيز الفوسفور في مصل دم اناث الجرذ الحوامل اذ كان الانخفاض معنوياً ( $P<0.05$ ) بين اليومين السابع والعاشر ،واليومين السابع والخامس عشر ،واليومين السابع والعشرين من الحمل ،واليومين العاشر والخامس عشر ، واليومين العاشر والعشرين من الحمل ،واليومين الخامس عشر والعشرين من الحمل .

جدول (4-4) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون على تركيز الصوديوم (mmol /l) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.

متوسط المدة	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.4 ملغم /0.25كغم	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.2 ملغم /0.25كغم	مجموعة السيطرة	المجاميع المدة
a 142.1 ±1.21	140.6 ±1.90	140.0 ±1.64	145.8 ±3.07	بعد 7 يوم من الحمل
b 138.0 ±0.76	137.1 ±2.76	136.5 ±1.04	140.3 ±2.55	بعد 10 يوم من الحمل
c 133.8 ±0.56	132.1 ±0.93	134.6 ±1.38	134.7 ±2.16	بعد 15 يوم من الحمل
d 128.9 ±0.86	126.9 ±3.78	131.4 ±1.81	128.5 ±2.09	بعد 20 يوم من الحمل
	134.2 ±2.26	135.7 ±1.36	137.3 ±2.80	متوسط المجاميع

المعدل ± الخطأ القياسي n= 7

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

#### 4.5.4 تركيز البوتاسيوم في مصل الدم .

بينت نتائج الدراسة الحالية وكما بين الجدول (4- 5) ان تركيز البوتاسيوم في مصل دم اناث الجرذان الحوامل من مجموعة المعاملة بعقار الديكساميثازون بالجرعتين 0.2 و 0.4 ملغم /0.25 كغم من وزن الجسم قد انخفض عن مستواه في مجموعة السيطرة ولكن لم يصل الانخفاض الى مستوى المعنوية ( $P<0.05$ ) . اما عند المقارنة بين مجاميع المعاملة بالديكساميثازون فحدث انخفاض ايضا ولكن لم يصل كذلك الى حد المعنوية ( $P<0.05$ ).

كما تبين ان هناك تأثيراً معنوياً ( $P<0.05$ ) لمدة الحمل في تركيز الفوسفور في مصل دم اناث الجرذ الحوامل اذ كان الانخفاض معنوياً ( $P<0.05$ ) بين اليومين السابع والعاشر ،واليومين السابع والخامس عشر ،واليومين السابع والعشرين من الحمل ،واليومين العاشر والخامس عشر ، واليومين العاشر والعشرين من الحمل ،واليومين الخامس عشر والعشرين من الحمل .

جدول (5-4) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون على تركيز البوتاسيوم (mmol /l) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.

متوسط المدة	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.4 ملغم / 0.25 كغم	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.2 ملغم / 0.25 كغم	مجموعة السيطرة	المجاميع المدة
a 5.84 ±0.06	5.65 ±0.27	5.89 ±0.69	5.97 ±0.41	بعد 7 يوم من الحمل
b 5.15 ±0.13	4.96 ±0.18	4.93 ±0.18	5.57 ±0.27	بعد 10 يوم من الحمل
cd 4.54 ±0.07	4.32 ±0.38	4.65 ±0.38	4.66 ±0.28	بعد 15 يوم من الحمل
d 4.18 ±0.06	4.00 ±0.28	4.33 ±0.33	4.22 ±0.19	بعد 20 يوم من الحمل
	4.73 ±0.27	4.95 ±0.25	5.11 ±0.30	متوسط المجاميع

المعدل ± الخطأ القياسي n= 7

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

4. 6. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز انزيم

الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل الدم لاناث الجرذ الأبيض الحوامل .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وكما بين الجدول (4- 6) ان معالجة اناث الجرذان الحوامل بعقار الديكساميثازون بالجرعة 0.2 ملغم / 0.25 كغم من وزن الجسم ادت الى حدوث انخفاض معنوي ( $P<0.05$ ) في تركيز انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة في حين ان الانخفاض بالجرعة 0.4 ملغم / 0.25 كغم من وزن الجسم للعقار نفسه لم يصل الى حد المعنوية ( $P<0.05$ ) مقارنة بمجموعة السيطرة اما عند المقارنة بين مجاميع المعاملة بالديكساميثازون فحدث انخفاض معنوي ( $P<0.05$ ). كما تبين ان هناك تأثيرا معنويا ( $P<0.05$ ) لمدة الحمل في تركيز انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل دم اناث الجرذان الحوامل اذ كان الارتفاع معنويا ( $P<0.05$ ) بين اليومين السابع والعاشر ، و اليومين السابع والخامس عشر ، و اليومين العاشر والعشرين من الحمل ، و اليومين السابع والعشرين من الحمل ، و اليومين الخامس عشر والعشرين من الحمل . كما تبين ان هناك تأثيرا للتداخل بين المعاملة بالديكساميثازون ومدة الحمل حيث يكون الارتفاع في تركيز الانزيم كلما تقدم الحمل .

جدول (4-6) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون على تركيز انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP (IU/L) في  
مصل دم اناث الجرذان الحوامل.

متوسط المدة	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.4 ملغم 0.25/كغم	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.2 ملغم 0.25/كغم	مجموعة السيطرة	المجاميع المدة
a 138.5 ±1.18	a 142.0 ±3.19 A	a 137.7 ± 2.74 A	a 135.9 ± 8.96 A	بعد 7 يوم من الحمل
b 153.8 ±3.53	ab 162.1 ±3.17 A	a 143.7 ±4.08 A	a 155.6 ±9.57 A	بعد 10 يوم من الحمل
c 175.9 ±5.87	b 176.1 ±2.29 AB	ab 160.3 ±3.79 B	b 191.4 ± 16.95 A	بعد 15 يوم من الحمل
d 191.7 ±8.50	b 180.6 ±2.71 CB	b 176.9 ±3.31 B	c 217.6 ±11.93 A	بعد 20 يوم من الحمل
	165.2 ±6.56 A	154.6 ±6.66 B	175.1 ±13.78 A	متوسط المجاميع

المعدل ± الخطأ القياسي n= 7

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

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

#### 4.7. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز انزيم

#### الفوسفاتيز الحامضي ACP في مصلى الدم لإناث الجرذ الأبيض الحوامل .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وكما بين الجدول (4-7) ان معالجة اناث الجرذان الحوامل بعقار الديكساميثازون بالجرعة 0.2 ملغم / 0.25 كغم من وزن الجسم ادت الى حدوث ارتفاع معنوي ( $P<0.05$ ) في تركيز انزيم الفوسفاتيز الحامضي ACP في مصلى الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة في حين ان الارتفاع في تركيز انزيم الفوسفاتيز الحامضي ACP في مصلى الدم لإناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الديكساميثازون بالجرعة 0.4 ملغم / 0.25 كغم من وزن الجسم كان معنويا ايضا ( $P<0.05$ ) مقارنة بمجموعة السيطرة اما عند المقارنة بين مجاميع المعاملة بالديكساميثازون فحدث ارتفاع ايضا ولكن لم يصل الى حد المعنوية ( $P<0.05$ ).

كما تبين إن هناك تأثيرا معنويا ( $P<0.05$ ) لمدة الحمل في تركيز انزيم الفوسفاتيز الحامضي ACP في مصلى دم اناث الجرذان الحوامل اذ كان الارتفاع معنويا ( $P<0.05$ ) بين اليومين السابع والعاشر ، واليومين السابع والخامس عشر ، واليومين السابع والعشرين من الحمل ، واليومين العاشر والخامس عشر ، واليومين العاشر والعشرين من الحمل ، واليومين الخامس عشر والعشرين من الحمل .

جدول (4-7) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون على تركيز انزيم الفوسفاتيز الحامضي (ACP) (IU/L) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.

متوسط المدة	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.4 ملغم / 0.25 كغم	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.2 ملغم / 0.25 كغم	مجموعة السيطرة	المجاميع / المدة
a 152 ±4.50	160 ±8.01	157 ±7.33	138 ±9.77	بعد 7 يوم من الحمل
b 183 ±8.95	196 ±10.75	198 ±6.41	156 ±6.99	بعد 10 يوم من الحمل
c 211 ±5.90	225 ±6.40	213 ±13.89	194 ±11.59	بعد 15 يوم من الحمل
d 245 ±6.48	260 ±6.10	247 ±14.02	226 ±14.45	بعد 20 يوم من الحمل
	211 ±16.06 B	204 ±14.09 B	178 ±14.86 A	متوسط المجاميع

المعدل ± الخطأ القياسي n= 7

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

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

4.8. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز هرمون الغدة جنب الدرقية PTH في مصل الدم لإناث الجرذ الأبيض الحوامل .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وكما بين الجدول (4-8) ان معالجة اناث الجرذان الحوامل بعقار الديكساميثازون بالجرعة 0.2 ملغم / 0.25 كغم من وزن الجسم ادت الى حدوث ارتفاع لم يصل الى حد المعنوية ( $P < 0.05$ ) في تركيز هرمون الغدة جنب الدرقية PTH في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة في حين ان الارتفاع في تركيز PTH في مصل الدم لإناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الديكساميثازون بالجرعة 0.4 ملغم / 0.25 كغم من وزن الجسم قد كان ارتفاعاً معنوياً ( $P < 0.05$ ) مقارنة بمجموعة السيطرة اما عند المقارنة بين مجاميع المعاملة بالديكساميثازون فحدث ارتفاع معنوي ايضاً ( $P < 0.05$ ).

كما تبين إن هناك تأثيراً معنوياً ( $P < 0.05$ ) لمدة الحمل في تركيز هرمون الغدة جنب الدرقية PTH في مصل دم اناث الجرذان الحوامل حيث كان الارتفاع معنوياً ( $P < 0.05$ ) بين اليومين السابع والعاشر ، واليومين السابع والخامس عشر ، واليومين العاشر والعشرين من الحمل ، واليومين الخامس عشر ، واليومين العاشر والعشرين من الحمل ، واليومين الخامس عشر والعشرين من الحمل .

جدول (4-8) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون على تركيز هرمون الغدة جنب الدرقية PTH (pg/ml) في مصل دم اناث الجرذان الحوامل.

متوسط المدة	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.4 ملغم / 0.25 كغم	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.2 ملغم / 0.25 كغم	مجموعة السيطرة	المجاميع / المدة
a 268 ±2.30	273 ±11.15	269 ±12.35	261 ±12.37	بعد 7 يوم من الحمل
b 305 ±3.83	312 ±15.58	311 ±9.57	294 ±11.58	بعد 10 يوم من الحمل
c 337 ±4.58	348 ±13.70	339 ±13.09	324 ±16.38	بعد 15 يوم من الحمل
d 375 ±10.74	704 ±9.20	367 ±10.34	352 ±12.79	بعد 20 يوم من الحمل
	335 ±21.52 B	322 ±15.81 A	308 ±14.79 A	متوسط المجاميع

المعدل ± الخطأ القياسي n= 7

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

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

#### 4.9. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز هرمون الكالسيونين في مصل الدم لإناث الجرذ الأبيض الحوامل .

أظهرت نتائج الدراسة الحالية وكما بين الجدول (4-9) ان معالجة اناث الجرذان الحوامل بعقار الديكساميثازون بالجرعة 0.2 ملغم / 0.25 كغم من وزن الجسم ادت الى حدوث ارتفاع معنوي ( $P < 0.05$ ) في تركيز هرمون الكالسيونين في مصل الدم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة في حين ان الارتفاع في تركيز هرمون الكالسيونين في مصل الدم لإناث الجرذان الحوامل المعاملة بعقار الديكساميثازون بالجرعة 0.4 ملغم / 0.25 كغم من وزن الجسم قد كان ارتفاعاً معنوياً ( $P < 0.05$ ) مقارنة بمجموعة السيطرة اما عند المقارنة بين مجاميع المعاملة بالديكساميثازون فحدث ارتفاع ايضاً ولكن لم يصل كذلك الى حد المعنوية ( $P < 0.05$ ). كما تبين ان هناك تأثير معنوي ( $P < 0.05$ ) لمدة الحمل في تركيز هرمون الكالسيونين في مصل دم اناث الجرذان الحوامل حيث كان الارتفاع بين اليومين السابع والعاشر ،واليومين السابع والخامس عشر ،واليومين السابع والعشرين من الحمل ،واليومين العاشر والخامس عشر ،واليومين العاشر والعشرين من الحمل ،واليومين الخامس عشر والعشرين من الحمل .

جدول (9.4) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون على تركيز هرمون الكالسيتونين (pg/ml) في مصل دم  
اناث الجرذان الحوامل.

متوسط المدة	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.4 ملغم 0.25/كغم	المعاملة بعقار الديكساميثازون 0.2 ملغم 0.25/كغم	مجموعة السيطرة	المجاميع المدة
a 311 ±15.49	333 ±12.66	335 ±20.23	263 ±10.48	بعد 7 يوم من الحمل
b 345 ±13.79	360 ±20.20	371 ±10.92	303 ±10.73	بعد 10 يوم من الحمل
c 392 ±19.05	436 ±22.13	403 ±22.19	337 ±12.23	بعد 15 يوم من الحمل
d 419 ±19.97	464 ±18.53	433 ±22.51	361 ±15.18	بعد 20 يوم من الحمل
	399 ±23.36 B	386 ±15.92 B	316 ±16.10 A	متوسط المجاميع

المعدل ± الخطأ القياسي n= 7

الحروف الصغيرة المختلفة بالاتجاه العمودي تدل على وجود فروقات معنوية (P<0.05).

الحروف الكبيرة المختلفة بالاتجاه الافقي تدل على وجود فروقات معنوية (P<0.05).

# الفصل الخامس المناقشة Discussion

بينت الدراسة الحالية جملة من النتائج حول تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم في غرس الكيس الارومي وغضروف و عظم الجنين وبعض المعايير الكيموحيوية في مصل دم الجرذان الحوامل وكما يلي :

### 1.5 . تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على غرس الكيس الارومي في اناث الجرذ الأبيض.

كان من الواضح من خلال نتائج الدراسة الحالية عدم تأثير العقار المستعمل على عملية الغرس في اليومين السابع والعاشر من الحمل التي تم دراستها والتي تعدّ من العمليات الاساسية في انجاح الحمل ، الحمل الناجح يتطلب تنسيق ثلاثة عمليات مترابطة: تكوين الجنين وتشكيل المشيمة وتكوين النسيج الساقطي من انسجة الام، واحدة من الاحداث التي لوحظت في هذه الدراسة كانت تكاثر Proliferation وتمايز Differentiation خلايا بطانة الرحم لتكوين الخلايا الساقطية في كل من مجموعة جرذان السيطرة ومجموعتي المعاملة بالدكساميثازون، وقد ثبت انه في وقت مبكر من الحمل يتم تشكيل النسيج الساقطي الذي يحدث في بطانة الرحم وهذا يؤدي الى تقبل الرحم للجنين ( Wang and Dey , 2006 ;Das, 2010; Sroga et al.,2012 ) ، وكثيرا ما يذكر ان تكوين النسيج الساقطي ضروري لحماية وسلامة الام ضد اجتياح او غزو الارومة الغذائية ، Trophoblast ( Sroga et al.,2012 ) . تتمايز خلايا السدى لتصبح مستديرة وتستحوذ على صفات Myofibroblasts ( Das, 2010 ) ، واحدة من المعايير والشروط التي يجب توفرها لنجاح انغراس الكيس الارومي في الجرذان هو ظهور النسيج الساقطي (Parr et al., 1986; Achache and Revel , 2006)

ان تكوين النسيج الساقطي الذي يعد من العلامات البارزة في الحمل خاصة في الحيوانات التي لها سخذ من النوع المشيمي الدموي Haemochorial placenta ، ان أي نجاح لعملية الغرس ولتطور الجنين يرتبط ارتباطا مباشرا مع تكوين النسيج الساقط وعدد من المتغيرات التي تحصل فيه (Welsh and Enders 1991). ان اية مقارنة للنتائج المستحصلة لمجاميع الجرذان المعاملة لليومين السابع والعاشر من الحمل ومقارنة تلك النتائج مع ما حصل من المتغيرات في النسيج الساقط للفترة نفسها في مجموعة السيطرة تبين بصورة واضحة الخطوات والمراحل الطبيعية والتي يلعب النسيج الساقطي دورا مهما فيها وحتى بتكوين ونمو الجنين في الفترات اللاحقة وهذه تشاهد في الحمل الطبيعي للجرذان (Wooding and Burton, 2008).

في الواقع يعد وجود الانسجة الساقطية واحدة من علامات تقبل الجنين من قبل الام (Achache and Revel , 2006 ;Sroga et al.,2012 ) . في هذه الدراسة تسلسل الأحداث من الانغراس الناجح تتجلى في ظهور النسيج الساقطي في اليوم السابع من الحمل في جهة المضادة للمساريق الرحمي من الرحم ،اما في اليوم العاشر من الحمل كان هناك تحول للجنين نحو جهة المساريق الرحمي من الرحم ، وقد اتفقت مع العديد من الدراسات على أهمية حركة الجنين هذه من جهة المضادة للمساريق الرحمي الى جهة المساريق الرحمي

(Wang and Dey , 2006) ، التي تتمثل بأنها تشغل حيزا مثلثا في بطانة الرحم يقع ما بين الجنين المغروس Implant embryo كقطب حديث والطبقة العضلية للرحم Myometrium كقطب اخر (Wooding and Burton, 2008).

ان أهمية مثلث المساريق الرحمي للجنين خلال فترة الانغراس والتي تمتد عادة من 6-9 أيام من الحمل لأنها تكون اقرب الى مصادر امدادات الدم والتغذية من جانب الام والتي تأتي من خلال الشرايين الرحمية Uterine arteries وتفرعاتها من خلال الشرايين الحلزونية (Achache and Revel , 2006)، ظهور النسيج الساقطي هو جزء من المخطط الذي يبدأ عادة مع النمو السليم والتكوين لبطانة الرحم سواء كان مكانيا ام زمانيا لانغراس الكيس الأرومي (Sroga et al., 2012). الموازنة الهرمونية بين هرموني البروجيستيرون والاسروجين تعمل على الزيادة في عدد خلايا الارومات الليفية في بطانة الرحم والتي تتميز شكليا وتنكيف وظيفيا لتكون جاهزة لانغراس الكيس الارومي (Michael and Papageorghiou , 2008) في الجرذان (Parr et al., 1986) والفئران (Abrahamsohn and Zorn, 1993) ،انغراس الكيس الارومي وفي كلا النوعين من الحيوانات أعلاه عادة ما يؤدي الى تفاعل ساقطي في الجهة المضادة للمساريق الرحمي من بطانة الرحم حيث يلتصق به الكيس الارومي في اول الامر (Parr et al., 1986) ، بعد التصاق الكيس الارومي سيكون هناك غزو لخلايا الارومة الغذائية Trophoblast cells التي تحفز الارومات الليفية لخلايا السدى في الجهة المضادة للمساريق الرحمي للتمايز وتصبح منطقة النسيج الساقطي الابتدائي Primary decidual zone . كما ذكر في الدراسة الحالية والدراسات السابقة تتميز منطقة النسيج الساقطي الابتدائي بغياب الاوعية الدموية والاتصال الوثيق بين الخلايا الساقطية بواسطة الاتصالات المحكمة Tight junctions والتي تم ملاحظتها بالدراسات السابقة بالمجهر الاليكتروني (Kierszenbaum, 2001) ، هاتان السمتان في منطقة النسيج الساقطي الابتدائي مهمتان لتجنب انتشار المواد الضارة من الدورة الدموية الى الكيس الارومي المغروس مؤخرا . وقد اشارت دراسات التتبع باستعمال مادة Lanthanum nitrate التي تم حقنها الى الدورة الدموية للام الى عدم قدرتها لعبور منطقة النسيج الساقطي الابتدائي (Tung et al., 1986) .

