وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة كربلاء
كلية التربية للعلوم الصرفة
قسم علوم الحياة

تأثير جرع مختلفة من الكورتزون على بعض المعايير الفسلجية والنسجية في الجرذان البيض

رسالة تقدمت بها الطالبة

دعاء عادل ربيع

إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / الحيوان

بإشراف

أ.د. سعد حمد عبد اللطيف

١٤٣٥ هـ

٢٠١٤ م

بِسْمِ اللهِ الرَّحْمنِ الرَّحِيمِ

(وَمَا أُوتِيتُم مِّن الْعِلْمِ إِلاَّ قَلِيلاً)

صدق الله العلي العظيم

سورة الإسراء

الآية (٨٥)

الإهداء

الى من اناروا بعلمهم دربي

أساتذتي

الى عائلتي وزملائي

اهدي لهم جهدي المتواضع هذا

دعاءعادل

شكر وتقدير

تقف تعابير العرفان عاجزة عن ايفاء حق لمن كان له بالغ الاثر في اقتراح خطة البحث مشرفي الاستاذ الدكتور سعد حمد عبد للطيف.

واتوجه ايضا بعظيم شكري وامتناني الى قسم علوم الحياة والى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة .

وشكري موصول الى الدكتور مازن حامد عودة الربيعي – كلية الصيدلة – جامعة كربلاء.

ولا يفوتني ان اشكرقسم المختبرات والبحوث البيطرية في بغداد وعلى وجه الخصوص الدكتور خزعل والدكتورة ماجدة سعيد عبد الله للمساعدة التي قدموها في عمل المقاطع النسيجية .

واتوجه بالشكر الجزيل الى أ. حسين علي عبد اللطيف لمساعدتي في التحليل الاحصائي للنتائج .

واتوجه ايضا بعظيم شكري وامتناني الى الدكتور حيدر جبر– المستشفى الحسيني الذي ابدى المساعدة في تشخيص المقاطع النسيجية .

اتقدم بالشكر والتقدير الى من قدم لي العون من زملائي في الدراسة وبالاخص ذو الفقار عباس و علاء حسين الصافي و هديل اموري .

والشكر موصول إلى كادر مختبر تحليل الدم ومختبر الكيمياء السريرية – مستشفى النسائية والتوليد لما قدموه من مساعدة علمية .

واخيرا اتقدم بجزيل الشكر وعظيم الامتنان الى كل من اخي محمد عادل وأحمد جودة السعدي .

دعاءعادل

الخلاصــة

تضمنت الدراسة الحالية ٦٤ من الجرذان البيضاء (ذكور،اناث) قسمت الى مجموعتين متساويتين (٣٢ جرذا) تضمنت كل مجموعة (١٦) ذكورا و(١٦) اناثا وهذه المجاميع الاخيرة قسمت الى اربع مجاميع تضمنت كل مجموعة اربعة جرذان تم حقن ثلاثة منها تحت البرتيون بعقارالكورتزون بتراكيز مضاعفة (٤.٥،٣،١.٥) ملغم/كغم مجموعة لمدة ٣٠ يوما ومجموعة لمدة ٦٠ يوما وحقنت المجموعة الرابعة بمحلول الملحي الفسلجي (٠.٩%) وبنفس الحجوم . هدفت الدراسة الى بيان تاثير التراكيز ومدة الحقن للكورتزون في بعض المعايير الفسلجية والنسجية والاثار المرضية في الجرذان البيضاء وتضمنت الدراسة الاتي :

1- بيان تأثير تراكيز مختلفة من الكورتزون في عدد كريات الدم الحمراء ، عدد خلايا الدم البيضاء، وقيم مكداس الدم ، وتركيز الهيموكلوبين الكلي في الدم ، متوسط حجم الكرية. بينت نتائج الدراسة الحالية حدوث ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في عدد كريات الدم الحمراء RBCs، وحدوث انخفاض معنوي ($P<0.05$) في عدد خلايا الدم البيضاء WBCs وخضاب الدم Hb ومكداس الدم PCV ومتوسط حجم الكرية MCV عند مقارنة جميع النتائج مع مجموعة السيطرة .

2- قياس المعايير الكيموحيوية في مصل الدم والفايبرنوجين في البلازما بتأثير تراكيز حقن عقار الكورتزون تبين حدوث ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في فعالية انزيميات الكبد Alanine Aminotransferase، Aspartate Aminotransferase (AST, ALT) وحدوث زيادة معنوية ($P<0.05$) في تركيز بروتين الالبومين والفايبرنوجين، وعدم حدوث تغيرات معنوية ($P>٠.٠٥$) في اليوريا عند مقارنة المجاميع المعاملة مع مجموعة السيطرة.

٣- التعرف على التأثيرات المرضية النسجية في أنسجة الطحال والكبد والعظم ، حيث بينت النتائج حدوث تنكس في الخلايا اللمفاوية وزيادة في اعداد الخلايا البلعمية وقلة في عدد عقيدات الطحال وصغر حجمها ، اما في الكبد فقد ادت المعاملات الى حدوث تنخر الخلايا الكبدية وارتشاح الخلايا الالتهابية وظهور فجوات دهنية داخل خلايا الكبد ، في حين وجد في نسيج العظم حصول قلة في سمك الحويجزات العظمية وزيادة المسافة بينها.

قائمة المحتويات

الموضوع	رقم الصفحة
الخلاصة	**I-II**
قائمة المحتويات	**III**
قائمة الجداول	**VI**
قائمة الاشكال والصور	**VIII**
١ . الفصل الاول المقدمة	**١-٢**
٢. الفصل الثاني استعراض المراجع	**٣-١٤**
١.٢. الحركة الدوائية pharmacokinetics	**٣**
٢.٢. الكورتزونCortisone	**٤**
٣.٢. تاثير الكورتزون على العضلات	**٧**
٤.٢. تاثير الكورتزون على العظام	**٨**
٥.٢. تاثير الكورتزون على الغدد اللعابية تحت الفكية	**٩**
٦.٢.تاثير الكورتزون على الكبد	**١٠**
٧.٢. تاثير الكورتزون على الغدة الدرقية	**١١**
٨.٢.تاثير الكورتزون على الطحال	**١٢**
٩.٢. تاثير عقار الكورتزون على الغدة الصعترية	**١٤**
٣. الفصل الثالث المواد وطرائق العمل	**١٥-٢٦**
١.١.٣. المواد الكيميائية المستخدمة	**١٥**
٢.١.٣.الادوات المستخدمة	**١٦**
٣.١.٣. الاجهزة المستخدمة	**١٧**
٢.٣. حيوانات التجربة	**١٧**
٢.٢.٣. تصميم التجربة	**١٨**
٣.٢.٣. الحصول على عينات الدم ونسيج الاعضاء	**١٨**
2.3.2.3. جمع عينات الطحال والكبد والعظم	**١٨**
٣.٣. القياسات الدموية	**١٩**
١.٣.٣. عد كريات الدم الحمر	**١٩**
٢.٣.٣. عد خلايا الدم البيض	**٢٠**

٣.٣.٣. العد التفريقي لخلايا الدم البيض	٢٠
٤.٣.٣. قياس الهيموكلوبين	٢٠
٥.٣.٣. قيس حجم الكريات المرصوصة	٢١
٦.٣.٣. حساب متوسط حجم الكرية	٢١
٤.٣. القياسات الكيموحيوية	21
.١.٤. قياس تركيز انزيمات الكبد AST,ALT	21
٢.٤.٣. قياس تركيز الالبومين في المصل	22
٣.٤.٣. قياس تركيز اليوريا في المصل	٢٣
٤.٤.٣. قياس الفايبرنوجين في البلازما	٢٤
٥.٣. تحضير المقاطع النسيجية	٢٤
١.٦.٣.التثبيت	25
3. ٢.٦. الأنكاز	25
٣.٦.3.الترويق	25
٤.٦.3.التشريب	25
٥.٦.3.الطمر	25
٦.٦.3. التقطيع	25
٧.٦.٣.التصبيغ	25
.٨.٦.٣. التحميل	26
٧.٣. تحضير المقاطع النسيجية للعظم	26
٧.٣. التحليل الاحصائي	٢٦
4. الفصل الرابع النتائج	**٤٩-٢٧**
٥. الفصل الخامس المناقشة	**٥٦-٥٠**
١.٥. المعايير الدموية	٥٠
١.١.٥. كريات الدم الحمراء	٥٠
٢.١.٥. كريات الدم البيضاء	٥٠
٣.١.٥ . خضاب الدم Hb والحجم الانضغاطي لخلايا الدم الحمر PCV ومتوسط حجم الكرية MCV	٥١

٥.٢.١. انزيمات الكبد AST , ALT	**٥١**
٥.٢.٢. اليوريا	**٥٢**
٥.٢.٣. الالبومين	**٥٢**
٥.٢.٤. الفايبرنوجين	**٥٣**
٥.٣. العد التفريقي لخلايا الدم البيضاء	**٥٣**
٥.٣.١. الخلايا اللمفاوية	**٥٣**
٥.٣.٢. الخلايا الوحيدة	**٥٣**
٥.٣.٣. الخلايا العدلة	**٥٤**
٥.٣.٤. الخلايا الحمضة	**٥٤**
٥.٤. المقاطع النسيجية	**٥٥**
٥.٤.١. الطحال	**٥٥**
٥.٤.٢.الكبد	**٥٥**
٥.٤.٣.العظم	**٥٦**
الاستنتاجات والتوصيات	**٥٧**
٦. المصادر	**٥٨-٧١**
المصادر العربية	**٥٨**
المصادر لاجنبية	**٥٨**
الخلاصة	**I-II**

قائمة الجداول

الموضوع	رقم الصفحة
جدول(٣-١) المواد الكيميائية المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ	١٥
جدول(٣-٢) الأدوات الزجاجية والبلاستيكية المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ	١٦
جدول(٣-٣) الأجهزة المستخدمة المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ	١٧
جدول (٤-١) يوضح تاثير جرع مختلفة من الكورتزون على المعايير الدموية في ذكور واناث الجرذ الابيض لمدة ٣٠ يوما	٢9
جدول (٤-٢) يوضح تاثير جرع مختلفة من الكورتزون على المعايير الدموية في ذكورواناث الجرذ الابيض لمدة ٦٠ يوما	30
جدول (٤-٣) يوضح تاثير جرع مختلفة من الكورتزون على المعايير الكيموحيوية في ذكور واناث الجرذ لمدة ٣٠ يوما	31
جدول (٤-٤) يوضح تاثير جرع مختلفة من الكورتزون على المعايير الكيموحيوية في ذكور واناث الجرذ لمدة ٦٠ يوما	32
جدول (٤-٥) يبين تاثير معدل الجرع من الكورتزون على المعايير الدموية في ذكور واناث الجرذان لمدة ٣٠ يوما	٣٣
جدول (٤-٦) يبين تاثير معدل الجرع من الكورتزون على المعايير الدموية في ذكور واناث الجرذان لمدة ٦٠ يوما	٣٤
جدول (٤-٧) يبين تاثير معدل الجرع من الكورتزون على المعايير الكيموحيوية في ذكور واناث الجرذان لمدة ٣٠ يوما	٣٥
جدول (٤-٨) يبين تاثير معدل الجرع من الكورتزونعلى المعايير الكيموحيوية في ذكور واناث الجرذان لمدة ٦٠ يوما	٣٦
جدول (٤-٩) يبين الفروق المعنوية في مدتي الحقن (٣٠,٦٠) يوما لجميع المعايير	٣٧

قائمة الاشكال والصور

الموضوع	رقم الصفحة
شكل (٢-١) الصيغة التركيبية للكورتزون	٥
صورة (٤-1) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة السيطرة في الذكور	٣٩
صورة (٤-٢) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة السيطرة في الاناث	39
صورة (٤-٣) مقطع عرضي في الطحال لمجموعة الجرعة (1.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور	٤٠

صورة (٤-٤) مقطع عرضي في الطحال لمجموعة الجرعة (1.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث	٤٠
صورة (٤ -٥) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة الجرعة(3mg/kg) ولمدة 30 يوما في الذكور	٤٠
صورة (٤ -٦) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة الجرعة(3mg/kg) ولمدة 30 يوما في الاناث	٤٠
صورة (٤-7) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة(4.5 mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور	٤١
صورة (٤-٨) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة(4.5 mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث	٤١
صورة (٤ -9) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة الجرعة(1.5mg/kg) ولمدة ٦٠ يوما في الذكور	٤١
صورة (٤ -١٠) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة الجرعة(1.5mg/kg) ولمدة ٦٠ يوما في الاناث	٤١
صورة (٤-11) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة (3mg/kg) ولمدة ٦٠ يوما في الذكور	٤٢
صورة (٤-١٢) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة (3mg/kg) ولمدة ٦٠ يوما في الاناث	٤٢
صورة (٤-١٣) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة (4.5 mg/kg) ولمدة ٦٠ يوما في الذكور	٤٢
صورة (٤-١٤) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة (4.5 mg/kg) ولمدة ٦٠ يوما في الاناث	٤٢
صورة (٤ -١٥) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة السيطرة في الذكور	٤٣
صورة (٤ -١٦) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة السيطرة في الاناث	٤٣
صورة (٤-١٧) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (1.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور	٤٣
صورة (٤-١٨) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (1.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث	٤٣
صورة (٤-١٩) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (٣mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور	٤٤
صورة (٤-٢٠) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (٣mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث	٤٤
صورة (٤-٢١) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (4.5 mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور	٤٤
صورة (٤-٢٢) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (4.5 mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث	٤٤
صورة (٤-٢٣) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة(1.5mg/kg) ولمدة 60 يوما في الذكور	٤٥
صورة (٤-٢٤) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة(1.5mg/kg) ولمدة 60 يوما في الاناث	٤٥
صورة (٤-٢٥) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة(3mg/kg) ولمدة 60 يوما في الذكور	٤٥
صورة (٤-٢٦) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة(3mg/kg) ولمدة 60 يوما في الاناث	٤٥

صورة (٤-٢٧) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (4.5 mg/kg) ولمدة 60 يوما في الذكور	٤٦
صورة (٤-٢٨) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (4.5 mg/kg) ولمدة 60 يوما في الاناث	٤٦
صورة (٤-٢٩) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة السيطرة في الذكور	٤٦
صورة (٤-٣٠) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة السيطرة في الاناث	٤٦
صورة (٤-٣١) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (1.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور	٤٧
صورة (٤-٣٢) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (1.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث	٤٧
صورة (٤-٣٣) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (3mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور	٤٧
صورة (٤-٣٤) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (3mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث	٤٧
صورة (٤-٣٥) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (4.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور	٤٨
صورة (٤-٣٦) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (4.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث	٤٨
صورة (٤-37) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة(1.5mg/kg) ولمدة 60 يوما في الذكور	٤٨
صورة (٤-٣٨) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة(1.5mg/kg) ولمدة 60 يوما في الاناث	٤٨
صورة (٤-٣٩) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (3mg/kg) ولمدة 60 يوما في الذكور	٤٩
صورة (٤-٤٠) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (3mg/kg) ولمدة 60 يوما في الاناث	٤٩
صورة (٤-٤١) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (4.5mg/kg) ولمدة 60 يوما في الذكور	٤٩
صورة (٤-٤٢) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (4.5mg/kg) ولمدة 60 يوما في الاناث	٤٩

المقدمة Introduction

تعد مركبات الستيرويدات من أكثر المركبات الكيمياوية علاقة بتنظيم حياة الإنسان حيث أنها تنتشر في اكثر من مجال و بأكثر من مركب لتدخل في العديد من التفاعلات الأيضية التي تؤدي إلى تكوين مركبات مهمة تساهم بفعاليات مهمة داخل جسم الكائن البشري والكائنات الحية الأخرى (وصفي وقصير، ١٩٨٢) . وفي هذا المضمار يمكن تصنيف مركبات الستيرويد إلى الأصناف الآتية:

١- **الستيرولات Sterols:-** وتشمل الكحولات الصلبة وفيتامين D .
٢- **حوامض الصفراء Bile acids:-** وهي مكونات المادة الصفراء التي تفرز من المرارة.
٣- **الهرمونات الستيرويدية Steroid hormons:-** الهرمون الستيرويدي هو مادة تفرزها الغدد الصم عديمة القنوات Ductless gland حيث تزيد في نشاط الأعضاء التي تستقبلها عن طريق الدم. وتؤدي كميات ضئيلة جداً منها للقيام بالتفاعلات الفسلجية المختلفة في الجسم. والهرمونات مجموعة غير متشابهة كيميائياً مع بعضها لذا يتم تصنيفها نسبة إلى فعاليتها الفسلجية وتركيبها الكيميائي (وصفي وقصير، ١٩٨٢).

فالهرمونات الستيرويدية تكون:-

١- **الهرمونات الجنسية Sex hormonses**: مثل Androgenes و Oestrogen و Gestogen
٢- **هرمونات القشرة الكظريةAdrenal cortical hormones**:مثل Mineralocorticoid وGlucocorticoid .

وقد تم فصل ما لايقل عن (٢٨) هرمونا ينتمي إلى هاتين المجموعتين ومن أهمها مشتقات الكورتزون Cortisone (وصفي وقصير، ١٩٨٢).

ادوية Glucocorticosteroids مركبات كيميائية ذات طبيعة هرمونية مشتقة من الكولسترول وقوتها وتاثيرها الحيوي يعتمد على تاثيرها الكيميائي لكون هذه الادوية لها تاثير مضاد للالتهابات ومنظمة مناعيا ، تستخدم كخطوة اولية في معالجة الكثير من الامراض (Elliot & Ellis, ١٩٨٧).

تم أكتشاف الكورتزون في عام (١٩٤٩) بولاية Minnesota من قبل الدكتورPhilip Hench حيث استعمل في معالجة التهاب المفصل Arithritis (الخياط، ١٩٦٢)، وقد تم تحضيره من مركبات أولية، أما صناعياً فقد تم تحضيره من البروجيسترون بفعل بعض انواع الفطريات مثل *Rhizopus nigrans* (Madigan *et al*., 2000) .

ويستعمل الكورتزون كمادة علاجية في حالات داء الربو الشعيبي والتهاب الجلد وفي أمراض المناعة الذاتية Autoimmuno disease (Maruyama *et al*., 1999). وكعلاج ضد الأورام الخبيثة (Claman, 1972). ويسكن الألم التهاب المفصل الرثياني

Rheumatoid arthritis (Ronald, 1995). ويكون مادة فعالة ضد التهابات الحساسية (Yoshikawa *et al*., 1999).

ان استخدام عقار الكورتزون بجرعة عالية أو لوقت طويل يؤدي إلى حصول ضرر للانسجة (Maruyama *et* al., 1999).

اهداف البحث:

١- معرفة التغيرات الحاصلة في معايير الدم WBCs والنسبة المئوية لانواعها و RBCs، Hb، MCV، PCV .

٢- قياس بعض المعطيات الكيموحيوية : albumin , fibrinogen ,urea, AST,ALT .

٣- اجراء مقارنة بين المعطيات المدروسة لكل من الذكور والاناث .

٤- دراسة التغيرات النسيجية للاعضاء (الكبد ، الطحال ،العظم).

استعراض المراجع Literature Review

تستعمل ادوية Glucocorticosteroids لمعالجة العديد من الامراض ومنها امراض الجهاز التنفسي حي قام الباحث Carryer وجماعته (١٩٥٠) بدراسة اولية وضح فيها فائدة ادوية ادوية الكورتزون الماخوذة عن طريق الفم بهيئة اقراص لمعالجة الحساسية المستحثة بواسطة حبوب الطلع تلتها دراسة اخرى من قبل الباحث Gelfand (١٩٥١) الذي وضح الفائدة السريرية من استخدام ادوية الكورتزون عن طريق الاستنشاق في مجاميع صغيرة من المرضى الذين يعانون من الربو الناتج عن الحساسية ، ان استخدام ادوية الكورتزون عن طريق الاستنشاق او بهيئة اقراص عن طريق الفم كلاهما عدت من الادوية الاكثر اهمية وفائدة والمتوفرة لمعالجة الربو (Medical Research Council ,1956) .

تستخدم ادوية Mineralocorticoid وال Glucocorticoids كعلاج بديل في حالات نقص هرمونات قشرة الغدة الكظرية و تستخدم ايضا، ولتاثيراتها المضادة للالتهابات الفعالة وفي حالات الاضطراب للكثير من الاعضاء كالتهاب القولون وداء الصدفية والربو والتهاب المفاصل وزراعة الاعضاء اذ تستعمل ادوية cocorticoids لمنع تفاعل الجسم مناعيا لذلك لا يتم رفض العضو المزروع (Therapeutic Goods Administration ,2009).

١.٢. الحركة الدوائية Pharmacokinetics :

عمر النصف البايلوجي للكورتزون ١٠٠ دقيقة واكثر من ٩٠% منه يرتبط ببروتينات البلازما ، ان المسلك الرئيسي لازالة الكورتزن هي بتايضه الى tetrahydrocortison وكمية قليلة من الكورتزون يتحول راجعا الى الكورتزون والمركب tetrahydrocortison يطرح مع البول ويصرف بشكل رئيسي كمركب يسمى glucoronides مع نسبة صغيرة جدا من الكورتزون تطرح بدون تغيير(Therapeutic Goods Administration,1999) .

تمثل المعالجة بالادوية الستيرويدية بشكل عام والكورتزون بشكل خاص هي الاكثر شيوعا لمعالجة الاضطرابات الجلدية (Ahluwalia،١٩٩٨)و يبدأ التاثير المضاد للالتهاب لهذه الادوية الستيرويدية بالتفاعل مع المستقبل الستيرويدي glucocorticoid receptor مما يؤدي الى تكوين معقد glucocorticoid–glucocorticoid receptor complex ينتقل الى النواة وينظم الاستجابة الالتهابية خلال عدة اليات منها :

١. بتفاعل مع تسلسل معين من ال DNA والمعروفة كعناصر سترويدية حساسة تعمل على تنشيط او كبت الجينات .
٢. عن طريق تفاعل بروتين – بروتين ، تقوم بثبيط نشاط او فعالية عوامل النسخ المختلفة والمحرضة للالتهاب مثل البروتين المنشط (AP-1) والعامل النووي (NF-KB) .
٣. بواسطة زيادة تحطيم ال mRNAs معين (Saklatvala, 2002) .

تستطيع ادوية الglucocorticoid من خلال هذه الاليات ان تثبط بناء اغلب المركبات الوسطية المحفزة للالتهابات الاولية مثل (pro-inflammatory cytokines , adhesion molecules , cytooxygenases , phospholipasesA2 , chemokines)

وتحفز تكوين جزيئات مضادة للالتهابات مثل (kocyte inhibitory protein , annexin-1 interleukin-1 secretoryleu)، (Goulding *et al*. ,1998 & Perretti & Ahluwalia,2000)

وان الفعل لهذه المواد الستيرويدية غير مقتصر على الجزيئات التي تشترك في الالتهابات حيث ان الاستخدام الطويل الامد لهذه المركبات له اثار جانبية متعددة على الايض ونمو الخلية . (Ellison *et al*., 2000)

٢.٢. الكورتزون Cortisone :

يعد الكورتزون من الادوية الستيرويدية المصنعة التي تعمل كالستيرويدات الطبيعية المنتجة بواسطة الغدة الكظرية في الجسم،ان هذه الادوية تستخدم لتخفيف الالتهابات و تستخدم ايضا لمعالجة حالات الحساسية والامراض الجلدية والربو ونقص هرمون الغدة النخامية المحفز للكظرية (Reddy *et al*.,1977).

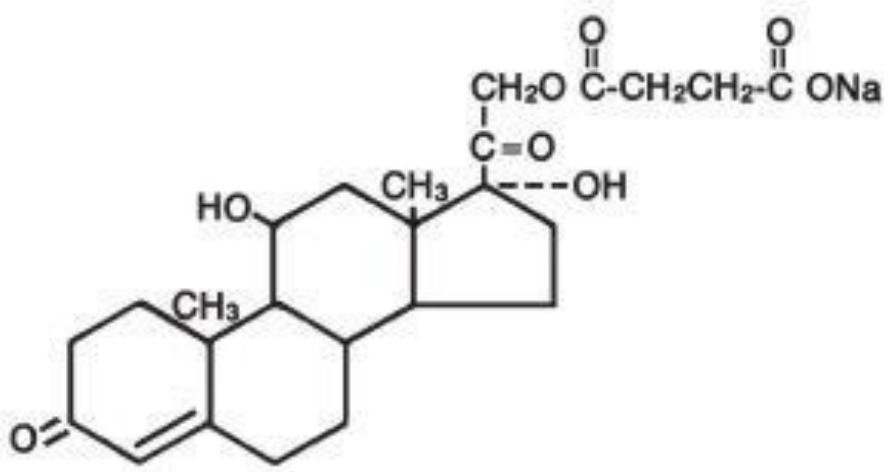
اسم الدواء: hydrocortisone sodium succinate

الصيغة الكيميائية :

pregn-4-ene-3,20-dione,21-(3-carboxy-1-oxopropoxy)-11,17-dihydroxy-, monosodium salt, (11β)

الصيغة الجزيئية : $C_{25}H_{33}NaO_8$

الوزن الجزيئي : ٤٨٤.٥٢ دالتون



شكل (٢-١) الصيغة التركيبية للهايدروكورتزون

وان استخدام الجرع الكبيرة من الكورتزون تسبب احتباس الماء والاملاح في الجسم وزيادة طرح البوتاسيوم و تسبب ايضا زيادة في طرح الكالسيوم واحتجاز الصوديوم في الجسم مما يسبب الوذمة edema . (Pharmacia & Upjohn Company,2012) .

ويسبب زيادة في كلوكوز المصل حيث بينت بعض الدراسات ان التقليل من ادوية الكورتزون يؤدي الى انخفاض في مستوى كلوكوز الدم .(John, 1990).

تزداد Low Density Lipoproteins بعد المعالجة بالكورتزون حيث وجد ان الكورتزون يزيد من مستوى LDL في البلازما نتيجة لانخفاض مستقبلات LDL في خلايا الكبد ، ووجد ايضا في دراسات اخرى ان الكورتزون يسبب انخفاضا في البروتين الكلي . (1997, AL Rayyes *et al*.) .

وللادوية الستيرويدية تاثير رئيسي في تنظيم التفاعلات الفسلجية والسلوكية المعقدة والضرورية للمحافظة على التوازن (McEwen, 2002). هذه المركبات تمكن الكائن الحي للاستعداد والاستجابة والتغلب على الضغوط الفسلجية ، والافراز الملائم لهذه المركبات متساو مع شدة الضغوط لتمكن الجسم من الاستجابة بالشكل الصحيح لتعزز الشفاء باعادة التوازن الطبيعي

بسرعة (Yehuda *et al*.,1998) وان افراز المركبات الستيرويدية بعد الاجهاد لا يؤخر التحسن فقط بل يسبب عرقلة حالة التوازن الحيوي في المدى القريب (McEwen,2002) .

ومن المحتمل ان المعالجة بالكورتزون مباشرة بعد التعرض لحالة مرضية من الممكن ان يعدل مسار تعرض الاذى من خلال تعزيز الحالة الطبيعية ،لكن الى الان لاتوجد صورة كاملة عن مدى تاثير حقن الكورتزون في شفاء الحالات المرضية على الرغم من سلسلة الدراسات الطبيعية التي بينت ان المعالجة بادوية الكورتزون بعد الحالة المرضية الشديدة خفضت وقوع الاضطرابات الشديدة بعد الاصابة . (Schelling *et al*., 1999, 2001,2003) ، وان المعالجة بادوية الكورتزون يخفض من اعراض الاضطرابات الشديدة بعد الاصابة لدى المرضى الذين يعانون من اضطرابات مرضية مزمنة .(Miller *et al*. ,2011)

ظهر الكورتزون كعلاج بديل للاطفال الخدج الذين يعانون من ضيق في التنفس وامراض الرئة المزمنة Chronic Lung Disease (CLD) ، عمليا عندما يستخدم لمعالجة امراض الرئة المزمنة (CLD) . ان استخدام الكورتزون بجرع منخفضة يزيد احتمالية بقاء الاطفال الخدج بدون امراض رئوية مزمنة ، (Watterberg *et al*.,2004)وهو الحال مع الاستعمال المبكر للديكساميثازون، ان التاثيرات البعيدة المدى للكورتزون على تطور ونمو الجهاز العصبي المركزي في الاطفال قبل وبعد الولادة يبقى مجهولا،في حين تقترح دراسات اخرى أن الكورتزون لايحدث تاثيرات مضادة لتطور ونمو الجهاز العصبي بشكل ملحوظ. Lattimore (*et al*.,2008)

يعرف الكورتزون كمحفز لصنع البروتين والRNA الكبدي . (Feigelson *et al*., 1962) اذ بين John & Miller (1969) ان زيادة الاحماض الامينية مع الهرمونات ومنها الكورتزون يتطلب صنع بروتينات البلازما بالحد الاقصى في الكبد في حين اظهرت دراسة اخرى حصول زيادة كبيرة في تصنيع الالبومين والفايبرنوجينخلال ٢٤ ساعة من المعاملة بالكورتزون مقارنة مع مجموعة السيطرة وجد ان تصنيع بروتين الالبومين والفايبرنوجين قد ازداد ، حيث ان التصنيع الكامل للالبومين والفايبرينوجين ازداد لدرجة كبيرة والزيادة في الصنع خلال ٢٤ ساعة كانت اكبر وبشكل متناسب من الزيادة في تركيز الاحماض الامينية المتحررة في الكبد. (McFarlane *et al*., 1965)

٣.٢. تاثير الكورتزون على العضلات

Effect the cortisone on the muscles

يؤدي استعمال الجرع العالية من الكورتزون الى الاصابة بالامراض العضلية الحادة وغالبا في المرضى الذين يعانون اضطرابات في الارسال العصبي – العضلي (مثل الوهن العضلي) وفي المرضى الذين ياخذون علاج مصاحب بادوية تسبب عرقلة عصبية - عضلية وهذه الامراض العضلية الحادة عامة قد تتضمن العضلات البصرية والتنفسية وقد يؤدي الى الخزل الرباعي (ضعف في الاطراف) اويحدث ارتفاع في انزيم الكرياتين creatine kinase وان الرجوع الى الحالة الطبيعية او الشفاء بعد ايقاف العلاج بادوية الكورتزون قد يتطلب اسابيع او سنوات (TM Pharmacia Enterprises Sarl، ٢٠١٣). كما يحدث ايضا عند استخدام ادوية الكورتزون انخفاضا في ايض وبناء بروتينات العضلات ، مما يؤدي الى ضعف في العضلة و نقص في حجم وكتلة العضلة ، وفي الحالات الشديدة من الوهن العضلي الناتج عن استخدام ادوية الكورتزون قد يتطور المرض ليؤثر على قابلية الحركة لاغلب العضلات وعليه فان جرعة الدواء يجب ان تقلل واستخدام عوامل اخرى قليلة المركبات الستيرويدية والتحسن يكون بطيئا او ربما يكون غير كامل لكن برامج زيادة قوة العضلة يمكن ان تساعد في ذلك ،والضعف العضلي يمكن ان يحدث نتيجة لنقص البوتاسيوم hypokalaemia في هذه الحالة يجب التاكد من الالكتروليتات في الجسم (Crilly *et al.*,1979) .

٤.٢. تاثير الكورتزون على العظام Effect the cortisone on the bone

نسيج العظم هو نسيج ضام متخصص يتميز بمادة اساس متكلسة ، ويقسم العظم نسيجيا الى نوعين العظم الاولي primary bone والعظم الثانوي secondary bone ، العظم الاولي يظهر هذا النوع خلال تطور العظام في المراحل الجنينية ويمثل الشكل الاول للعظام المتكونة ومن ثم يتحور ليكون العظم الثانوي، العظم الثانوي secondary bone والذي يوجد في البالغين ويقسم الى نوعين العظم المصمت compact bone والعظم الاسفنجي (Anthony,2010) spongy bone.

العظم المصمت compact bone : يتكون من صفائح عظمية lamellar bone متحدة المركز مرتبة بشكل موازي لبعضها البعض حول قناة وعائية تحتوي اوعية دموية واعصاب وتدعى

جميعها بنظام هافرس Haversian system او تسمى osteon وتحتوي هذه الصفائح على الخلايا العظمية osteocyte وهذه الخلايا توجد داخل حفر lacunae وترتبط هذه الخلايا مع بعضها بقنيات canaliculi فائدتها ربط الخلايا العظمية مع بعضها وتسمح لجميع الخلايا العظمية بالارتباط مع مصدر التغذية والاوكسجين المتمثلة بالقنوات العظمية (قناة هافرس وقناة فولكمان) وكل osteon يحاط بطبقة غنية بالياف الكولاجين تدعى ال cement line وترتبط قنوات هافرس مع بعضها ومع تجويف نخاع العظم ومع سمحاق العظم periosteum بواسطة قنوات تسمى قنوات فولكمان Volkmann's canals وهذه القنوات تترتب داخل الصفائح العظمية بشكل عمودي لقنوات هافرس والتي من خلالها تمر الاوعية الدموية والاعصاب من سمحاق العظم لتصل الى قنوات هافرس (Anthony,2010).

العظم الاسفنجي spongy bone : يتكون من حويجزات عظمية bony trabeculae تكون مرتبة بطريقة لتقاوم اي قوة تؤثر على العظم وتقع بين الحويجزات العظمية العديد من التجاويف الصغيرة المملؤة بنخاع العظم (Anthony,2010) .

انواع خلايا العظم : تقسم خلايا العظم الى ثلاثة انواع وهي :

١. الخلايا المولدة للعظم osteoblasts: توجد على سطح العظم وتفرز المادة البينية للعظم وتقوم يتكوين خلايا العظم osteocyte.

٢. الخلايا العظمية osteocyte : خلايا التي تشغل العظم تشارك في تكوين العظم وتساعد في تغذية العظم وتحافظ على المادة الاساس .

٣. الخلايا الناقضة للعظم osteoclasts : وتسمى ايضا بالبلعم الكبير توجد على سطح العظم ومسؤولة عن ارتشاف العظم في حالة اعادة بناء العظام عندما تتضرر وتنشأ من الخلايا الوحيدة monocyte (Anthony,2010).

ان التنخر العظمي osteonecrosis هو تدهور للعظم يحصل نتيجة لاستخدام ادوية الكورتزون ويحدث بنسبة ٥-٢٥ % ، يظهر في الاشهر الستة الاولى ، والخطر يتناسب طرديا مع زيادة الجرعة وطول فترة العلاج (Coombs *et al.*,1994) ،اطراف عظام الفخذ يظهر بها التاثير وتتاثر المفاصل الكبيرة الاخرى ايضا وتظهر الامراضية بشكل مقاطع متنخرة من العظم الغضروفي مرتبطة بتليف الانسجة مع ذلك النشؤ المرضي يبقى غامضا Usher)

(Friedman,1995& وخلال سنوات قليلة من استعمال ادوية الكورتزون ، قد لوحظ الميل المتزايد لنخر العظام وسهولة كسرها فقد اجريت العديد من الدراسات لتوضيح ارتباط هشاشة العظام osteoporosis واستخدام ادوية الكورتزون حيث اجريت الدراسات على المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الرثوي ، واظهرت النتائج وجود عوامل مسببة لهشاشة العظام اذ كانت عوامل واضحة لوجود هشاشة العظام ،وان النسبة الاكبر من خسارة المادة العظمية حدثت في الاشهر الستة الاولى ويعتقد انها تستمر بنسبة اوطئ باستمرار استعمال ادوية الكورتزون ، حيث اظهرت الدراسات وجود ارتباط بين ادوية الكورتزون المتراكمة والكثافة العظمية ، لذلك المعالجة باوطئ جرعة ممكنة من ادوية الكورتزون مهمة ،والخسارة في المادة العظمية تكون اكبر في منطقة الحواجز العظمية التي تكون ذات نشاط ايضي اكبر ، اضافة الى التنخر الحاصل في قشرة العظم . (Reid ,1989). يمكن اعادة المادة العظمية الى الحالة الطبيعية بعد معالجة الحالة المرضية بادوية الكورتزون الا انه لاتوجد دراسات تؤكد رجوع المادة العظمية الى الحالة الطبيعية بعد توقف العلاج بادوية الكورتزون الا ان هناك بعض الادلة التي تؤكد حصول زيادة في كثافة المادة العظمية عند استخدام علاج معين لهشاشة العظام المستحدثة بادوية الكورتزون (Struys *et al.* ,1995)

٥.٢. تاثير الكورتزون على الغدد اللعابية تحت الفكية

Effect the cortisone on the submandibular gland

تؤثر المعالجة بادوية الكورتزون على اغلب الاعضاء ، ويعتمد تأثير المعالجة على عدة عوامل منها مدة العلاج واوقات العلاج اليومي ، وقد بينت الدراسات ان الكورتزون يحدث تغيرات في الغدة اللعابية تحت الفكية للجرذان منها انكماش العناقيد المخاطية والمصلية ، وبعض التغيرات الخلوية والمتضمنة تغلظ في نواة الخلية المصلية والعنيبية acini &serous وتوسع في حجوم الحويصلات المختلفة في سايتوبلازم هذه الخلايا ، هذه التغيرات في الغدة اللعابية مشابهة لتغيرات الناتجة عن المعاملة بالكورتزون(Johnson *et al.*،1987) ، وهذه النتائج جاءت متوافقة مع تاثير العقار triamcinolone في الغدد النكفية في الجرذان (١٩٩٣، Ahmed).ويمكن ان نستنتج من هذه الدراسات ان الكورتزون يؤثر بشكل رئيسي على ايض الاعضاء المختلفة بطرق مختلفة (Mohammad , 2008) . يعتقد ان ادوية الكورتزون تعيق عملية الشفاء مسببة انخفاضا في تكاثر الخلية واتساع وعائي revascularization وزيادة

انتاج المادة الاساس matrix ،(Nuno *et al.*،٢٠٠٥) فضلا عن تاثيرها المضاد للالتهاب والكابت للمناعة وهذه الادوية تمتلك خاصية وهي قدرتها على حث موت الخلية المبرمج Apoptptic والذي وصف في العديد من الخطوط الخلوية (مثال على ذلك الخلايا الظهارية واللمفاوية) وموت الخلية الظهارية الجلدية من المحتمل ان يكون عامل بادئ في الاستجابة لشفاء الجروح بعد العملية الجراحية (Tristan *et al.*،١٩٩٩).

٦.٢.تاثير الكورتزون على الكبد Effect the cortisone on the liver

يعد الكبد أ كبر الغدد الموجودة في الجسم وهو عضو منفرد ويكون مغطى بنسيج رابط يدعى محفظة كليسون Glisson's capsule والوحدة الوظيفية الاساس فيه هي الفصيص الكبدي Liver lobule ، يتكون الفصيص من عدد من الصفائح الخلوية الكبدية ويوجد وسط كل فصيص وريد مركزي ، تترتب حوله الخلايا الكبدية بشكل شعاعي radial وتفصل الحواجز الليفية الفصيصات الكبدية المتجاورة. كما توجد في الحواجز وريدات بوابية صغيرة يجري الدم من هذه الوريدات إلى أشباه الجيوب الكبدية Hepatic sinusoids كما توجد شرييات كبدية في الحواجز بين الفصيصات ، ويفرغ العديد من الشرييات الصغيرة مباشرة في أشباه الجيوب الكبدية. وتكون أشباه الجيوب مبطنه بنوعين من الخلايا هي خلايا اندوثيلية صغيرة و خلايا كوبفر Kupffer Cells وهي بلعميات تتمكن من بلعمة الجراثيم والمواد الغريبة الاخرى في الدم الجيبي الكبدي ، وبذلك تتمكن هذه الخلايا من تنظيف الدم بكفاءة عالية عند مروره من خلال هذه الجيوب. ويقوم الكبد بتمثيل السكريات والدهون والبروتينات وهو المسؤول عن تكوين وإفراز الصفراء إلى الامعاء ، كما يقوم بخزن الفيتامينات والحديد ، وإزالة سمية الكثير من الادوية والهرمونات والمواد الاخرى وإفراغها إلى الصفراء ، كما يشارك ايضا في عملية تخثر الدم (Alison, 1986; Havel, 1986)

تؤثر المعاملة بالكورتزون الى حصول سمية في الخلايا الكبدية في كل المجاميع المعاملة اذ ادت الى حصول زيادة في وزن الكبد وتنخر في الخلايا الكبدية وترسب الكلايكوجين والدهون في خلايا الكبد (Lowe *et al.*,1955). ان تاثير ادوية الكورتزون على شكل ووظيفة المايتوكوندريا كان موضوع الاهتمام لعدة سنوات حيث كان معروفا ولفترة طويلة ان المعالجة بالكورتزون يؤدي الى تغيرات ملحوظة في اعداد المايتوكوندريا ووظائفها الكيميائية الحيوية ،(

Kerppola , 1960) وقد لوحظ ان هذه التغيرات الكيميائية الحيوية مصاحبة لتغيرات مظهرية واضحة ، على الرغم انه قد لوحظ في سنة ١٩٥٥ ان المعاملة بالكورتزون في الجرذان اظهرت انخفاض في اعداد المايتوكوندريا وزيادة في حجمها في خلايا متن الكبد hepatic parenchymal cell (Lowe *et al*.,1955)

ان الدراسات المظهرية الكمية بينت بشكل حاسم ان المعالجة بالكورتزون لفترة ٦ ايام يؤدي الى زيادة مميزة في حجم المايتوكوندريا لخلايا الكبد (Kimberg *et al*.,1968). وان ملاحظة التغيرات المتبادلة في حجم وعدد المايتوكوندريا يعود الى تفسيرات مختلفة ومن بين هذه التفسيرات هنالك احتمالان ممكنان هما : ان التغيرات المتبادلة في حجم وعدد المايتوكوندريا يمكن ان يعكس خسارة اكيدة في جزء من اعداد المايتوكوندريا على حساب نمو الجزء الاخر او ان هذه التغيرات تعود الى عملية انشطار المايتوكوندريا،وهناك دليل جيد وهو ان المايتوكوندريا قادرة على تبادل المعلومات الوراثية . (Coen *et al*.,1970)

اكدت الدراسات والبحوث ان الكورتزون يعبر المشيمة في الام الحامل وكل جزء من جسم الجنين سوف يتاثر بالكورتزون الذي يصله من خلال الدم المحمول اليه من الام المعاملة بالكورتزون (Klemcke *et al*., 1997& Pasgualini *et al* .،١٩٧٠) .

يثبط الكورتزون تكوين البروتينات والبروتينات السكرية و يخفض التكاثر الخلوي ويسرع من تمايز الخلايا وهذا يؤخر نمو الخلايا المولدة للسن وهو ما جاء به الباحث (Mozhuga,1987).

اثبتت دراسة اخرى ان الكورتزون يؤثر على الدلائل الايضية والمظهرية للفعالية الحيوية لنمو نسيج السن حيث يؤثر الكورتزون على وظيفة هذه الخلايا الافرازية او محتواها من ال proteoglycans و glycoprotein ووفقا للوقت ومظهر مادة lectin المرتبطة بمناطق الخلايا (Asmaa *et al*., 2005) .

٢.٧. تاثير الكورتزون على الغدة الدرقية

Effect the cortisone on the thyroid gland

اجريت دراسة كان هدفها الكشف عن التغيرات النسجية و الكيماء نسجية الناتجة عن تأثير الكورتيزون (cortisone) على الغدة الدرقية لإناث الأرانب وعلى الرغم من الاستجابة

المتغيرة لمادة الكورتيزون بين حيوان و آخر و بين فص وآخر ضمن الحيوان الواحد. فقد أظهرت الدراسة االنسجية تغيرات شكلية واضحة في الغدة الدرقية وقد شملت هذه التغيرات انخفاض في ارتفاع خلايا الجريبات بحيث أصبحت مسطحة مع صغر في حجم النواة وتوسع في الجريبات بشكل عام بسبب تجمع المادة الغروانية وقد حصلت هذه التغيرات في الحويصلات المحيطية والمركزية.

أظهرت الدراسة الكيمياء نسجية للجريبات الدرقية بعد المعالجة بمادة الكورتيزون تفاعلا ايجابيا قليلا تجاه مادة البروتين السكري(glycoprotein) والتي تعني انخفاض في فعالية خلايا الجريبات الدرقية ، واوضحت ان الحجم الجزئي للمادة الغروانية قد ازداد، وقل لخلايا الجريبات بعد المعالجة بمادة الهايدروكورتيزون والتي تعني انخفاض في فاعلية الغدة الدرقية . على الرغم من شيوع استعمال مادة الكورتيزون بشكل واسع في الحقل الطبي فقد أظهرت هذه الدراسة تغيرات نسجية شكلية وكيمياء نسجية في جريبات الغدة الدرقية كنتيجة لارتفاع الكورتيزون التجريبي (AL Hyali ،٢٠٠٥).

٨.٢. تاثير الكورتزون على الطحال

Effect the hydrocortisone on the spleen

وهو أكبر الأعضاء اللمفية ويقع بين المعدة والكلية اليسرى و الحجاب الحاجز ويحاط بمحفظة مكونة من نسيج ضام كثيف يحتوي على بعض الألياف العضلية الملساء. وتحاط المحفظة بالخلب ويمتد منها عدد من الحويجزات إلى داخل العضو ليقسمه إلى فصيصات lobules و تحتوي الحويجزات على بعض الألياف العضلية الملساء. وتمتلىء المسافات مابين الحويجزات بنسيج لمفي يدعى اللب الطحالي (Splenic Pulp) الذي لا يحتوي على أوعية لمفية ويكون بنوعين هما:-

اللب الأبيضWhite Pulp و اللب الأحمر Red Pulp (Paulsen, 2000) .

اللب الأبيض White Pulp وهو نسيج لمفي نموذجي يحيط ويتبع الشرايين التي تدخل الطحال ويتثخن بين منطقة وأخرى مكوناً كتلاً كروية أو بيضوية تدعى بالعقيدات الطحالية (Splenic nodules) (تماثل العقيدات اللمفية). وهي تجمع للخلايا اللمفية من نوع (B cell) وتظهر فيها مراكز انتاشية (germinal center) تتكاثر فيها الخلايا اللمفاوية (B cell) أما

باقي نسيج اللب الأبيض فيتكون من الخلايا اللمفاوية (T-cell)، حيث إن الطحال يحتوي حوالي ٨٥-٩٥% من الخلايا اللمفاوية و ٥-١٥% خلايا غير لمفاوية معظمها (Monocyte) ، (Granulocytes) (Duval *et al*., 1979). وتتميز هذه العقيدات عن العقيدات اللمفية للأعضاء اللمفية الأخرى بأحتوائها على شرين يدعى الشرين المركزي (central arteriole) ولو أنه غير مركزي في موقعه وقد يوجد أكثر من شرين مركزي واحد في اللب الأبيض(Paulsen,2000) .

اما اللب الأحمرRed Pulpويكون أكثر تفككاً من اللب الأبيض و يملأ كل المسافات بين الحويجزات و اللب الأبيض. ويحتوي اللب الأحمر على عدد كبير من الجيوب أو الجيبانيات الوريدية (Venous sinuses or Sinusoids) التي تبطنها خلايا بطانية طويلة يكون محورها الطولي موازياً للمحور الطولي للجيباني الدموي. ويظهر اللب الأحمر بين هذه الجيوب على شكل حبال خلوية تدعى بالحبال الطحالية أو حبال بلروث (Splenic or Billroth cords) التي ُتكون شبكة أسفنجية من النسيج اللمفي. وتكون الخلايا اللمفية الصغيرة و المتوسطة والكبيرة الحجم كثيرة العدد في اللب الأبيض ولكنها أقل عدداً وأكثر تفككاً في اللب الأحمر. وقد يحتوي اللب الأحمر على خلايا وحيدة النواة وخلايا بلازمية وكريات دم بيض حبيبية وكريات دم حمر وبلاعم كبيرة.

ويقع بين العقيدات الطحالية و اللب الأحمر منطقة حافية (Marginal Zone) من النسيج اللمفي المفكك مع القليل من الخلايا اللمفية كما و تحتوي أيضاً على بلاعم كبيرة لها فعالية التهامية نشطة ويكون للمنطقة الحافية دور كبير في فعالية الطحال المناعية (Paulsen, 2000)

لقد أوضحت إحدى البحوث انه عند معاملة الفئران بجرعة عالية من عقار الكورتزون يؤدي الى حصول انخفاض شديد وسريع في أعداد الخلايا الفارزة للامينوكلوبيولين (IgA, IgG, IgM) في الطحال (Sabbele *et al*., 1983). وزيادة الجرعة منه يسبب تحلل خلوي للطحال (Cytolysis) مما يؤدي إلى أنخفاض في أعداد الخلايا اللمفاوية بنوعيها B- cells وT- cells (Rogers &Rogers, 1982)، ويسبب ايضا حدوث الموت المبرمج (Apoptosis) لمعظم خلايا T- cell الموجودة في طحال الفئران (Iwata *et al*., 1996)، وعند معاملة خلايا الطحال بعقار الكورتزون تظهر مجموعتان من خلايا القاتلة الطبيعية (Natural cytotoxic) (NC) المجموعة الأولى التي لها فعالية

سمـيـــة تثبط بواسطة عقارالكورتزون ومجموعة أخـــرى تكون مقاومة للتثبيط بعقار الكورتزون (Patek *et al*., 1982)

وجد أنه عند إعطاء عقار الكورتزون للفئران يؤدي إلى انخفاض في وزن الطحال والغدة الصعترية.بـيـنـــما يــزداد وزن كـــل مـــن الـكـــبـــد والـــقـــلـب والكــــلــيــة (Rogers & Rogers, 1982; Schlesinger & Mark, 1964)

٢.٩. تاثير عقار الكورتزون على الغدة الصعترية

Effect the cotisone on thymus gland

إن المعاملة بعقار الكورتزون يُحدث أنخفاضا في وزن الغدة الصعترية (Queiroz, 1993). إذ يسبب تحلل الخلايا االصعترية (Thymlysis)، ففي لب الغدة تكون الخلايا الصعترية مقاومة (resistant) للكورتزون أما قشرة الغدة فالخلايا الثايموسية تكون حساسة (Sensitive) له. (Khald *et al*., 1983; Schmidt *et al*., 1980).