بحلول اليوم الثامن من الحمل فان الخلايا التي يتألف منها النسيج الساقطي الابتدائي قد تتدهور تدريجيا من خلال الموت المبرمج للخلايا وتختفي في الغالب (Das, 2010). وتم الإشارة الى ان الديكساميثازون وغيره من القشرانيات السكرية الاصطناعية يمكنها ممارسة مجموعة من الاثار الإيجابية التي من المتوقع ان تعزز انشاء الحمل المبكر مثل قمع الخلايا القاتلة الطبيعية في الرحم (Uterine natural killer cells (uNK) وتحفيز افراز موجه الغدد التناسلية المشيمي البشري (human chorionic gonadotropin (hCG) وكذلك تعزيز تكاثر وانغراس الارومة الغذائية (Michael and Papageorghiou , 2008) .

أوضحت الدراسة عدم وجود أية فوارق نسجية تركيبية ما بين مجموعات المعاملة ومجموعة السيطرة فيما يخص وجود منطقة النسيج الساقطي الثانوي SDZ، كما لوحظ في البحث وما ذكره (Kelly et al. 2001) وجود الفسحة البينية ما بين الخلايا الساقطة وكثرة الأوعية الدموية مما سيعطى فرصة لتوارد المواد

الغذائية عن طريق هذه الأوعية، وهذا الترتيب سيساعد الجنين المغرس حديثاً في توسعه وانتقاله باتجاه المنطقة المساريقية من بطانة الرحم والتي سيكتمل فيها تكوين النسيج الساقطي المساريقي الرحمي والذي سيمثل حينها جانب الأم من السخد والذي سيستمر الى نهاية الحمل، ومن الامور التي ميزت النسيج المساريقي الرحمي هو كثرة وجود الأوعية والجيوب الدموية وامتدادها مع الأوعية الدموية في المثلث المساريقي الرحمي الذي سترده الأوعية الدموية المغذية للرحم .

كان من بين النتائج البارزة التي لوحظت في مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة هو وجود التفاعل الساقطي وقد اتفقت مع دراسة ( Welsh and Enders ( 1991 التي اشارت الى ان مزيد من التوسع والتكوين الناجح للجنين يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالتغيرات في النسيج الساقط، ومن خلال مقارنة نتائج اليوم السابع والعاشر من الحمل كان واضحاً ان بطانة الرحم قد شهدت تغيرات ملحوظة تعكس تسلسل طبيعي من الاحداث التي يمكن ملاحظتها في الحمل الطبيعي لدى الجرذان (Parr *et al.*, 1986). وقد بينت الدراسة الحالية ان تكوين النسيج الساقطي من بطانة الرحم يرتبط بتغيرات جذرية تحدث في خلايا السدى وتوزيع الالياف المغراوية وكان الحدث المهم هو ان خلايا سدى ببطانة الرحم عانت تعديلات لتتحول الى نسيج ساقطي، والتي تعتبر مؤشراً مهماً على نجاح الانغراس في الجزء المضاد للمساريق الرحمي ، ومن بين العديد من الملامح البارزة في منطقة النسيج الساقطي الابتدائي هو غياب الشعيرات الدموية وغياب الألياف المغراوية وتكون خلايا النسيج الساقطي متراسة بإحكام إضافة الى وجود عدة اتصالات بين الخلايا في هذه المنطقة وصفت بانها الاتصالات المحكمة Tight junctions ( Parr *et al.*, 1986 ) ، والاتصالات الفجوية Gap junctions ( Welsh and Enders 1981; Abrahamson *et al.*, 1983; Li *et al.*, 2017). وهذه اشارة الى وظيفة الحاجز من النسيج الساقط الابتدائي لغزو الارومة الغذائية خلال مراحل الحمل الأولى بعد الغرس (Iwahashi *et al.*, 1996). ان اختفاء الألياف المغراوية في اليوم السابع في منطقة النسيج الساقطي الابتدائية وظهورها مجدداً في منطقة النسيج الساقطي الثانوية وكثرتها الملحوظة في النسيج الساقطي في اليوم التاسع حول الأوعية الدموية يشير إشارة واضحة إلى الدور الذي تلعبه الألياف المغراوية في إعطاء الدعم النسيجي للنسيج الساقطي وللأوعية الدموية في أماكن تواجدها وهذا موافق للنتائج التي توصل اليها الباحثون من ان زيادة كبيرة تحصل في كمية الالياف المغراوية في الرحم للأم الحامل تصل الى نسبة 500% مقارنة برحم الأم غير الحامل ( Sati *et al.* , 2008) . ومن الملاحظ هو وجود الحد الأدنى من الالياف المغراوية في منطقة النسيج الساقطي الثانوية (Martello and Abrahamsohn, 1986).

التوزيع المختلف للالياف المغراوية داخل مناطق النسيج الساقطي الابتدائي والثانوي تعكس درجة التكوين الساقطي ودورها الوظيفي المميز، لا تدخل المنطقة القاعدية غير المتميزة وهي طبقة خلوية رقيقة ما بين الطبقة العضلية للرحم والنسيج الساقطي في عملية التكوين الساقطي (Parr *et al.*, 1986). بعد اليوم السابع المنطقة القاعدية غير المتميزة توجد حزم واسعة ومتراسة من أالياف المغراوية ، النمو المتلاحق لمنطقة النسيج الساقطي في يوم العاشر من الحمل يؤدي الى رص الحزم المنتظمة الترتيب من الالياف المغراوية

للمنطقة القاعدية غير المتميزة لتصبح المكون الرئيسي لها، وقد بينت هذه الدراسة ان واحدة من العلامات الفارقة بين النسيج الساقطي وغير الساقطي هي توزيع الالياف المغراوية ، في حين ان منطقة النسيج الساقطي الابتدائي تكون خالية من الالياف المغراوية في مجموعة السيطرة والمعاملة بينما منطقة النسيج الساقطي الثانوي تحتوي على كمية ضئيلة من الالياف المغراوية ، من ناحية أخرى فان المنطقة القاعدية غير المتميزة كانت غنية بالالياف المغراوية . عدم وجود الالياف المغراوية من جميع انحاء الجنين في موقع الانغراس ليوم السابع من الحمل فانه يرتبط ارتباطا وثيقا بخطوات تكوين النسيج الساقطي الذي يعتبر ضروريا لنجاح الانغراس والحمل ، وكانت متوافقة مع دراسة كل من Tung et al.(1986) و Clark et al.(1993) التي بينت عدم وجود الالياف المغراوية في الانسجة الساقطية ، واقترحوا ان الاتصالات الخلوية Cellular adhesion بين الخلايا الساقطية تكون حاجزا مناعيا Immunological barrier لحماية الجنين من الاستجابة المناعية للام ، واذا كان هذا المفهوم صحيحا فان عدم وجود الالياف المغراوية في الانسجة الساقطية خلال عملية الانغراس قد تسمح بشكل ضروري لإعادة تشكيل الانسجة الساقطية ، ومع ذلك فان وجود الحد الأدنى من الالياف المغراوية في النسيج الساقطي الثانوي قد يكون حافزا لتشكيل الاوعية الدموية Vasculogenesis ، كما تبين ان الالياف المغراوية كانت عاملا محفزا لتشكيل الاوعية الدموية في المختبر Takemori In vitro (et al., 1984).

كما تم ملاحظة وجود الاوعية الدموية في النسيج الساقطي الثانوي في الدراسة الحالية والتي اتفقت مع دراسة كل من Parr et al. (1986) و Christofferson and Nillson (1989) . الالياف المغراوية على الأرجح تكون مهمة لدعم اوعية المشيمة الدموية Placental vessels التي ستعمل في اليوم الثامن من الحمل في الجرذان(Clark et al.,1993) ، وفي هذا الصدد وجد في اليوم العاشر من الحمل تعرض مساحة كبيرة مع كمية وفيرة من الالياف المغراوية في الأجزاء الطرفية وحول الاوعية الدموية لمنطقة المساريق الرحمي Mesometrial decidual zone قريب من منطقة عضل الرحم Myometrium وفي المثلث المساريقي Mesometrial triangle ، ويمثل هذان المجالان الطريق الرئيسي لإنشاء امدادات المغذيات عن طريق الاوعية الدموية من جهة الام لتزويد المشيمة بالجرذان (Wooding and Burton, 2008) . وهذا يرتبط مع العديد من الابحاث التي تثبت ان جيبانيات المساريق الرحمي Mesometrial sinusoids تنبتق بشكل شعاعي بعيدا عن المساريق الرحمي باتجاه مواقع الانغراس على شكل نظام وريدي (Takemori et al.,1984;Christofferson and Nillson, 1989)

وكان Fainstat (1963) قد استنتج اختفاء الياف المغراوية في المرحلة المبكرة من الحمل في الجرذان. وتوصل الى ان هذه الالياف تفككت الى خيوط اذق اثناء عملية الانغراس واقتراح ان نشاط انزيم الكولاجينيز الساقطي الموقعي Local decidual collagenase الناتج من النسيج الساقطي النامي هو المسؤول عن تفكيك الالياف، وقد تبين ان عملية انحلال الكولاجين والمكونات غير الكولاجينية تنطوي على فئة من الانزيمات تسمى (MMPs) Atkinson and Matrix metalloproteinases

Matrix metalloproteinases (MMPs) انزيمات (Senior,2003; Chen and Khalil,2017) تتمركز في الخلايا الغذائية الخلوية Cytotrophoblast المهاجرة الى بطانة الرحم Endometrium اثناء الحمل المبكر في الانسان (Moll and Lane, 1990)، وفي قرد المكاك Blankenship and Macaque (Enders,1997).

اثار اختفاء الالياف المغراوية من بعض أجزاء الانسجة الساقطية للجرذان في كل من مجموعة السيطرة والمعالجة الى التساؤل ربما يكون لانزيمات (MMPs) دورا في ذلك حيث أشار كل من Pijnenborg *et al.* (2011) و Silva and Serakides (2016) الى دور هذه الانزيمات المفترزة من خلايا الأرومة الغذائية الخلوية المهاجرة ، وقد لاحظ Clark *et al.* (2013) ارتباط هذه الانزيمات (MMPs) مع الأرومة الغذائية الخلوية المهاجرة في هذا الحيوان.

وقد كشفت نتائج الدراسة ان عقار الديكساميثازون لم يؤثر على الانغراس وتكوين النسيج الساقطي ، وان إعادة ترتيب الالياف المغراوية في اليوم السابع والعاشر من الحمل والتي هي ضرورية لنجاح الحمل المبكر في جميع أنواع الحيوانات ذات المشيمة الدموية (Pijnenborg *et Hemochorial placentae al.*,2011).

توفير التغذية الكافية للجنين هو مفتاح لنجاح الحمل ، ولخلايا النسيج الساقطي خلال فترة الحمل أهمية كبيرة في هذا الامر وخاصة خلال مراحل الأولى تأتي نتيجة كون هذه الخلايا لها عدة وظائف منها إنتاج المواد المغذية للجنين قبل تكوين جهازه الوعائي مما يشير الى احتواء هذه الخلايا على الكلايكوجين إلى ان تغذية الجنين في مرحلة الغرس وقبل تكوين الدورة الدموية المشيمية الرحمية Uteroplacental blood circulation والتي تعتمد بصورة أساسية على محتوى الخلايا الساقطية من الكلايكوجين وافرازات الغدد الرحمية وهذا النوع من التغذية يسمى التغذية النسجية Histotrophic nutrition والذي يقابلها عند تكوين الأوعية الدموية السخدية الرحمية ما يسمى التغذية الدموية (Wooding and Haemotrophic nutrition Burton,2008).

وكان للتراكم المبكر للكلايكوجين في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي أهمية للمشاركة في توفير التغذية للجنين في مراحل الأولى من بعد الانغراس في بطانة الرحم كما انه يبدأ بالاختفاء التدريجي مع توسع النسيج الساقطي يشير هذا الامر الى استعماله بالتغذية من قبل الجنين حيث يتم تحطيم الكلايكوجين وتحويله الى كلوكوز من قبل الخلايا الساقطية المتوسعة وبعدها لينقل الى منطقة الانغراس عن طريق الاوعية الدموية الموجودة في النسيج الساقطي للام وقد لوحظ بالفعل ان تراكم الكلايكوجين يشبه الاجنحة في الجرذان EI- (Shershaby *et al.*,1986) وفي المنك Mink (Dean *et al.*,2014). ومن المفترض ان يرتبط مع تكوين الجنين في المستقبل في هذه المنطقة .

النسيج الساقطي في بطانة الرحم يعتمد على التمثيل الغذائي للكلوكوز (Frolova *et al.*,2011) ويعد الكلوكوز أساس الطاقة في الطبقة العضلية (Rizzo *et al.*,2011). في القوارض تبلغ ذروة التركيز الكلي

للكلايوجين في الرحم خلال فترة قبل الشبق Proesterus والشبق Esterus وبعدها ينخفض تركيزه خلال الانغراس والحمل المبكر (Greenstreet and Fotherby, 1973).

أشارت الدراسة الحالية ان كمية الكلايوجين في النسيج الظهاري للرحم والغدد الرحمية في النسيج المضاد للمساريق الرحمي وفي موقع قريب من موقع الانغراس وفي منطقة المساريق الرحمي تكون قليلة واستدل عليها من خلال ملون PAS التي ظهرت بصورة ضعيفة او بلون باهت في اليوم السابع من الحمل وقد اتفقت مع دراسة كل من (Iz-Aldeen and Rasmi 2017) التي أجريت على الارانب، ووجدوا ان الزيادة كانت مستمرة خلال مرحلة الغرس، كما شابته دراسة (Van Mourik et al. 2009) الذين وجدوا ان الكلايوجين في الجرذان ينقص مباشرة بعد عملية الانغراس، بينما كان في الارانب هناك زيادة في الكلايوجين في النسيج الظهاري للرحم لاستعماله في عمليات الانغراس وتكوين المشيمة او كاحتياطي من الطاقة المتاحة بسهولة. واتفقت كذلك مع دراسة كل من (Murphy and Shaw 1994) التي اكدت ان هناك العديد من الابحاث تشير الى ان عند ارتفاع الهرمون اللوتيني LH فان الكلايوجين يبدأ بالتراكم داخل سايتوبلازم خلايا النسيج الساقطي في البداية بالمنطقة قرب النواة ولكن بمرور الوقت يلاحظ تجمعات كبيرة منه في قمة الخلية عن طريق زيادة البروجيسترول. وأن هرمون الاستروجين يحفز ترسب الكلايوجين في رحم القوارض وأن هذا الترسيب يحدث في المقام الأول في عضل الرحم. وقد أظهرت دراساتنا أن عقار الديكساميثازون ليس له تأثير في الكلايوجين الرحمي الذي يتمركز في بطانة الرحم وقد تميزت الانسجة الساقطية في الموقع بوجود تفاعل إيجابي مع ملون PAS في الخلايا الساقطية مما يعد مؤشر لاحتواء هذه الخلايا على الكلايوجين وذلك لان تغذية الجنين في مرحلة الغرس وقبل تطور الدورة الدموية السخدية الرحمية تعتمد بصورة أساسية على محتوى الخلايا الساقطية من الكلايوجين وما تقوم به الغدد الرحمية من افرازات .

اما بالنسبة لليوم العاشر من الحمل الذي اختفى فيه التفاعل مع ملون PAS فان ذلك يعود الى ان الجنين في اليوم العاشر من الحمل يكون قد تحرك من منطقة المضادة للمساريق الرحمي الى منطقة المساريق الرحمي وذلك حتى يكون قريب من الامداد الدموي وبدا تكوين المشيمة وانتقال الجنين الى النوع الثاني من التغذية الا وهو التغذية الدموية Haemotrophic nutrition وهذا ما جاء به كلا من (Murphy 1974) and James و (Kelly et al. 2001) وان وجود الفسحة البينية ما بين الخلايا الساقطة وكثرة الأوعية الدموية سيعطى فرصة لتوارد المواد الغذائية عن طريق هذه الأوعية، وهذا الترتيب سيساعد الجنين المغروس حديثا في توسعه وانتقاله باتجاه المنطقة المساريقية من بطانة الرحم والتي سيكتمل فيها تكوين النسيج الساقطي المساريقي الرحمي والذي سيمثل حينها جانب الأم من السخد الذي يستمر الى نهاية الحمل، ومن الامور التي ميزت النسيج المساريقي الرحمي هو كثرة وجود الأوعية والجيوب الدموية وامتدادها مع الرافد الأكبر من الأوعية الدموية في المثلث المساريقي الرحمي الذي سترده الأوعية الدموية المغذية للرحم وخاصة الشريان الرحمي الأوسط (هدو، 2012).

بينت نتائج المقاطع الملونة بملون الالسين الزرقاء ذات الالساهايدرورجيني 1 و 2.5 المأخوذة من مواقع الانغراس لإناث الجرذان مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بالديكساميثازون لليوم السابع من الحمل نتائج مشابهة لما موجود في الحمل الطبيعي وان تركيز هذا الملون نراه اكثر وضوحا في منطقة النسيج الساقطي المضاد للمساريق الرحمي اما في منطقة النسيج الساقطي للمساريق الرحمي فيتركز في جدران جيبيانيات الأوعية الدموية لرحم الأم Maternal blood sinusoids الموزعة شعاعياً ويكون متزامناً مع اندفاع خلايا الارومة الغذائية Trophoblast في اتجاه هذه الجيبيانيات الدموية كجزء من الترتيب المطلوب لتكوين المشيمة المتأهية Labyrinth placenta التي هي نوع المشيمة بالجرذ ، ان هذا الترتيب بتوزيع السكريات المتعددة المخاطية Mucopolysaccharides في المنطقة المضادة للمساريق الرحمي اولاً وهو لان الانغراس الكيس الارومي يحدث في هذه المنطقة وقد بينت الأبحاث ان الخلايا الغذائية التي تجتاح النسيج الساقطي تكون مغلفة بالسكريات المتعددة المخاطية والتي يكون مصدرها من الجنين وليس الام (Murphy and James, 1974) . ان وجود هذا النوع من السكريات يعطي عزلاً مناعياً ما بين انسجة الام وانسجة الجنين كمرحلة مبكرة لتثبيت الجنين وذلك عن طريق حدوث عملية الانغراس Implantation في هذه المنطقة ولتجنب رفض الجنين من قبل الام بالإضافة الى عوامل أخرى منها الهرمونات التي تفرزها الخلايا الغذائية للتمويه على جهاز الام المناعي، ومن جانب اخر ان توزيع هذا النوع من السكريات مع التوزيع الشعاعي للجبيانيات الدموية هو ان الخلايا الغذائية لها موجات من الاجتياح من جانب الجنين الى تلك الجبيانيات والمطلوب هو حصول عملية عزل بين هذه الخلايا ونسيج الام (Kearns and Lala, 1983).