وقد وجد إن عقار الكورتزون يُحدث الموت المبرمج (Apoptosis) فـي الخـــلايـــا الـثـــايـمـوســيـــة القــشـــرية غـــيـــر الناضـــجـة للفئران والجـــــرذان (Kroemer and Martinez-A, 1995; Iwata *et al*., 1994). ويــــــتـــصــــف المـــوت المـــبـــرمج بتغيرات مـــبـــكـــرة في الغشـــاء النـووي و تمزق النوية وتكثف الكروماتـــيــــن وتقلص السـايتوبلازم (Kroemer & Martinez-A, 1995; Cohen & Duke, 1984).

المواد وطرائق العمل Materials and Methods

١.٣.المواد والأجهزة المستخدمة

١.١.٣. المواد الكيميائية المستخدمة

جدول(٣-١) المواد الكيميائية المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ

التسلسل	المادة	المنشأ	الشركة
١.	عدة تقدير فعالية إنزيماتALT وAST	England	Randox
٢.	عدة لتقدير الالبومين في المصل	Spain	Biosystems
٣.	عدة لتقدير اليوريا في المصل	England	Randox
٤.	عدة لتقدير الفايبرينوجين في البلازما	France	Bio_FIBRI
٥.	زايلين Xylene	England	BDH
٦.	حامض الخليك الثلجي	England	BDH
٧.	شمع البرافين Paraffin Wax	Germany	Merck
٨.	صبغة الايويسين eosin	England	BDH
٩.	صبغة هيماتوكسلين Hemotoxyline	England	BDH
١٠.	صبغة لشمان	Leishman's Stain	BDH
١١.	فورمالين	England	BDH
١٢.	كحول اثيلي Ethanol	England	BDH
١٣.	كلوروفورم Chloroform	England	BDH
١٤.	حامض الفورميك formic acid	Spain	Scharlab S.L

٣.١.٢. الاداوات المستخدمة

جدول(٣-٢) الأدوات المستخدمة بحسب اسم المنشأ والشركة

التسلسل	الأدوات المستخدمة	المنشأ	الشركة
١.	أدوات بلاستيكية مختلفة الإحجام	Denmark	Nunclon
٢.	أنابيب شعرية	china	China Mheco
٣.	أنابيب مانعة للتخثر EDTA tubes	Jordan	Gold star
٤.	زجاجيات مختلفة الإحجام Pyrex	England	Volac
٥.	شرائح زجاجية Slides	china	China Mheco
٦.	عدة تشريح Dissecting Set	--	--
٧.	محاقن نبيذة Disposable syringe	S.A.R	Medical ject

٣.١.٣. الاجهزة المستخدمة

جدول (٣-٣) الاجهزة المستخدمة بحسب اسم الشركة والمنشأ

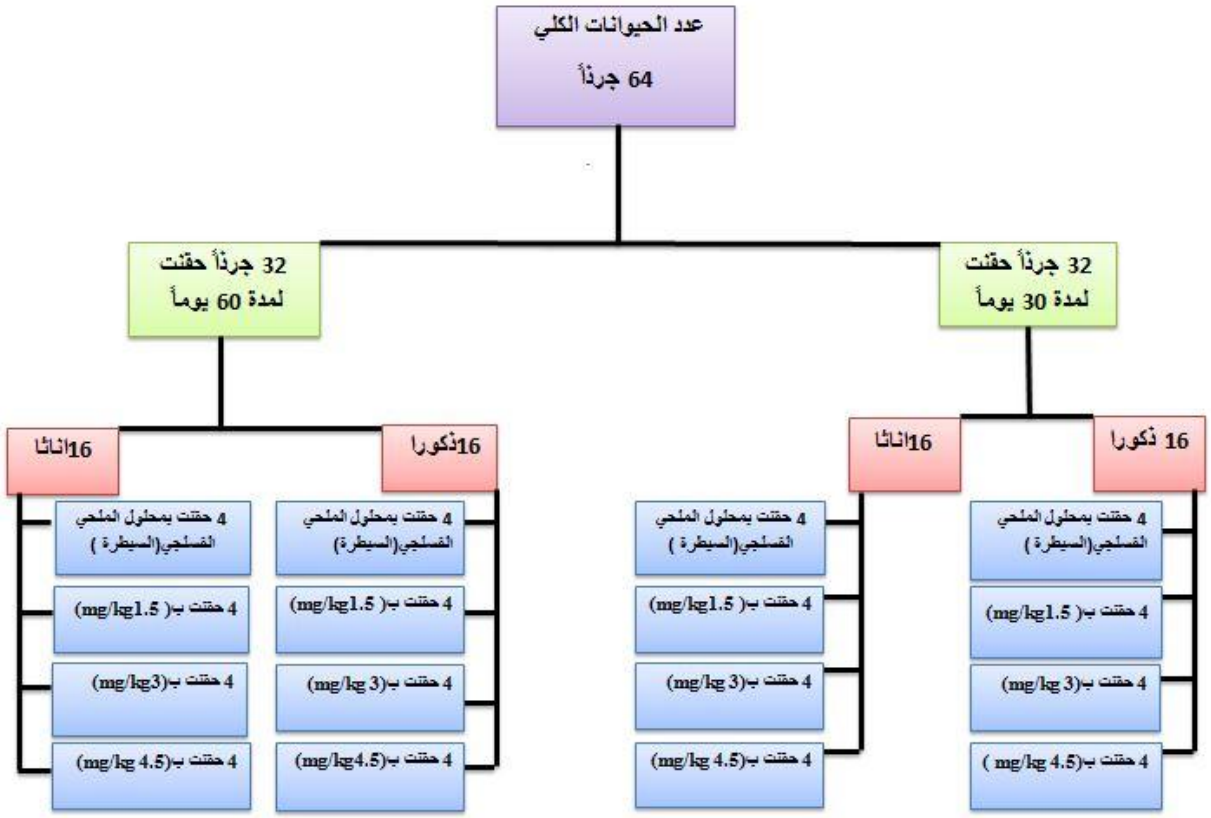
التسلسل	الأجهزة	المنشأ	الشركة
١.	جهاز الطرد المركزي Centrifuge	Germany	Hermile
٢.	فرن كهربائي	Germany	Memmert
٣.	جهاز الطرد المركزي لمكداس الدم Hematocrit centrifuge	Germany	Heraeus Christ
٤.	جهاز سالي Sahli	Japan	CrisTA Hawksle
٥.	جهاز عد كريات الدم Hemocytometer	Germany	Superoior
٦.	حاضنة Digital incubator	Korea	Daihan Labtech
٧.	حمام مائي Digital water bath	Korea	Daihan Labtech
٨.	صفيحة حارة Hot plate	Germany	Mettler
٩.	مايكرو توم دوار Rotary Microtome	U.S.A	Unico,TM
١٠.	مجهر ضوئي Light microscope	Germany	Human scope
١١.	مطياف ضوئيspectrophotometer	Japan	Apple 203
١٢.	ميزان حساس Sensitive balance	Germany	Sartorius

٢.٣. حيوانات التجربة

تضمنت الدراسة استعمال الجرذان البيضاء (ذكور،اناث) بواقع (٦٤) جرذا وقد قسمت الى مجموعتين وكل مجموعة (٣٢) جرذا تضمنت (١٦) ذكورا و(١٦) اناثا وهذه المجاميع الاخيرة قسمت الى اربع مجاميع تضمنت كل مجموعة اربعة جرذان تم حقن ثلاثة منها داخل الخلب بعقارالهايدروكورتزون بتراكيز مضاعفة (٠.٥،١،٣،٤.٥) ملغم/كغم . من وزن الجسم (Chen *et* al.,2013) مجموعة لمدة٣٠ يوما ومجموعة لمدة ٦٠ يوما واعتبرت المجموعة الرابعة كمجموعة سيطرة حقنت بالمحلول الفسيولوجي بتركيز ٠.٩% وبنفس الحجوم المستخدمة ،الجرعة نصف القاتلة LD50 لعقار الكورتزون هي : ١٥٠ mg/kg(Pfizer Global Environment, 2012) ،وضعت الحيوانات تحت السيطرة في اقفاص خاصة وفي غرفة مكيفة تحت درجة حرارة ٢٥ م^{o} واخضعت لدورة ضوئية انقسمت الى 10 ساعات ضوء و ١٤ ساعة ظلام وتركت لمدة اسبوع كامل للأقلمة لظروف التجربة .وزنت الحيوانات في بداية التجربة وسجلت اوزانها ثم اعطيت كل مجموعة الماء والعلف المختبري بكميات وفيرة وبشكل

متواصل وتم الحصول على العلف من المعامل المحلية، ثم وزنت الحيوانات كل اسبوع وعلى طول فترة التجربة التي استمرت ٦٠ يوما.

٢.٢.٣. تصميم التجربة



3.2.3. الحصول على عينات الدم ونسيج الاعضاء

١.٣.٢.٣.جمع عينات الدم

بعد ٣٠ يوما و٦٠ يوما من الحقن بعقار الكورتزون يتم تخدير الحيوانات بمادة الكلوروفورم وسحب الدم منها بمحاقن نبيذة سعة (٥ml) عن طريق ما يعرف بطعنة القلب ثم حفظت عينات الدم انابيب حاوية على مادة مانعة للتخثر لاجراء فحوصات المعايير الفسلجية وحفظ القسم الاخر منه في انابيب اختبار غير حاوية على مانع التخثر لاجراء الفحوصات المعايير الكيموحيوية للدم.

٢.٣.٢.٣. جمع عينات الطحال والكبد والعظم

بعد سحب الدم تم التضحية بالحيوانات استقطاع اجزاء من الطحال والكبد والعظم ووضعت هذه العينات في عبوات بلاستيكية نظيفة وحفظت بمادة الفورمالين بتركيز ١٠ % لحين اجراء التقطيع النسيجي لها .

٣.3.القياسات الدموية

- محلول عد كريات الدم الحمر

محلول التخفيف ويسمى Hyam's solution ويحضر من اذابة (0.05g) من $Hgcl_2$ و(g ٢.٥) من Na_2SO_4 و (٠.٥g) من Nacl و(١٠٠ ml) من الماء المقطر distilled water حيث يعمل محلول التخفيف على منع تخثر او تكتل كريات الدم الحمر ويحافظ على شكل هذه الكريات (Brown,1976).

- محلول عد خلايا الدم البيض

محلول التخفيف ويسمى Turke's solution تم تحضير هذا المحلول بمزج (2ml) من حامض الخليك الثلجي مع (98ml) من الماء المقطر ، ثم إضافة قطرة واحدة من أزرق المثلين بوصفه دليلاً لونياً حيث يقوم المحلول بتحطيم كريات الدم الحمر (Sood, 1986).

- صبغة لشمان Leishman Stain

تم تحضير محلول صبغة لشمان بإذابة (0.15) غم من مسحوق الصبغة في (133) مل من الكحول المثيلي الخالي من الاسيتون (Sood, 1986) .

- محلول التثبيت

تم تحضير محلول التثبيت فورمالين ١٠% باضافة (10ml) من الفورمالين المركزالى(٩٠ml) من الماء المقطر لحفظ الاعضاء الحيوانية .

١.٣.٣. عد كريات الدم الحمر : استعملت طريقة عداد كريات الدم ومحلول التخفيف (Hyam's solution) لحساب عدد كريات الدم الحمر (Brown,1976).

تم سحب ٠.٥ من الدم بواسطة الماصة ثم سحب من محلول التخفيف لتخفيف الدم الى العلامة ١٠١ وبذلك يخفف الدم الذي امتزج مع المحلول بمقدار ٢٠٠ مرة هملت القطرات الثلاث الاولى ثم وضعت القطرة الرابعة على الشريحة وتركها لمدة دقيقتين لكي تستقر الخلايا على الشريحة ثم تم نقلها إلى المجهر وفحصها تحت قوى التكبير الصغرى (X 10) ، وتم حساب عدد كريات الدم الحمر في المربعات الوسطية الأربعة في زوايا عداد كريات الدم والمربع الوسطي وتحسب:-

R.B.Cs = Number cells counted x 10000

٢.٣.٣. عد خلايا الدم البيض Total Leucocytes Count : استعملت طريقة عداد خلايا الدم ومحلول التخفيف (Turke's solution) لحساب عدد خلايا الدم البيض الكلي(Brown,1976).

وضع (0.4ml) من محلول ترك في أنبوبة اختبار نظيفة ثم زيد فيها (0.02ml) من الدم المسحوب ورج المزيج جيداً ثم نقلت قطرة من المزيج إلى عداد الخلايا وبعد وضع غطاء الشريحة وتركها لمدة دقيقتين لكي تستقر الخلايا نقل عداد الخلايا إلى المجهر وفحصت تحت قوى التكبير الصغرى (X 10) ، وتم حساب عدد خلايا الدم البيض في المربعات الوسطية الأربعة في زوايا عداد خلايا الدم وتحسب:-

.W.B.Cs = Number cells counted x 50

٣. ٣. ٣. العد التفريقي لخلايا الدم البيض

توضع قطرة الدم المسحوبة باستعمال ماصة خاصة لهذا الغرض على بعد 1cm من حافة شريحة زجاجية نظيفة وقد سحبت القطرة بحافة شريحة زجاجية اخرى موضوعة بزاوية مقدارها ٤٥م° باتجاه حافة الشريحة الاخرى حيث تتكون مسحة دموية متجانسة السمك وبعدها تترك الشريحة الزجاجية حتى جفت المسحة الدموية وصبغت باستعمال صبغة لشمان وبعد مرور(5-10) دقائق غسلت الشريحة بالماء المقطر وجففت بالهواء وقد تم فحص الشريحة تحت المجهر باستعمال القوة الصغرى للتأكد من تجانس المسحة الدموية ثم بالقوى الكبرى واخيراً بالعدسة الزيتية يتم حساب نسب خلايا الدم البيض. (&Pettite Hoffbraund , 1989)

٣. ٣. ٤. قياس الهيموكلوبين (Hb)

تم قياس الهيموكلوبين باستخدام طريقة سالي Sahli ، وأساس هذه الطريقة هي تحول خضاب الدم إلى هيماتين حامضي ، والناتج من تفاعل حامض الهيدروكلوريك 1% المضاف ، وبعد تخفيف هذا المزيج بالماء المقطر يقارن مع اللون القياسي للجهاز وتحسب القيمة بالغرام / ديسيلتر من الدم (Sood , 1985) .

٣. ٣. ٥. قياس حجم الكريات المرصوصة (PCV)

استخدمت طريقة المكداس الدقيقة (Microhaematocrit) باستعمال الأنابيب الشعرية (Capillary tubes) واستخدم جهاز الطرد المركزي الخاص لحجم الكريات المرصوصة Microhaematocrit centrifuge، ثم قرأت النتيجة بوساطة المسطرة الخاصة PCV reader ، وحسبت النتيجة بالنسبة المئوية (%) (Coles, 1986) .

٣. ٣. ٦. حساب متوسط حجم الكرية MCV

متوسط حجم الكرية MCV وتحسب من المعادل الاتية (Coles, 1986) :

$$MCV\ (FL) = \frac{PCV\,(\%) \times 10}{RBCs}$$

٣. ٤. القياسات الكيموحيوية

بعد سحب الدم من الحيوان وضع في انابيب نظيفة تحتوي على مادة الجل وترك لمدة نصف ساعة ليتخثر ومن ثم وضع في جهاز الطرد المركزي Centrifuge لمدة 10 دقائق وبسرعة 4000 دورة /دقيقة حيث يتم فصل المصل ومن ثم سحب بواسطة الماصة الى انابيب نظيفة .

وتم قياس المعايير الكيموحيوية الاتية :

١. قياس تركيز انزيمات الكبد ALT ,AST .
٢. قياس تركيز الالبومين Albumin .
٣. قياس تركيز اليوريا Urea .

١.٤.٣. قياس تركيز انزيمات الكبد ALT ,AST

تم قياس مستوى فعالية إنزيمي AST, ALT في مصل الدم باستخدام عدة التقدير الجاهزة Kit .

تعتمد هذه الطريقة على تقدير كمية البايروفيت (Pyruvate) والاوكزالواسيتيت (Oxaloacetate) المتحررين بواسطة تفاعلها مع ثنائي نايتروفنيل هايدرازين (Bergmeyer *et al*. ,1985)

مزجت محتويات الأنابيب جيداً ثم قيست الامتصاصية لها عند الطول الموجي 540nm وتم تسجيل النتائج كما مثبت في ورقة تعليمات عدة التقدير وتم رسم العلاقة بين الامتصاصية وفعالية الأنزيم بوحدات U/L ، وتمثل الوحدة الأنزيمية الواحدة كمية الأنزيم التي تسبب تحرر مايكرومول واحد من البايروفيت خلال دقيقة واحدة في ظروف التفاعل.

المحاليل	أنبوبة الفحص (Test)	أنبوبة الكفء(Blank)
العينة (المصل)	0.1	-------
محلول الـALT أو ASTالدارئ R1	0.5	**0.5**
مزجت محتويات الأنابيب جيداً وحضنت بدرجة حرارة 37C لمدة 30 دقيقة.		
محلول ثنائي فنيل الهايدرازين R2	0.5	**0.5**
العينة (المصل)	-----	**0.1**
مزجت محتويات الأنابيب جيداً وحضنت بدرجة حرارة C (20-25) لمدة 20 دقيقة.		
محلول هيدروكسيد الصوديوم R3	**0.5**	**0.5**

ملاحظة.. جميع الحجوم محسوبة بالمليلتر..

واستخدمت المحاليل في التجربة وتشمل :

١- المحلول الفوسفات الدارئ:

أ -لإنزيم ALTويتكون من الالنين (200mM) والفاكيتوكلوتاريت (2.0mM) المذابان في محلول الفوسفات الدارئ (pH 7.4).

ب- لإنزيم AST ويتكون من حامض الاسبارتيك (100mM) والفاكيتوكلوتاريت (2.0mM) المذابين في محلول الفوسفات الدارئ (pH 7.4).

2- محلول ثنائي نايتروفنيل هيدرازين (2.0 mM) :

3 - محلول هيدروكسيد الصوديوم (0.4N): تم تخفيف هذا المحلول عشرة مرات بوساطة الماء المقطر قبل استعماله.

٢.٤.٣.قياس تركيز الالبومين في المصل

تم قياس الالبومين في مصل الدم حسب الطريقة المذكورة في عدة التقدير Kit (Friedman&Young , 2001) وكما يلي:

المحلول	انبوبة العينة Sample	انبوبة المحلول القياسي Standard	انبوبة الكفؤ Blank
المحلول القياسي Standard	-	10	-
العينة Sample	10	-	-
المحلول الدارئ Reagent	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml

ملاحظة جميع الحجوم محسوبة بالمليلتر....

رجت الانابيب جيدا ثم تركت دقيقة واحدة في درجة حرارة الغرفة ثم تم قراءة الامتصاصية بجهاز المطياف ضوئي spectrophotometer على طول موجي 630 nm .

ثم قيس تركيز الالبومين حسب المعادلة الاتية :

$$C\ sample(g/dl) = \frac{A\ sample}{Astandard} \times Cstandard\ (50)$$

C = التركيز (للعينة ، للمحلول القياسي)

A = الامتصاص الضوئي (للعينة ، للمحلول القياسي)

٣.٤.٣. قياس تركيز اليوريا Urea في المصل

تم قياس اليوريا في مصل الدم حسب الطريقة المذكورة في عدة التقدير Kit(Patton&Crouch,1977) وكما يلي:

المحلول	انبوبة العينة Sample	انبوبة المحلول القياسيStandard	انبوبة الكفؤ Blank
المحلول القياسي Standard	-	10	-
العينة Sample	10	-	-
المحلول الدارئ Reagent R1	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml
رجت الانابيب جيدا ثم تركت لمدة 5 دقائق في درجة حرارة الغرفة ثم اضيف لكل من هذه الانابيب			
محلول هايبوكلوريد R2	200	200	200

ملاحظة.. جميع الحجوم محسوبة بالمليلتر..

رجت الانابيب جيدا ثم تركت 10 دقائق في درجة حرارة الغرفة ثم تم قراءة الامتصاصية بجهاز المطياف ضوئي spectrophotometer على طول موجي 600 nm .

ثم قيس تركيز اليوريا حسب المعادلة الاتية :

$$C\ sample(m\,g/dl) = \frac{A\ sample}{Astandard} \times Cstandard \quad (48.38)$$

حيث يمثل كل من :

C = التركيز (للعينة ، للمحلول القياسي)

A = الامتصاص الضوئي (للعينة ، للمحلول القياسي)

٤.٤.٣. قياس الفايبروجين في البلازما

تم قياس الفايبرينوجين في بلازما الدم حسب الطريقة المذكورة في عدة التقدير Kit (Clinical Guidebto Laboratory Test,2006) وكما يلي:

تم سحب 2 ml من الدم من القلب ووضعت في انابيب تحتوي على مادة sodium citrate المانعة للتخثر ومن ثم وضعت هذه الانابيب في جهاز الطرد المركزي Centrifuge لمدة 5 دقائق وبسرعة 5000 دورة/دقيقة لفصل البلازما ومن ثم قياس الفايبروجين كما يلي:-

١- تم اضافة 450 ul من محلول الدارئ Hepes buffer الى انبوبة اختبار ثم اضيف 50 ul من البلازما لنفس الانبوبة ليصبح حجم المحلول 500 ul . ثم سحب من هذا المحلول 200ul الى انبوبة اخرى وحضنت في الحمام المائي لمدة دقيقتين وتحت درجة حرارة 37مْ ثم اضيف الى هذا المحلول 200 ul من محلول الثرومبين thrombin الذي هو عبارة عن مسحوق تمت اذابته ب(٤ ml) من الماء المقطر وعند اضافة هذا المحلول الى الانبوبة يتم تحريكه بال loop وعند مشاهدة اول خيط يتم تسجيل الوقت حيث بعد مرور عدة ثواني تظهر كتلة من خيوط الفايبرينوجين في الانبوبة ويتم تسجيل النتائج من ورقة النتائج التي تاتي مع عدة القياس (Kit) .

٥.٣. تحضير المقاطع النسجيةHistological Section Preparation

حضرت المقاطع النسجية حسب طريقة (١٩٨٢) ,Bancroft & Stevens وتضمنت ما يلي:

١.٥.٣. التثبيت fixation

بعد التضحية بالحيوانات تم استخراج الاعضاء وتم تقطيعها الى قطع صغيرة ووضعت في محلول التثبيت (فورمالين ١٠%) ثم بعد مرور ٢٤ ساعة تم تجديد محلول الفورمالين .

3. ٢.٥. الأنكاز Dehydratio

وضعت الاعضاء في الكحول الاثيلي بتركيز ٧٠ % الى اليوم التالي ثم مررت النماذج في تراكيز تصاعدية من الكحول الأثيلي(٨٠ ، ٩٠ ، ١٠٠ و ١٠٠ %) لمدة ١.٥-٢ ساعة في كل تركيز و ذلك لإزالة الماء منها.

3.٣.٥. الترويق Clearing

روقت العينات بالزايلين مرتين و لمدة ساعة لكل مرة و ذلك لإزالة محلول الأنكاز من الأنسجة

٤.٥.٣. التشريب Infiltration

شربت العينات بشمع البرافين المنصهر بدرجة حرارة ٦٠°م و ذلك بوضع العينات فيها مرتين و لمدة ١ ساعة للشمع الاول وساعة للشمع الثاني .

٥.٥.٣. الطمر Embedding

طمرت العينات في قوالب خاصة حاوية على شمع البرافين المنصهر و تركت لتتصلب في الثلاجة ليتم تقطيعها .

٦.٥.٣. التقطيع Sectioning

حضرت مقاطع نسجيةمتسلسلة بسمك ٦ مايكرومتر بإستعمال جهاز المشراح الدوار (Rotary microtome)وثبتت النماذج على شرائح زجاجية بإستعمال لاصق البومين ماير(albumine's Meyer) بعدها وضعت الشرائح في درجة حرارة الغرفة لليوم التالي لتجف .

٧.٥.٣. التصبيغ Staining

صبغت المقاطع بصبغة الهيماتوكسلين والايوسين إذ مررت الشرائح في الزايلين مرتين لمدة ٣٠ دقيقة لكل مرة ومن ثم مررت بتراكيز تنازلية من الكحول الأثيلي(١٠٠- ٩٥- ٩٠ -٨٠-

٧٠) % لمدة دقيقتين لكل منها ، وغسلت المقاطع بماء الحنفية لمدة ٥ دقائق ووضعت بعد ذلك في صبغة الهيماتوكسلين لمدة ١٥ دقيقة ثم غطست في كحول حامضي غطسة واحدة وغسلت المقاطع بماء الحنفية لمدة ٥ دقائق ووضعت في صبغة الايوسين لمدة ٧ دقائق ثم مررت بتراكيز تصاعدية من الكحول الأثيلي (٧٠-٨٠ -٩٠-٩٥-١٠٠) % لمدة دقيقتين لكل تركيز وثم مررت بالزايلين مرتين لمدة ١٥ دقيقة لكل مرة .

٨.٥.٣. التحميل Mounting

وضع غطاء الشريحة بإستعمال كندا بلسم . وبعدها تم تشخيص المقاطع النسجية لملاحظة التغيرات النسجية.