اليوم العاشر من الحمل يصبح توزيع المواد السكرية الحامضية اكثر انتشارا في النسيج الساقطي لمنطقة المساريق الرحمي مما كان عليه في اليوم السابع وهذا تزامن مع التوسع الظاهر والمميز للجبيانيات الدموية والذي ينتج بالأساس تثبيت اكثر للمشيمة المتأهية في هذه الفترة من الحمل ، ويعني ذلك التواصل الأكبر والأكثر ما بين الخلايا الغذائية التي بدأت هجرتها في الفترة السابقة وأصبحت اكثر استقرارا في هذا اليوم وهذا يتطلب ان يكون العزل المناعي ما بين نسيج الام والجنين اكثر الحاحا في هذه الفترة (Murphy and James, 1974).

2.5 . تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على انتشار خلايا الارومة الغذائية في بطانة الرحم في اناث الجرذ الأبيض.  
يبقى الحمل الناجح معتمد على سلوك خلايا الارومة الغذائية خلال فترة الحمل وخاصة خلال فترة الانغراس ، يقدر ما يقارب 15 % من فقدان الحمل يرجع الى فشل الانغراس (Margalioth et al., 2006 ; Cha et al., 2002) .

وقد ركزت جهود بحثية كبيرة على عملية الاجتياح لخلايا الارومة الغذائية خلال المراحل المبكرة من الحمل في الحيوانات المختلفة ذات المشيمة بما في ذلك الانسان

( Hamster Kaufmann *et al.*,2003; Ji *et al.*, 2013 ; Silva and Serakides,2016 ) و الهامستر ( Soares *et al.*, 2014 ) والجرذ ( Caluwaerts *et al.*,2005 ) والفار ( Estela *et al.*, 1989 ) و الأغنام والماعز ( Wooding *et al.*, 1993 ). وقد استنتجوا بان اجتياح خلايا الارومة الغذائية للأنسجة الرحمية والشرابين هي سمة أساسية لنجاح الحمل، وان هجرة خلايا الارومة الغذائية الى انسجة الام هي من الإشارات الجنينية Embryonic signals اللازمة للتفاعل بين الام والجنين ( Afshar *et al.*, 2007 ; Banerjee *et al.*, 2009 ) .

تجدر الإشارة الى ان عملية الاجتياح لخلايا الارومة الغذائية له تأثير بعيد الأمد على تكوين الجنين وخصوصا اثناء تغيير عملية تغذيته من التغذية النسيجية Histotrophic اثناء فترة الانغراس الى التغذية الدموية Haemotrophic بعد انشاء المشيمة placenta ( Burton *et al.*, 2010 ) ، ان أهمية الاجتياح الذي تعمله خلايا الارومة الغذائية للنسيج الساقطي ووصولها الى الاوعية الدموية المغذية للمشيمة هو بهدف إعادة تركيب جدران الاوعية الدموية وخصوصاً الشرايين الحلزونية Spiral arteries وذلك للحاجة الماسة الى إنجاح الحمل ، ويشمل إعادة التركيب على إزالة الطبقة البطانية للأوعية الدموية، فان خلايا الارومة الغذائية تحل محل الخلايا البطانية وكذلك تعمل على إزالة الصفيحة المرنة الداخلية Internal elastic laminae والعضلات الملساء التي توجد في الطبقة الوسطى لجدران الشرايين التي تغذي المشيمة ( Whitley and Cartwright, 2010 ) ، والذي يحصل من هذه التحورات هو توسيع القطر الداخلي للوعاء الدموي ليتمكن من تجهيز المشيمة بكميات اكبر من الدم وبمعدل جريان اكبر يتصاحب بضغط دموي اقل مما كان عليه قبل الحمل ( Anin *et al.*, 2004 )

( Ball *et al.*,2006 ; ، وبذلك تصبح الشرايين الحلزونية خارج نطاق السيطرة للجهاز العصبي الذاتي وتحديداً الأعصاب الوعائية الحركية Vasomotor nerves ( Whitley and Cartwright, 2010 ) . وهذا العمل هو الذي يحتاج اليه بالضبط الجنين والمشيمة وبالأخص في النصف الثاني من الحمل (Pijnenborg *et al.*, 2006).

استبدال خلايا الأرومة الغذائية لبطانة الأوعية الدموية للام يعد مؤشرا لإنشاء المشيمة المتأهية Labyrinthine التي هي من أنواع المشيمة الدموية Haemochorial للجرذان ، وان هذه السمات المشتركة جنبا إلى جنب تلفت النظر الى عمق الاجتياح الذي تقوم به خلايا الارومة الغذائية ، وتقدم حجة قوية لاستعمال هذا النوع كنموذج تجريبي لدراسة حالات الحمل العادية والمعقدة في الانسان ولم يظهر أي تأثير للديكساميثازون على اجتياح خلايا الارومة الغذائية على للنسيج الساقطي الرحمي .

تشير الدراسات الى ان نقص او عدم اجتياح خلايا الارومة الغذائية داخل الرحم باتجاه النسيج الساقطي في منطقة المساريق الرحمي والتي تؤدي الى عدم إعادة تركيب الاوعية الدموية فيها او يكون ضعيف فتكون جدران الاوعية اقل مطاطية لهذا تكون سبب لتأخر النمو داخل الرحم وحصول حالة تسمم الحمل Redman Preeclampsia ( Kaufmann *et al.*,2003; and Sargent,2009; Burton

(and Yung,2011) ، ان فشل خلايا الارومة الغذائية يؤدي الى غياب إعادة التركيب للأوعية مما يؤدي الى السماح بوصول ذبذبات شديدة وبضغط عالي الى التراكيب الحساسة للزغابات المشيمية وتدفق الدم المتقطع الذي يصل الى جهة المشيمة ، خلال الحمل هذه الأمور تؤدي الى بيئة ناقصة الاوكسجين Hypoxic environment او افتقار الى التروية بالأوكسجين Ischemia reoxygenation والإنتاج المستمر لأنواع الأوكسجين الفعالة Reactive oxygen species (ROS) واستنزاف تراكيز ATP داخل الخلايا (Redman and Sargent,2009).

ومن الأمور الأخرى التي تقوم بها خلايا الارومة الغذائية التي لها دور كبير ونشط في تهيئة وتنظيم البيئة التي تتواجد فيها فلها دور إضافي بهيمنتها على انغراس الكيس الارومي وتعمل أيضا على تنظيم ايض الام والاستجابة المناعية للام وعدم تأثيرها على الجنين المغروس وتنظيم تدفق الدم بين الام والجنين عن طريق المشيمة (Morrish et al., 1996) . يتم انتاج هرمون اللاكتوجين المشيمي Placental lactogen والمعروف ايضا Chorionic somatomammotropin من قبل خلايا الارومة الغذائية المخوية Syncytiotrophoblast ودوره الرئيسي هو الحد من استعمال الكلوكوز من قبل الأمهات وكذلك احداث مقاومة لعمل الانسولين في الام ويضمن امدادات مناسبة من الاحماض الدهنية وتوفير الكلوكوز لاحتياجات الجنين للطاقة وللحماية من نقص الكلوكوز في دم الجنين ، وكذلك تحفيز امتصاص الاحماض الامينية ، والاجسام الكيتونية لعبور المشيمة لاستعمالها من قبل الجنين (Berga et al., 2016; Gurtunca and Sperling, 2017) .

**3. 5. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على الغضروف في جنين الجرذ الأبيض بعمر 15 يوم من الحمل.**

يلاحظ من الدراسة الحالية لغضروف جنين الجرذان البيضاء بعمر 15 يوم من الحمل من مجموعة السيطرة ومجموعتي المعاملة بالجرعتين 0.2 و 0.4 ملغم / 0.25 كغم من وزن الجسم حيث يمكن ملاحظة تنخر الخلية الغضروفية وفرط تكون الخلايا ووجود الوعاء الدموي، وحصول ارتشاح الخلايا الالتهابية وتبين ان هناك تغيير ملحوظ عن مجموعة السيطرة . واتفقت مع دراسة Silvestrini et al. (2000) الذين بينت نتائج دراستهم ان الديكساميثازون يمارس تأثير ثنائي الطور اما تحفيز او تثبيط على تكوين الغضروف في الجرعات العالية ولديه تأثير على تكوين الغضروف وذلك يتمثل بتثبيط تكوين الغضروف عند تجاوز عتبة كميات كبيرة من جرعات الديكساميثازون (Cheng et al.,2014) ، وان التعرض لفترات طويلة ومن جرعات عالية من القشرانيات السكرية تعمل على تغيير تصنيع هرمون النمو Growth hormone وافرازه من تحت المهاد من خلال ارتفاع Hypothalamic somatostatin هذا الاضطراب لهذه الهرمونات الستيرويدية قد يكون المسؤول عن تأجيل نمو الغضروف (Kovacs et al., 1991) ، وقد يكون هناك خلل في عمل الهرمونات الستيرويدية الجنسية ، اضطرابات في توازن الكالسيوم والفوسفات وكلها تمارس اثارا مباشرة على لوحة النمو (Mushtaq et al.,2002) .

#### 5.4. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على العظم في جنين الجرذ الأبيض بعمر 20 يوم من الحمل.

يتكون العظم عبر عمليتين هما الغشائية Membranous والتي يتكون فيها مباشرة من غشاء النسيج الضام، وداخل غضروفية Endochondral التي يتكون الطراز الغضروفي فيها أولاً ثم يستبدل فيما بعد بالعظم (Datta et al.,2008). نسيج العظم هو نسيج ضام متخصص يتميز بمادة اساس متكلسة ، ويقسم العظم نسيجياً الى نوعين العظم الاولي Primary bone والعظم الثانوي Secondary bone ، العظم الاولي يظهر هذا النوع خلال تكوين العظام في المراحل الجنينية ويمثل الشكل الاول للعظام المتكونة ومن ثم يتحول ليكون العظم الثانوي، العظم الثانوي Secondary bone والذي يوجد في البالغين ويقسم الى نوعين العظم المصمت Compact bone والعظم الاسفنجي Spongy bone (Anthony,2010) ، والعظم عند بداية تكوينه جنينياً يسمى بالعظم البدائي Primary bone الذي يتميز باحتوائه على املاح معدنية قليلة وعلى وفرة من الالياف المغراوية المرتبة بشكل عشوائي غير منتظم واعداد كبيرة من الخلايا العظمية Osteocytes ويعد بأنه عظم مؤقت اذ يتحول الى العظم الصفائحي Lamellar bone او الثانوي خلال مراحل النمو والتكوين اللاحقة (Adler,2000) .

أوضحت نتائج الدراسة الحالية للمقاطع النسجية المستعرضة المارة بالعظم لجنين الجرذان البيض بعمر 20 يوم من الحمل لمجموعتي المعاملة حصول العديد من التأثيرات على نسيج العظم بالمقارنة مع مجموعة السيطرة والتي منها وجود فراغ حول الخلايا العظمية وحصول ارتشاح الخلايا الالتهابية بالإضافة الى تآكل العظم والتهاب المفاصل وانخفاض سمك الغضروف وعدم انتظام الطبقة السطحية، وفرط تكون الغشاء الزليلي وحصول تنخر ليفي، كذلك ان الشويكات العظمية في مجموعة السيطرة تبدو اكثر اتساعا من نظيراتها في المجموعة المعاملة بالديكساميثازون ويفسر ذلك على ان الديكساميثازون قد حفز الخلايا الناقضة للعظم Osteoclasts على ابداء دور نشط اكثر من نظيراتها التي تعمل في مجموعة السيطرة وهذا مطابق لحالات درست على العظم في دراسات سابقة لاستعماله كعلاج للأسباب الطبية المختلفة (Leclerc et al.,2004;Zhou et al.,2008;Yasear and Hamouda,2009). اخذين بنظر الاعتبار اننا استعملنا المكان نفسه في اخذ العينة وفي التوقيت نفسه .

الديكساميثازون يمارس تأثيرات مختلفة على كل مرحلة من مراحل التكوين العظمي الجنينية، والتحدي المتمثل في الكشف عن الارتباط بين ديكساميثازون وعملية تكوين الهيكل العظمي . الدراسات المنشورة سابقا وفرت لنا رؤى جديدة في آثار الديكساميثازون (في الجرعات الدوائية) على التكوين العظمي للفقاريات وأنشأت الأساس للدراسات الوظيفية المستقبلية، ومن الجدير بالذكر أن معظم الدراسات التي تم الإبلاغ عنها، وخاصة تلك المتعلقة بنمو العظم والتي ينبغي النظر فيها عند تفسير البيانات وعليه ألا نتجاهل حقيقة ان الديكساميثازون يمارس تأثير ثنائي الطور على تكوين الغضروف وعلى وظيفة الخلايا البانية للعظم في المختبر وأنه يمكن

على حد سواء تحفيز وتثبيط النشاط الحيوي اعتمادا على تراكيز الجرعة من الديكساميثازون المستعملة (Diekman *et al.*, 2010).

تشير الدراسات الى ان إعطاء الديكساميثازون الى الام الحامل يؤثر بشكل ملحوظ على الخصائص التركيبية للعظم وعلى الكثافة المعدنية والمحتوى المعدني في الجنين ، ويفترض ان يعمل على تثبيط محور الغدة النخامية –الكظرية ليس فقط في الام وانما بالجنين كذلك ، وان التعرض الى كميات كبيرة له اثار سلبية على عملية التمدن للهيكل العظمي قبل الولادة (Śliwa *et al.*, 2004). وقد اكدت دراسة كل من Kaliwal and Nevagi (2001) على أن الجرعة العالية من الديكساميثازون لا تؤثر على الانغراس ، وانما كان التأثير فقط في المراحل الأكثر تقدما من الحمل وربما كان ذلك بسبب العلاج لفترات طويلة ، قد يكون هذا مرتبطا بالآثار السامة من العقاقير الطبية، اذ ان استعمالها لفترات طويلة لها الآثار السلبية وتشمل تثبيط نشاط الغدة الكظرية، والعظام، وانخفاض في سرعة النمو (Ortiz *et al.*, 2001; Cleasby *et al.*, 2003; Seckl, 2004).

الاليات الكامنة وراء استعمال القشرانيات السكرية هي تكوين هشاشة العظام وذلك عن طريق خلل في تشكيل العظام مع زيادة ارتشاف العظم ويكون نتيجة لفرط او زيادة في هرمون الغدة جنب الدرقية والذي ينتج عنه انخفاض نشاط الخلايا البانية للعظم والذي حصلته انخفاض معدل تكوين العظام على مستوى الجسم (Chavassieux *et al.*, 1993).

من جهة أخرى يتعرض الجنين الى مستويات عالية من القشرانيات السكرية خلال فترة الحمل المتأخرة وهو امر ضروري للتكيف ونضج العظام للحياة بعد الولادة وكذلك للحد من متلازمة الضائقة التنفسية Respiratory distress syndrome بعد الولادة وكعلاج لعدة أنواع من اضطرابات الحمل الشديدة Severe pregnancy disorders بما في ذلك تضخم الغدة الكظرية الخلفية Congenital adrenal hyperplasia والولادة المبكرة الناتجة عن ارتفاع ضغط الدم الحلمي Pregnancy-induced hypertension (PIH) (Ballabh *et al.*, 2002; Senat, 2002).

ان الذين يستعملون الديكساميثازون غالبا ما يعانون من الاثار الهيكلية السلبية وقد وجد عند استعماله في فترة الحمل تأثيره على تكوين العظم في الجنين النامي ، وتشير بعض الدراسات على انه قد يؤثر سلبا على خلايا الاسلاف العظمية Skeletal progenitor cells اثناء النمو والتكوين (Cheng *et al.*, 2014).

تؤثر القشرانيات السكرية على العظام وتوازن الكالسيوم ومن اثارها هو تثبيط امتصاص الكالسيوم في الأمعاء كذلك تقوم بتثبيط وظيفة الخلايا البانية للعظم وهذا يؤدي الى انخفاض تكوين العظم ، نقص الكالسيوم في الكلى والامعاء ويؤدي الى نشاط الغدة جنب الدرقية وزيادة حساسية الخلايا العظمية لهرمون الغدة جنب الدرقية وتنتج زيادة في ارتشاف العظم (Hodgson, 1990) . العديد من الدراسات اشارت الى ان اخذ الكورتيزون الزائد يعزز موت الخلايا العظمية المبرمج والخلايا البانية للعظم ويثبط انتاج الخلايا البانية للعظم وتمدد العمر الافتراضي للخلايا الهادمة للعظم الموجودة مسبقا (Manolagas, )

2000 ) . وتلعب دورا مهما في حصول هشاشة العظام بسبب الارتباط بين الجرعة التراكمية وفقدان كثافة المعادن بالعظم (Hall et al.,1994).

يلاحظ من الصورة ( 4- 17) ان عظام الجنين من مجموعة السيطرة قد اكتسبت لونا احمر بملون الاليزارين الاحمر اكثر من الجنين الاخرين من مجاميع المعاملة مما يدل على تقدم عملية التعظم في هيكله العظمي اكثر من المجموعتين وكانت الفروقات اكثر وضوحا في عظام الأطراف الامامية والخلفية وكذلك عظام العمود الفقري ، كما ان طول الجمجمة والعمود الفقري والأطراف الامامية والخلفية لجنين الجرذ بعمر 20 يوم من الحمل من مجموعة المعاملة بعقار الديكساميثازون بالجرعتين 0.2 و 0.4 ملغم /0.25كغم من وزن الجسم قد انخفض عن الطول في مجموعة السيطرة.

على الرغم من كفاءة الديكساميثازون في التخفيف من اثار بعض الامراض وان استعمالها على مديات طويلة قد تنتج لها اثار جانبية على سبيل المثال تثبيط نمو العظام الغضروفية في الاجنة ومن هم بعمر المراهقة ، وتعمل على الحد من جودة العظام مما يؤدي الى مضاعفات كهشاشة العظام لدى المراهقين (Raff, 2004). ومن الجدير بالذكر ان هناك ادلة تبين انه حتى الفترات قصيرة الاجل من تناول الديكساميثازون يمكن ان تعمل على تغيير نمو وتحول العظام على الرغم من انه منذ منتصف القرن الماضي كان قد لوحظ ان استعماله على المدى الطويل هو الذي يعمل التأثير على تطوير العظام (Senat, 2002). وان الديكساميثازون يؤثر على عملية التعظم وخاصة عملية تكوين المعادن التي تتأثر بوجود الديكساميثازون ويرجع هذا الامر لأنه يعمل على ترسيب املاح الكالسيوم وكشف ذلك من خلال ملون الاليزارين الاحمر Cheng et al., Alizarin red (2014). كما انه يعمل على فقدان كتلة العظم لأنه يعمل على الخلايا العظمية وهو يمنع تصنيع الاليف المغراوية والبروتينات مما يقلل انتاج Osteoid في العظم (Adachi and Ioannidid, 2003). وفي دراسة (Sliwa et al.,2005)يقوم عقار الديكساميثازون بعمل تقويضي على نمو العظام الطولي وعلى تكوين العظم وكثافته المعدنية ويؤثر سلبا على الهيكل العظمي الاجنة وعملية تمعدنها.

#### 5.5. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تراكيز الكتروليتات الدم في اناث الجرذ الأبيض الحوامل .

اتفقت هذه الدراسة مع دراسة كل من (Al-Khayat et al. (2010 وذلك من خلال تأثير القشرانيات السكرية على حصول انخفاض معنوي في قيم مستويات الكالسيوم والبوتاسيوم والفسفور كما واتفقت مع دراسة كل من (Kenyon et al. (1990 التي تبين فيها حصول انخفاض في قيم مستويات الكالسيوم والصوديوم والبوتاسيوم بسبب استعمال الديكساميثازون ،اذ تلعب القشرانيات السكرية دورا مهما في التوازن المائي والملحي داخل الجسم وقد تسبب تأثيرا على نفاذية الشعيرات الدموية واعادة توزيع السوائل بين داخل وخارج الخلايا مما تؤثر على التوازن الملحي وحجم البلازما .

والاثار المباشرة للقشرانيات السكرية تشمل تثبيط امتصاص الكالسيوم من الأمعاء وانخفاض الاحتفاظ بالكالسيوم من قبل النبيبات البولية وزيادة افراز الكالسيوم في البول (Jun et al., 2005) ، وفرط كالسيوم

في البول يرجع الى زيادة ارتشافه من العظام وانخفاض الاحتفاظ به من قبل الكلية والذي يحدث بالرغم من ارتفاع مستويات هرمون جنب الدرقية في المصل ، وان فرط الفسفور في البول Hyperphosphaturia ناتج عن تناول المرضى للقشرانيات السكرية بسبب نشاط الغدة الجنب الدرقية الثانوي Hyperparathyroidism ، العامل المسبب الاخر هو الذي ينتج عن القشرانيات السكرية هو النشاط التبادلي بين الصوديوم وايون الهيدروجين والذي يسبب انخفاضا في امتصاص الصوديوم المعتمد على الفوسفور الممتص في النبيبات القريبة الكلوية Proximal tubule (Michael and Bess, 2004). كذلك زيادة الكورتيزون التي تؤخذ من قبل المرضى تؤدي الى إفراز الفسفور في البول (Omer, 2001). كما ان العلاج لفترات طويلة بالقشرانيات السكرية تسبب نقص تركيز البوتاسيوم في مصل الدم بسبب التأثير على النبيب القاصي الكلوي (Weiler et al., 1995).

والقشرانيات السكرية كذلك لها تأثير على مستويات الصوديوم ولكن لم يكن كبيرا وذلك من خلال تأثيرها على الكلى حيث تقوم بحبس الصوديوم وبالوقت نفسه زيادة افراز البوتاسيوم (Eiler et al., 1979) ، ومن المضاعفات الكلوية الرئيسية لاستعمال القشرانيات السكرية هو وجود الحصى بالكلية نتيجة لزيادة مستويات الكالسيوم بالبول وحامض اليوريك ، وقد تؤدي التخفيضات التي يسببها الديكساميثازون في الكتلة المعدنية للعظام وإلى انخفاض فيتامين D ، وانخفاض امتصاص الكالسيوم المعوي، وارتفاع كمية الكالسيوم البولية المفقودة (Weiler et al., 1995).

يعد الحمل عملية فسلجية طبيعية تشكل جهدا طبيعيا مضافا الى الاناث الحوامل مما يتحتم على الجسم الاستعداد له وظيفيا وغذائيا لملائمة هذا الاجهاد الإضافي ، التغيرات التي تصاحب الحمل تهدف الى التوفيق بين احتياجات الأم واحتياجات الجنين للحصول على ولادة ناجحة ومن بين هذه التغيرات العديدة المصاحبة للحمل هي التغيرات التي تحدث على مكونات الدم والحمل في اللبائن من العمليات الفسلجية المعقدة التي يسيطر عليها هرمونيا والتي تشترك في تنظيم جميع الفعاليات الفسلجية في الجسم ، ان للحمل تأثيرا على توازن الكالسيوم لدى الامهات مما يعمل على حدوث تغيرات كبيرة في المحتوى المعدني للعظام (Karandish et al., 2007). حيث لوحظ أن الحمل يترافق مع زيادة إفراز الهرمونات السيترويدية وخاصة الاستروجين Estrogen الذي يحافظ على العظام من الانحلال وارتفاع تركيز هرمون الكالستونين Calcitonin الذي يقيد تحرك الكالسيوم من العظام ومن الامور التي تحصل هو تضاعف مستوى فيتامين D الفعال 1,25 dihydroxy vitamin D منذ الثلث الأول للحمل الذي يحفز امتصاص الكالسيوم والفوسفات من الأمعاء (Cross et al., 1995)، من خلال تحفيز تصنيع ما يسمى بالبروتين الرابط للكالسيوم Calcium-binding protein في الخلايا الظهارية للأمعاء (مؤدياً الى خزنهما في الهيكل العظمي للأم والاستفادة منهما لنمو الجنين في الأشهر الأخيرة من الحمل)، ان هذه التغيرات التي تحصل لمواجهة الفقد في الكالسيوم الذي يحصل خلال الحمل والذي يتوافق مع فترة التكوين السريع لعظام الجنين وخاصة في الثلث الثالث من الحمل (Prentice, 1994) ، لنمو وبناء الهيكل العظمي للجنين مما يؤدي الى انخفاض تركيز كالسيوم مصل الدم

ويزداد هذا الانخفاض مع تقدم الحمل نتيجة انخفاض مستوى البومين مصل الدم (Kovacs and Kronenberg, 1997) ، نتيجة توسع حجم بلازما الدم وتحدث زيادة بسرعة الترشيح الكبيبي Glomerular filtration rate GFR الذي ينتج عنه زيادة في طرح الكالسيوم في البول (Gertner *et al.*, 1986) ، يبدأ تزويد الكالسيوم وحركته من مرحلة تكوين النسيج الساقطي وانغراس الكيس الارومي داخل الرحم ومن هذه النقطة وصاعدا يزداد معدل الانتقال من الام الى الجنين بزيادة كبيرة ويشترك غالبا من خلال الكالسيوم الذي يحصل عليه من الغذاء خلال الحمل وكذلك وامتصاصه من قبل الأمعاء بمساعدة فيتامين D وغيرها من العوامل كما ويتضاعف امتصاص الامعاء للكالسيوم خلال الفترات المبكرة من الحمل (Kovacs, 2001) ، وهذا يعني قبل ذروة الطلب عليه من قبل الجنين في الثلث الثالث من الحمل Third trimester وان الام تقوم بتخزين الكالسيوم في العظام في وقت مبكر من الحمل وذلك لاستعماله من قبل الجنين في المراحل المتأخرة من الحمل (Knight *et al.*, 1994) .

في هذه الدراسة كان تركيز الكالسيوم في مصل دم اناث الجرذان الحوامل يميل الى الانخفاض طوال فترة الحمل وكانت متفقة مع دراسة ( Qhotbi *et al.* ( 2007) و (Ikechukwu *et al.* ( 2005) حيث يبدأ تركيز الكالسيوم بالانخفاض خلال التقدم بالحمل (Salle *et al.*, 2000). ان الكالسيوم اللازم لتكوين عظام الجنين يمكن الحصول عليه من خلال زيادة ارتشاف عظام الام اثناء الحمل (Allen, 1998). ونتيجة بعض الدراسات تشير الى ان توازن الكالسيوم يتأثر بالكمية التي تأخذها الأمهات بالغذاء بالإضافة الى توفر فيتامين D وهرمون الجنب الدرقية PTH التي تلعب دورا كبيرا في توازن الكالسيوم في الحمل والولادة ( Bonny, 2004; Zapata *et al.*, 2004; Al-Alam, 2009).

وبينت نتائج هذه الدراسة انها متفقة مع دراسة أجريت على النساء التي انخفض فيها تركيز الفوسفور اللاعضوي خلال الحمل (Ardawi *et al.*, 1997) ، واتفقت كذلك مع دراسة (Ikechukwu *et al.* ( 2005) وقد يكون السبب في انخفاض مستواه لدى النساء الحوامل يعود الى استخدامه في عملية بناء الهيكل العظمي للجنين ، والسبب الاخر هو عن طريق استنزاف الفوسفور من قبل الأمهات وذلك لإنقاذ الكالسيوم وارجاعه الى الجسم من خلال تأثير هرمون الجنب الدرقية الذي يعمل على التأثير بشكل مباشر على النيببات الكلوية وخاصة الملتفة القريبة منها مؤديا الى انخفاض قدرة هذه النيببات على إعادة امتصاص الفوسفور والسماح بالتخلص منه بالبول بالمقابل يكون زيادة امكانية النيببات الملتفة البعيدة على إعادة امتصاص الكالسيوم (Kovacs and Kronenberg, 1997). التغيرات في بوتاسيوم الدم في الحمل الطبيعي قد يكون راجعا إلى زيادة مستويات هرمون الألدوستيرون Aldosterone وغيره من القشرانيات المعدنية Mineralocorticoids (Iwamoto, 2006). ويعزى نقص البوتاسيوم في الجسم وذلك بسبب عدم كفاية المحافظة على مستوى البوتاسيوم عن طريق الادرار (Yussif *et al.*, 2009).

## 5.6. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP في مصل الدم لاناث الجرذ الأبيض الحوامل .

بينت هذه الدراسة ان استعمال الديكساميثازون ادى الى انخفاض تركيز انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP واتفقت مع دراسة كل من (Ali *et al.*,1991) ودراسة كل من (Jan and Wu (2000) ودراسة كل من (Asim *et al.* (2012) . ان انزيم الفوسفاتيز القاعدي ينتج من الخلايا العظمية البانية للعظم Osteoblast خلال تكوين العظم وفي حالة غياب الخلل الوظيفي في الكبد liver dysfunction ، وان مستواه في المصل ينعكس على معدل التمدن Mineralization rates (Ebden *et al.*,1986; Jin and Wei ,2000) . الانخفاض في فعالية الانزيم ALP الذي ينتج عن المعاملة بالفشرانيات السكرية يوحي ذلك الى ارتشاف العظم Bone resorption وقد يحدث هناك انخفاض في عملية التمدن ، كذلك الفشرانيات السكرية تقوم بتخفيض عدد ووظيفة الخلايا البانية للعظم (Philip,2007) . وللفشرانيات السكرية تأثير ثنائي الطور على العظم ، عند التعرض لها لفترات قصيرة فانها تعزز وظيفة الخلايا العظمية المختلفة ولكن اذا زادت الفترة وأصبحت طويلة تسبب تثبيط العمليات التصنيعية او الوظيفية للخلايا العظمية (Michael and Bess, 2004) . وقد يكون الانخفاض في انزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP بتأثير الكورتيزون على الخلايا البانية للعظم التي هي مصدر الانزيم وكذلك بسبب التأثير على مستويات عنصري الزنك والمغنيسيوم والذين هما مهمان لنشاط وفعالية الانزيم (Jin and Wei , 2000) .

في حين ان التعرض لفترات طويلة للفشرانيات السكرية يعتقد انها تسبب هشاشة العظام Osteoporosis من خلال عدة اليات والتي تشمل التأثير المباشر على الغشاء المخاطي للأمعاء حيث تقل عملية امتصاص الكالسيوم (Reid,1989) .

وقد لاحظ كل من (Maureen and Rolls (1980) حصول زيادة في تركيز انزيم الفوسفاتيز الحامضي وانزيم الفوسفاتيز القاعدي اثناء الحمل في الجرذان . يفرز أنزيم الفوسفاتيز القاعدي ALP الموجود في المشيمة في الثلثين الثاني ( 4-6 اشهر من الحمل) والثالث ( 7-9 اشهر من الحمل) من خلال خلايا الرومة الغذائية المدمجة Syncytiotrophoblasts ، ويعد لهذا الأنزيم دورا مهما في انقسام الخلية وهو مسؤول عن النقل الفعال للفوسفات ونقل كلوبيولين IgG من الأم إلى الجنين ، ويساعد على امتصاص المواد الغذائية ، ويعد هذا أمر مهم لنمو وتكوين الجنين، تزداد فعالية هذا الأنزيم في المشيمة خلال الثلثين الثاني والثالث من الحمل، وفي النساء الحوامل يمكن أن يرتبط نقصان فعالية هذا الأنزيم في المصل بتأخير تكوين الجنين في الرحم وتمزق الغشاء المبكر والولادة المبكرة (Mangal *et al.*, 2005).

تزداد فعالية أنزيم ALP بمعدل 2-3 إضعاف فعاليته خلال فترة ما قبل الولادة مقارنة مع فعاليته الطبيعية في مصل دم النساء غير الحوامل (Sembaj *et al.*,1999) ، ويعزى ذلك إلى بناء الانزيم وتحريره الى الدورة الدموية من قبل المشيمة لأن المشيمة تحتوي على تراكيز عالية من هذا الأنزيم (Vongthavarravat *et al.*, 2000).

## 5.7. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز انزيم الفوسفاتيز الحامضي ACP في مصل الدم لإناث الجرذ الأبيض الحوامل .

انزيم الفوسفاتيز الحامضي موجود في العظام والطحال والبروستات وكريات الدم الحمراء و الصفائح الدموية والبلاعم الكبيرة والخلايا الهادمة للعظم ويمكن استخدامها كمؤشر على فعالية الخلايا الهادمة للعظم (Bull et al.,2002)، وبما ان القشرانيات السكرية لها دور فاعل في تنشيط الخلايا الهادمة للعظم فهذا يعطي مؤشرا مهما على زيادة تركيز وفعالية الانزيم عند استعمال عقار الديكساميثازون .

يوجد انزيم الفوسفاتيز القاعدي Alkaline Phosphatase وانزيم الفوسفاتيز الحامضي Acid Phosphatase في العديد من أنسجة جسم الإنسان ومن ضمنها المشيمة Placenta، ولإنزيمين علاقة بعملية أيض الكربوهيدرات Carbohydrates والدهون المفسفرة Phospholipids، ودورهما أساسيا في عملية النقل الفعال Active transport لبعض النواتج الوسطية الأيضية عبر المشيمة (Jeacock 2005) .  
*et al.,*

كذلك اشارت الدراسة الحالية بان لمدة الحمل تأثيرا معنويا على تركيز أنزيم ALP في مصل الدم واتفقت هذه الدراسة مع دراسة كل من (Marbut et al.,2017) التي بينت حدوث زيادة في فعالية انزيم الفوسفاتيز القاعدي خلال فترة الحمل نتيجة لأفرازه من المشيمة.

إضافة الى ذلك اشارت بعض الدراسات الى أن ارتفاع فعالية الأنزيمين يكون من خلال زيادة الإنتاج المشيمي لمتناظرات Isoenzymes الأنزيمين ويأتي ذلك في المراحل الأخيرة من الحمل ، يضاف الى ذلك وجود زيادة في متناظرات الأنزيمين يكون مصدرها من العظام وأعضاء أخرى مثل الكبد والكلية، وفضلا عن وجود متناظرات لهذين الأنزيمين في الدورة الدموية للام الحامل، فإنه يتم بناء وتحرير كميات أخرى إضافية من هذين الأنزيمين من قبل المشيمة التي تحتوي على تركيز عال منهما، وبالتالي تزداد فعاليتهما في المصل (Choi and Pai, 2000) . إن الزيادة في الجذور الحرة Free radicals خلال فترة الحمل بسبب الإجهاد التأكسدي Oxidative stress الذي يمر به جسم المرأة الحامل، وتقوم هذه الجذور الحرة بمهاجمة أغشية الخلايا والتي تسبب لها التلف فينتج عن ذلك ترشيح قسم من مواد الخلية وأنزيماتها الى الدورة الدموية، وعن طريق ذلك تزداد فعالية هذه الأنزيمات خلال فترة الحمل (Tietz,2000).

## 5.8. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز هرمون الغدة جنب الدرقية PTH في مصل الدم لإناث الجرذ الأبيض الحوامل .

لقد بينت الدراسة بان لاستعمال الجرعة المختلفة من الديكساميثازون على الاناث الحوامل تأثير معنوي على تركيز هرمون الغدة جنب الدرقية PTH في مصل الدم وانها كانت متفقة مع دراسة كل من (Bonadonna et al. (2005 على ان استعمال القشرانيات السكرية كعلاج يؤدي الى ارتفاع في تركيز هرمون PTH . ان الاثار المباشرة للقشرانيات السكرية تشمل تثبيط امتصاص الكالسيوم من الأمعاء وانخفاض الاحتفاظ بالكالسيوم من قبل النيببات البولية وزيادة افراز الكالسيوم البولي (Jun et al., 2005) ، وفرط

كالكسيوم البول يرجع الى زيادة ارتشاف الكالسيوم من العظام وانخفاض الاحتفاظ بالكالسيوم من قبل الكلية والذي يحدث بالرغم من ارتفاع مستويات هرمون الغدة جنب الدرقية في المصل (Michael and Bess,2004).  
الزيادة التعويضية المفترضة في تركيز هرمون الغدة جنب الدرقية يكون بسبب الاثار الناتجة من استعمال القشرانيات السكرية من خلال الحد من امتصاص الكالسيوم في القناة الهضمية وفي عملية تسهيل افراز الكالسيوم من خلال النبيبات البولية (Manolagas *et al.*,1998)، وقد بينت بعض الدراسات ان نقص فيتامين D يمكن ان يسهم في تخفيض الكالسيوم في القناة الهضمية، ويؤدي ذلك بصورة مباشرة الى الزيادة في تركيز هرمون PTH (Gram *et al.*,1998).

كذلك اشارت الدراسة الحالية الى ان لمدة الحمل تأثير معنوي على تركيز هرمون الغدة جنب الدرقية في مصل الدم ولقد اتفقت هذه الدراسة مع دراسة Kovacs (2011) ودراسة كل من Marbut *et al.* (2017) التي بينت حدوث زيادة في تركيز الهرمون خلال فترة الحمل . ان تركيز هرمون الغدة جنب الدرقية PTH في مصل دم الاناث الحوامل ينخفض دون المعدل الطبيعي 10-30 % عن مستواه في الاناث غير الحوامل خلال الثلث الأول من الحمل ، ثم يزيد بسرعة الى المدى المتوسط العادي حسب المدة من الحمل (Dahlman *et al.*,1994). يتم تثبيط عمل الغدة جنب الدرقية Parathyroid gland في الثلث الأول من الحمل والعودة الى وظيفتها الطبيعية في الفترات الأخرى حتى نهاية الحمل ، وهناك اعتقاد بان تركيز PTH يزيد فوق التركيز الطبيعي في أواخر الحمل في نساء الملايو اللاتي لديهن امتصاص منخفض جدا للكالسيوم (Singh *et al.*,1999).

ومع ذلك يمكن القول كما يحدث زيادة في الطلب على الكالسيوم خلال مدة الحمل، لا بد أن تكون هناك زيادة في تركيز PTH للمساعدة في الحفاظ على توازن الكالسيوم لدى الأمهات، خاصة إذا كان تناول الكالسيوم في الغذاء غير كافي نسبيا وهذا يؤدي الى إمكانية حصول ارتفاع في تركيز PTH بالحمل ، ان طرح الكالسيوم في البول يقل خلال الثلث الثالث من الحمل وهو يرجع الى إعادة امتصاصه من قبل النبيبات البولية للكلية ويمكن كذلك بتأثير هرمون الغدة جنب الدرقية PTH، ومع ما تقدم يمكن توضيح ان انخفاض تركيز الكالسيوم في مصل الدم في الدراسة الحالية ويتفق مع بعض الدراسات التي ارجعت الانخفاض في تركيز الكالسيوم الى زيادة الطلب عليه من قبل الجنين على الرغم من زياده امتصاصه من الأمعاء وإعادة امتصاصه في الكلية لا يزال غير كاف لتلبية الخسارة التي تكبدتها الامهات من خلال نقل الكالسيوم الى الجنين وبالتالي يؤدي إلى درجة من نقص تركيز الكالسيوم (Prentice,2000; Stoltzfus,2001).