٦.٣. تحضير المقاطع النسجية للعظم

تم عمل المقاطع النسجيةللعظم بازالة املاح الكالسيوم بعملية تسمى decalcification وذلك بوضع العظم في حامض الفورميك Formic acid بتركيز (١٠%) وتم تبديل المحلول كل ٢٤ ساعة وتم التاكد من ازالة املاح الكالسيوم باختراق الابرة للعظم فاذا اخترقت الابرة العظم بسهولة فهذا يدل على ازالة املاح الكالسيوم ومن ثم وضع في الفورمالين بتركيز(١٠%) لحين عمل المقاطع النسجية بالطريقة التي ذكرت اعلاه .(verdenins et al.,1958)

٧.٣.التحليل الاحصائي statistical analysis

تم اجراء التحليل التباين لتجربة عاملية وفق التصميم العشوائي الكامل لدراسة تأثير الحقن بالكورتزون على المعايير الدموية والكيموحيوية واختيار معنوية الفروقات بين المتوسطات باستخدام اختبار دنكن المعدل Revised Least Significant Differences (L.S.D) (الساهوكي وجماعته ،١٩٩٠)

النتائج Result

في الجدوال (٤-١) (٤-٥) التي تبين تاثير ثلاث جرع من الكورتزون على بعض المعايير الدموية في ذكور واناث الجرذ الابيض ولمدة ٣٠ يوما من الحقن حيث نلاحظ ازدياد اعداد كريات الدم الحمر زيادة معنوية P <٠.٠٥ مع مضاعفة الجرعة وبالمقارنة مع مجموعة السيطرة وحصول انخفاض معنوي P < ٠.٠٥ في اعداد خلايا الدم البيضاء الهيموكلوبين و الحجم الانضغاطي لخلايا الدم الحمر PCV و الحجم الانضغاطي لحجم الكرية MCV عند مضاعفة الجرعة وبالمقارنة مع السيطرة ، كذلك نلاحظ حصول انخفاض معنوي P< ٠.٠٥ في خلايا الدم البيضاء اللمفاوية lymphocyte والخلايا الوحيدة Monocyte والخلايا الحمضة Eosinophilعند مقارنة المجاميع المعاملة مع مجموعة السيطرة وحصول ارتفاع معنويP<٠.٠٥ في الخلايا العدلة Neutrophil عند مقارنة المجاميع المعاملة مع مجموعة السيطرة مع عدم وجود فروق معنوية P>٠.٠٥ بالنسبة للجنس عند المقارنة بين الاناث والذكور للمعايير الدموية جميعها .

في الجدوال (٤-٢) (٤-٦) التي تبين تاثير ثلاث جرع من الكورتزون على بعض المعايير الدموية في ذكورواناث الجرذ الابيض ولمدة ٦٠ يوما من الحقن حيث نلاحظ ازدياد اعداد كريات الدم الحمر زيادة معنوية P < ٠.٠٥ مع مضاعفة الجرعة وبالمقارنة مع مجموعة السيطرة وحصول انخفاض معنوي P < ٠.٠٥ في اعداد خلايا الدم البيضاء الهيموكلوبين و الحجم الانضغاطي لخلايا الدم الحمر PCV والحجم الانضغاطي لحجم الكرية MCV عند مضاعفة الجرعة وبالمقارنة مع السيطرة ،كذلك نلاحظ حصول انخفاض معنويP<٠.٠٥ في خلايا الدم البيضاء اللمفاوية lymphocyte والخلايا الوحيدة Monocyte والخلايا الحمضة Eosinophilعند مقارنة المجاميع المعاملة مع مجموعة السيطرة وحصول ارتفاع معنويP<٠.٠٥ في الخلايا العدلة Neutrophil عند مقارنة المجاميع المعاملة مع مجموعة السيطرة مع عدم وجود فروق معنوية P>٠.٠٥ بالنسبة للجنس عند المقارنة بين الاناث والذكور للمعايير الدموية جميعها .

اما في الجدوال (٤-٣) (٤-٧) التي تبين تاثير جرع مضاعفة من الكورتزون في ذكور واناث الجرذ الابيض في المعايير الكيموحيوية ولمدة ٣٠ يوما من الحقن حيث نلاحظ ازدياد في انزيمات الكبد ALT وAST زيادة معنوية P<٠.٠٥ بمضاعفة الجرعة عند المقارنة المجاميع المعاملة مع مجموعة السيطرة ، بينما لا توجد اي فروق معنوية P>٠.٠٥ لليوريا في المجاميع المختلفة عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، اما الالبومين والفايبرنوجين فنلاحظ زيادة معنوية

٠.٠٥ > P في المجاميع المعاملة عند المقارنة مع مجموعة السيطرة في حين لم نلاحظ وجود فروق معنوية ٠.٠٥<P للجنس عند المقارنة الذكور مع الاناث ولجميع المعاملات .

اظهرت النتائج في الجدول (٤-٤) (٤-٨) التي تبين تاثير جرع مضاعفة من الكورتزون في ذكور واناث الجرذ الابيض في المعايير الكيموحيوية ولمدة ٦٠ يوما من الحقن حيث نلاحظ ازدياد في انزيمات الكبد ALT وAST زيادة معنوية ٠.٠٥ > P بمضاعفة الجرعة عند المقارنة المجاميع المعاملة مع مجموعة السيطرة ، بينما لا توجد اي فروق معنوية ٠.٠٥<P لليوريا في المجاميع المختلفة عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ، اما الالبومين والفايبرنوجين فنلاحظ زيادة معنوية ٠.٠٥ > P في المجاميع المعاملة عند المقارنة مع مجموعة السيطرة في حين لم نلاحظ وجود فروق معنوية ٠.٠٥ <P للجنس عند المقارنة الذكور مع الاناث ولجميع المعاملات .

جدول (٤-١) يوضح تاثير جرع مختلفة من الكورتزون على المعايير الدموية في ذكور واناث الجرذ لمدة ٣٠ يوما **(stander error ±Values are mean)**

المعايير	معدل السيطرة	معدل الجرعة الاولى (1.5mg/kg)	معدل الجرعة الثانية (3mg/kg)	معدل الجرعة الثالثة (4.5mg/kg)	P value	معدل الذكور	معدل الاناث	P value
RBC/10^6	±٧.٩٧ ٠.١٥	±*٩.٣٦ ٠.٢٠	±*١١.٨٧ ٠.٤٥	±*١٣.٦٥ ٠.١٨	P<٠.٠٥	10.16 ±٠.٥٧	١٠.٨١ ±٠.٦١	P>٠.٠٥
WBC / 10^3	١٠.٣٥ ±٠.٦٧	±*٧.٩٦ ٠.٢٤	±*٦.٢٣ ٠.٢٦	±*٥.٣٢ ٠.٣٠	P<٠.٠٥	±٧.٨٢ ٠.٦٥	٧.١١ ±٠.٤٤	P>٠.٠٥
Hb g/dl	١٤.٣٥ ±٠.٩٨	±*١١.٦٦ ٠.٧١	±*١٠.١٥ ٠.٦٢	±*٦.٩٨ ٠.٦٤	P<٠.٠٥	١٠.٩١ ±٠.٧٩	١٠.٦٥ ±٠.٩٢	P>٠.٠٥
PCV %	٣٢.٣٧ ±١.٢٠	±*٢٨.٧٥ ٠.٩٤	±*٢٧.٨٥ ٠.٧٤	±*٢٥.١٧ ٠.٥٨	P<٠.٠٥	٢٨.٣٥ ±٠.٥٧	٢٨.٧٢ ±١.١٤	P>٠.٠٥
MCV / fl	٤٠.٤٥ ±٠.٨٤	±*٢٩.٧٦ ١.٠٨	±*٢٦.١٥ ١.٧٧	±*١٩.٧٥ ١.٤٧	P<٠.٠٥	٣٠.٠٤ ±١.٣٤	٢٨.٠١ ±١.٨٩	P>٠.٠٥
Lymphocyte%	٨٢.٠٧ ±٠.٤٨	±*٧١.٨٧ ١.١٢	±*٦٧.٤٣ ٠.٥٢	±*٥٨.٤٦ ١.٧١	P<٠.٠٥	٦٩.٩٦ ±٢.٣٨	٦٩.٠٥ ±٢.٢٤	P>٠.٠٥
Monocyte %	±٤.٣١ ٠.٣١	±*٢.١٥ ٠.٢١	±*١.٦٣ ٠.٠٣	±*٠.٨٣ ٠.٠٢	P<٠.٠٥	±٢.٢٣ ٠.٣٥	±٢.٩٣ ٠.٣٧	P>٠.٠٥
Neutrophil %	١٠.٦٥ ±٠.٣٦	±*٢٤.٢٧ ١.١٠	±*٢٩.٨٦ ٠.٥٥	±*٤٠.٠٢ ١.٨٠	P<٠.٠٥	٢٦.٢٦ ±٢.٩١	٢٦.١٦ ±٢.٧٦	P>٠.٠٥
Eosinophil %	±٢.٩٧ ٠.٢٠	±*١.٧١ ٠.١٥	±*١.٠٨ ٠.١٣	±*٠.٦٩ ٠.٠١	P<٠.٠٥	±١.٥٥ ٠.٢٦	±١.٨٦ ٠.٢٣	P>٠.٠٥

* وجود فرق معنوي عند مستوى احتمال P<٠.٠٥

جدول (٤-٢) يوضح تاثير جرع مختلفة من الكورتزون على المعايير الدموية في ذكور واناث الجرذ لمدة ٦٠ يوما **(stander error ±Values are mean)**

المعايير	معدل السيطرة	معدل الجرعة الاولى (1.5 mg/kg)	معدل الجرعة الثانية 3) mg/kg)	معدل الجرعة الثالثة (4.5mg/kg)	P value	معدل الذكور	معدل الاناث	P value
RBC/10^6	±٨.١٥ ٠.٣٠	±*٩.٥٨ ٠.٢٩	±*١١.٠٥ ٠.٧٢	±*١٣.١٣ ٠.٢٧	P<٠.٠٥	±١٠.٦٧ ٠.٥٨	±١٠.٢٨ ٠.٥٣	P>٠.٠٥
WBC / 10^3	±١٠.٠٥ ٠.٦٨	±*٥.٨١ ٠.٦٤	±*٤.٣١ ٠.٦٣	±*٣.١٧ ٠.٢٩	P<٠.٠٥	±٥.٨١ ٠.٩٦	±٥.٨٦ ٠.٥٤	P>٠.٠٥
Hb g/dl	±١٤.٢٢ ٠.٥١	±*١٢.٣٢ ٠.٥٥	±*١٠.٦٠ ٠.٥١	±*٨.٩٨ ٠.٦٧	P<٠.٠٥	±١١.٨٠ ٠.٥٥	±١١.٢٦ ٠.٧٠	P>٠.٠٥
PCV %	±٣١.٦٧ ٠.٩٢	±*٢٩.٤٥ ٠.٩٣	±*٢٧.٢٨ ١.٢٨	±*٢٦.٤١ ١.٢٨	P<٠.٠٥	±٢٩.٠٣ ٠.٣٥	±٢٨.٣٨ ١.٢٦	P>٠.٠٥
MCV / fl	±٣٩.٩٦ ١.٠٩	±*٣٣.٨٥ ١.٦٦	±*٣٠.٤٢ ١.٥٤	±*٢٤.٣٥ ٢.٤٩	P<٠.٠٥	±٣٢.١٥ ١.٣٩	±٣٢.١٤ ٢.٢٨	P>٠.٠٥
Lymphocyte %	±٨٠.٩٧ ٠.٣٦	±*٦٧.٢٦ ١.٠٧	±*٦٠.٤٢ ١.٥٣	±*٥٢.٠١ ٠.٦٥	P<٠.٠٥	±٦٥.٤٠ ٢.٨٥	±٦٤.٩٣ ٢.٧٩	P>٠.٠٥
Monocyte %	±٤.٤٧ ٠.٢٤	±*٢.٢٣ ٠.١٢	±*١.٦٢ ٠.١٣	±*٠.٦٢ ٠.٠٢	P<٠.٠٥	±٢.٢٤ ٠.٣٨	±٢.٢٣ ٠.٣٨	P>٠.٠٥
Neutrophil %	±١١.٣٨ ٠.٤٠	±*٢٩.٠٠ ١.٠٩	±*٣٦.٨٦ ١.٥٧	±*٤٦.٨٤ ٠.٧٧	P<٠.٠٥	±٣٠.٧٧ ٢.٤٦	±٣١.٢٧ ٢.٣٥	P>٠.٠٥
Eosinophil %	±٣.١٨ ٠.١٦	±*١.٥١ ٠.٢٤	±*١.١٠ ٠.١٠	±*٠.٥٣ ٠.٠٢	P<٠.٠٥	±١.٥٩ ٠.٢٨	±١.٥٧ ٠.٢٧	P>٠.٠٥

* وجود فرق معنوي عند مستوى احتمال P<٠.٠٥

جدول (٤-٣) يوضح تاثير جرع مختلفة من الكورتزون على المعايير الكيموحيوية في ذكور واناث الجرذ لمدة ٣٠ يوما **(stander error ±Values are mean)**

المعايير	معدل السيطرة	معدل الجرعة الاولى (1.5mg/kg)	معدل الجرعة الثانية (3mg/kg)	معدل الجرعة الثالثة (4.5mg/kg)	P value	معدل الذكور	معدل الاناث	P value
ALT U /L	±٣٢.٢٥ ٠.٩٠	±*٣٩.٣٧ ١.٧٠	±*٥٠.٤٨ ٢.١٣	±*٥٩.٢٥ ٢.٣١	P<٠.٠٥	±٤٦.٨٠ ٢.٢٣	±٤٣.٨٧ ٢.١٠	P>٠.٠٥
AST U /L	±٨٢.٨٨ ٢.٧٤	±*١١٦.١٣ ١٣.٧٩	*١٣٣.٦٣ ±١١.٦٠	±*١٧٩.١٣ ١٣.٢٣	P<٠.٠٥	١٣٠.٢٥ ±٩.٩٠	١٢٥.٦٣ ±١١.٦٦	P>٠.٠٥
Urea Mg /dl	±١١.٥٥ ٠.٣٣	±١٦.٤٦ ١.٠٥	±١٨.٢٣ ١.٨٣	±١٨.٧٧ ١.٥٤	P<٠.٠٥	±١٦.٠٥ ١.٢٨	±١٦.٤٥ ١.٠٤	P>٠.٠٥
Albumin g/dl	±٣.١٩ ٠.٣١	±*٤.٣٣ ٠.٣٣	±*٥.٦٥ ٠.٥٣	±*٨.٦٩ ٠.٥٧	P<٠.٠٥	±٥.٢٥ ٠.٥٤	±٤.٦٨ ٠.٣٤	P>٠.٠٥
Fibrinogen Mg/dl	١٢٨.٦٣ ±٢.٨١	±*١٥٥.٢٥ ٦.٣٤	*١٧٥.٢٥ ±١٠.٥١	±*١٩٤.٣٨ ٦.٧٥	P<٠.٠٥	١٦٤.٦٨ ±٩.٥٠	١٦٢.٠٦ ±٦.٠٣	P>٠.٠٥

* وجود فرق معنوي عند مستوى احتمال P<٠.٠٥

جدول (٤-٤) يوضح تاثير جرع مختلفة من الكورتزون على المعايير الكيموحيوية في ذكور واناث الجرذ لمدة ٦٠ يوما **(stander error ±Values are mean)**

المعايير	معدل السيطرة	معدل الجرعة الاولى (1.5mg/kg)	معدل الجرعة الثانية (3mg/kg)	معدل الجرعة الثالثة (4.5mg/kg)	P value	معدل الذكور	معدل الاناث	P value
ALT U /L	±٣٢.٥٠ ١.٢٨	±*٤٢.٢٥ ٢.٨٨	±*٥٣.٢٣ ٢.٤٥	±*٦٢.٥٠ ١.٨٨	P<٠.٠٥	±٤٦.٩٩ ٢.٠٥	±٤٨.٢٥ ٢.٤٩	P>٠.٠٥
AST U /L	±٨٣.٧٥ ٣.٠٤	±*١١٦.٣٨ ٩.٨٠	*١٥٩.٥٠ ±١٠.٥٤	±*١٩٠.٦٣ ٦.١٤	P<٠.٠٥	١٣٦.٦٢ ±١٠.٦٧	١٣٨.٥٠ ±١٠.٤٤	P>٠.٠٥
Urea Mg /dl	±١٠.٥٥ ٠.٥٠	±١١.٧٨ ١.٠٠	±١٣.٦١ ٠.٩٩	±١٤.٠٢ ٠.٦٩	P<٠.٠٥	±١٢.٣٠ ٠.٧٤	±١٢.٦٨ ٠.٥٨	P>٠.٠٥
Albumin g/dl	±٣.٠٠ ٠.١٩	±*٥.١٥ ٠.٦٠	±*٧.٢١ ٠.٥١	±*٩.٢٤ ٠.٤٧	P<٠.٠٥	±٦.١٣ ٠.٧٤	±٦.١٧ ٠.٦١	P>٠.٠٥
Fibrinogen Mg/dl	١٢٧.٥٧ ±٢.٢٥	±*١٦٧.٦٢ ٧.٠٨	*١٧٧.٧٥ ±٧.٠٦	±*٢٠٥.١٢ ٨.٢٤	P<٠.٠٥	١٧٣.٢٥ ±١٠.٠٨	١٦٥.٨٧ ±٦.٣٠	P>٠.٠٥

* وجود فرق معنوي عند مستوى احتمال P<٠.٠٥

جدول (٤-٥) يبين تاثير جرع من الهايدروكورتزون على المعايير الدموية في ذكور واناث الجرذان لمدة ٣٠ يوما **(stander error ±Values are mean)**

المعايير	الجنس	السيطرة	الجرعة الاولى (1.5 mg/kg)	الجرعة الثانية (3 mg/kg)	الجرعة الثالثة (4.5mg/kg)	P value
RBC /10^6	ذكور	٠.١٧±7.77	*٠.١٩±9.85	*٠.٦٥±11.17	*٠.٣٥±13.65	P ٠.٠٥ <
	اناث	٠.٢٢±8.17	٠.٠٩±8.87	*٠.٤٤±12.57	*٠.١٦±12.65	P ٠.٠٥ <
WBC / 10^3	ذكور	٠.٧٩±11.67	*٠.١٢±7.85	*٠.٤٤±6.32	*٠.٤٣±5.45	P ٠.٠٥ <
	اناث	0.58±9.02	٠.٥١±8.07	*٠.٣٤±6.15	*٠.٤٩±5.20	P ٠.٠٥ <
Hb / g/dl	ذكور	١.٥٣±15.20	*٠.٤٢±١٠.١٢	*٠.٧٣±١٠.٠٧	*٠.٧٦±٨.٢٧	P ٠.٠٥ <
	اناث	١.٣٠±١٣.٥٠	٠.٨٠±١٣.٢٠	*١.١٣±١٠.٢٢	*٠.٤٦±٥.٧٠	P ٠.٠٥ <
PCV / %	ذكور	٠.٩١±٣٠.٠٠	١.٠٨±٢٩.٠٠	٠.٨٩±٢٨.٤٠	*٠.٩١±٢٦.٠٠	P ٠.٠٥ <
	اناث	١.٤٨±٣٤.٧٥	*١.٧٠±٢٨.٥٠	*١.٢٦±٢٧.٣٠	*٠.٥٥±٢٤.٣٥	P ٠.٠٥ <
MCV / fl	ذكور	٠.٦٤±٤١.٧٠	*٠.٦٨±٣١.٥٥	*٢.٢٧±٢٩.١٥	*٢.٦٤±١٧.٧٧	P ٠.٠٥ <
	اناث	١.٣٥±٣٩.٢٠	*١.١٧±٢٧.٩٧	*١.٨٨±٢٣.١٥	*٠.٧٤±٢١.٧٢	P ٠.٠٥ <
Lymphocyte %	ذكور	٠.٧٥±٨٢.٠٥	*١.٣٤±٧٢.٦٧	*٠.١٥±٦٧.٩٧	*١.٩٤±٥٧.١٥	P ٠.٠٥ <

	اناث	٨٢.٠٧±٠.٧٣	١.٩١±٧١.٠٥*	*١.٠٢±٦٦.٩٠	*٢.٩٥±٥٩.٧٧	P ٠.٠٥ <
المعيار Monocyte %	**الجنس**	**السيطرة** [illegible]	**الجرعة الاولى (1.5 mg/kg)**	**الجرعة الثانية (3 mg/kg)**	**الجرعة الثالثة (4.5mg/kg)**	**P value**
RBC /10٦	ذكور	٠.٤٩±٧.٨٢	*٠.٥١±٩.٤٧	*٠.٤٨±١٢.٣٥	*٠.٣٩±١٣.٠٥	P ٠.٠٥ <
	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	P ٠.٠٥ <
WBC / 10٣	ذكور	٠.٥٦±١١.٤٥	*١.٠٩±٥.٠٠	*١.٣٤±٤.٠٥	*٠.٥١±٢.٧٥	P ٠.٠٥ <
	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	P ٠.٠٥ <
	اناث	٠.٣١±٢.٩٥	*٠.٢٢±١.٧٧	*٠.١٥±١.٢٢	*٠.٠١±٠.٧٢	P ٠.٠٥ <

* وجود فرق معنوي عند مستوى احتمال P<٠.٠٥

جدول (٤-٦) يبين تاثير جرع من الهايدروكورتزون على المعايير الدموية في ذكور واناث الجرذان لمدة ٦٠ يوما **(stander error ±Values are mean)**

<						
P ٠.٠٥ <	*٠.٨٠±١٠.٤٥	*٠.٧٨±١٠.٨٢	*٠.٨٠±١١.٢٧	٠.٦٢±١٤.٦٧	ذكور	Hb / g/dl
P ٠.٠٥ <	*٠.٢٠±٧.٥٢	*٠.٧٧±١٠.٣٧	٠.٢٧±١٣.٣٧	٠.٨٥±١٣.٧٧	اناث	
P < 0.0٥	٠.٨٩±٣٨.٤٢	٠.٩١±٢٩.٠٥	٠.٦٣±٢٩.٢٠	٠.٤٨±٢٩.٤٥	ذكور	PCV / %
P ٠.٠٥ <	* ٢.٠٤±٢٤.٤٠	*٢.١٩±٢٥.٥٢	*١.٩١±٢٩.٧٠	٠.٦٩±٣٣.٩٠	اناث	
P ٠.٠٥ <	* ٢.٤١±٢٨.٦٠	*١.٤٧±٢٩.٥٠	٢.٢٤±٣٢.٥٥	١.٦١±٣٧.٩٥	ذكور	MCV / fl
P ٠.٠٥ <	* ١.٣٤±٢٠.١٠	*١.٨٩±٣١.٣٥	*١.١٠±٣٥.١٥	٠.٥٤±٤١.٩٧	اناث	
P ٠.٠٥ <	* ١.١٨±٥٢.٧٧	*١.٧٥±٥٨.٦٥	*٠.٤٦±٦٨.٧٢	٠.٣٠±٨١.٤٥	ذكور	Lymphocyte %
P ٠.٠٥ <	* ٠.٤٢±٥١.٢٥	*٢.٣٨±٦٢.١٧	*١.٩٣±٦٥.٨٠	٠.٦٠±٨٠.٥٠	اناث	
P ٠.٠٥ <	*٠.٠٣±٠.٥٧	*٠.٢٣±١.٧٢	*٠.٢٨±٢.١٥	٠.٢٠±٤.٥٠	ذكور	Monocyte %
P ٠.٠٥ <	*٠.٠٢±٠.٦٧	*٠.٢٦±١.٥٢	*٠.١٤±٢.٣٠	٠.٤٩±٤.٤٠	اناث	
P ٠.٠٥ <	*١.٥٠±٤٦.١٧	*١.٧٢±٣٨.٤٢	*٠.٤٩±٢٧.٧٠	٠.٤٩±١٠.٨٠	ذكور	Neutrophil %
P ٠.٠٥ <	*٠.٥٢±٤٧.٥٢	*٢.٦٤±٣٥.٣٠	٢.٠٤±٣٠.٣٠*	٠.٥٥±١١.٩٧	اناث	
P ٠.٠٥	*٠.٠١±٠.٤٩	*٠.١٨±١.٢٠	*٠.٣٣±١.٤٢	٠.٢٦±٣.٢٥	ذكور	Eosinophil %

	اناث	٠.٢٣±٣.١٢	*٠.٠٢±١.٦٠	*٠.٠٣±١.٠٠	*٠.٠٢±٠.٥٦	P ٠.٠٥ >

المعايير	**الجنس**	**السيطرة**	**الجرعة الاولى (1.5 mg/kg)**	**الجرعة الثانية (3 mg/kg)**	**الجرعة الثالثة (4.5mg/kg)**	**P value**

* وجود فرق معنوي عند مستوى احتمال P<٠.٠٥

جدول (٤-٧) يبين تاثير جرع من الهايدروكورتزون على المعايير الكيموحيوية في ذكور واناث الجرذان لمدة ٣٠ يوما **(stander error ±Values are mean)**