**5.9. تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز 0.2 ملغم / 0.25 كغم و 0.4 ملغم / 0.25 كغم على تركيز**

**هرمون الكالسيونين في مصل الدم لإناث الجرذ الأبيض الحوامل .**

لقد بينت الدراسة الحالية الى ان لاستعمال الجرع المختلفة من الديكساميثازون على الاناث الحوامل تأثير معنوي على تركيز هرمون الكالسيونين في مصل الدم وكانت متفقة مع دراسة كل من (1994) Wada *et al.* بان للقشرانيات السكرية دور مهم في تنظيم بعض الهرمونات اليبتيديية ومنها الكالسيونين على

مستوى تخليق الهرمون وزيادة افرازه وعلى مستوى مستقبلات الهرمون على الخلايا. وحسب اعتقادي بما ان القشرانيات السكرية تقوم بزيادة عمل الخلايا الهادمة للعظم وارتشاف العظم وزيادة تركيز الكالسيوم فان الجسم ربما يزيد انتاجه لهرمون الكالسيونين لرفع مستوياته في مصل الدم وذلك للحفاظ على الهيكل العظمي للام علما ان الامهات في الوقت نفسه قد تعرضت للاجهاد واحتياج الجنين لمستويات عالية من الكالسيوم .

كذلك اوضحت نتيجة هذه الدراسة الحالية الى ان لمدة الحمل تأثير معنوي على تركيز هرمون

الكالسيونين Calcitonin في مصل الدم ولقد اتفقت هذه الدراسة مع دراسة كل من Kovacs (1997) and Kronenberg، ان تركيز هرمون الكالسيونين في مصل الدم الذي تفرزه خلايا C من الغدة الدرقية Thyroid gland تحصل له زيادة خلال فترة الحمل ، كما وان الثدي والمشيمة هما مواقع اخرى لتصنيع الكالسيونين أثناء الحمل وتسهمان في ارتفاع مستوياته (Woodrow et al.,2003) . وان الكالسيونين يعمل على تخفيض تركيز الكالسيوم والفوسفات في الدم ، وتكون مستوياته مرتفعة اثناء الحمل لدى النساء الى وقت الولادة ، ربما تأتي الزيادة في مستوياته وذلك لأنه يعمل على حماية الهيكل العظمي للأمهات في حين انه وبالوقت نفسه يسمح بتراكم الكالسيوم لدى الجنين ، لقد وجد الباحثين ان الهرمون يمكن زيادة مستوياته في الحمل في بعض الحيوانات اذ وجد لدى الاغنام ارتفاع لمستوياته قبل عشرة ايام من الولادة (Silva et al.,1981) .

كما تبين بعض الدراسات أن هرمون الكالسيونين يمكن أن يعزز نمو الأرومة الغاذية على بطانة الرحم

وانه يسهل من اختراق الارومة الغاذية للمنطقة الظهارية لبطانة الرحم مما يعمل على المساعدة في إنجاح

الحمل (Li et al., 2008).

الاستنتاجات والتوصيات  
Conclusions  
and  
Recommendations

## الاستنتاجات:

ان النتائج المستخلصة من البحث الحالي هي:

اولاً: عدم وجود تأثير ملحوظ في الجرعة المستعملة للديكساميثازون خلال الثلث الاول من الحمل على الامور الاتية :

- 1- تكوين النسيج الساقطي والذي يعتبر وجوده واحدا من اهم العوامل لنجاح عملية غرس الكيس الارومي.
- 2- الالياف المغراوية اذ كان توزيعها منتظما والغرض من وجود الحد الأدنى من الالياف المغراوية في النسيج الساقطي الثانوي قد يكون حافظا لتشكيل الاوعية الدموية.
- 3- كان الانتظام في اجتياح الخلايا الغذائية لمنطقة المساريق الرحمي ملحوظا كما يحقق التغيرات المطلوبة في الشرايين الحلزونية المغذية للسخذ في الجرذان.

مما تقدم لم تلاحظ اية فروق ملحوظة في الدراسة الحالية بين مجاميع السيطرة والمجاميع العلاجية.

**ثانياً:** كانت الاشارة المهمة التي بينتها الدراسة الحالية هي ملاحظة تنخر الخلية الغضروفية وفرط تكون الخلايا ، وحصول ارتشاح الخلايا الالتهابية وتبين ان هناك تغيير ملحوظ عن مجموعة السيطرة ويتأثر نسيج العظم في الاجنة المتقدمة في العمر عند قرب نهاية الحمل في مجموعتي المعاملة مما يعطي الإشارة الى دور الديكساميثازون في احداث هشاشة العظام في الاشخاص الذين يتعاطون هذا العقار .

**ثالثاً:** انخفاض تركيز الكالسيوم والفسفور والصوديوم والبوتاسيوم في مصل الدم لمجاميع المعاملة عن مجموعة السيطرة ، وقد حصل انخفاض ايضا بالنسبة لمدة الحمل المدروسة .

**رابعاً:** انخفاض تركيز انزيم الفوسفاتيز القاعدي في مصل الدم لمجاميع المعاملة عن مجموعة السيطرة من ناحية اخرى ان تركيز انزيم الفوسفاتيز الحامضي وتركيز هرموني الغدة جنب الدرقية والكالسيتونين سجل ارتفاعا معنويا في مجاميع المعاملة عن مجموعة السيطرة ، وقد حصل ارتفاع معنوي لكلا الانزيمين والهرمونين بالنسبة لمدة الحمل المدروسة .

## التوصيات:

تطمح الدراسة الحالية في اكمال مشوارها بالبحث عن النقاط الاتية فيما يخص العلاقة بين عقار الديكساميثازون والحمل وكذلك مدى تأثيره على العظام والتي ستعتمد ان شاء الله تعالى على دراسة الكيمياء النسجية المناعية Immunohistochemistry:

1. استعمال Immunohistochemistry was performed with antibodies to proliferating cell nuclear antigen (PCNA) لغرض الكشف عن النسيج الساقطي في مجموعتي السيطرة والمعالجة.
  2. استعمال التقنية أعلاه لغرض الكشف عن الخلايا الغاذية ومدى نجاحها في توطين نفسها في الشرايين الحلزونية والنسيج البيني للرحم .
  3. استعمال تقنية Tartrate-resistant acid phosphatase 5b (TRACP 5b) بوصفها مؤشر على عملية نقض العظم Resorption بواسطة الخلايا الناقضة للعظم.
- اضافة الى ذلك ان التأثير المستقبلي للعقار بعد الولادة شيء لا يمكن تغافله و يشمل تبيان صورة العظم للجردان الذين ولدوا لأمهات كانت معاملة بالديكساميثازون.

# المصادر

## References

## المصادر العربية :

- الاسدي ، جواد كاظم عراق . (1986) . وظيفة الدرقية وتركيز بعض عناصر مصل الدم في الاكباش المعالجة بالديكساميثازون . رسالة ماجستير ،كلية الطب البيطري، جامعة بغداد –العراق.
- الساھوكي،مدحت .ووهيب ،كريمة محمد .(1990) .تطبيقات في تصميم وتحليل التجارب، جامعة بغداد.
- طيفور ، سندس محمد .(2014).التاثيرات المظهرية والمرضية النسجية لعقار الديكساميثازون على اجنة الفئران البيض .مجلة ديالى للعلوم الصرفة –المجلد ( 10)،العدد 3:80-90.
- المحمود ، شيماء مالك ياسر (2015). تأثير عقار الكاربامازيبين على عملية الغرس والتكوين الجنيني للدماغ في الأجنة وعلى مبايض الفأر الأبيض البالغ . اطروحة دكتوراه ،كلية التربية للعلوم الصرفة،جامعة كربلاء – العراق.
- هذو، كاظم مجيد (2012). تأثير عقار الفلاجيل ( FLAGYL® الميترونيدازول على غرس الأجنة في رحم الجرذ النرويجي *Rattus norvegicus* . رسالة ماجستير. جامعة كربلاء . العراق.

## References:

- Abrahamsohn**, P.A. and Zorn, T.M. (1993). Implantation and decidualization in rodents. *J. Exp. Zool.* ;266(6):603-28.
- Abrahamson**, P.O.; Lundkvist, O. and Nilsson, O.( 1983). Ultrastructure of the endometrial blood vessels during implantation of the rat blastocyst: *Cell Tiss Res*; 229: 269-80.
- Achache**, H. and Revel, A.( 2006). Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum. Reprod. Update.* ;12:731–746.
- Adachi**, J. and Ioannidid, G.( 2003).Osteoporozza posteroidowa. *Via Medica Gdańsk*.
- Adachi**, J.D.; Bensen, W.G. and Hodsman, A.B. (1993). Corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum*;22:375-384.
- Adamson**, S.L.; Lu, Y.; Whiteley, K.J.; Holmyard, D.; Hemberger, M.; Pfarrer, C. and Cross, J.C. (2002). Interactions between trophoblast cells and the maternal and fetal circulation in the mouse placenta. *Develop. Biol.* 250: 358–373.
- Adler** , C.p. (2000) Bone and bone tissue, Normal anatomy and histology in Bone disease Springer-Verlag, Berlin Heidelberg: New York 1-30.
- Afshar**, Y.; Stanculescu, A.; Miele, L. and Fazleabas, A. T. (2007). The role of chorionic gonadotropin and Notch1 in implantation. *J. Assist. Reprod. Genet.* 24: 296-302.
- Afshor**, Y.; Jeong, J.W.; Roquerio, D.; Dehayo, F.; Lydon, J.; Radnor, R.; Miele, L. and Fazeleabas, A. (2012). Notchi mediate uterine stromal differentiation and is critical for complete decidualization in the mouse. *J. FASEB (Federation of Am. Soci. ) Exp. Biol.* 26: 292-294.
- AL- Musawi**, S. G. T.(2017) . A Study of the Effect of Dexamethasone on the Lung Embryonic Developmental stages in the Swiss Albino Mice Embryos. the Degree of Master. Thi-Qar University.
- Al-Alam**, A. S. H. S.(2009). Changes in bone profile during pregnancy. M. Sc.Thesis. College of Medicine .University of Mosul.

- Ali, N. J.;** Capewell, S., and Ward, M. J. (1991). Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid treatment. *Thorax*, 46(3): 160–164.
- Al-Khayat, T. H.;** Al-Gazally, M. E. and Abdul Aemma, M. A. (2010). Serum Electrolytes and Minerals Status in Asthmatic Patients on Corticosteroids. *Med. J. Babylon*. 7( 4 -3) ,359-369.
- Allen, L.H.** (1998). Women’s dietary calcium requirements are not increased by pregnancy or lactation, *Am.J.Clin.Nutr.* 67 : 591–592.
- Anin, S.A.;** Vince, G. and Quenby, S. (2004). Trophoblast invasion. *Hum. Fert. (Camb)* 7:169–174.
- Anthony, L. M.**(2010).junqueiras basic histology , 12<sup>th</sup> ed. ,lange: 121-125.
- Aplin, J.D.;** Fazleabas, A.T.; Glasser, S.R. and Giudice, L.C. (2008). The endometrium. Molecular, cellular, and clinical perspectives. London: Informa Healthcare. 1127: 116–120.
- Ardawi, M.S.M.;** Nasrat, H.A.N. and BA’Aqueel, H.S. (1997). Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone- related peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study, *Eur.J. End.* 137 : 402–409.
- Asim, R. A.;** Kalo, M. S. and Kakel, S. J. (2012). Role of dexamethasone in correction of liver functions following oral administration of paraquat in male albino rats. *Agricul. and Veter. Sci.* .1:12-22.
- Atkinson ,J.J. and Senior, R. M.**(2003). matrix metalloproteinase -9 in lung remodeling *Am. J. Respir. Mol. Biol.*;28 :12-24.
- Balabanova, S.;** Kruse, B. and Wolf, A.S. (1987). Calcitonin secretion by human placental tissue. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 66:323–326.
- Ball, E.;** Bulmer, J.N.; Ayis, S.; Lyall, F. and Robson, S.C. (2006). Late sporadic miscarriage is associated with abnormalities in spiral artery transformation and trophoblast invasion. *J. Pathol.* 208:535–542.
- Ballabh, P.;** Lo, E.S.; Kumari, J.; Cooper, T.B.; Zervoudakis, I. ; Auld, P.A. and Krauss, A.N.(2002). Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. *Clin. Pharmacol. Ther.*;71: 39-45.

- Bamberger, C.M.;** Schulte, H.M. and Chrousos, G.P.(1996). Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids. *Endocr. Rev.* 17(3): p. 245-261.
- Bandyopadhyay, D.;** Biswas, K.; Bandyopadhyay, D.; Ganguly, C.K. and Banerjee, R.K.(1999). Dexamethasone makes the gastric mucosa susceptible to ulceration by inhibiting prostaglandin synthetase and peroxidase – two important gastroprotective enzymes. *Mol. Cell. Bioch.* ; 202: 31–46.
- Banerjee, P.;** Sapru, K.; Strakova, Z. and Fazleabas, A. (2009). Chorionic gonadotropin regulates prostaglandin E synthase via a phosphatidylinositol 3-kinase-extracellular regulatory kinase pathway in a human endometrial epithelial cell line: implications for endometrial responses for embryo implantation. *Endocr.* 150: 4326-4337.
- Batchelor, T.T.;** Taylor, L.P.; Thaler, H.T.; Posner, J.B. and DeAngelis, L.M. (1997). Steroid myopathy in cancer patients. *Neurol.* ;48 : 1234-1238.
- Bazer, F.W.;** Wu, G.; Spencer, T.E.; Johnson, G.; Burghardt, A.R.C. and Bayless, K.(2010). Novel pathways for implantation and establishment and maintenance of pregnancy in mammals. *Mol. Hum.Reprod.*16:135-152.
- Belfield, A. and Golderg, G.M.** (1971) . Revised assay for serum phenyl phosphatase acitivity using 4-amino-antipyrine-Enzyme.12:561-573.
- Berga, S. L.;** Nitsche, J. F. and Braunstein, G. D. (2016). Chapter 21 - Endocrine Changes in Pregnancy. In S. Melmed, K. S. Polonsky, P. R. Larsen, & H. M. Kronenberg (Eds.), *Williams Textbook of Endocrinology*. 13<sup>th</sup> Ed.. Philadelphia: 831–848.
- Bergh, P.A. and Navot, D.**( 1992).The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing of implantation. *Fertil. Steril.*;58:537-42.
- Berne, R.M. and Levy, M.N.** (1998).*Physiology*. 4<sup>th</sup> ed. Mosby, Inc.:930-949.
- Bianco, P.;** Riminucci, M.; Gronthos, S. and Robey, P. G.( 2001). Bone marrow stromal stem cells: nature, biology, and potential applications. *Stem Cells* 19: 180–192.

- Bijlsma, J.W.;** van der Goes, M.C.; Hoes, J.N.; Jacobs, J.W.; Buttgereit, F. and Kirwan, J. (2010). Low-dose glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis: an obligatory therapy. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*;1193:123-126.
- Biron, C.A.** (2010). Expansion, maintenance, and memory in NK and T cells during viral infections: responding to pressures for defense and regulation. *PLoS. Pathog.* 6:e1000816.
- Blankenship, T. N.** and Enders, A .C. (1997). Trophoblast cell -mediated modifications to uterine spiral arteries during early gestation in the macaque. *Acta. Anat.* ; 158: 227-236.
- BNF** (British National Formulary) (2006). Pharmaceutical . BMJ Group and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain ISSN: 0260-535X.
- Bonadonna, S.;** Burattin, A.; Nuzzo, M.; Bugari , G.; Rosei, E. A.; Valle , D.; Iori ,N.; Bilezikian , J. P.; Veldhuis, J. D. and Giustina,A. (2005). Chronic glucocorticoid treatment alters spontaneous pulsatile parathyroid hormone secretory dynamics in human subjects. *Europ. J. Endocr.*. 152 :199–205.
- Bonewald, L.F.** (2007a). Osteocyte messages from a bony tomb. *Cell Metabolism* 5: 410-411.
- Bonewald, L.F.** (2007b). Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1116: 281-290.
- Bonny, S.** (2004). Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond, *Am.J.Clin.Nutr.* 80 : 1740S-1747S.
- Boomsma, C.M.;** Keay, S.D. and Macklon, N.S.(2007). Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev.*;24.
- Bradly, M.** and Brue, M. (1974) Connective Tissue and the skeletal and muscular system. *Foundation of Embryology* chapter 16 pp:351-374.
- Buckingham, J. C.** (2006). "Glucocorticoids: exemplars of multi-tasking." *Br. J. Pharmacol.* 147 Suppl 1: S258-268.
- Bull, H.;** Murray, PG.; Thomas, D.; Fraser, AM . ( 2002 ). Acid phosphatase . *Mol . Pathol .* 55: 65-72.

- Burton, G.J. and Yung, H.W. (2011).**Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early-onset preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*; 1:72-88.
- Burton, G.J.; Jauniaux, E. and Charnock-Jones, D.S. (2007).** Human early placental development: potential roles of the endometrial glands. *Plac.* 28:64–69.
- Caligioni, C.S. (2009).** Assessing reproductive status/stages in mice. *Curr Protoc Neurosci*, Appendix 4: p. Appendix 4I.1-11.
- Caluwaerts, S.; Vercruyse, L.; Luyten, C. and Pijnenborg, R.( 2005).** Endovascular trophoblast invasion and associated structural changes in uterine spiral arteries of the pregnant rat. *Placenta.* 26:574-84.
- Campbell, N. A. and Reese, J. B.( 2005).** *Biology 7<sup>th</sup> Ed.* San Francisco, CA Pearson Education Inc.
- Canalis, E.; Pash, J.; Gabbitas, B.; Rydziel, S. and Varghese, S.(1993).** Growth factors regulate the synthesis of insulin-like growth factor-I in bone cell cultures. *Endocrinol.* 133: 33–38.
- Carlos ,L. ; Robert ,T. and Jose ,C. (1998) .** Basic histology. Bone , chapter 8 ,9<sup>th</sup> ed.:134-151..
- Carson, F.L. and Christa, H. (2009).** Histotechnology: a self-instructional text 3<sup>rd</sup> ed. Hong Kong: American Society for Clinical Pathology Press. 137–139.
- Castro-Rendón, W. A.; Castro-Alvarez, J. F.; GuzmánMartinez, C. and Bueno-Sanchez, J. C.(2006).** Blastocyst endometrium interaction: intertwining a cytokine network. *Braz. J. Med. Biol. Res.,* 39(11): 1373-85.
- Cha, J. ; Sun, X and Dey, S.K. (2012)** Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy . *Nature. Med.* 18, 1754–1767.
- Chang, S.C.; Hoang, B.; Thomas, J.T.; Vukicevic, S. and Luyten, F.P. (1994)** Cartilage-derived morphogenetic proteins. New members of the transforming growth factor-beta superfamily predominantly expressed in long bones during human embryonic development. *J ,Biol Chem ,* 269: 28227 - 28234.
- Chavassieux, P.; Pastoureau, P.; Chapuy, M. C.; Delmas, P. D. and Meunier, P. J. (1993).** Glucocorticoid-induced inhibition of osteoblastic bone formation in

ewes: a biochemical and histomorphometric study. *Osteoporosis International*, 3(2): 97-102.

**Chen, J.** and Khalil, R.A. (2017). Matrix Metalloproteinases in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* ;148:87-165.

**Cheng, X.;** Chen, J.L.; Ma, Z.L.; Zhang, Z.L.; Lv, S.; Mai, D.M. and Yang, X. (2014). Biphasic influence of dexamethasone exposure on embryonic vertebrate skeleton development. *Toxicology and Applied Pharmacol.*, 281(1): 19–29.