P value	الجرعة الثالثة (4.5mg/kg)	الجرعة الثانية (3 mg/kg)	الجرعة الاولى (1.5 mg/kg)	السيطرة	الجنس	المعايير
P< ٠.٠٥	*٢.٥٩+٥٨.٥٠	* ٤.١٣+٥٧.٧٢	٢.٩٠+٣٧.٥٠	١.٥٠+٣٣.٥٠	ذكور	ALT U /L
P< ٠.٠٥	* ٤.٢٢+٦٠.٠٠	* ٥.٢٨+٤٣.٢٥	*١.٦٥+٧١.٢٥	٠.٧٠+٣١.٠٠	اناث	
P< ٠.٠٥	*٢٠.٤٢+١٥٤.٠٠	*١٧.٨٥+١٤٨.٠٠	*١٤.٣٠+١٣٥.٠٠	٣.٠٢+٨٤.٠٠	ذكور	AST U /L
P< ٠.٠٥	*١٠.٤١+٢٠٤.٢٥	*١٣.١١+١١٩.٢٥	١٠.١١+٩٧.٢٥	٥.٠٢+٨١.٧٥	اناث	
P >0.0٥	١.٧٤+١٨.١٢	١.٥٧+١٧.٤٠	٠.٨٧+١٧.٧٥	٠.٦٢+١٠.٩٥	ذكور	Urea Mg /dl
P >0.0٥	١.٨١+١٩.٤٢	١.٥٤+١٩.٠٧	١.٨١+١٥.١٧	٠.٨٣+١٢.١٥	اناث	
P< ٠.٠٥	* [illegible]	* [illegible]	[illegible]	[illegible]	ذكور	Albumin g/dl
P< ٠.٠٥	* [illegible]	* [illegible]	[illegible]	٠.٣٨+٣.٥١	اناث	
P< ٠.٠٥	*٣.٥٦+٢١٠.٢٥	*١٣.٧٠+١٨١.٢٥	٩.٥١+١٤٥.٠٠	١.٢٥+122.25	ذكور	Fibrinogen Mg/dl
P< ٠.٠٥	*٥.٦٧+١٧٨.٥٠	*١٧.٤٣+١٦٩.٢٥	* ٥.٢٣+١٦٥.٥٠	٢.٨٨+١٣٥.٠٠	اناث	

P value	الجرعة الثالثة (4.5mg/kg)	الجرعة الثانية (3 mg/kg)	الجرعة الاولى (1.5 mg/kg)	السيطرة	الجنس	المعايير
P ٠.٠٥ <	*٣.٠١+٦٠.٢٥	* ٢.٠٠+٤٩.٩٧	٢.٠٨+٤٧.٠٠	١.٤٣+٣٠.٧٥	ذكور	ALT U /L
P ٠.٠٥	* ٢.٠١+٦٤.٧٥	* ٢.٤٧+٥٦.٥٠	١.٦٦+٣٧.٥٠	١.٨٨+٣٤.٢٥	اناث	

جدول (٤-٨) يبين تاثير جرع من الكورتزون على المعايير الكيموحيوية في ذكور واناث الجرذان لمدة ٦٠ يوما **(stander error +Values are mean)**

<						
P ٠.٠٥ <	*٦.٤٥±١٩٥.٢٥	*٩.٧١±١٧١.٥٠	٥.٠٢±٩٢.٢٥	٣.٦٦±٨٧.٥٠	ذكور	AST U /L
P ٠.٠٥ <	*١٠.٩٧±١٨٦.٠٠	*٣.٣٢±١٤٧.٥٠	*٣.٣٧±١٤٠.٥٠	٤.٥٢±٨٠.٠٠	اناث	
P > 0.0٥	٠.٩١±١٣.٦٢	١.٧٨±١٣.٤٠	٢.١٣±١١.٧٥	٠.٤٥±١٠.٤٥	ذكور	Urea Mg /dl
P > 0.0٥	١.١٣±١٤.٤٢	١.١٩±١٣.٨٢	٠.٤١±١١.٨٢	٠.٩٩±١٠.٦٥	اناث	
P ٠.٠٥ <	* ٠.٦٩±٩.٥٧	* ٠.٩٧±٧.٦٣	٠.٨٤±٣.٩٧	٠.١٢±٣.٣٥	ذكور	Albumin g/dl
P ٠.٠٥ <	* ٠.٧١±٨.٩١	* ٠.٤٠±٦.٨٠	*٠.٢٥±٦.٣٢	٠.٢٩±٢.٦٥	اناث	
P ٠.٠٥ <	*٢.٢٨±٢٢٥.٢٥	*٨.١٢±١٧٨.٧٥	*١٤.٨٧±١٦٤.٧٥	٢.١٣±١٢٤.٢٥	ذكور	Fibrinogen Mg/dl
P ٠.٠٥ <	*٦.٤٨±١٨٥.٠٠	* ١٢.٨٩±١٧٦.٧٥	*٢.٧٢±١٧٠.٥٠	٣.٣٢±١٣١.٢٥	اناث	

P value	معدل للمدة ٦٠ يوما	معدل للمدة ٣٠ يوما	المعايير
P<0.05	٠.٣٩±١٠.٧١	٠.٤١±١٠.٤٨	RBC /$10^{٦}$
P<0.05	٠.٥٤±٥.٨٣	٠.٣٩±٧.٤٦	WBC / $10^{٣}$
P>0.05	٠.٤٤±١١.٥٣	٠.٥٩±١٠.٧٨	Hb / g/dl
P>0.05	٠.٦٤±٢٨.٧٠	٠.٦٢±٢٨.٥٦	PCV / %

MCV / fl	١.٤٩±٢٩.٠٢	١.٣١±٣٢.١٤	P>0.05
Lymphocyte %	١.٦١±٦٩.٩٥	١.٩٦±٦٥.١٦	P<0.05
Monocyte %	٠.٢٥±٣.٢٣	٠.٢٦±٢.٢٢	P<0.05
Neutrophil %	١.٩٧±٢٦.٢٠	٢.٣٨±٣١.٠٢	P<0.05
Eosinophil %	٠.١٩±١.٣١	٠.٠٨±١.٩٨	P<0.05
ALT U /L	٢.٢١±٤٤.٣٤	٢.٢٨±٤٧.٦٢	P<0.05
AST U /L	٨.٣١±١٢٧.٩٤	٨.٣٩±١٣٧.٥٦	P<0.05
Urea Mg /dl	٠.٨١±١٦.٢٥	٠.٤٦±١٣.٤٩	P>0.05
Albumin g/dl	٠.٣٢±٤.٩٧	٠.٤٧±٦.١٥	P<0.05
Fibrinogen Mg/dl	٥.٥٤±١٦١.٣٧	٥.٨٨±١٧٩.٥٦	P<0.05

جدول (٤-٩) يبين الفروق المعنوية في مدتي الحقن (٣٠,٦٠) يوما لجميع المعايير

(stander error ±Values are mean)

* وجود فرق معنوي عند مستوى احتمال ٠.٠٥>P

المقاطع النسيجية

التغيرات النسجية في الطحال

اظهرت نتائج المقاطع النسجية للجرذان في نسيج الطحال وللمدة ٣٠ يوما من الحقن الى حدوث تغيرات نسجية اذ نلاحظ في الجرعة (١.٥ mg/kg) عدم حصول اي تغيرات في نسيج الطحال حيث نلاحظ ظهور اللب الابيض white pulp واللب الاحمر red pulp بالحالة الطبيعية كما في الصور (٤-٣)(٤-٤)،اما في الجرعة (٣ mg/kg) فقد اظهرت النتائج حصول قلة في عدد عقيدات البيضاءWhite pulp وصغر حجمها وفي كلا الجنسين مقارنة مع مجموعة السيطرة كما في الصور(٤-٥)(٤-٦)،كذلك اظهرت نتائج الجرعة (٤.٥ mg/kg) حدوث تنكس degeneration الخلايا اللمفاوية وزيادة في اعداد الخلايا البلعمية في كلا الجنسين عن المقارنة مع مجموعة السيطرة كما في الصور(٤-٧)(٤-٨)، كذلك اظهرت نتائج الحقن للمدة ٦٠ يوما الى حدوث تغيرات نسجية اذ نلاحظ في الجرعة (١.٥ mg/kg) حدوث قلة في عقيدات البيضاء white pulpوصغر في حجمها في كلا الجنسين مقارنة مع مجموعة السيطرة كما في الصور (٤-٩)(٤-١٠) ،فيما اظهرت نتائج الجرعتين (٤.٥،٣ mg/kg) حصول تنكس degeneration الخلايا اللمفاوية وزيادة في اعداد الخلايا البلعمية في كلا الجنسين عند المقارنة مع مجموعة السيطرة كما في الصور(٤-١١)(٤-١٢)(٤-١٣)(٤-١٤).

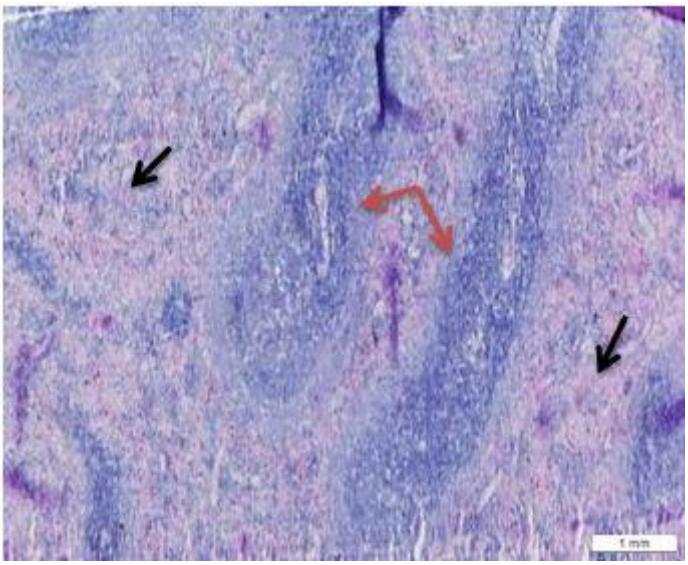
التغيرات النسجية في الكبد

اظهرت نتائج المقاطع النسجية للجرذان في نسيج الكبد وللمدة ٣٠ يوما من الحقن الى حدوث تغيرات نسجية اذ نلاحظ في الجرعة (١.٥ mg/kg) عدم حصول اي تغيرات في نسيج الكبد اذ نلاحظ الوريد المركزي central vein والمنطقة البوابية portal area والخلايا الكبدية hepatocyte في الحالة الطبيعية وفي كلا الجنسين عند المقارنة مع مجموعة السيطرة كما في الصور(٤-١٧)(٤-١٨)، اما في الجرعة (٣ mg/kg) نلاحظ حدوث تنخر الخلايا الكبدية necrosis of hepatocyte وارتشاح الخلايا الالتهابية في نسيج الكبد وفي كلا الجنسين عند المقارنة مع مجموعة السيطرة كما في الصور(٤-١٩)(٤-٢٠)، كذلك اظهرت الجرعة (٤.٥ mg/kg) حدوث تنخر الخلايا الكبدية necrosis of hepatocyte وارتشاح الخلايا الالتهابية وظهور حويصلات دهنية صغيرة وفي كلا الجنسين عند المقارنة مع مجموعة السيطرة كما في الصور(٤-٢١)(٤-٢٢)، اما نتائج مدة ٦٠ يوما من الحقن ادت الى حدوث تغيرات نسجية فقد اظهرت النتائج للجرعة(١.٥ mg/kg) حدوث تنخر الخلايا الكبدية necrosis of hepatocyte وفي كلا الجنسين عند المقارنة مع مجموعة السيطرة كما في الصور(٤-٢٣)(٤-٢٤) ، بينما اظهرت الجرعة (٣ mg/kg) حدوث تنخر الخلايا الكبدية necrosis of hepatocyte وارتشاح الخلايا الالتهابية واحتقان دموي في نسيج الكبد وفي كلا الجنسين عند المقارنة مع مجموعة السيطرة كما في الصور(٤-٢٥)(٤-٢٦)، اما في الجرعة (٤.٥ mg/kg) نلاحظ حدوث تنخر الخلايا الكبدية necrosis of hepatocyte وارتشاح الخلايا الالتهابية وظهور حويصلات دهنية وفي كلا الجنسين عند المقارنة مع مجموعة السيطرة كما في الصور(٤-٢٧)(٤-٢٨).حيث كان لمدة الحقن تاثير كبير في النسيج .

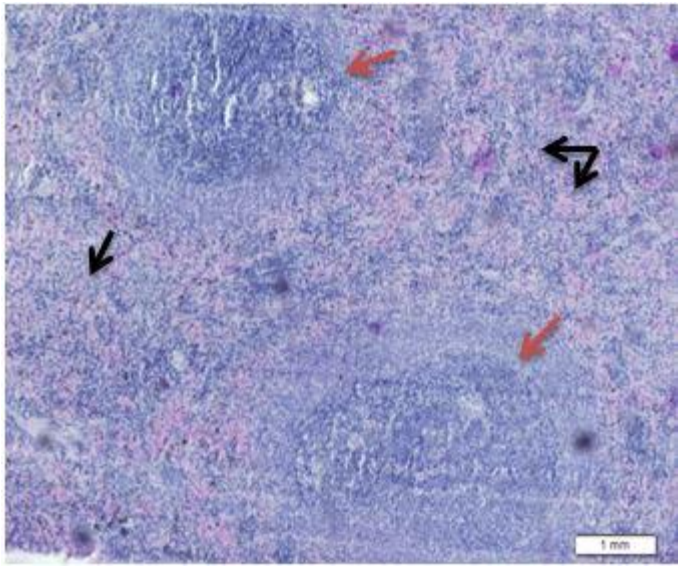
التغيرات النسجية في نسيج العظم

اظهرت نتائج المقاطع النسجية للجرذان في نسيج العظم وللمدة ٣٠ يوما من الحقن الى حدوث تغيرات نسجية اذ نلاحظ حدوث زيادة المسافة بين الحويجزات العظمية وقلة سمك الحويجزات بزيادة الجرعة اذ نلاحظ في الجرعتين(١.٥,3 mg/kg) حدوث زيادة في سمك الحويجزات العظمية وزيادة المسافة بينها مقارنة مع مجموعة السيطرة وفي كلا الجنسين كما في الصور (٤-٣١)(٤-٣٢)(٤-٣٣)(٤-٣٤)، وازدادت المسافات بشكل اكبر وقلة سمكها في الجرعة (mg/kg ٤.٥) مقارنة مع مجموعة السيطرة وفي كلا الجنسين كما في الصور (٤-٣٥)(٤-٣٦) .

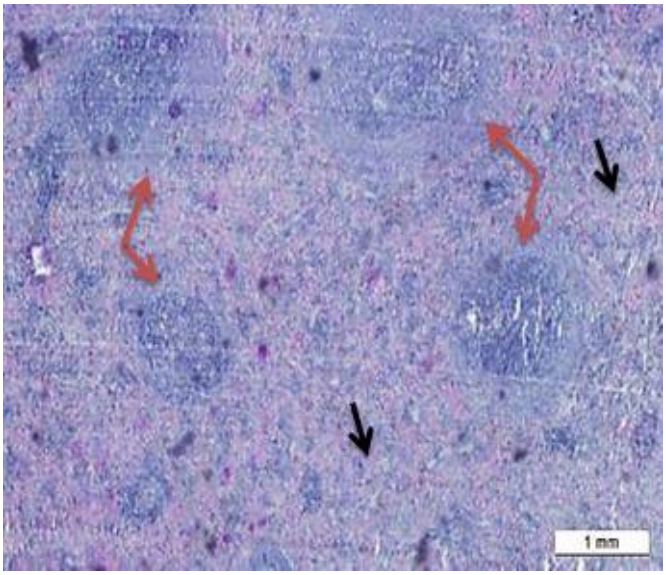
اما نتائج الحقن للمدة ٦٠ يوما نلاحظ في الجرعتين (١.٥,3 mg/kg) ازدادت المسافة بين الحويجزات العظمية وقلة سمك هذه الحواجز مقارنة مع مجموعة السيطرة وفي كلا الجنسين كما في الصور(٤-٣٧)(٤-٣٨)(٤-٣٩)(٤-٤٠)،وكانت الزيادة بشكل اكبر في الجرعة (mg/kg ٤.٥) مقارنة مع مجموعة السيطرة وفي كلا الجنسين كما في الصور(٤-٤١)(٤-٤٢) مما يدل على تأثر النسيج بالعقار عند مضاعفة الجرعة ومدة الحقن .



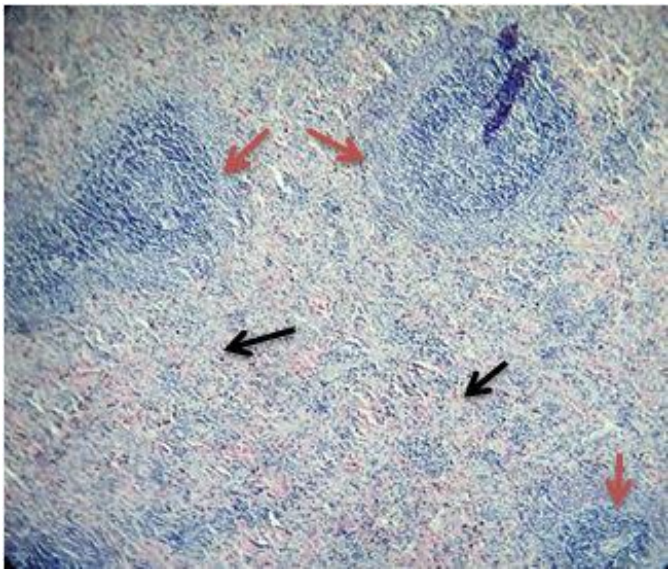
صورة (٤-1) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة السيطرة في الذكور نلاحظ اللب الابيض white pulp ↓ واللب الاحمر red pulp ↓ (H&E 100x)



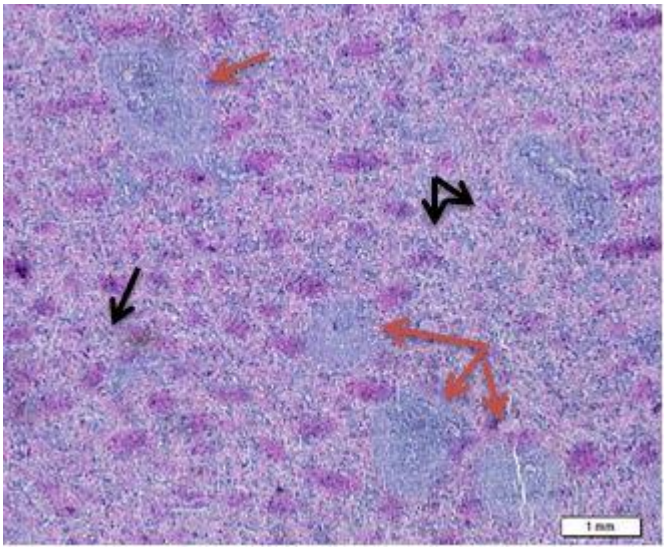
صورة (٤-٢) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة السيطرة في الاناث الذكور نلاحظ اللب الابيض white pulp ↓ واللب الاحمر red pulp ↓ (H&E 100x)



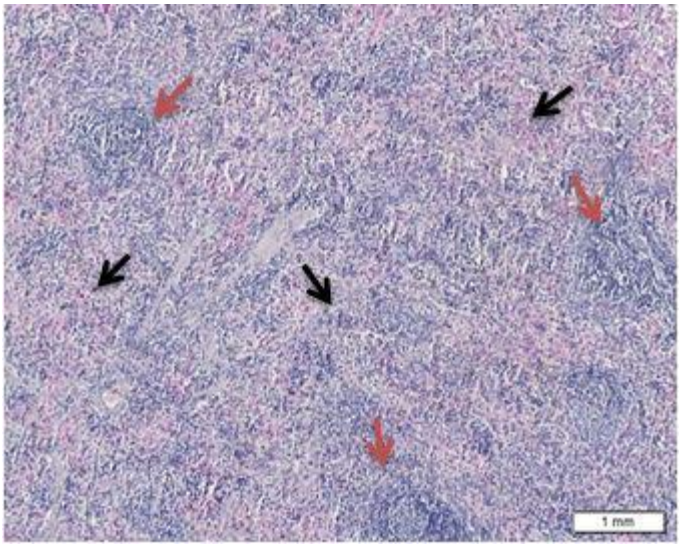
صورة (٤-٣) مقطع عرضي في الطحال لمجموعة الجرعة (1.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور نلاحظ عدم وجود اي تغيرات مقارنة مع مجموعة السيطرة نلاحظ اللب الابيض white pulp واللب الاحمر red pulp (H&E١٠0x)



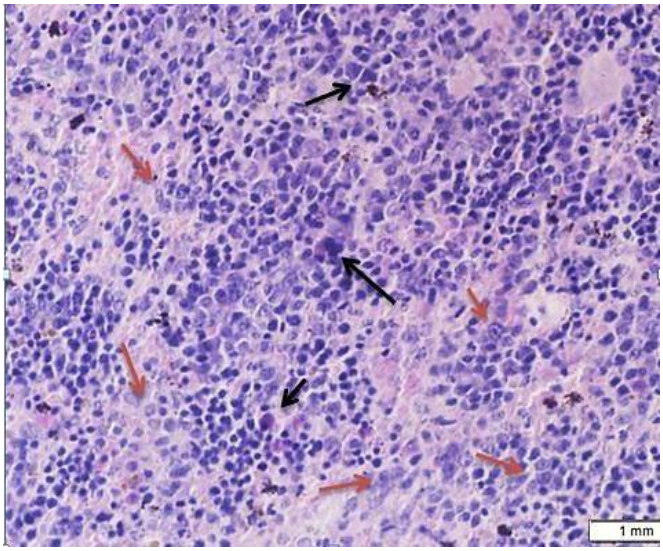
صورة (٤-٤) مقطع عرضي في الطحال لمجموعة الجرعة (1.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث نلاحظ عدم وجود اي تغيرات مقارنة مع مجموعة السيطرة نلاحظ اللب الابيض white pulp واللب الاحمر red pulp (H&E١٠٠ x)



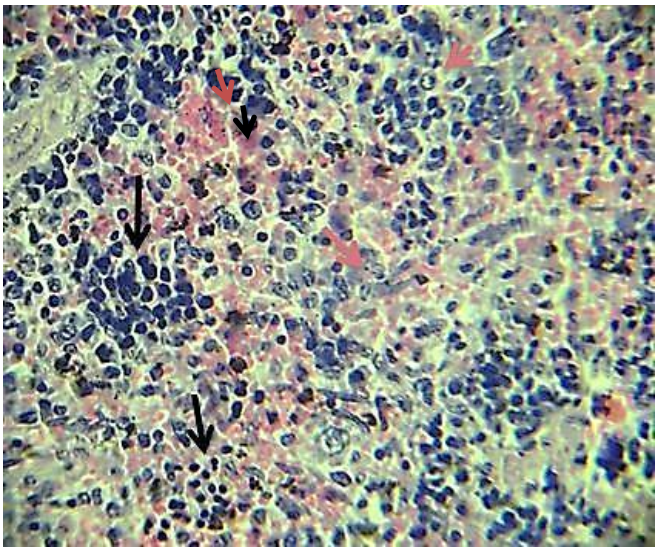
صورة (٤ -٥) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة الجرعة(3mg/kg) ولمدة 30 يوما في الذكور نلاحظ قلة عدد الويحات البيضاء white pulp وصغر حجمها كما نلاحظ اللب الاحمر red pulp (H&E 100x)



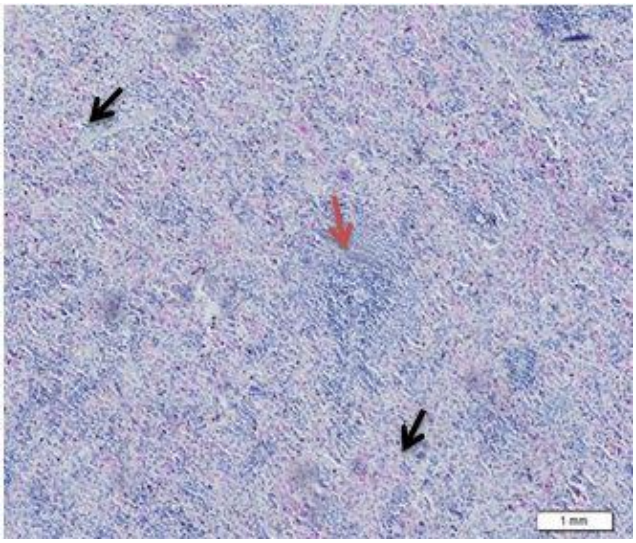
صورة (٤ -٦) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة الجرعة(3mg/kg) ولمدة 30 يوما في الاناث نلاحظ قلة عدد الويحات البيضاء white pulp وصغر حجمها كما نلاحظ اللب الاحمر red pulp (H&E 100x)



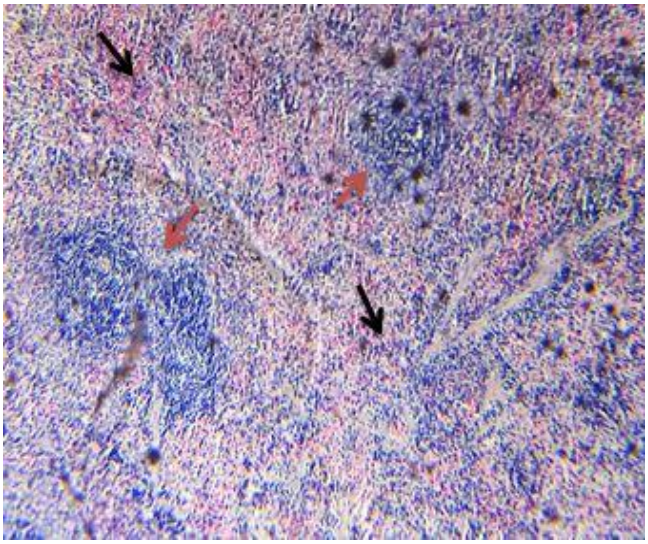
صورة (٤-7) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة (4.5 mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور نلاحظ ظهور تنكس (degeneration) في الخلايا اللمفاوية وزيادة في اعداد الخلايا البلعمية (H&E 200x)



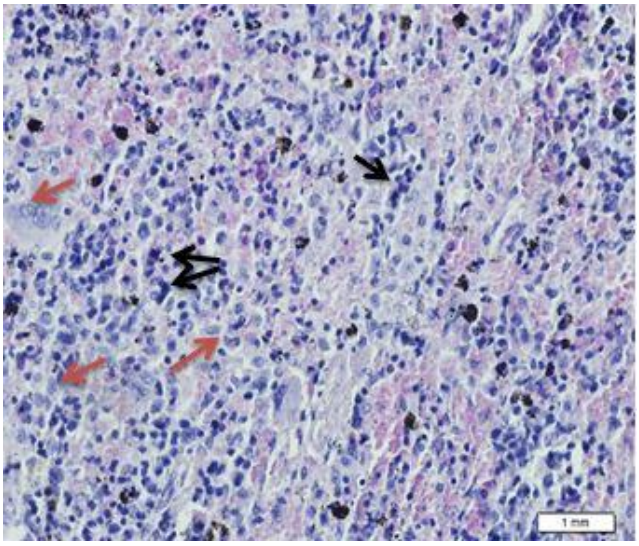
صورة (٤-8) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة (4.5 mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث نلاحظ ظهور تنكس (degeneration) في الخلايا اللمفاوية وزيادة في اعداد الخلايا البلعمية (H&E 400x)



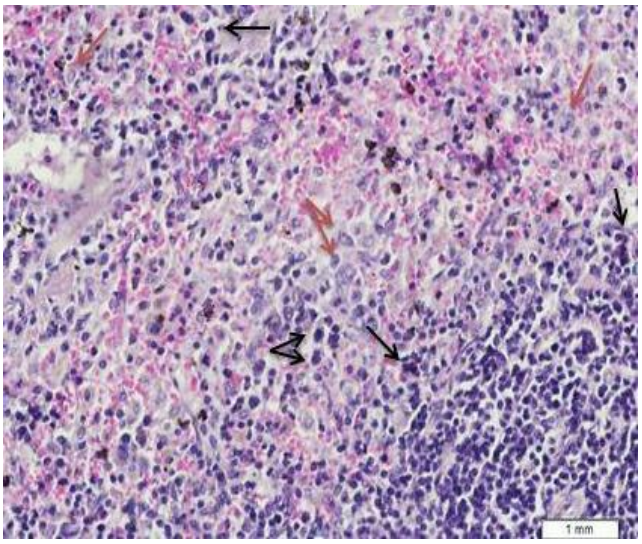
صورة (٤ -9) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة الجرعة(1.5mg/kg) ولمدة ٦٠ يوما في الذكور نلاحظ قلة عدد الويحات البيضاء white pulp وصغر حجمها كما نلاحظ اللب الاحمر red pulp (H&E 100x)



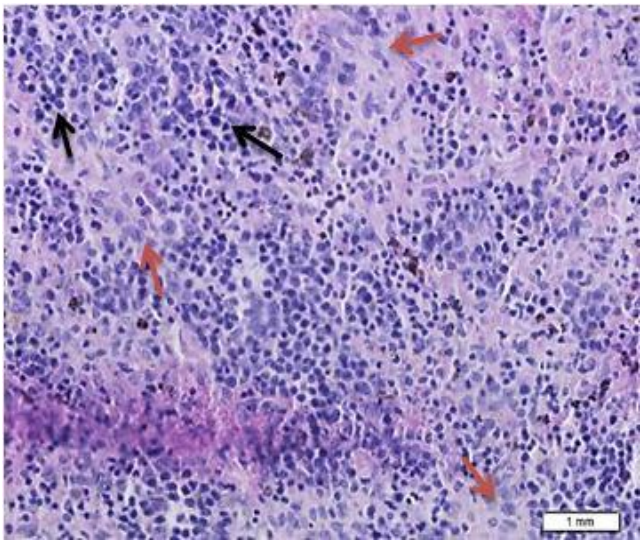
صورة (٤ -10) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة الجرعة(1.5mg/kg) ولمدة ٦٠ يوما في الاناث نلاحظ قلة عدد الويحات البيضاء white pulp وصغر حجمها كما نلاحظ اللب الاحمر red pulp (H&E ١٠٠x)



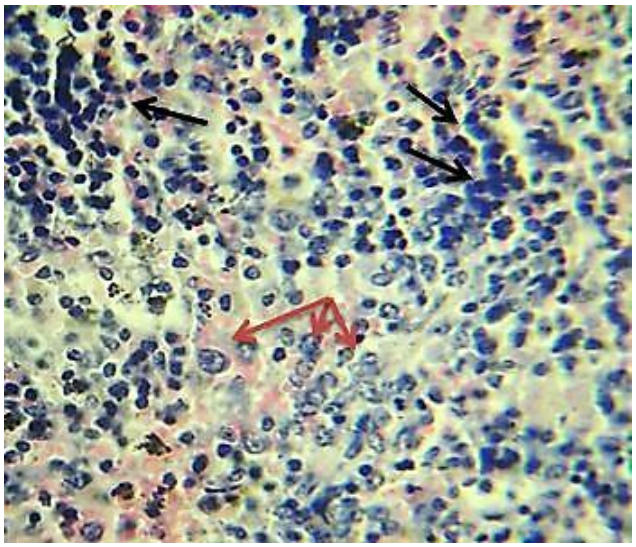
صورة (٤-11) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة (3mg/kg) ولمدة ٦٠ يوما في الذكور نلاحظ ظهور تنكس (degeneration) في الخلايا اللمفاوية ↓ وزيادة في اعداد الخلايا البلعمية ↓(H&E٢٠x)



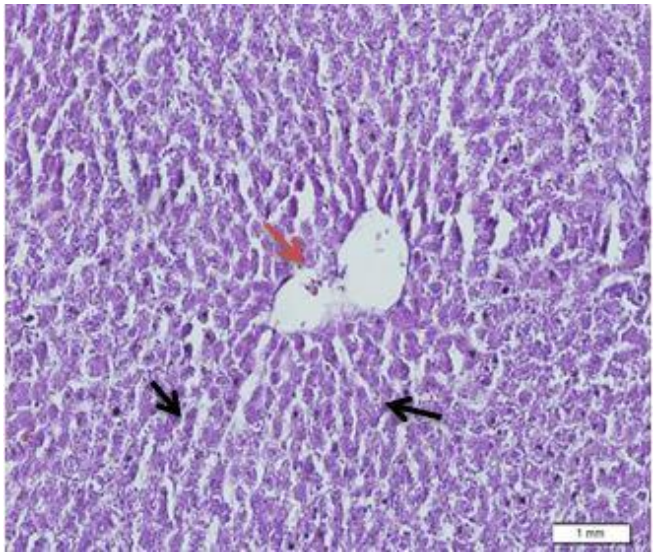
صورة (٤-12) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة (3mg/kg) ولمدة ٦٠ يوما في الاناث نلاحظ ظهور تنكس (degeneration) في الخلايا اللمفاوية ↓وزيادة في اعداد الخلايا البلعمية ↓(H&E ٢٠x)



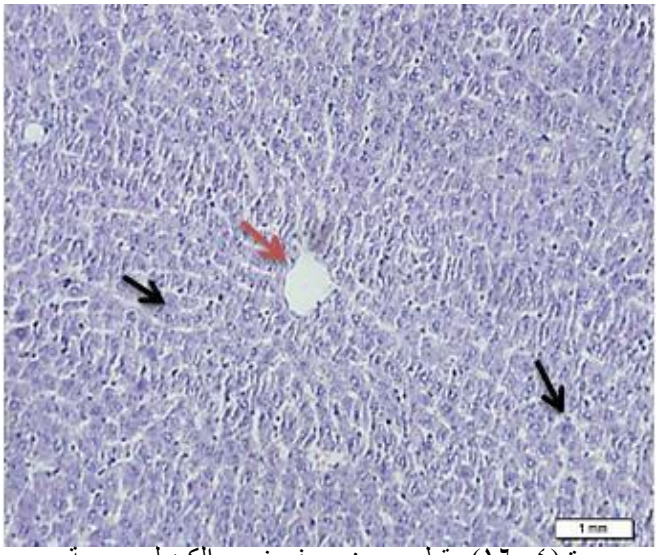
صورة (٤-١٣) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة (4.5 mg/kg) ولمدة ٦٠ يوما في الذكور نلاحظ ظهور تنكس (degeneration) ↓في الخلايا اللمفاوية وزيادة في اعداد الخلايا البلعمية ↓(H&E 200x)



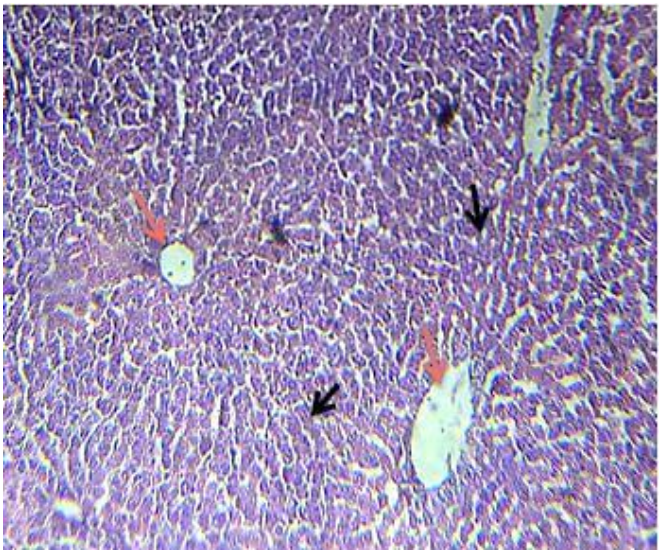
صورة (٤-١٤) مقطع عرضي في نسيج الطحال لمجموعة (4.5 mg/kg) ولمدة ٦٠ يوما في الاناث نلاحظ ظهور تنكس (degeneration) ↓ في الخلايا اللمفاوية وزيادة في اعداد الخلايا البلعمية ↓(H&E 400x)



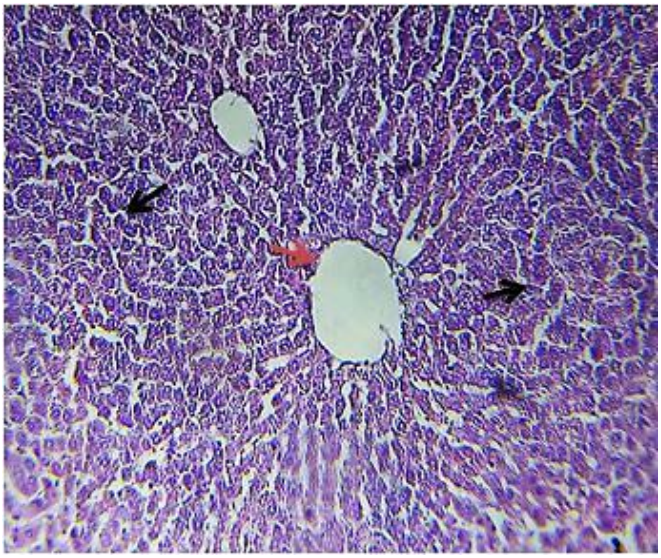
صورة (٤ -١٥) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة السيطرة في الذكور نلاحظ المنطقة البوابية portal area والخلايا الكبدية hepatocyte (H&E 100x)



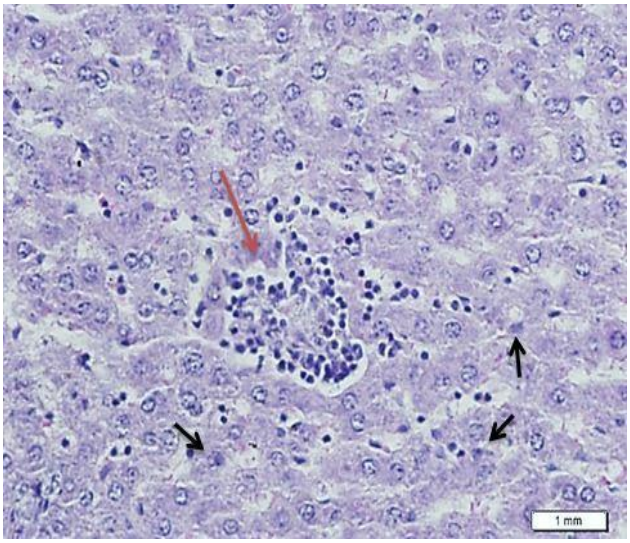
صورة (٤ -١٦) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة السيطرة في الاناث نلاحظ الوريد المركزي central vein والخلايا الكبدية hepatocyte (H&E 100x)



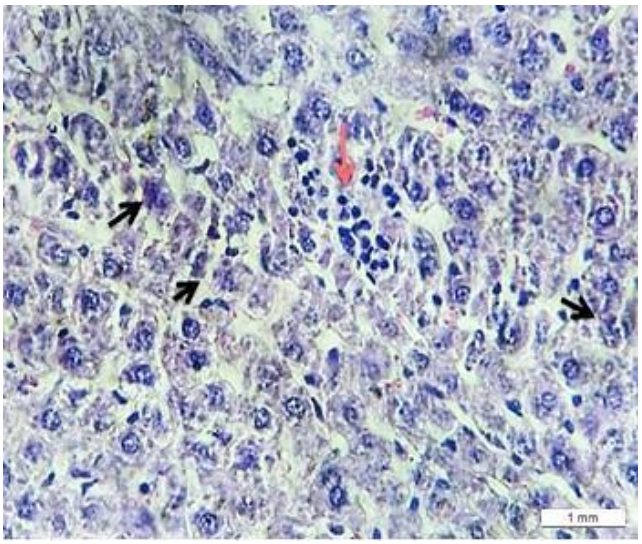
صورة (٤-١٧) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (1.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور نلاحظ الوريد المركزي central vein والخلايا الكبدية hepatocyte (H&E ٢٠٠x)



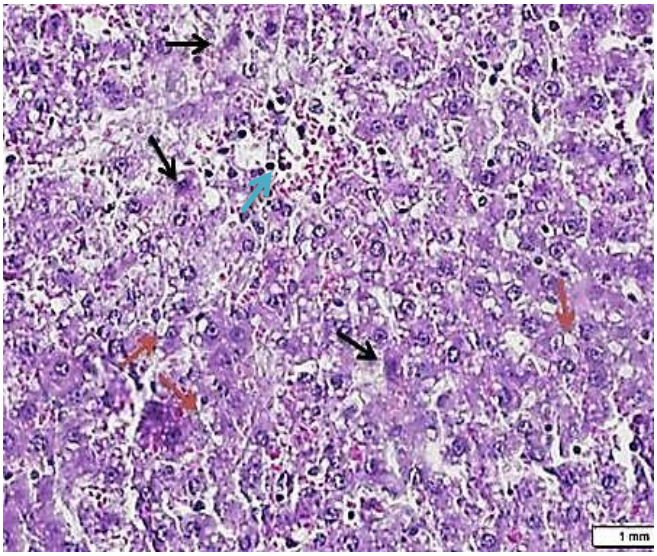
صورة (٤-١٨) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (1.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث نلاحظ الوريد المركزي central vein والخلايا الكبدية hepatocyte (H&E ٢٠٠x)



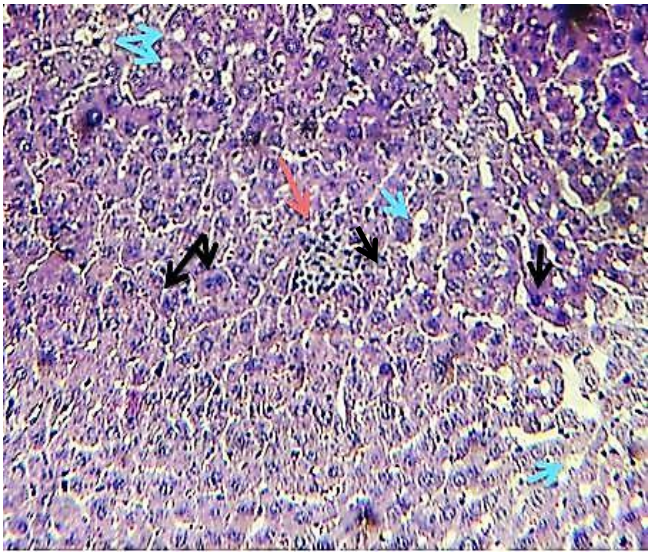
صورة (٤-١٩) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (٣mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور نلاحظ ارتشاح للخلايا الالتهابية وتنخر الخلايا الكبدية (٤٠٠x H&E)



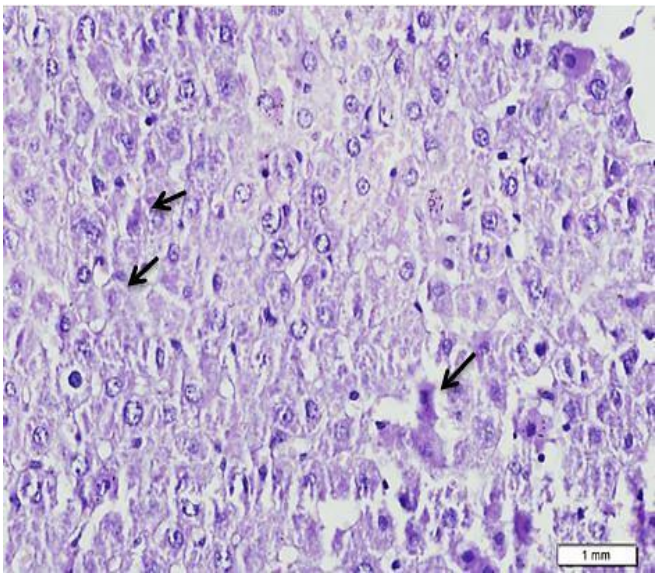
صورة (٤-٢٠) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (3 mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث نلاحظ ارتشاح للخلايا الالتهابية وتنخر الخلايا الكبدية (٤٠٠x H&E)



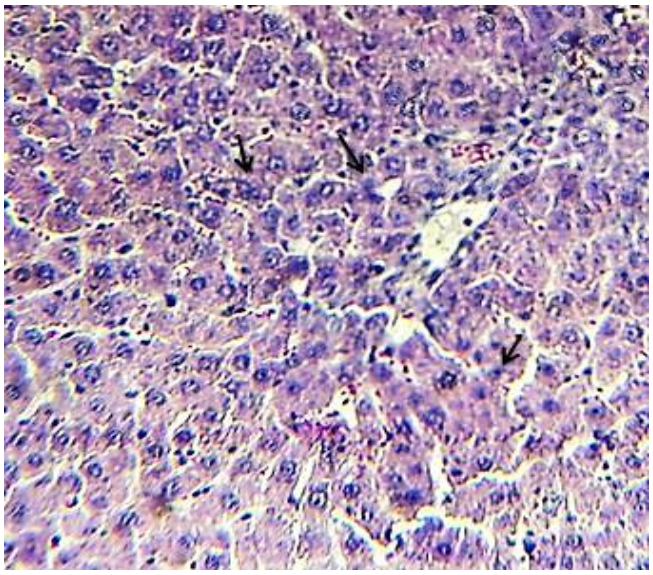
صورة (٤-٢١) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (4.5 mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور نلاحظ ارتشاح للخلايا الالتهابية وتنخر الخلايا الكبدية وظهور حويصلات دهنية صغيرة (٢٠٠x H&E)



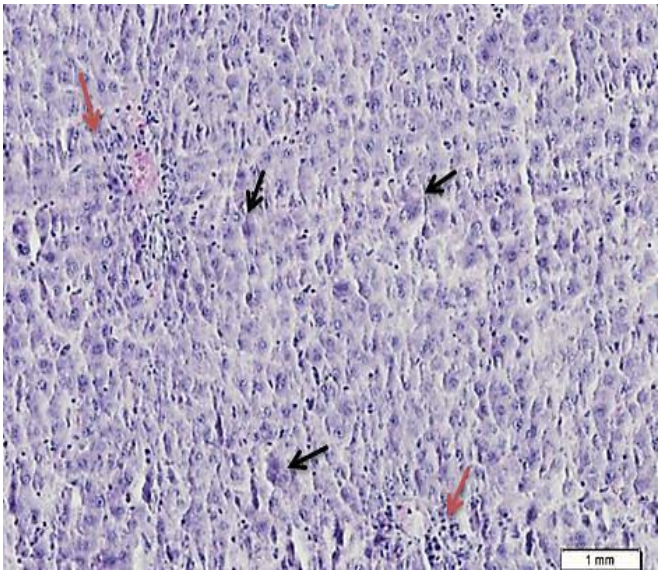
صورة (٤-٢٢) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (4.5 mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث نلاحظ ارتشاح للخلايا الالتهابية وتنخر الخلايا الكبدية وظهور حويصلات دهنية صغيرة (٢٠٠x H&E)



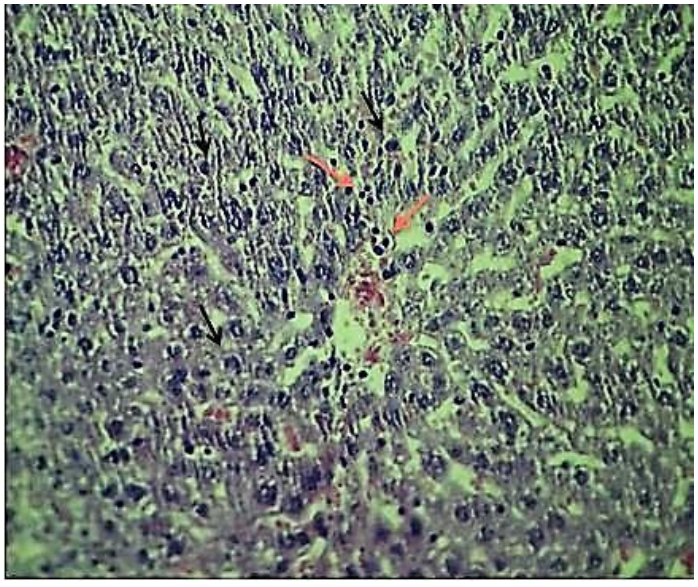
صورة (٤-٢٣) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة(1.5mg/kg) ولمدة 60 يوما في الذكور نلاحظ ظهور تنخر في خلايا الكبد ↓(H&E ٤٠٠x)



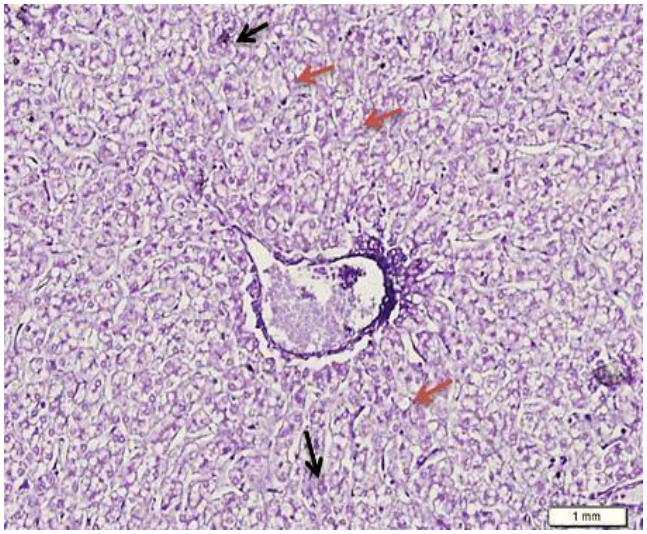
صورة (٤-٢٤) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة(1.5mg/kg) ولمدة 60 يوما في الاناث نلاحظ ظهور تنخر في خلايا الكبد ↓(H&E ٤٠٠x)



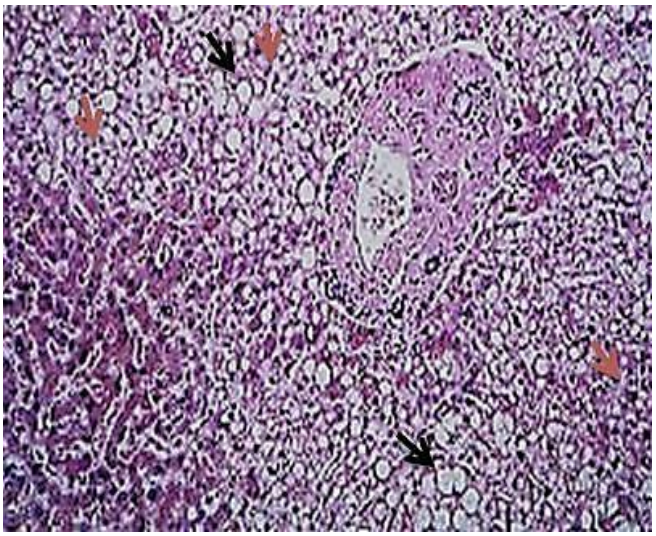
صورة (٤-٢٥) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة(3mg/kg) ولمدة 60 يوما في الذكور نلاحظ وارتشاح خلايا الالتهابية ↘ وتنخر الخلايا الكبدية ↓ (H&E100X)



صورة (٤-٢٦) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة(3mg/kg) ولمدة 60 يوما في الاناث نلاحظ ↓ وارتشاح خلايا الالتهابية ↘ وتنخر الخلايا الكبدية (H&E100X)