**Cheng, X.;** Wang, G.; Lee, K.K.; and Yang, X. (2014) Dexamethasone use during pregnancy: potential adverse effects on embryonic skeletogenesis. *Curr. Pharm. Des.* ;20(34):5430-5437.

**Choi, J.W.** and Pai, S.H. (2000). Serum lipid concentrations changes with serum alkaline phosphatase activity during pregnancy. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 30 (4), 422-428.

**Christofferson, R. H.** and Nillson, B.O. (1988). Morphology of the endometrial vasculature during early placentation in rat. *cell Tiss Res*; 253; 209-220.

**Chua, D.T.;** Sham , J.S.; Kwong , D.L.; Kwok , C.C.; Yue, A.; Foo, Y.C. and Chan, R. (2000) . Comparative efficacy of three 5-HT<sub>3</sub> antagonists (granisetron, ondansetron, and tropisetron) plus dexamethasone for the prevention of cisplatin-induced acute emesis: a randomized crossover study. *Am. J. Clin. Oncol.* 23(2) :185-191.

**Clark, A.R.** and Belvisi, M.G.(2012).Maps and legends: the quest for dissociated ligands of the glucocorticoid receptor. *Pharmacol Ther.*, 134(1): p. 54-67.

**Clark, D. E.;** Hurst, P. E.; McLennan, I.S. and Myers, D. B .(1993). Immunolocalization of collagen type I and laminin in the uterus on Days 5 to 8 of embryo implantation in rat: *Anat Rec* :237: 8-20.

**Clark, P. A.;** Xie, J.; Li, S.; Zhang, X.; Coonrod, S. and Roberson, M.S. (2013).Matrix metalloproteinase 9 is a distal-less 3 target-gene in placental trophoblast cells. *Am. J. of Physiol.*; 305 ( 2): C173-C181.

- Cleasby, M. E.; Livingstone, D. E.; Nyirenda, M. J.; Seckl, J. R. and Walker, B. R.** (2003). Is programming of glucocorticoid receptor expression by prenatal dexamethasone in the rat secondary to metabolic derangement in adulthood. *Eur. J. Endocrinol.*, 148(1):129-38.
- Cole, T.J; Blendy, J.A; Monaghan, A.P; Schmid, W.; Aguzzi, A. and Schutz, G.** (1995). Molecular genetic analysis of glucocorticoid signaling during mouse development. *Steroids* 60(1): 93- 96.
- Colman, I.; Friedman, B.W.; Brown, M.D.; Innes, G.D.; Grafstein, E.; Robbarts, T.E. and Rowe, B.H.** (2008). Parenteral dexamethasone for acute severe migraine headache: meta-analysis of randomised controlled trials for preventing recurrence. *Br. Med. J. (Clinical research ed.)*, 336(7657):1359-1361.
- Connerty, H.V.** (1996). Colorimetric quantitative determination of calcium. *Am. J. Clin. Path.*, 45, (3): 200-296.
- Cooke, I.D.** (1988). Failure of implantation and its relevance to subfertility *J Reprod Fertil Suppl* 36:155-159.
- Coward, K. and Wells, D.**(2013). *Textbook of Clinical Embryology* . Cambridge University Press. Cambridge, UK.
- Craven, C. M.; Morgan, T. and Ward, K.** (1998). Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. *Placenta*, 19: 241-252.
- Critchley, H.O.; Jones, R.L.; Lea, R.G.; Drudy, T.A.; Kelly, R.W.; Williams, A.R. and Baird, D.T.**(1999). Role of inflammatory mediators in human endometrium during progesterone withdrawal and early pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84(1):240-8.
- Cross, N. A.; Hillman, L. S.; Allen, S. H.; Krause, G. F., and Vieira, N. E.** (1995). Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *Amer. J. Clin.Nutr.*, 61(3): 514–523.
- Czock, D., Keller, F., Rasche, F. M., and Häussler, U.** (2005). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Systemically Administered Glucocorticoids. *Clin. Pharmacokinet.* 44(1): 61-98.

- Dahlman, T.;** Sjoberg, H.E. and Bucht, E.(1994). Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium: a longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand* ;73:393–408.
- Das, S.K.**(2010). Regional Development of Uterine Decidualization: Molecular Signaling by Hoxa-10. *Mol. Reprod. Dev.* ; 77(5): 387–396.
- Datta, H.K.;** Ng, F.W.; Walker, J.A.; Tuck, S.P. and Varanasi, S. S.(2008). The cell biology of bone metabolism-a review. *J. Clin. Path.*; 61:577-587.
- Daull, P.;** Paterson, C.A.; Kuppermann, B.D. and Garrigue, J.S. (2013). A Preliminary Evaluation of Dexamethasone Palmitate Emulsion: A Novel Intravitreal Sustained Delivery of Corticosteroid for Treatment of Macular Edema. *J. Ocul. Pharmacol. and Therap.*, 29(2): 258-69.
- De Oliveira, G.S.;** Almeida, M.D.; Benzon, H.T. and Mccarthy, R.J. (2011). Perioperative Single Dose Systemic Dexamethasone for Postoperative Pain: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesthesiol.*, 115(3): 575-588.
- De Pascale, G.;** Bello, G. and Antonelli, M. (2011). Steroids in severe pneumonia:a literature review. *Minerva Anestesiologica*, 77(9): 902-910.
- Dean, M. ;**Hunt, J.; Mcdougall , L. and Rose, J.(2014). Uterine glycogen metabolism in mink during estrus ,embryonic diapause and pregnancy. *J. Reprod. Dev.*60(6):438-446.
- Diakos, E.A.;** Gallos, I.D.; EL-Shunnar, S.; Clarke, M.; Kazi, R. and Mehanna , H. (2011). Dexamethasone reduces pain, vomiting and overall complications following tonsillectomy in adults: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin. Otolaryngol.*, 36(6): 531-542.
- Diekman, B.O.;** Estes, B.T. and Guilak, F.(2010). The effects of BMP6 overexpression on adipose stem cell chondrogenesis: Interactions with dexamethasone and exogenous growth factors. *J.Biomed. Mater. Res. A.* ; 93: 994-1003.
- Dowell, S.F. and** Bresee, J.S. (1993). Severe varicella associated with steroid use. *Pediatrics*; 92:223-228.

- Downey, P.** and Siegel, M. (2006). Bone biology and the clinical implications for osteoporosis. *Phys. Ther.*, 86: 77-91.
- Drury, R.A.** and Wallington, E.A. (1976). *Carelton's histological techniques* Oxford Univ. Press, New York, Toronto.
- Durmus, M.;** Karaaslan, E.; Ozturk, E.; Gulec, M.; Iraz, M.; Edali, N. and Ersoy, M.O. (2003). The effects of single-dose dexamethasone on wound healing in rats. *Anesthesia and Analgesia*, 97(5): 1377-1380.
- Ebden, P.;** Jenkins, A.; Houston, G. and Davies, B.H. (1986). Comparison of two high dose corticosteroid treatments, beclomethasone dipropionate (1500 pg/day) and budesonide (1600 pg/ day), for chronic asthma. *Thorax*; 41 :869-874.
- Eiler, H.;** Oliver, J. and Goble, D. (1979). Adrenal gland function in the horse: effect of dexamethasone on hydrocortisone secretion and blood cellularity and plasma electrolyte concentrations. *Am. J. Vet. Res.*; 40:727-729.
- Einhorn, T. A.** (1998). The cell and molecular biology of fracture healing. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, S7-21.
- Elliot, F.** and Ellis, M.D. (1987) .Adverse effects of corticosteroid therapy. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 80: 515-517.
- Elmardi, A.S.;** Katchburian, M.V. and Katchburian, E.(1990). Electron microscopy of developing calvaria reveals images that suggest that osteoclasts engulf and destroy osteocytes during bone resorption. *Calcif. Tissue. Int.* 46: 239–245.
- El-Shershaby, A.M.;** El-Agamy, A.E. and Kaldas, S.K. (1986). Histological and histochemical studies on the decidua and the uterine glands during early pregnancy in the rat (*Rattus rattus*). *Qatar Univ. Sci. Bull.* 6:139-152.
- Estela, M.;** Bevilacqua, A.F. and Abrahamsohn, P.A (1989).Trophoblast invasion during implantation of the mouse embryo. *Arch. Biol. Med. Exp.* 22: 107-118.
- Eveline, P.C.T.;** Rijk, D.; Van Esch, E. and Flik, G. (2002). Pregnancy dating in the rat: placental morphology and maternal blood parameters .*Toxicol. Pathol.* 30: 271–282.

- Fainstat, T.**(1963). Extracellular studies of uterus: I. Disappearance of the discrete collagen bundles in endometrial stroma during various reproductive states in the rat. *Am. J. Anat.* ; 112: 337-370.
- Favus, M. J.**(2006). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism (Fifth Ed.)*. Am. Soc. for Bone and Mineral Res..Ref Type: Generic.
- Fleischli, J. and Adams, W.** (1999).Use of postoperative steroids to reduce pain and inflammation. *Journal of Foot Ankle Surgery*; 38: 232–237.
- Flynn, A.** (2003). The role of dietary calcium in bone health. *Proceedings of the Nutrition Society*, 62:851-858.
- Fonseca, B . M. ;Correia-da-Silva,G. and Teixeira, N.A.** (2012). The rat as an animal model for fetoplacental development: a reappraisal of the post-implantation period. *Reproductive Bioogy*: 12:97-117
- Franchimont , D.** (2004). Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1024. 124-137.
- Friedman , J.**(2000).Obesity in the new millennium.*Nature* , 404:632-634.
- Frolova, A. I.; O'Neill, K. and Moley, K. H.** (2011). Dehydroepiandrosterone Inhibits Glucose Flux Through the Pentose Phosphate Pathway in Human and Mouse Endometrial Stromal Cells, Preventing Decidualization and Implantation. *Mol. Endocrinol.* 25: 1444–1455.
- Frost, H.M.** (1990). Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU): 2. Redefining Wolff's law: the remodeling problem. *Anat. Rec.* 226: 414–422.
- Fu, B.; Li, X.; Sun, R.; Tong, X.; Ling, B. and Tian, Z.** (2013). Natural killer cells promote immune tolerance by regulating inflammatory TH17 cells at the human maternal-fetal interface. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 110 : E231–E240.
- Gargett, C.E.; Lederman, F.L.; Lau, T.M.; Taylor, N.H. and Rogers, P.A.** (1999). Lack of correlation between vascular endothelial growth factor production and endothelial cell proliferation in the human endometrium. *Hum Reprod* 14(8):2080-2088.

- Gellersen, B.** and Brosens, J.J. (2014). Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. *Endocr Rev* 35:851–905.
- Gellersen, B.;** Brosens, I.A. and Brosens, J.J.( 2007).Decidualization of the human endometrium: mechanisms, functions, and clinical perspectives. *Seminars in Reproductive Medicine.*25(6):445-453.
- Gertner, J.M.;** Coustan, D.R.; Kliger, A.S. ; Mallette, L.E.; Ravin, and Broadus, A.E. (1986). Pregnancy as state of physiologic absorptive hypercalciuria, *Am. J.Med.* 81 (3) :451–456.
- Gilbert, S. F.**( 2000). *Developmental Biology.* Sinauer Associates.
- Glasser, S.R.** (1990). Biochemical and structural changes in uterine endometrial cell types following natural or artificial decidualogenic stimuli. *Trophoblast Research* 4: 377–416.
- Gram, J.;** Junker, P.; Nielsen, H.K. and Bollerslev, J.(1998). Effects of short-term treatment with prednisone and calcitriol on bone and //mineral metabolism in normal men. *Bone.* 23: 297–302.
- Greenstreet, R.A.** and Fotherby, K.(1973). Carbohydrate metabolism in the rat uterus during early pregnancy. *Steroids Lipids Res.* 4(1):48-64.
- Gurtunca, N.** and Sperling, M. A. (2017). Growth Hormone, Prolactin, and Placental Lactogen in the Fetus and Newborn. In *Fetal and Neonatal Physiology.*5<sup>th</sup> Ed. : 1470-1476.
- Guyton, A.C.** and Hall, J.E. (2016). *Text book of Medical Physiology.* 13<sup>th</sup> ed.. Saunders co. Elsevier, U.S.A.921-938.
- Hall, G.M.;** Daniels, M.; Doyle, D.V. and Spector, T.D.(1994). Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treat with and without steroids. *Arthritis Rheum* ;37:1499-505.
- Ham, A.** and Cormaek, D.(1979). "Histology", 8th ed. Philadelphia. Lippincott. 382-383.
- Hansen, L.** (2006). Gomori rapid one step trichrome stain; origin: *Am. J. Clin. Pathol.* 1950, 20:661-63.

- Harris, L. K. and Aplin, J. D. (2007).** Vascular remodeling and extracellular matrix breakdown in the uterine spiral arteries during pregnancy. *Reprod Sci*, 14: 28-34.
- Henry, R. F. (1974).** *Clinical Chemistry Principle and Techniques*, 2<sup>nd</sup> Ed.
- Henzen, C.; Suter, A.; Lerch, E.; Urbinelli, R.; Schorno, X.H. and Briner, V.A.(2000)** . Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *ancet*;355: 542-545 .
- Hert, J.; Fiala, P. and Petrtyl, M. (1994).** Osteon orientation of the diaphysis of the long bones in man. *Bone* 15: 269-77.
- Hillier, S.G. (2007).** Diamonds are forever: the cortisone legacy. *J Endocrinol.*, 195(1): 1-6.
- Hodgson, S.F.(1990).** Corticosteroid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* ;19:95-111.
- Hoffsis , G.F. and Murdick, P.W. (1970).**The plasma concentrations of corticosteroids in normal and diseased horses. *J Am Vet Med Assoc*; 157:1590-1594.
- Horowitz, M . and Lorenzo, J .(1996).** " Local Regulators of Bone:IL-1, TNF, Lymphptoxin, Interferon-gamma, IL-8, IL-10, IL-4, the LIF/IL-6 Family, and Additional Cytokines" In : J P Bilezikian, L G Raisz and G A Rodan. *The Principles of Bone Biology*. Academic Press, Inc. San Diego.
- Haug, L.T. (2011).** The Link Between Perinatal Glucocorticoids Exposure and Psychiatric Disorders. *Pediatric Research*. 69, ( 5):19R-25R.
- Hussain, A. and Young, W.B. (2007).** Steroids and aseptic osteonecrosis (AON) in migraine patients. *Headache*, 47(4): 600-604.
- Ibrahim, E.M.; Al-Idrissi, H.Y.; Ibrahim, A.; Absood, G.; Al-Dossary, E. ; Al-Jammaa, A.; Al-Ethan, S. and Eliopoulos , A. (1986).** Antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone: randomized, double-blind, crossover study with high-dose metoclopramide in patients receiving cancer chemotherapy. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 22(3): 283-288.

- Ikechukwu**, I.C.h.; Chinyere, U.A.O., Uzoma, I.C.h.; Gilbert, N.O.; Hughs, M.A.T.h.; Ekenedirichukwu, O.J. and Queeneth, U.O. (2005). Does Pregnancy actually affect serum calcium and inorganic phosphate levels?, Shiraz E-Med.J. 6(1) : 29-34.
- Iwahashi** ,M. ; Muragak, Y.; Ooshima, A. ;Yamoto, M. and Nakano, R. (1996). Alterations in distribution and composition of the extracellular matrix during decidualization of the human endometrium .J. of Reprod. and Ferti.;108:147-155.
- Iwamoto**, T. (2006).Vascular  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  exchanger: implications for the pathogenesis and therapy of saltdependent hypertension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol; 290: 536-545.
- Iz-Aldeen**, I. Y. and Rasmi, A. J.(2017). Histochemical study of the uterus in local rabbit (*Lepus cuniculus*) during early implantation period. Bas.J.Vet.Res. 16(1):243-252.
- Jabbour**, H.N.; Kelly, R.W.; Fraser, H.M. and Critchley, H.O. (2006). Endocrine regulation of menstruation. Endocr Rev 27(1):17-46.
- Jan**, J. S., and Wu, W. F. (2000). Acute effect of glucocorticoid treatment on serum osteocalcin levels in asthmatic children. Journal of Microbiology, Immunology, and Infection = Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi, 33(1): 25–28.
- Jeacock**, M.K.; Morris, N.F. and Plester, J.A. (2005). The activity of alkaline and acid phosphatase in the human placenta. An Inter. J. Obstet. Gynecol., 70: 267-273.
- Ji** ,L. ;Brkic, J.; Liu, M.;J.; Fu,G.;Pung, C. and Wang.Y.(2013). Placental trophoblast cell differentiation: Physiological regulation and pathological relevance to preeclampsia. Molecular Aspects of Medicine ,34 :981–1023.
- Jin**, S. and Wei, F. (2000). Acute effect of glucocorticoid treatment on serum osteocalcin levels in asthmatic children. J Microbiol Immunol Infect; 33: 25-28.
- Jobe**, A. H., and Soll, R. F. (2004). “Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments”. American journal of obstetrics and gynecology. 190 (4) : 881-878 .

- Johnson, G.A.;** Burghardt, R.C.; Joyce, M.M.; Spencer, T.E.; Bazer, F.W.; Pfarrer, C. and Gray, A.C.(2003). Osteopontin expression in uterine stroma indicates a decidualisation-like differentiation during ovine pregnancy *Biology of Reproduction* 68: 1951–1958.
- Johnson, M.H. and** Everitt, B.J. (2000). *Essential Reproduction*. UK: Blackwell Science Ltd. 47–71.
- Jones, R.E. and** Lopez, K.H.( 2006) .*Human Reproductive Biology* .4<sup>th</sup> ed., Elsevier.
- Jun, I.;** Tsuyoshi, T. and Yoshihiro, S. (2005). Prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. *Yonsei Medical Journal*; 46(4): 456-463.
- Junqueira , L.C. and** Carneiro , L.(2005) . *Basic Histology text & atlas* . 11<sup>th</sup> ed., The Mc Graw-Hill companies. P.p. 435-450 .
- Junqueira, L.C.;** Carneiro, J. and Kelly, R.O.(1998). *Basic histology*, 9<sup>th</sup> ed., Appleton & lange: 134-202.
- Kadasne, D.K.**(2011). *Kadasne's Textbook of Embryology*. Jaypee Brothers Medical Publishers,1<sup>st</sup> ed.,New Dalhi, India.
- Kakodkar, P.S.** (2013).Routine use of dexamethasone for postoperative nausea and vomiting: the case for. *Anaesthesia* . 68(9):889-891.
- Kaplen, L. and** Pesce, A.(2000)."*Clinical Chemistry*":Theroy,and Analysis and Correlation".4th ed.,the C.V.Mosby Company,U.S.A.
- Karandish, M.;** Djazayery, A.; Michaelsen, K.; Rashidi, A.; Mohammadpour-Ahranjani, B.; Behrooz, A. and Mlgaard, C. (2007). Does supplementation with calcium during pregnancy affect the mineral concentration in mature breast-milk, *Int.J.Endocrinol Metab.* 4 : 188-195.
- Katzung, B.G.;** Masters, S.B. and Trevor, A.J.(2010). *Basic and Clinical Pharmacology* .12th ed. . McGraw-Hill Companies, Inc.; 919.
- Kaufmann, P.;** Black, S. and Huppertz, B. (2003).Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod*; 69:1-7.