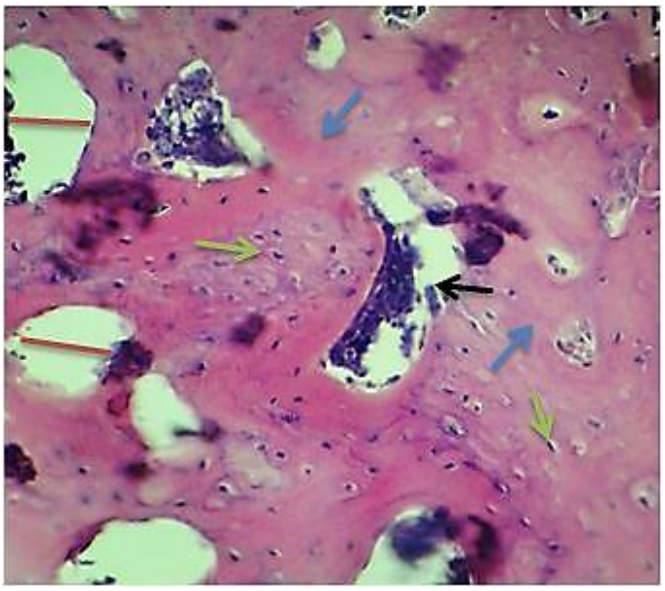


صورة (٤-٢٧)) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (4.5 mg/kg) ولمدة 60 يوما في الذكور نلاحظ تنخر في خلايا الكبد ↓ وظهور حويصلات دهنية داخل الخلايا الكبدية ↓(H&E١٠٠x)

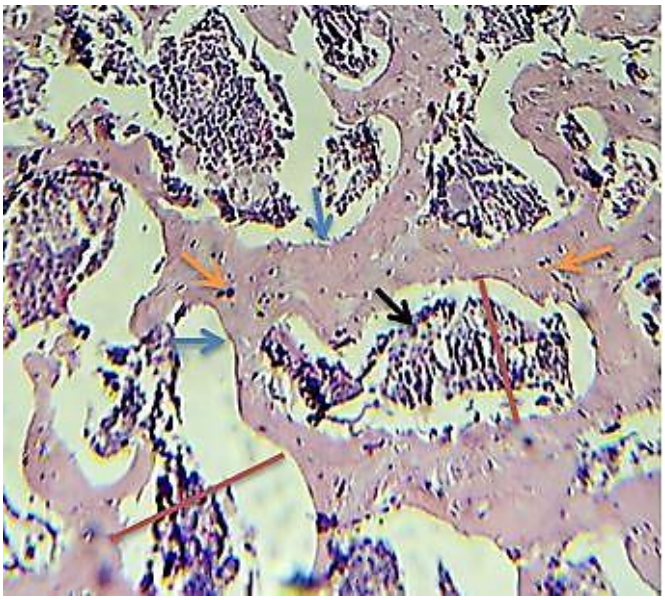


صورة (٤-٢٨)) مقطع عرضي في نسيج الكبد لمجموعة الجرعة (4.5 mg/kg) ولمدة 60 يوما في الاناث نلاحظ تنخر في خلايا الكبد ↓ وظهور حويصلات دهنية داخل الخلايا الكبدية ↓(H&E١٠٠x)

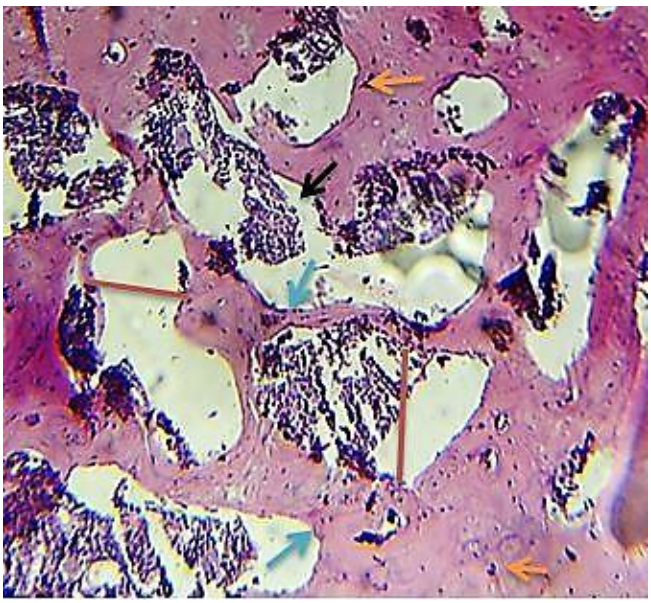
صورة (٤-٢٩) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة السيطرة في الذكورنلاحظ الخلايا العظمية ↓ونخاع العظم ↓ والحويجزات العظمية ↓والمسافات بينها — (H&E٢٠٠x)



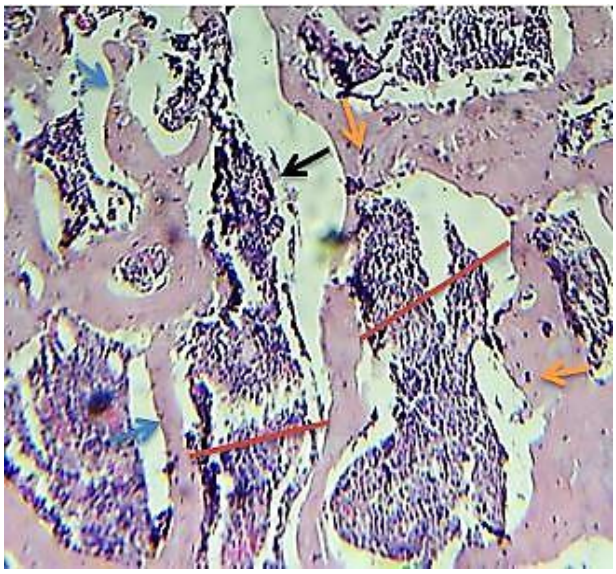
صورة (٤-٣٠) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة السيطرة في الاناث نلاحظ الخلايا العظمية ↓ونخاع العظم ↓ والحويجزات العظمية ↓والمسافات بينها —(٢٠٠x H&E)



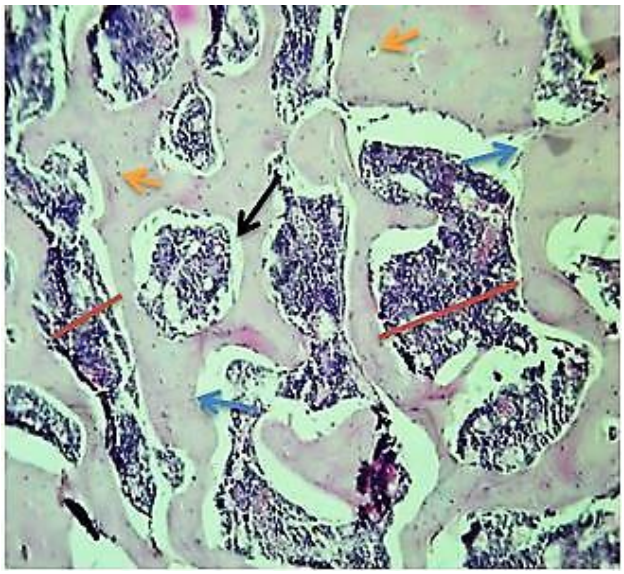
صورة (٤-٣١) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (1.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور نلاحظ الخلايا العظمية ونخاع العظم وزيادة المسافة بين الحويجزات العظمية وقلة سمك الحويجزات (٢٠٠x) (H&E



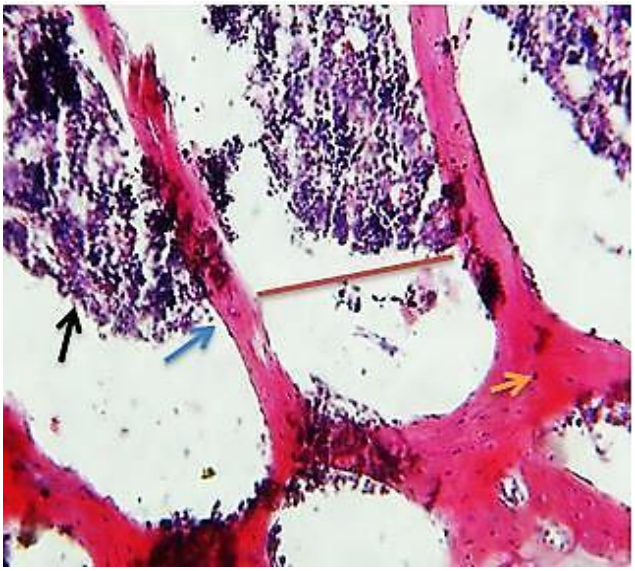
صورة (٤-٣٢) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (1.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث نلاحظ الخلايا العظمية ونخاع العظم وزيادة المسافة بين الحويجزات العظمية وقلة سمك الحويجزات (٢٠٠x) (H&E



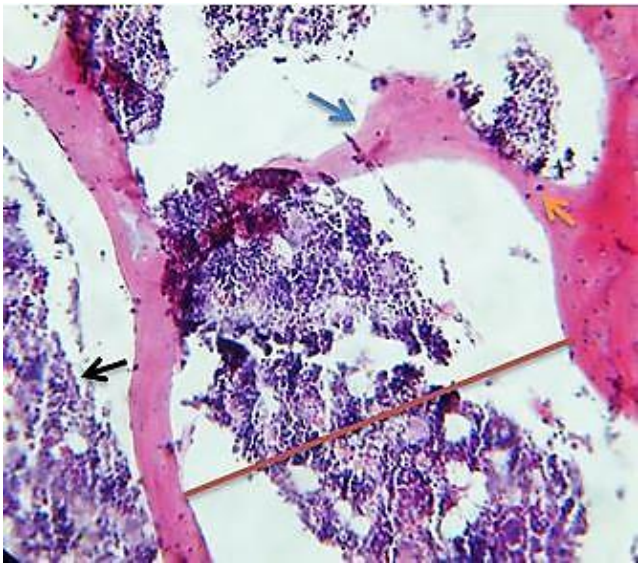
صورة (٤-٣٣) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (3mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور نلاحظ الخلايا العظمية ونخاع العظم وزيادة المسافة بين الحويجزات العظمية وقلة سمك الحويجزات (٢٠٠x) (H&E



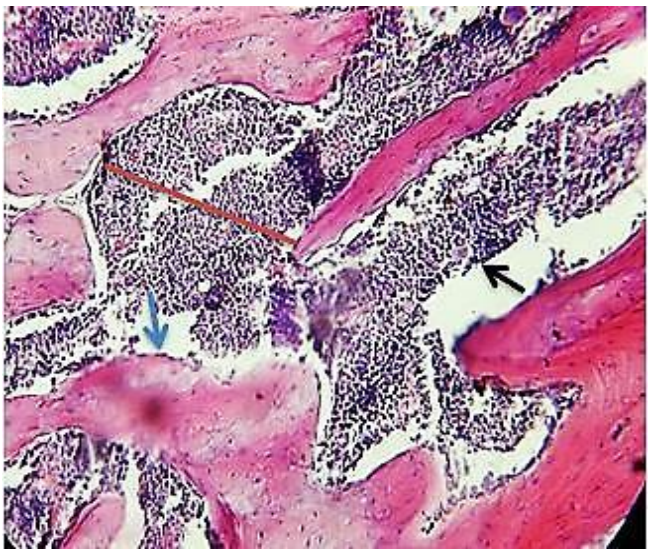
صورة (٤-٣٤) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (3mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث نلاحظ الخلايا العظمية ونخاع العظم وزيادة المسافة بين الحويجزات العظمية وقلة سمك الحويجزات (H&E ٢٠٠x)



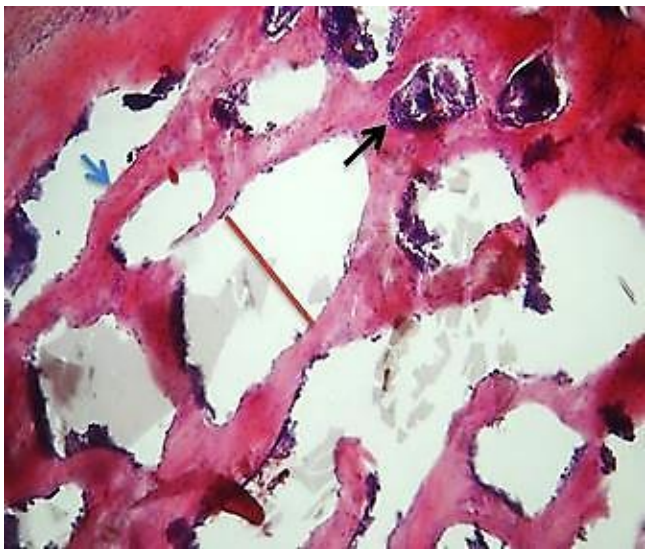
صورة (٤-٣٥) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (4.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الذكور نلاحظ الخلايا العظمية ونخاع العظم وزيادة المسافة بين الحويجزات العظمية وقلة سمك الحويجزات (٢٠٠x H&E)



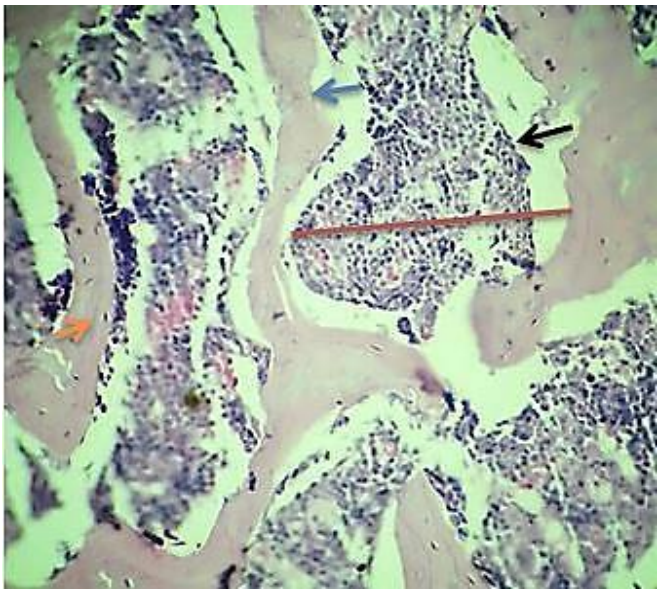
صورة (٤-٣٦) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (4.5mg/kg) ولمدة ٣٠ يوما في الاناث نلاحظ الخلايا العظمية ونخاع العظم وزيادة المسافة بين الحويجزات العظمية وقلة سمك الحواجز (٢٠٠x H&E)



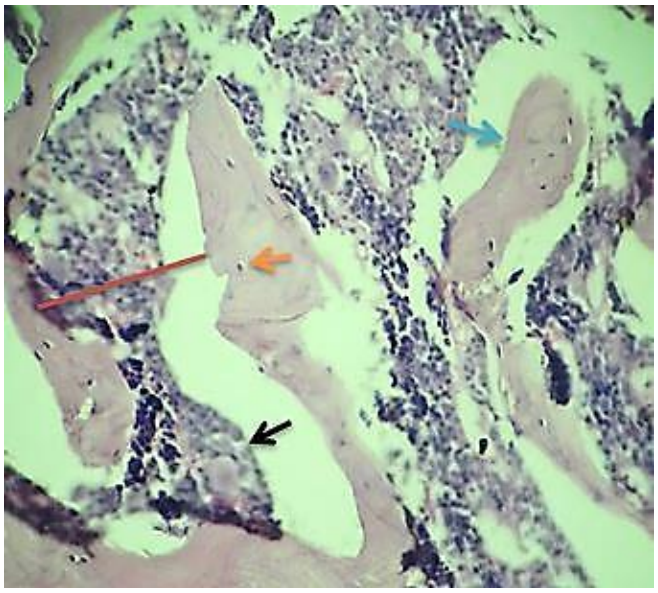
صورة (٤-37) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة(1.5mg/kg) ولمدة 60 يوما في الذكور نلاحظ نخاع العظم وزيادة المسافة بين الحواجز العظمية وقلة سمك الحويجزات (H&E ٢٠٠ x)



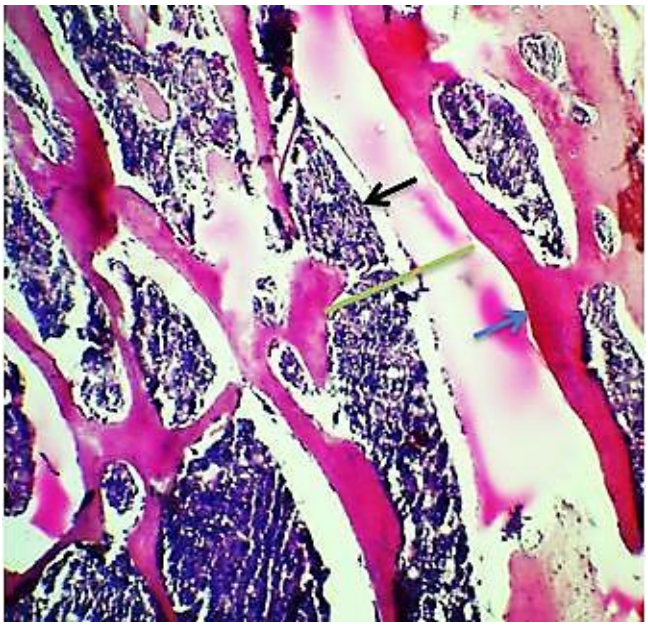
صورة (٤-38) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة(1.5mg/kg) ولمدة 60 يوما في الاناث نلاحظ نخاع العظم وزيادة المسافة بين الحواجز العظمية وقلة سمك الحويجزات (H&E ٢٠٠ x)



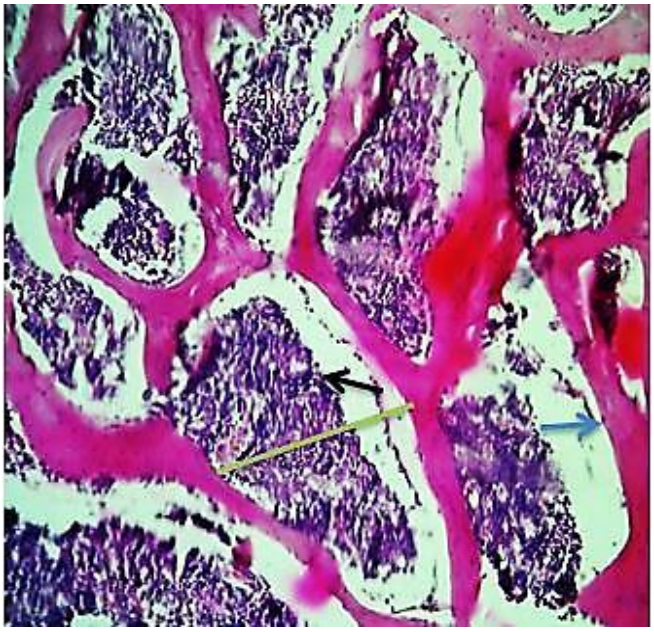
صورة (٤-٣٩) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (3mg/kg) ولمدة 60 يوما في الذكور نلاحظ الخلايا العظمية ونخاع العظم وزيادة المسافة بين الحويجزات العظمية وقلة سمك الحويجزات (H&E ٢٠٠x)



صورة (٤-٤٠) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (3mg/kg) ولمدة 60 يوما في الاناث نلاحظ الخلايا العظمية ونخاع العظم وزيادة المسافة بين الحويجزات العظمية وقلة سمك الحويجزات (H&E ٢٠٠x)



صورة (٤-٤١) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (4.5mg/kg) ولمدة 60 يوما في الذكور نلاحظ نخاع العظم وزيادة المسافة بين الحويجزات العظمية وقلة سمك الحويجزات بشكل اكبر (H&E ٢٠٠x)



صورة (٤-٤٢) مقطع عرضي في نسيج العظم لمجموعة الجرعة (4.5mg/kg) ولمدة 60 يوما في الاناث نلاحظ نخاع العظم وزيادة المسافة بين الحويجزات العظمية وقلة سمك الحويجزات بشكل اكبر (H&E ٢٠٠x)

المناقشة Discussion

٥.١. المعايير الدموية :

٥.١.١. عد كريات الدم الحمراء RBCs

في الجدولين (٤-١) ،(٤-٢) نلاحظ حصول ارتفاع معنوي٠.٠٥ >P في اعداد كريات الدم الحمر في كلا الجنسين ولمدة ٣٠ و٦٠ يوما من الحقن، وذلك يعود الى ان عقار الكورتزون يؤثر على عملية تكوين كريات الدم الحمر erythropoiesis (Shahidi، ٢٠٠١) ، في نخاع العظم حيث يؤثر على الهرمون المحفز لتكوين كريات الدم الحمراء erythropoietin مسببا زيادة في انتاج هذا الهرمون ، مما يسبب زيادة في اعدادها ،كذلك نلاحظ في الجدول (٤-٩) حصول زيادة معنوية٠.٠٥ > P في اعداد كريات الدم الحمر خلال المدتين ٣٠،٦٠ يوما وهذا يدل على زيادة تاثير العقار بزيادة المدة (Hawkins *et al.*, 1954 & *et al.*, 1968 Rishpon) .

٥.١.٢. خلايا الدم البيضاء WBCs

بينت الدراسة الحالية وجود فروق معنوية٠.٠٥>P في اعداد خلايا الدم البيضاء حيث انخفضت في المجاميع المعاملة بالكورتزون مقارنة مع مجموعة السيطرة في كل من الذكور والاناث ولمدة حقن ٣٠و٦٠ يوما وكما هو موضح في الجدولين (٤-١) ،(٤-٢) ويمكن ان يعود الانخفاض الى التأثير السمي المباشر للعقار والذي له فعل هرموني ادى الى موت الخلايا اذ يمكن لبعض الهرمونات ان تحفز اليات قتل الخلايا عندما يكون تركيزها عاليا مثل هرمونات Glucocorticoids (GC) (Savino & Dardenne, 2000) ، تتوسط عمليات القتل مستلمات متخصصة للهرمونات على سطوح الخلايا وحال حصول الارتباط تبدأ سلسلة من تفاعلات داخل خلوية ينتج عنها زيادة تركيز الرسل الثانوية مثل AMP و GMP وتحصل زيادة في تركيز ايونات الكالسيوم داخل الخلية والتي تحفز مجموعة من الانزيمات ومنها الانزيمات النووية الداخلية المعتمدة على الكالسيوم والتي تعمل على تجزئة الدنا DNA ومن ثم موت الخلايا (Savino & Dardene, 2000) ، و يمكن ان يعود الانخفاض في العدد الكلي لخلايا الدم البيض الى هجرة هذه الخلايا من مجرى الدم الى النسج اذ اوضح (Matsubal *et al.*, 1997) بان الخلايا تهاجر الى النسج عند المعاملة بهرمونات GC وبشكل محدد تلك الخلايا المتضررة بسبب المعاملة بالهرمون اذ تهاجر الى الكبد والطحال لغرض ازالتها من قبل

خلايا البلاعم الكبيرة في تلك الاعضاء والتخلص من تاثيرها السمي . كذلك نلاحظ في الجدول (٤-٩) حصول انخفاض معنوي P < ٠.٠٥ في اعداد كريات الدم البيضاء خلال المدتين ٣٠،٦٠ يوما وهذا يدل على زيادة تاثير العقار بزيادة المدة .

٣.١.٥ . خضاب الدم Hb والحجم الانضغاطي لخلايا الدم الحمر PCV ومتوسط حجم الكرية MCV

في الجدولين (٤-١) ،(٤-٢) التي تبين تاثير ثلاث جرع مضاعفة من الكورتزون في ذكور واناث الجرذان البيض ولمدة حقن ٣٠و٦٠ يوما لوحظ حدوث انخفاض معنوي$P<٠.٠٥$ في خضاب الدم Hb والحجم الانضغاطي لخلايا الدم الحمر PCV ومتوسط حجم الكرية MCV ، فقد يعزى هذا إلى إن الكورتزون أدى إلى تثبيط تخليق الحامض النووي منقوص الأوكسجين(Deoxy ribo nucleic acid) (DNA) والذي يؤثر في تخليق البروتين مما يؤدي إلى انخفاض في خضاب الدم ، يعود السبب الى نشوء خلايا دم حمراء غير ناضجة وصغيرة الحجم مما يؤدي الى اخفاض في حجم الانضغاطي لخلايا الدم الحمراء ومتوسط حجم الكرية .(Petranyi *et al*., 1971 & Rogers & Rogers,1982)

٢.٥. المعايير الكيموحيوية

١.٢.٥. انزيمات الكبد AST , ALT

هدفت الدراسة الحالية الى تقييم مستوى انزيمات وظائف الكبد (AST , ALT) في مصل الدم في حيوانات السيطرة والحيوانات التجريبية المجرعة بعقار الكورتزون وفي الفترتين (٦٠,٣٠) يوما لغرض معرفة مدى تأثير العقار في مستويات هذه الانزيمات التي تعكس مدى التأثير الحاصل في خلايا الكبد من جراء المعالجة بالعقار، في الجدولين (٤-٣) ،(٤-٤) نلاحظ حصول ارتفاع معنوي$P<٠.٠٥$ في انزيمي الكبد (AST وALT) ، ان عقار الكورتزون يرفع المستوى الكلي للـ AST , ALT في مصل الدم . يوجد AST في جميع الخلايا (Rej, 1984) ، وتتباين نسبة توزيعه من كائن لأخر ومن نسيج لآخر في نفس الكائن. حيث ان تواجد AST في جميع الأنسجة ومصل الدم يجعله يساهم في تشخيص امراض عديدة اذ ان زيادته في مصل الدم يعبر عن شدة المرض الذي تتعرض له الخلية الكبدية والعجز الكبدي وتلف الأنسجة (Zilva *et al* .1988).