- Kavanaugh**, A. and Wells, A. F. (2014). Benefits and risks of low-dose glucocorticoid treatment in the patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 53(10): 1742-1751.
- Kawedial**, J. (2011). Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia . *Journal of the American Society of Hematology*; 117: 2340–2347.
- Kearns** , M. and Lala, P. K. (1983).Life History of Decidual Cells: A Review\*. *American j. Reprod immunol* 3:78-82.
- Kelly**, R.W.; King, A.E. and Critchley, H.O. (2001). Cytokine control in human endometrium. *Rep.* 121:3-19.
- Kenyon**, C. J.; Brown, W. B.; Fraser, R.; Tonolo, G.; McPherson, F. and Davies, D. L. (1990). Effects of dexamethasone on body fluid and electrolyte composition of rats. *Acta Endocrinologica*, 122(5): 599–604.
- Khalifa** , S.A. ; Abo-Egla , M.H. and Gemmal , E.M. (1990) . Teratogenic effect of two antiprotozoal drugs on morphology and skeleton of rat embryos , *Proc . A. R. Egypt.* 19: 1-8.
- Kierszenbaum**, A.L. (2001).Decidualization and Implantation:Embryo-Uterine Bioinformatics at Work. *Molecular Reroduction and Development.* 59:123-125.
- Klauber**, N.; Rohan, R.M.; Flynn, E. and D'Amato, R.J.( 1997). Critical components of the female reproductive pathway are suppressed by the angiogenesis inhibitor AGM-1470. *Nat Med* 3(4):443-446.
- Knight**, E.M.; Spaoerlock, B.G.; Edwards, C.H.; Johnson, A.A.; Oyemade, Ñ.O.; Cole, J.; West, W.L.; Manning, M.; James, H.; Laryea, H.; Westney, O.E.; Joiyestt, S. and Lennox, S. (1994). Biochemical profile of African American women during three trimesters of pregnancy and at delivery westneyi, *J. Nutr.* 124 : 943S-953S.
- Koopman**, L.A.; Kopcow, H.D.; Rybalov, B.; Boyson, J.E.; Orange, J.S. ; Schatz, F.;Masch, R. ; Lockwood, C. J. ; Schachter, A. D.; Park, P. J. and Strominger,

- J. L.( 2003). Human decidual natural killer cells are a unique NK cell subset with immunomodulatory potential. *J Exp Med* 198:1201–1212.
- Kopcow, H.D.;** Rosetti, F.; Leung, Y.; Allan, D.S.; Kutok, J.L. and Strominger, J.L. (2008). T cell apoptosis at the maternal-fetal interface in early human pregnancy, involvement of galectin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 105:18472–18477.
- Kotsarini, C.;** Griffiths, P.D.; Wilkinson, I.D. and Hoggard, N. (2010). A systematic review of the literature on the effects of dexamethasone on the brain from in vivo human-based studies: implications for physiological brain imaging of patients with intracranial tumors. *Neurosurgery*, 67(6): 1799-1815.
- Kovacs, C. S. and Kronenberg, H. M. (1997).** Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocrine reviews*, 18(6), 832-872.
- Kovacs, C.h.S. (2001).** Calcium and Bone Metabolism in Pregnancy and Lactation, *J.Clin.End.and Met.* 86(6) : 2344-2348.
- Kovacs, C.S. and Kronenberg, H.M.(1997).** Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev.* ;18(6):832–872.
- Kovacs, C.S.(2011).** Calcium and Bone Disorders During Pregnancy and Lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am.* ;40(4):795-826.
- Kovacs, G.;** Fine, R.N.; Worgall, S.; Schaefer, F.; Hunziker, E.B.; Skottner-Lindun, A. and Mehls, O. (1991). Growth hormone prevents steroid-induced growth depression in health and uremia. *Kidney Int.* 40: 1032–1040.
- Kriegler, A.B. ;** Bernardo, D. and Verschoor, S.M. (1994). Protection of murine bone marrow by dexamethasone during cytotoxic chemotherapy. *Blood* 83(1): 65-71.
- Lala, P.;** Chatterjee, G.; Hasrouni, L.S.; Kearns, M.; Montgomery, B. and Colavicenzo, V. (1983). Immunobiology of the fetomaternal interface. *Immunological Reviews* 75: 87–116.

- Landis, W.J.** (1995). The strength of a calcified tissue depends in part on the molecular structure and organization of its constituent mineral crystals in their organic matrix. *Bone* 16: 533–544.
- Leclerc, N.;** Luppen, C.A.; Ho, V.V.; Nagpal, S.; Hacia, J.G.; Smith, E. and Frenkel, B.(2004). Gene expression profiling of glucocorticoid-inhibited osteoblasts. *J Mol Endocrinol*;33:175–93.
- Lee, K. Y.** and DeMayo, F. J. (2004). Animal models of implantation. *Reproduction*, 128(6), 679-695.
- Lee, N.K.;** Sowa, H.; Hinoi, E.; Ferron, M.; Ahn, J.D.; Confavreux, C.; Dacquin, R.; Mee, P.J.; McKee, M.D.; Jung, D.Y.; Zhang, Z.; Kim, J.K.; Mauvais-Jarvis, F.; Ducy, P. and Karsenty, G.( 2007). Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*,130:456-469.
- Li, H. Y.;** Shen, J. T.; Chang, S. P.; Hsu, W. L. and Sung, Y. J. (2008). Calcitonin Promotes Outgrowth of Trophoblast Cells on Endometrial Epithelial Cells: Involvement of Calcium Mobilization and Protein Kinase C Activation. *Placenta*.29:20-29.
- Li, J.;** Wang, X.; Zhou, C.; Liu, L.; Wu, Y.; Wang, D. and Jiang, H. (2012). Perioperative glucocorticosteroid treatment delays early healing of a mandible wound by inhibiting osteogenic differentiation. *Injury*, 43(8): 1284-1289.
- Li, S.Y.;** Yan, J.Q.; Song, Z.; Liu, Y.F.; Song, M.J.; Qin, J.W.; Yang, Z.M. and Liang, X.H. (2017). Molecular characterization of lysyl oxidase-mediated extracellular matrix remodeling during mouse decidualization. *FEBS Lett.*;591(10):1394-1407.
- Lim, H.;** Song, H.; Paria, B.C.; Reese, J.; Das, S.K. and Dey, S.K. (2002). Molecules in blastocyst implantation: Uterine and embryonic perspectives. *Vit. Hor.* 64: 43-76.
- Mains, J.;** Wilson, C. G. and Urquhart, A. (2011). “ToF-SIMS Analysis of Dexamethasone Distribution in the Isolated Perfused Eye.” *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 52(11):8413–8419.

- Maisto, S. A.; Galizio, M. and Connors, G.J.** (2015). *Drug use and abuse*. 7<sup>th</sup> ed. Cengage Learning. p3.
- Mangal, A.; Shrivastava, P.; Gaur, U.; Jain, A.; Goyal, U. and Rath, G.** (2005). Histochemical analysis of placental alkaline phosphatase in disorders complicating pregnancy. *J. Anat. Soc. India*, 54: 28-33.
- Manolagas, S.C.** (2000). Corticosteroids and fractures: a close encounter of the third cell kind. *J Bone Miner Res*; 15:1001-1005.
- Manolagas, S.C.; Weinstein, R.S.; Jilka, R.L. and Parfitt, A.M.** (1998). Parathyroid hormone and corticosteroid-induced osteoporosis. *Lancet* .352: 1327–1328.
- Marbut, M. M.; Mustafa, M. D. and Salih, J. A.** (2017). Study of Parathyroid gland function in normal pregnant women in Tikrit city. *Journal of Madent Alelem College* . 9 (2):1-14.
- Margalioth, E. J.; Ben-Chetrit, A.; Gal, M. and Eldar-Geva, T.** (2006). Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod* 21: 3036-3043.
- Martello, E.M.V.G. and Abrahamsohn, P.A.** (1986). Collagen distribution in the mouse endometrium during decidualization. *Acta. Anat.* 127: 146-150.
- Maureen, F. P. and Rolls, B. A.** (1980). Activities of some metabolic enzymes in the small intestinal mucosa during pregnancy and lactation in the rat. *Journal of Reproduction and Fertility*. 60:231-236.
- McLaren, A.** (1990). *The Embryo*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- McRae, A.C. and Kennedy, T.G.** (1983). Selective permeability of the blood-uterine lumen barrier in rats: importance of molecular size. *Biol Reprod* 29(4):879-885.
- Michael, A. E. and Papageorghiou, A. T.** (2008). Potential significance of physiological and pharmacological glucocorticoids in early pregnancy. *Human Reproduction Update*, 14(5) : 497–517.
- Michael, F. and Bess, D.** (2004). Glucocorticoid - induced osteoporosis. *Nutrition and Bone Health*. 36: 670- 672.

- Minneci, P.C.;** Deans, K.J.; Banks, S.M.; Eighacker, P.Q. and Natanson, C. (2004). Meta-analysis: the effect of steroids on survival and shock during sepsis depends on the dose. *Annals of Internal Medicine*, 141(1): 47-56.
- Miyakoshi, K.;** Tanaka, M. and Gabionza, D.(1998). Decidualized ovarian endometriosis mimicking malignancy. *AJR Am J Roentgenol*, 171:1625–1626.
- Moll, U. M. and Lane, B. L.**(1990). Proteolytic activity of first trimester human placenta: localization of interstitial collagenase in villous and extravillous trophoblast *Histochemistry*; 94: 555-560.
- Morrish, D. W.;** Dakour, J. and Li, H. (1996). The trophoblast as an active regulator of the pregnancy environment in health and disease: an emerging concept. *Advances in Organ Biology*, 1:121–152.
- Mossman, H.W.** (1987). *Vertebrate Fetal Membranes*. New Brunswick, New Jersey: Rutgers University Press.
- Murphy, B. D. and James, D. A.** (1974). Mucopolysaccharide histochemistry of the mink uterus during gestation. *Can. J. Zool.* 52: 688-693.
- Murphy, C.R. and Shaw, T.C.** (1994). Plasma membrane transformation: a common response of uterine epithelial cells during the peri-implantation Period. *Cell. Biol. Int.*, 18: 1115-1128.
- Murphy, G.S.;** Sherwani, S.S.; Szokol, J.W.; Avram, M.J.; Greenberg, S.B.; Patel, K.M.; Wade, L.D.; Vaughn, J. and Gray, J. (2011). Small-dose dexamethasone improves quality of recovery scores after elective cardiac surgery: a randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 25(6): 950-960.
- Mushtaq, T.;** Farquharson, C.; Seawright, E. and Ahmed, S.F. (2002). Glucocorticoid effects on chondrogenesis, differentiation and apoptosis in the murine ATDC5 chondrocyte cell line. *J. Endocrinol.* 175: 705–713.
- Natkunarahaj, J.;** Goolamali, S.; Craythorne, E.; Benton, E.; Smith, C., Morris-Jones, R.; Wendon, J.; Higgins, E. and Creamer, D. ( 2011). Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with

- pulsed intravenous methylprednisolone. *European Journal of Dermatology*, 21(3): 385-391.
- Nau**, H. (1992). The valproic acid metabolite E-2-n-Propyl -2-Pentenoic acid dose not induce spina bifida in the mouse. *Dev. Pharmacol. Ther.* 19 : 196-204.
- Nevagi**, S. A. and Kaliwal, B. B. (2001). Effect of dexamethasone on implantation and pregnancy in albino rats. *Indian J Exp Biol.*39(11):1163-1165.
- Norwitz**, E. R.; Schust, D. J. and Fisher, S. J. (2001). Implantation and the survival of early pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 345:1400-1408.
- O'Neil**, E.A.; Chwals, W.J.; O'Shea, M.D. and Turner, C.S. (1992). Dexamethasone treatment during ventilator dependency: possible life threatening gastrointestinal complications. *Archives of Disease in Childhood*, 67(1 Spec No): 10-11.
- Olsen**, M.; Christensen, S.; Riis, A. and Thomsen, R.W. (2010). Preadmission use of systemic glucocorticoids and 30-day mortality following bleeding peptic ulcer: a population-based cohort study. *American Journal of Therapeutics*, 17(1): 23-29.
- Omer**, S. (2001). Electrolyte disturbances in patients with chronic, stable asthma. *Chest*; 120(2): 431-436.
- Ortiz**, L. A.; Quan, A.; Weinberg, A. and Baum, M. (2001).Effect of prenatal dexamethasone on rat renal development. *Kidney Int.*, 59(9):1663-1669.
- Parast**, M.M.; Aeder, S. and Sutherland, A.E. (2001). Trophoblast giant-cell differentiation involves changes in cytoskeleton and cell motility. *Dev. Biol.* 230:43-60.
- Paria**, B.C.; Song, H. and Dey, S.K. (2001). Implantation: molecular basis of embryo-uterine dialogue. *Int J Dev Biol*, 45(3): 597-605.
- Parr**, E.L.; Tung, H.N. and Parr, M.B.(1987). Apoptosis as the Mode of Uterine Epithelial-Cell Death during Embryo Implantation in Mice and Rats. *Biology of Reproduction*, 36(1): 211-225.

- Parr, M.B.;** Tung, H.N. and Parr, E.L. (1986). The Ultrastructure of the Rat Primary Decidual Zone. *Am.J. Anat.* 176:423-436.
- Petrtyl, M.;** Hert, J. and Fiala, P. (1996). Spatial organization of the haversian bone in man. *J. Biomech.* 29: 161–169.
- Philip, N.** (2007). Anabolic therapy in glucocorticoid-induced osteoporosis. *NEJM*; 357(20): 2084-2086.
- Pijnenborg, R.;** Vercruyssen, L. and Brosens, I. (2011). Deep placentation. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* ,25 : 273–285.
- Pijnenborg, R.;** Vercruyssen, L. and Hanssens, M. (2006). The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Plac.* 27:939–958.
- Pilbeam, C .;** Harrison, J . and Raisz, L .(1996). " Prostaglandins and Bone Metabolism" In: J P Bilezikian, L G Raisz and G A Rodan. *The Principles of Bone Biology.* Academic Press, Inc. San Diego.715-729.
- Prentice, A.**(2000). Calcium in pregnancy and lactation. *Annu. Rev. Nutr.* 20:249-272.
- Prentice, A.**(1994). Maternal calcium requirements during pregnancy and lactation., *Am. J. clin. Nutri.*, 59: 477S-482S.
- Pritchard, J.A.;** MacDonald, P.C. and Gant, N.F. (1985). The placenta and fetal membranes. *Williams obstetrics*, 17<sup>th</sup> ed. Appleton & Lange, Norwalk: 97–117.
- Psychoyos, A.** (1986). Uterine receptivity for nidation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 476:36-42.
- Qhotbi, N.;** Molanaei, N.; Mosaed, P.; Sedighi, G.V. and Hasani, S. (2007). Vitamin D, calcium and phosphorus status of pregnant women and their newborns in west Iran, *Rawal Med.J.* 32(1) : 17-20.
- Qin, L.;** Raggatt, L. and Partridge, N.(2004). Parathyroid hormone: double-edged sword for bone metabolism. *Trends Endocrinol Metab.*; 15:60-65.
- Quenby, S.;** Kalumbi, C.; Bates, M.; Farquharson, R. and Vince, G. (2005). Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*; 84:980– 984.

- Raff, H.**(2004).Neonatal dexamethasone therapy: short- and long-term consequences.Trends Endocrinol. Metab. 15, 351–352.
- Rajasekaran, U.B. and Nayak, U.S.**(2014). How to choose drug dosage for human experiments based on drug dose used on animal experiments: A review. IJSS Case Reports & Reviews;1(3):31-32.
- Redman, C.W. and Sargent, I.L.**(2009). Placental stress and pre-eclampsia: a revised view. Placenta; 30 Suppl A:S38-42.
- Reid, I.R.** (1989). Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis. Clin Endocrinol;30:83-103.
- Reynolds, R.M.** (2010). Corticosteroid-mediated programming and the pathogenesis of obesity and diabetes. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 122(1-3): 3-9.
- Rizzo, A.; Angioni, S. ;Spedicato, M.; Minoia, G.; Mutinati, M.; Trisolini, C. and Sciorsci, R.L.** (2011). Uterine contractility is strongly influenced by steroids and glucose metabolism: an in vitro study on bovine myometrium. J. Gynecol. Endocrinol. .27:636-640.
- Robinson, D.; Harrison-Hansley, E. and Spencer, R.** (2000).Steroid psychosis after an intraarticular injection. Annals of Rheumatic Diseases; 59: 226-229.
- Robling, A. G.; Castillo, A. B. and Turner, C. H.** (2006). Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. Annu Rev Biomed Eng 8: 455-498.
- Rosert, J. and Crombrughe, B.**(1996). "Type Collagen Structure ,Synthesis, and Regulation" In: J P Bilezikian, L G Raisz and G A Rodan. Principles of Bone Biology. Academic Press, Inc San Diego.189-210.
- Rugh , R.** (1968) . The mouse , its reproduction and development. Burgess Publishing Co.44-242.
- Sadler, T.W.**(2012) . Langman's Medical Embryology .12<sup>th</sup> ed., Lippincott Williams and Wilkins pp. 7-25 .
- Salamonsen, L.A and Lathbury, L.J.**( 2000). Endometrial leukocytes and menstruation. Hum Reprod Update 6(1):16-27.

- Salle, B.L.;** Delvin, E.E.; Lapillonne, A.; Bishop, N.J. and Glorieux, F.H. (2000). Perinatal metabolism of vitamin D 1-3, *Am.J.Clin.Nut.* 71 : 1317S-1323S.
- San Feliciano, L.;** Remesal, A.; Isidoro-Garcia, M. and Ludena, D. (2011). Dexamethasone and betamethasone for prenatal lung maturation: differences in vascular endothelial growth factor expression and alveolarization in rats. *Neonatology* 100(1): 105-110.
- Sapolsky, R.M.;** Romero, L.M. and Munck, A.U.(2000).How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*;21(1):55-89.
- Sati, L.;** Y. Demir, A.; Sarikcioglu, L. and Demir, R. (2008). Arrangement of collagen fibers in human placental stem villi. *J. Acta Histochem.* 110 : 371–379.
- Schacke, H.;** Hennekes, H.; Schottelius, A.; Jaroch, S.; Lehmann, M.; Schmees, N.; Rehwinkel, H. and Asadullah, K. (2002). SEGRAs: a novel class of anti-inflammatory compounds. *Ernst Schering Res Found Workshop*, (40): 357-371.
- Schiebler, T.H.** and Kaufmann, P. (1981). Reifep plazenta, in *Die Plazenta des Menschen* (eds. V.Becker, T.H. Schiebler, F. Kubli), Thieme, New York.
- Schoenwolf , G.C.** (2009) . *Larsen's Human Embryology* . 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia , P.A. : Churchill Livingstone . P.P.53.
- Seckl, J. R.**( 2004). Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur. J. Endocrinol.*, 151(3):49-62.
- Sembaj, A.;** Sanz, E.; Castro, I.; Gonzalez, A.; Carriazo, C. and Barral, J.M. (1999). Alkaline phosphatase isoenzymes in plasma of chagasic and health pregnant women. *Min. Inst. Oswallo Cruz.*, 94 (6): 785-786.
- Senat, M.V.** (2002). Corticosteroid for fetal lung maturation: indication and treatment protocols. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 31: 5S105-113.
- Sharkey, A.M.** and Smith, S.K. (2003). The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Practice & Research. Clin. Obst. Gyn.* [17](#):289–307.

- Shimonovitz, S.;** Hurwitz, A.; Dushnik, M.; Anteby, E.; Geva-Eldar, T. and Yagel, S. (1994). Developmental regulation of the expression of 72 and 92 kd type IV collagenases in human trophoblasts: a possible mechanism for control of trophoblast invasion. *Am J Obstet Gynecol* 171:832–838.
- Shin, J.W. ;** Seol, I.C. and Son, C.G. (2010). Interpretation of Animal Dose and Human Equivalent Dose for Drug Development. *The Journal of Korean Oriental Medicine*;31(3):351-357.
- Shipman, P.;** Walker, A. and Bichell, D. (1985). *The human skeleton*. Cambridge, Mass: Harvard University Press.
- Shveta, S. and** Jagmohan, S.(2011). A study of self-medication pattern in Punjab. *Indian J Pharm Practice*; 4:43-46.
- Silva , J.F. and** Serakides, R. (2016). Intrauterine trophoblast migration: A comparative view of humans and rodents. *Cell Adh. Migr. ;* 10(1-2): 88–110.
- Silva, O. L.;** Titus-Dillon, P.; Becker, K. L.; Snider, R. H. and Moore, C. F. (1981). Increased Serum Calcitonin in Pregnancy. *Journal of the National Medical Association, 73(7):* 649–652.
- Silvestrini, G.;** Ballanti, P.; Patacchioli, F.R.; Mocetti, P.; Di Grezia, R.; Wedard, B.M.; Angelucci, L. and Bonucci, E., (2000). Evaluation of apoptosis and the glucocorticoid receptor in the cartilage growth plate and metaphyseal bone cells of rats after high-dose treatment with corticosterone. *Bone* 26: 33–42.
- Singh, H.J.;** Mohammad, N.H. and Nila, A. (1999). Serum calcium and parathormone during normal pregnancy in Malay women. *J Matern Fetal Med*;8:95–100.
- Slyter , K.L.;** Ludwig, E.A.; Lew, K.H.; Middleton, E. J.; Ferry, J.J. and Jusko, W.J. (1996). Oral contraceptive effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*; 59:312-321.
- Slemenda, C.**(1991). Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Mineral Res* ,6:1227-1233.
- Śliwa, E.;** Kowalik, S. Y. L. W. E. S. T. E. R.; Tatara, M. R.; Majcher, P. I. O. T. R.; Krupski, W. I. T. O. L. D.; and Studziński, T. A. D. E. U. S. Z. (2005).

- Effects of dexamethasone on physical properties and mineral density of long bones in piglets. *Bull Vet Inst Pulawy*, 49, 97-100.
- Śliwa**, E.; Kowalik, S.; Tatar, M.; and Studziński, T. (2004). Effect of maternal administration of dexamethasone during last weeks of pregnancy on foetal skeletal system in pigs. *Bull Vet Inst Pulawy*, 48: 449-452.
- Smith**, I.D. and Shearman, R.P. (1974). Fetal plasma steroids in relation to parturition. I. The effect of gestational age upon umbilical plasma corticosteroid levels following vaginal delivery. *J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw.* 81(1): 11-15.
- Snijders**, M.P.; de Goeij, A.F.; Koudstaal, J.; Thunnissen, E.B.; de Haan, J. and Bosman, F.T. (1992). Oestrogen and progesterone receptor immunocytochemistry in human hyperplastic and neoplastic endometrium. *J Pathol* 166(2):171-177.
- Soares**, M. J.; Chakraborty, D.; Kubota, K.; Renaud, S. J. and Rumi, M. A. K. (2014). Adaptive mechanisms controlling uterine spiral artery remodeling during the establishment of pregnancy. *The International Journal of Developmental Biology*, 58(2-4): 247-259.
- Speroff**, L. and Fritz, M.A.(2005). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Sroga**, J.M.; Ma, X.; and Das, S. K. (2012). Developmental regulation of decidual cell polyploidy at the site of implantation. *Front Biosci (Schol Ed)*.; 4: 1475-1486.
- Stevenson** ,G.(2010). The controlled release of dexamethasone from polyterthiophene-based conducting polymers. Doctor of Philosophy thesis. University of Wollongong .School of Chemistry.
- Stoltzfus**, R.J. (2001).Defining iron deficiency anemia in public health terms: a time for reflection. *J Nutr*;131 (2):565S-567S.
- SundarRaj**, S.; Mukhopadhyay, D. and Karande, A.A. (2008). Glycodelin A triggers mitochondrial stress and apoptosis in T cells by a mechanism distinct and independent of TCR signaling. *Mol Immunol* 45:2391-2400.

- Suvarna** ,S.K.; Lyaton ,C. and Bancroft , J.D. ( 2013) . Bancroft's Theory and practice of histological technique . Seven ed. . Elsevier Limited., China . xiv-604 .
- Tabibzadeh**, S. (1998). Molecular control of the implantation window. *Hum Reprod Update* 4(5):465-471.
- Takemori**, K.; Okamura, H. ; Kanzaki, H.; Koshida, M. and Konishi, I. (1984). Scanning electron microscopic study on corrosion cast of rat uterine vasculature during the first half of pregnancy: *J. Anat .*; 138: 163-173.
- Tarachand**, U. (1986). Decidualisation: origin and role of the associated cells. *Biologie Cellulaire* 57: 9–16.
- Teitelbaum**, S.L. (2000). Bone resorption by osteoclasts. *Science* 289: 1504–1508.
- Thannickal**, V.J. and Fanburg, B.L.( 2000). Reactive oxygen species in cell signaling . *American Journal of Physiology . Lung and cell molecular physiology.* 279: L1005– L1028.
- Thomas**, L. (2005). Labor und Diagnose, TH-Book, 44-89.
- Thompson**, E.B.; Smith, J.R.; Bourgeois, S. and Harmon , J.M. (1985). Glucocorticoid receptors in human leukemias and related diseases. *Klin. Wochenschr.* 63(15): 689-698.
- Tietz**, N.W. (2000). "Fundamental of Clinical Chemistry". 3<sup>rd</sup> ed., Saunders, Enco, 19 (3): 213-220.
- Torry**, D.S.; Leavenworth, J.; Chang, M., Maheshwari, V.; Groesch, K.; Ball, E.R. and Torry, R.J.(2007). Angiogenesis in implantation. *J Assist Reprod Genet* 24(7):303-15.
- Tun**, H. N.; Parr, M.B. and Parr, E.L. (1986). The permeability of primary decidual zone in rat uterus: An Ultrastructural study and freeze fracture study: *Biol Reprod* ; 35:1045-1058.
- Tung** , H.N; Parr, M.B. and Parr, E.L. (1986). The permeability of the primary decidual zone in the rat uterus: an ultrastructural tracer and freeze-fracture study. *Biology of reproduction*, 35(4): 1045-1058.

- Twycross, R.** (1994).The risks and benefits of corticosteroids in advanced cancer. *Drug Saf*;11:163-178 .
- Vaananen, H.K.;** Zhao, H.; Mulari, M. and Halleen, J. M. (2000). The cell biology of osteoclast function. *J. Cell Sci.* 113(Pt 3): 377–381.
- Van Mourik , M. S. ;** Macklon , N. S. and Heijnen , C. J. (2009). Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. *J. Leukoc Biol.*; 85:419.
- Van Schaardenburg, D.;** Van den Brink, H. and Wieringa, H.( 2001).Short-term steroid therapy, sometimes with long-term sequelae. *Nederlands Tijdschrift Geneeskunde*; 145: 1769–1773.
- Van Staa, T.P.;** Leufkens, H.G.M.; Abenhaim, L.; Begaud, B.; Zhang, B. and Cooper C. (2000).Use of oral corticosteroids in the United Kingdom . *QJM.* ;93:105–111.
- Van, R. and Garrone, R.**(1991). Collagen family of proteins. *Faseb J* , 5: 2814-2823.
- Varis, T.** (2000). Studies on Drug Interactions between CYP3A4 Inhibitors and Glucocorticoids. Doctor of Philosophy thesis. University of Helsinki. Finland.5-59.
- Vegiopoulos, A. and Herzig, S.** (2007).Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Mol. Cell doocrinol.* ;275:43–61.
- VenKatakrihnan, R.V.**(2014). Role of Decidual Corticosteroid production in Reproductive Failure .thesis for the degree of PHD, the University of Warwick .
- Vongthavaravat, V.;** Nurnberger, M.M.; Balodimos, N.; Blanchett, H. and Koff, R.S. (2000).Isolated evolution of serum alkaline phosphatase level in an uncompleted pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 183: 505-506.
- Wada, S.;** Akatsu, T.; Tamura, T.; Takahashi, N.; Suda, T. and Nagata, N.(1994). Glucocorticoid Regulation of Calcitonin Receptor in Mouse Osteoclast-like Multinucleated Cells. *Journai, of bone and mineral research.* 9( 11) :1705-1712.

- Wallies, G.A.** (1996) Bone growth coordinating chondrocyte differentiation. *Biol.* 6, 1577-1580.
- Wang , H. and Dey, S.K.** (2006). Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. *Nat Rev Genet.* ;7(3):185-199.
- Wang, J.; Ho, S. and Liu, Y.** (1999).Dexamethasone reduces nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia*; 83: 772–774.
- Waterman , R.E.** (1976) . Topographical changes along the neural fold associated with neurulation in the hamster and mouse .*Am. J.Anat.* 146 : 151- 172 .
- Weiler, H. A.; Wang, Z. and Atkinson, S. A.** (1995). Dexamethasone treatment impairs calcium regulation and reduces bone mineralization in infant pigs. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(4): 805–811.
- Wellik, D.M. and Capecchi, M.R.** (2003). Hox10 and Hox11 genes are required to globally pattern the mammalian skeleton. *Science* 301: 363–367.
- Welsh, A. O. and Enders, A.C.** (1981). Development and regression of antimesometrial decidua of the rat uterus during normal pregnancy: a light and electron microscopic study: *Anat Rec*; 199: 227 A.
- Welsh, A.O. and Enders, A.C.** (1985). A light and electron microscopic examination of the mature decidual cells of the rat with emphasis on the antimesometrial decidua and its degeneration. *American Journal of Anatomy* 172: 1–30.
- Welsh, A.O. and Enders, A.C.** (1991). Chorioallantoic placenta formation in the rat: I Luminal epithelial cell death and the extracellular modifications in the mesometrial region of implantation chambers: *Am J Anat* ; 192: 215-231.
- Whitaker, J. and Dix, K. M.** (1979).Double staining technique for rat foetus skeletons in teratological studies. *Laboratory Animals* :13:309-310.
- Whitley, G.S.J. and Cartwright, J.E.** (2010). Cellular and Molecular Regulation of Spiral Artery Remodeling: Lessons from the Cardiovascular Field. *Plac.* 31: 465–474.

- Wilcox, A.J.**; Baird, D.D. and Weinberg, C.R. (1999). Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 340: 1796–1799.
- Williamson, L.**; Lorson, E. and Osbon, D. (1980). Hypothalamic-pituitary-adrenal suppression after short-term dexamethasone therapy for oral surgical procedures. *Journal of Oral Surgery*; 38: 20–28.
- Wooding, F. B. P.** and Burton, G. (2008). *Comparative Placentation: Structures, Functions and Evolution*. Springer .47-81.
- Wooding, F.B.**; Hobbs, T.; Morgan, G.; Heap, R.B. and Flint, A.P. (1993). Cellular dynamics of growth in sheep and goat synepitheliochorial placentomes :an autoradiographic study. *J. Reprod. Fertil.*, 98 :275–283.
- Woodrow, J.P.**; Noseworthy, C.S.; Fudge, N.J ;Hoff, A. O.; Gagel, R. F. and Kovacs, C. S. (2003). Calcitonin / calcitonin gene-related peptide protect the maternal skeleton from excessive resorption during lactation. *J Bone Miner Res*;18(Suppl 2):S37-S37.
- Xiong, H.**; Zhou, C. and Qi, G. (2010). Proportional changes of CD4 + CD25 + Foxp3+ regulatory T cells in maternal peripheral blood during pregnancy and labor at term and preterm. *Clin Invest Med* 33:E422-428.
- Yasear , A.Y** and hamouda ,S.A.(2009). Effect of dexamethasone on osteoclast formation in the alveolar bone of rabbits .*Iraqi J. Vet. Sci.*,23(1):13-16.
- Young, D. S.** (1997). Effects of drugs on clinical laboratory tests. *Annals of clinical biochemistry*, 34(6):579-581.
- Yussif, M.N.**; Salih, M.R.; Sami, A.Z. and Mossa, M.M.(2009). Estimation of serum zinc, sodium and potassium in normotensive and hypertensive primigravida pregnant women. *Tikrit Med J.*; 15 (1): 13-18.
- Zapata, C.V.**; Donangelo, C.M.; Woodhouse, L.R.; Abrams, S.A.; Spencer, E.M. and King, J.C. (2004). Calcium homeostasis during pregnancy and lactation in Brazilian women with low calcium intakes, *Am.J. Clin.Nutr.* 80 : 417–422.

**Zhou, H.; Mak, W.; Zheng, Y.; Dunstan, C.R. and Seibel, M.J. (2008).Osteoblasts directly control lineage commitment of mesenchymal progenitor cells through Wnt signaling. J. Biol. Chem.; 283:1936–1945.**

## Summary

Dexamethasone (DX) is considered one of the steroidal drugs which have varieties of clinical application in medicine for treatment of many different cases.

The present study was aimed to know the effect of DX on the implantation of blastocyst during the days 7 and ten of pregnancy, and the process of development of cartilage and bones in the fetuses of albino rats during the days 15 and 20 of pregnancy. In addition to that some physiological parameters aimed to be elucidated in the pregnant rats.

The study was conducted in the department of Biology \College of Education for Pure Sciences/ University of Karbala in the period of April, 2016 to May 2017. Ninety four albino rats have been used, among them 10 male rats were used for mating with 84 female rats .The females were divided into three groups, with 28 rats for each group . The first control group was injected with physiological normal saline (0.9%) intraperitoneally. The other two groups were received daily injection via the same route with 0.2 and 0.4 of DX \ 250 gm. of body weight respectively.

Each group was further subdivided into four subgroups with seven pregnant female rats for each one. The pregnant rats of each subgroup were sacrificed on the following days: 7,10,15, and 20 respectively The subgroups of the latter two days were used to study the development of the cartilage and bones. Half of the embryos on day 20 of pregnancy from the control and treated groups were used for histological sectioning; while the other half were used to stain the embryonic skeleton according to double staining technique of Whitaker and Dix .

All the collected samples which include the implantation sites from the pregnant uteri at days 7 and 10, together with whole embryos from days 15 and 20 of pregnancy, were put in two types of fixatives: 10% formalin and Boun's solution. The collected samples then processed according to the traditional methods of paraffin embedding to be cut into sections of five  $\mu\text{m}$  thicknesses. The sections were stained by haemotoxylin and eosin (H&E); one step trichrome; periodic acid Schiff's (PAS) with and without diastase; Alcian blue at pH 1.0 and 2.5.

Blood samples from pregnant rats were collected on days 7,10,15,and 20 of pregnancy to check for the following biochemical parameters: concentration of calcium ,phosphate and potassium ions ;alkaline phosphatase ,and acid phosphatase enzymes; and estimation of parathyroid and calcitonin hormones.

The results of the H&E stained section of pregnant sites of both the control and treated groups have shown that blastocyst was implanted in the antimesometrial side of the uterus. Most of this side of the uterus has become decidualized tissue, where four zones could be identified: the primary decidual zone; secondary decidual zone ;implantation site; and undifferentiated decidual basal zone. On day 10 of pregnancy the embryos have shifted their position from the antimesometrial side to the mesometrial side of the uterus. The decidual tissue has grown wider and included most of stromal cells of the endometrium. The changing of the position of the embryos at day 10 is important for their survival because they will become nearer to the main blood supply to uterus which are running in the mesometrium.

The results of the one step trichrome stained sections from both the control and treated groups have shown clear distribution of collagen fibers in the decidual tissues at days 7 and 10 of pregnancy, which gave an indication of the success of pregnancy up to these stages. The primary decidual zone was devoid of collagen fibers but they are evident in the secondary decidual zone. At day 10 of pregnancy the collagen fibers were more in evidence especially at the mesometrial side of the uterus. The importance of collagen fibers was to give support to the blood vessels supplying the placenta which are coursing through the mesometrium.

Positive stain has been revealed in PAS reaction in decidual tissue on day seven of pregnancy without diastase, but it was negative with diastase. No reaction ,in the decidual tissue, with and without diastase was noticed at day ten of pregnancy. With Alcian blue pH 1.0 no reaction was noticed in the decidual tissue of both control and treated groups at days seven and ten of pregnancy. On the other hand positive reaction has come out at pH 2.5. The reaction at that pH was more prominent at the antimesometrial decidual tissue. But it was only depicted in the wall of blood sinusoid of the mesometrial decidual tissue.

Tongue like extensions of trophoblasts was noticed to be extending from the recently implanted embryo toward the endometrium, at day seven of pregnancy of both the control and treated group. The trophoblasts were pushing themselves in the direction of mesometrial decidual tissue in order to reach and settle nearer and in the wall of the blood sinusoids of that area. The invasion trophoblasts destination was to reach to the spiral arteries supplying the labyrinthine placenta in the rats.

At the 15th day of gestation there was no significant change in the cartilage model in the posterior limbs of the two treatment groups from the control group. The important signal indicated by the present study was observation of cartilaginous cell necrosis, hyperplasia and inflammatory cell infiltration, At the age of near the end of pregnancy in the treatment groups, many of the effects on the bone tissue, which are the existence of a vacuum around the bone cells and the infiltration of inflammatory cells in addition to bone erosion and arthritis and the reduction of cartilage and irregularity of medicine Surface area, hyperlipidemias and leavicular necrosis. Bone marrow squeaks in the control group and the first dose group of dexamethasone were found to be more extensive than the second treatment group. The bones of control group embryos stained with alizarin red has acquired much more red coloration than the treated group embryos, which indicated a slowdown of ossification in their bones compared with control group, Showed that the length of the skull, spine, forelimbs and hind limbs of the fetal fetus at the age of 20 days of gestation of from the treatment groups has decreased for length in the control group but the decline was not significantly level ( $P < 0.05$ ).

The calcium, phosphate and potassium ions concentration was low in the blood serum of treated group ( $P < 0.05$ ) during the whole period studied. However the phosphate ions was low in the control group .

For the alkaline phosphatase level, it was significantly low ( $P < 0.05$ ) in the treated groups compare with the control. On the other hand the level of the acid phosphatase was high in the treated group ( $P < 0.05$ ).

The concentration of both the parathyroid and calcitonin hormones was significantly higher ( $P < 0.05$ ) in the treated groups compared with control.

In conclusion, the present study has revealed that DX treatment showed no interference with the process of implantation during the days seven and ten, and with chondrogenesis on day fifteen of pregnancy. While the effect on cartilage formation on the fifteenth day and bone on the twentieth day of pregnancy.

.

Ministry of Higher Education and Scientific Research  
University of Kerbala  
College of Education for Pure Sciences  
Department of Biology



# **Effect of Dexamethasone on blastocyst implantation, Cartilage ,bone embryo and some serum biochemical parameters in pregnant rats .**

**A Thesis**

**Submitted to the College of Education for Pure Sciences - Kerbela University as a Partial Fulfillment for the Requirements of the Degree Doctor of Philosophy of Science in Biology (Zoology)**

**By**

**Alaa Hussein Mehdi AL Safi**

M. SC. Biology- Kerbala University.

**Supervised by**

**Professor**

**Dr. Akram Yousif Yasear**

**Jumada al-Thani 1439 AH**

**February 2018 AC**