أما انزيم ALT فيوجد بتراكيز مختلفة ويحتل الكبد المرتبة الأولى بارتفاع تركيزه ثم الكلية وكمية قليلة في القلب والعضلات الهيكلية (Adolphan & Lorenz, 1982) . ان لأنزيم ALT أهمية تشخيصية للكثير من الأمراض لأن العديد من الامراض الكبدية تؤدي الى ارتفاع مستواه (Dufour *et al* . , 2000) .

ويمكن تفسير الارتفاع في ALT , AST من خلال التاثير السمي للعقار الذي يؤثر بدرجة كبيرة في الكبد ومما يدعم ذلك الدراسة النسجية التي اجريت في الفئران المعاملة بعقارالكورتزون والتي بينت التلف الحاصل في الخلايا الكبدية وقد تناسب ذلك طرديا مع زيادة فترات التجريع (Mehdie, 2004) . فضلا عن ذلك فانه يوضح الدور الكبير الذي يقوم به الكبد في تأييض المركبات السمية التي تدخل الجسم ، كذلك نلاحظ في الجدول (٤-٩) حصول زيادة معنوية٠.٠٥ > P في انزيمات الكبد خلال المدتين ٣٠،٦٠ يوما وهذا يدل على زيادة تاثير العقار بزيادة مدة الحقن .

٢.٢.٥. اليوريا Urea

في الجدولين (٤-٣) ،(٤-٤)التي تبين تاثير ثلاث جرع مضاعفة من الكورتزون في ذكور واناث الجرذ الابيض ولمدة حقن ٣٠و٦٠ يوما نلاحظ عدم وجود فروق معنوية P>٠.٠٥في المجاميع المعاملة مقارنة مع مجاميع السيطرة ، والسبب يعود الى ان العقار لا يؤثر على مستوى اليوريا في المصل . (Lawrence et al. , 1957)

٣.٢.٥ .الالبومين Albumin

في الجدولين (٤-٣) ،(٤-٤) التي تبين تاثير ثلاث جرع مضاعفة من الكورتزون في ذكور واناث الجرذ الابيض ولمدة حقن ٣٠و٦٠ يوما نلاحظ حصول زيادة معنوية P<٠.٠٥في البومين المصل في المجموعات المعاملة مقارنة مع مجموعة السيطرة ويعود السبب الى ان ادوية الكورتزون تحفز زيادة استنساخ الحامض النووي mRNA في نواة الخلية الكبدية مما يزيد تركيز الاحماض الامينية في الخلايا الكبدية ليزيد من عملية تصنيع البروتين . (Kenney ، & Kull 1963) ، كذلك نلاحظ في الجدول (٤-٩) حصول زيادة معنوية٠.٠٥ > P في الالبومين خلال المدتين ٣٠،٦٠ يوما وهذا يدل على زيادة تاثير العقار بزيادة مدة الحقن .

٤.٢.٥. الفايبرنوجين Fibrinogen

من الجدولين (٤-٣) ،(٤-٤) نلاحظ حصول زيادة معنوية P<٠.٠٥ في الفايبرنوجين في المجموعات المعاملة مقارنة مع مجموعة السيطرة ، والسبب في ذلك ان ادوية الكورتزون تزيد من تصنيع mRNA معين (Palmiter et al., 1976) حيث وضح كل من (1977, Kwan and Fuller حصول ارتفاع في مستوى الفايبرنوجين البلازما الى ثلاثة اضعاف عند المعاملة بجرع عالية (٥ mg/kg) من الكورتزون في الجرذان و مرتبطة بزيادة استنساخ mRNA والذي يؤدي الى زيادة الفايبرنوجين في البلازما ، كذلك نلاحظ في الجدول (٤-٩) حصول زيادة معنوية P < ٠.٠٥ في الفايبرنوجين خلال المدتين ٣٠،٦٠ يوما وهذا يدل على زيادة تاثير العقار بزيادة الفترة الزمنية للحقن .

٣.٥. العد التفريقي لخلايا الدم البيضاء

١.٣.٥. الخلايا اللمفاوية Lymphocyte

تم احتساب العدد التفريقي لخلايا الدم البيض إذ تشير النتائج الموضحة في الجدولين (٤-١) ،(٤-٢) إلى حصول انخفاض معنوي P<٠.٠٥ في معدل النسبة المئوية للخلايا اللمفاوية لمجموعة الجرذان المعاملة مقارنة بمجموعة السيطرة ويعزى سبب ذلك إلى فعل الكورتزون الذي يسبب انخفاضا في الخلايا اللمفاوية (lymphocytopenia) وهذا ما وجدته الباحثة (القيسي، ١٩٩٦). يعود سبب الانخفاض الى تاثير تركيز العقار الذي يتسبب في سمية الخلايا وموتها . وبما ان الخلايا القاتلة الطبيعية نوع من الخلايا اللمفية فقد وجد بان العقار يؤثر في هذه الخلايا ويقلل من عددها ويثبط فعاليتها (Miznumoto, *et al*., 1996) ، كذلك نلاحظ في الجدول (٤-٩) حصول انخفاض معنوي P< ٠.٠٥ في الخلايا اللمفاوية خلال المدتين ٣٠،٦٠ يوما وهذا يدل على زيادة تاثير العقار بزيادة الفترة الزمنية للحقن .

٢.٣.٥. الخلايا الوحيدة Monocyte

تشير النتائج الموضحة في الجدولين (٤-١) ،(٤-٢) إلى حصول انخفاض معنوي P <٠.٠٥ في معدل النسبة المئوية للخلايا الوحيدة في المجموعات المعاملة بالكورتزون للمجاميع الثلاث مقارنة بمجاميع السيطرة و قد يعود سبب ذلك إلى فعل الكورتزون إذ يحث على حصول تغيير في وظائف الخلايا وحيدة النواة (Cupps *et* al., 1984) وان العديد من الخلايا الوحيدة تنخفض (Monocytopenia) عند المعاملة

بـالكورتزون ، (Schmidt *et* al., 1999; Fudenberg *et al*., 1978) وحقن الكورتزون أدى إلى جذب الخلايا البلعمية إذ تعد من الخلايا الهدفية لهذا العقار (Schleimer *et* al., 1984) . وهذه المقاومة لفعل العقار أدى إلى استنزاف الخلايا الوحيدة ، كذلك نلاحظ في الجدول (٤-٩) حصول انخفاض معنوي P < ٠.٠٥ في الخلايا الوحيدة خلال المدتين ٦٠،٣٠ يوما وهذا يدل على زيادة تاثير العقار بزيادة الفترة الزمنية للحقن .

٣.٣.٥. الخلايا العدلة

النسبة المئوية للخلايا العدلة في مجاميع المعاملة بالكورتزون ،تشير النتائج الموضحة في الجدولين (٤-١) ،(٤-٢) إلى حصول ارتفاع معنوي P<٠.٠٥ في النسبة المئوية للخلايا العدلة في المجاميع بالكورتزون للمجاميع الثلاث مقارنة مع مجاميع السيطرة وتعود هذه الزيادة إلى فعل الكورتزون في الخلايا اللمفاوية والذي يؤدي إلى تنكسها في غالبية الأنسجة مما يقود خلايا الأنسجة المتضررة إلى إفراز عوامل جذب (Chemotectic Factor) تـؤدي إلى جـذب خـلايـا الـدفـاع الأولى فـي الجـسم وهي خلايا العدلة وبالتالي ارتفاع نـسـبـتها في الدم (Fudenberg *et al*., 1978; Faucl *et al*., 1976) ،كذلك نلاحظ في الجدول (٤-٩) حصول زيادة معنوية P < ٠.٠٥ في الخلايا العدلة خلال المدتين ٦٠،٣٠ يوما وهذا يدل على زيادة تاثير العقار بزيادة الفترة الزمنية للحقن .

٤.٣.٥. الخلايا الحمضة Eosinophil

تشير النتائج الموضحة في الجدولين (٤-١) ،(٤-٢) إلى حصول انخفاض معنوي P<٠.٠٥ في معدل النسبة المئوية للخلايا الحمضة في المجموعات المعاملة بالكورتزون للمجاميع الثلاث مقارنة بمجاميع السيطرة ويـعود ذلك الى فعل الـكورتـزون إذ يـسـبـب انخـفاضا في أعداد الخلايا الحمضة (Eosinopenia) (Fudenberg *et al*., 1978; Faucl *et al*., 1976) ويسرع عملية الموت المبرمج (Apoptosis) فيها (Liu *et al*.,1999) كما ان الأنسجة المتضررة تفرز خلاياها عوامل جذب تجذب الخلايا الحمضة أليها مما يقلل من اعدادها (القيسي، ١٩٩٦). كذلك نلاحظ في الجدول (٤-٩) حصول انخفاض معنوي P<٠.٠٥ في الخلايا الحمضة خلال المدتين ٦٠،٣٠ يوما وهذا يدل على زيادة تاثير العقار بزيادة الفترة الزمنية للحقن .

٥.٤. المقاطع النسيجية

٥.٤.١. الطحال

أظهرت نتائج الفحص بالمجهر الضوئي لطحال الجرذان المعاملة بالكورتزون إلى قلة عدد عقيدات اللب الأبيض وظهور خلايا لمفاوية متنكسة فقد وجد إن استخدام الكورتزون بجرع عالية أو لوقت طويل يؤدي إلى حصول ضرر للنسيج (Maruyama *et al*., 1999).
وتؤدي المعاملة بالكورتزون الى تنكس الخلايا اللمفاوية (Dracott & Smith, 1979) مما يسبب انخفاضا في أعدادها (lymphocytopenia) عند المعاملة الحادة أو المزمنة به (Fudenberg *et al*.,1978; Balow *et al*., 1975). لذلك أنخفض عدد عقيدات اللب الأبيض بسبب فعل الكورتزون في الخلايا اللمفاوية منها الخلايا اللمفاوية B-cell الموجودة في المراكز الأنتاشية للعقيدات، إذ إن العقار يكبت وظيفة خلايا B- cells (Hochman & Cudkowicz, 1979).ولوحظ زيادة في أعداد الخلايا البلعمية وذلك لان لها دورا في التهام الخلايا اللمفاوية المتنكسة من فعل الكورتزون، إذ تنشط للالتهام للمحافظة على النسيج ،ولوحظ ايضا وجود العديد من الخلايا اللمفاوية المتنكسة بسبب تأثير الكورتزون على التركيب الجزيئي الدقيق للخلية مما يسبب تنكس النواة وبالتالي يؤدي إلى تحلل الخلية اللمفاوية (Homo *et al*., 1980). ونلاحظ عدم وجود فروق معنوية بين الذكور والاناث وللفترتين (٣٠ ، ٦٠) يوما.

٥.٤.٢.الكبد

يؤثر الكورتزون على اكسدة الدهون الفوسفاتية في غشاء الخلية مما يسبب تحطم هذه الخلايا لعدم امكانيتها مقاومة فعالية الجذور الحرة وهذا يؤدي الى اختلال في نفاذية الغشاء الخلوي حيث تتجمع الجزيئات الدهنية داخل الخلية فضلاً عن ذلك فان تجمع فجوات الدهن في هيولي الخلايا الكبدية قد يكون ناتجاً عن تحطم اغشية الخلايا نتيجة لحدوث الاجهاد التاكسدي بفعل الجذور الحرة. ان تجمع قطريرات دهنية داخل خلايا الكبد الناتجة من إضطراب وخلل في وظيفة الكبد مؤدية الى حدوث تغيير في بناء البروتينات الدهنية مما يؤدي بدوره إلى تجمع الدهون داخل الخلايا (Hallberg, *et al*., 1984) أن ظهور افات التنكس الفجوي ناتجة عن حدوث خلل في مضخات الصوديوم للمتقدرات مما ينتج عنه انخفاض في انتاج الطاقة ATP اللازمة لتصنيع البروتينات وهذا ادى الى نقص في البروتين اللازم لسلامة الاغشية الخلوية (Hobbs *et al* ., 1992) ، وتفسير الزيادة الحاصلة للخلايا البلعمية الكبدية والخلايا الإرتشاحية . أن حقن العقار أدى إلى تلف وتنخر في الخلايا الكبدية وهذا بدوره أدى إلى انجذاب الخلايا

الوحيدة والخلايا العدلة واللمفاوية إلى موقع الاصابة خصوصاً خلايا البلاعم الكبيرة التي تنتج إنزيمات حالة Lysozymes لإزالة النسج التالفة وخلايا منجذبة أخرى تنتج وسائط خلوية مثل IL-1β و IL-6 و TNF-α و IL-12 و IL-18، والتي تساهم في حصول الضرر للنسج (Paul, 1999)، .و يمكن تفسير زيادة الخلايا البلعمية بسبب تحفيز الجهاز المناعي الموضعي لأعضاء الشبكية الداخلية Reticuloendothelium (Paul, 1999). وقد وافق هذه التغيرات النسيجية ارتفاع ملحوظ في مستوى فعالية الانزيمات (GPT, GOT) والتي تؤكد حدوث تحطم في خلايا الكبد وخلل في وظائفه (Burtis & Ashwood, 1994)، النخر الخلوي لخلايا الكبد بسبب الكورتزون هو ناتج عن تثبيط انزيمات الاكسدة في هذه الخلايا ((Thorgeirsson *et al*., 1976 ; Lin &levy , 1981) . ونلاحظ عدم وجود فروق معنوية بين الذكور والاناث وللفترتين (٣٠ ، ٦٠) يوما .

٣.٤.٥.العظم

ان زيادة المسافة بين الحواجز العظمية وقلة سمكها التي اظهرتها المقاطع النسجية وزيادة التاثيرات مع زيادة الجرعة يعود الى ان الكورتزون يسبب زيادة في طرح الكالسيوم من الكلية وقلة امتصاصه من الامعاء مما يسبب هشاشة العظام وضعفها وسهولة كسرها(Pharmacia & Upjohn Company,2011) .حيث بينت الكثير من البحوث ان ادوية الكورتزون بشكل عام والكورتزون بشكل خاص يثبط نمو العظم بشكل رئيسي بواسطة خفض عملية التكوين العظمي bone formation. (Ng *et al*.,٢٠٠٢) . ونلاحظ عدم وجود فروق معنوية بين الذكور والاناث وللفترتين (٣٠ ، ٦٠) يوما .

الاستنتاجات والتوصيات

Conclusions& Recommendations

نستنتج من الدراسة ما يأتي :

1- كان للكورتزون اثر فاعل في التاثير على معايير الدم الفسلجية متمثلة بعد كريات الدم الحمر ، عد خلايا الدم البيض ، مكداس الدم ، تركيز الهيموكلوبين الكلي والحجم الانضغاطي لكرية الدم الحمراء ولكلا المدتين .

2- وجد من الدراسة ان للكورتزون تاثيرا معنويا في بعض معايير الدم الكيموحيوية كانزيمات الكبد (ALT،AST) وبروتين الالبومين والفايبرنوجين ولكلا المدتين.

٣- وجد ان للعقار تاثيرا معنويا في العد التفريقي لخلايا الدم البيضاء ولكلا المدتين.

٤- ظهور تغيرات نسجية مرضية بعد حقن العقار لمدة (٣٠،٦٠) يوما في كل من انسجة الطحال والكبد والعظم .

5- عدم وجود فروق معنوية بين الذكور والاناث في هذه الدراسة .

وعلى ضوء ما تقدم نوصي بما يأتي :

1- دراسة تاثير عقار الكورتزون نسجيا كدراسة عضلات الجسم والاوعية الدموية .

٢- اجراء دراسات مستقبلية تتضمن تأثيرات العقار في فعالية الجهاز المناعي كدراسة تفاعلات الاضداد .

٣- دراسة تاثير العقار على الجهاز النكاثري مع اجراء دراسات هورمونية وانزيمية ذات الصلة بالجهاز التكاثري و تكوين البيوض .

٤- دراسة فعالية بعض المستخلصات النباتية على الاثار المرضية التي يسببها الكورتزون في الجسم .

٥- التوسع في تقييم التاثيرات الدمية للعقار وخصوصا على مستوى تطور ونضج الخلايا المكونة للدم .

References المصادر

المصادر العربية

القيسي،(١٩٩٦) كوكب سليم نجم. التغيرات في خلايا الغدة الصعترية المرافقة للحقن بالهايدروكورتزون وانترليوكين-٢. اطروحة دكتوراه. كلية العلوم-جامعة بغداد .

الخياط، جعفر. (١٩٦٢). نباتات شافية. مكتبة الجوادي. بغداد. ص ٣٨-٤٠.

وصفي عادل سعيد وقصير، جانيت توفيق. (١٩٨٢). كيمياء النواتج الطبيعية. مطبعة كلية العلوم. جامعة بغداد. ص ١٩٤-١٩٧.

الساهوكي ، مدحت ووهيب ، كريمة محمد (١٩٩٠) . تطبيقات في تصميم وتحليل التجارب ، جامعة بغداد .

المصادر الاجنبية

Adolph, L. & Lorenz R. (1982). Enzyme diagnosis in diseases of the heart, liver, & pancreas, S. Karger, *New York,* 9-27.

Ahluwalia, A. (1998). Topical glucocorticoids and the skin – mechanisms of action: Mediators . *Inflamm.,* 7: 183–193.

Ahmed, M. H. (1993) .The effect of triamcinolone diacetate on the parotid gland of the female rats: A light and election microscopy study. M.Sc Thesis, *Mosul University.*

Al-Douri, A. S.; Al-Salihi, A. R.; Mohammed, S. S. ،(٢٠٠٥) . Glycoconjugates cytochemistry in teeth development in normal and hydrocortisone treated rats, Glycoconjugates cytochemistry, *J. Bagh. College Dentistry* .17(3).

AL-Hyali, E. G. S.(٢٠٠٥). Morphometrical study of the effect of hydrocortisone on the thyroid gland in rabbits , M.Sc Thesis, *Mosul University.*

Alison M. R. (1986), Regulation of hepatic growth. *Physiol. Rev*., 66(3): 499-541.

Al-Rayyes, O.; Wallmark, A. & Floren, C. (1997). Additive inhibitory effect of hydrocortisone and cyclosporine on low–density lipoprotein receptor activity in culture hepG2 cells. *Hepatolo.*, 26(4):967-71.

Anthony,L.Mescher .(2010).junqueiras basic histology , 12th edition ,lange: 121-125.

Balow, J. E.; Hurley, D. L. & Fauci, A. S. (1975). Differential effects of acute vs chronic administration on cell-mediated immunity. *J. Immunol.*, 114(3): 1072-1076.

Bancroft, J. D. & Stevens, A. (1982). Theory and practice of histological techniques. 2nd (Ed.) *Churchill livingstone, Edinburgh, London*.

Bergmeyer, H.U. ; Horder, M., & Rej, R. (1985). International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Scientific Committee; Analytical Section. *J. Cli. chem. Clin. Biochem.,* 24:496-510.

Brown, B.A.(1976). Hematology: Principles and proced. 2nd ed., *Lea &Febiger, Philadelphia.*

Burtis, C.A. & Ashwood, E.R. (1994) .Tietz Text Book of clinical chemistry.2nd ed. *W.B.Saunders Company, Advision of Harcourt Brace & Company. London*,883-88.

Carryer, H. M.; Koelshe, G. A.; Prickman, L.E., & et al.، (1950). The effect of cortisone on bronchial asthma and hay fever occurring in subjects sensitive to ragweed pollen. *J. Allergy*., 21:282–7.

Chen, S.; Kimberg, D. & Kenney, F. (2013). Tianjin Medical University General Hospital Tianjin Neurological Institute Bio Med. Center. *Tianjin 300052, P.R. China.*

Claman, H. N. (1972). Corticosteroids and lymphoid cells. *New. Engl. J. Med.* 287(8): 389-396.

Clinical Guide Laboratory Test,(2006) .4th ed., *N.W.TIETZ.*, 404 – 405 .

Coen, D.; Deutsch J.; Netter P.; Petrochilo, E., & Slonimski, P. P. (1970). Mitochondrial genetics : Methodology and phenomenology in control of organelle development . No. 24 in Symposia of the Society for Experimental Biology. *Academic Press Inc., New York* . 449.

Cohen, J. J. & Duke, R. C. (1984). Glucocorticoid activation of a calcium dependent endonuclease in thymocyte nuclei Leads to cell death. *J. Immunol*., 132(1): 38-42.

Coles , E. H.(1986). Veterinary clinical pathology,4th ed. ,*W.B. Saunders company Philadelphia , London , Toronto , Mexico* .

Coombs, R.R.H. &Thomas Rde,W.M. (1994). Avascular necrosis of the hip. Br. *J. Hosp. Med.*, 51:275–80.

Crilly, R.G.; Marshall, D. H. & Nordin, B.E. (1979). Metabolic effects of corticosteroid therapy in post-menopausal women. *J. Steroid Biochem.*,11:429–33.

Cupps, T. R.; Edgar, L.c. ; Thomas, C. A. & Fauci, A. S. (1984). Multiple Mechanisms of B cell immunoregulation in man after administration of in vivo corticosteroids. *J. Immunol*.,132(1): 170-175.

Didonato, J.A., Saatcioglu, F. & Karin, M. (1996). Molecular mechanisms of immunosuppression and anti-inflammatory activities by glucocorticoids. Am. *J. Respir. Crit. Care Med.,* 154 :S11–S15.

Dracott, B. N. & smith, C. E. T. (1979). Hydrocortisone and the antibody response in mice. *Immunol.* 38(2): 429-235.

Dufour, D. R.; Lott, J. A.; Nolte, F.S.; Koff, R.S. & Seeff, L.B. (2000). Diagnosis & monitoring of hepatic injury. I. performance characteristics of laboratory tests. *Clin. Chem.,* 46: 2027-2049**.**

Elliot, F. & Ellis, M. D. (1987). Adverse effects of corticosteroid therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 80: 515-517.

Ellison, J.A.; Patel, L.; Ray, D.W.; David, T.J. & Clayton, P.E.(2000). Hypothalamic–pituitary–adrenal function and glucocorticoid sensitivity in atopic dermatitis. *Pediatrics* , 105, 794–799.

Faucl, A. S. (1976). Glucocorticosteroid therapy: Mechanisms of action and clinical considerations. *Ann. Intern. Med.*, 84(1): 304-315.

Feigelson, M.; Gross, P. R. & Feigelson, P. (1962). *Biochim Biophys. Acta.*, 55: 495.

Friedman & young (2001). Effects of disease on clinical laboratory tests ,4th ed. *AACC press.*

Fudenberg, H. H. ; stites, D.P.; Caldwell, J.L. & wells, J.V. (1978). Basic and Clinical immunology. 2nd ed. *Middle East Edition. California. Lebanon.*, 311-316.

Gelfand, M. L. (1951). Administration of cortisone by the aerosol method in the treatment of bronchial asthma. *N. Engl. J. Med.*, 245: 293- 4.

Goulding, N. J.; Euzger, H. S.; Butt, S. K. & Perretti, M. (1998). Novel pathways for glucocorticoid effects on neutrophils in chronic inflammation. *Inflamm. Res.*, 47 (3), S158–S165.

Hallberg, A.; Berne, C. & Anderson, A. (1984). "Effects of Chloroquine on lipid metabolism of mouse pancreatic islets". *Biochem. Pharmacol.,* 33 : 1465 – 70

Havel, R. J. (1986). Functional activities of hepatic lipoprotein receptors. Annu. *Rev. Physiol*., 48: 119-134.

Hawkins, W.W.; Speck E. &, Leonard V.G. (1954). Variation of hemoglobin level with age and sex. *Blood.,* 9: 999-1007

Hench, P.S. (1949). The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocortisone: compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. Proceedings of the staff meeting of the Mayo. *Clinic.,* 24:181–97.

Hobbs, H.H.; Brown, M.D. & Goldstein, J.L. (1992). Molecular genetics of the LDL receptor gene in families hypercholestrolemia. *Hum. Mutal.*, 1: 445-466.

Hochman, P. S. & cudkowicz, G. (1979). Suppression of natural cytotoxicity by spleen cells of hydrocortisone-treated mice. *J. Immunol.*,123(3): 968-976.

Hoff brand, A. V. & perttit, J.E. (1989). Essential haematology , 2nd ed., *Black well scientific publications , Australia.*, 97-120.

Homo, F.; Duval, D.; Hatzfeld, J. & Evrard, C. (1980). Glucocorticoid sensitive and resistant cell populations in the mouse thymus. *J. steroid Biochem.,* 13(2): 135-143.

Horn, B.A.; Kerr, D.B. & D. N. S.(1964). Acute Renal Failure ,Ed.S.Shaldon,G.C.Cook , *Blackwell ,Oxford* .

Iwata, M.; Iseki, R.; Sato, K.; Tozawa, Y. & Ohoka, Y. (1994). Involvement of protein kinase C-e in glucocorticoid-induced apoptosis in thymocytes. *Int. Immunol.,* 6(3): 431-438.

Iwata, M.; Ohoka, Y.; Kuwata, T. & Asada, A. (1996). Regulation of T-cell apoptosis via T cell receptors and steroid receptors. *Stem cells.*, 14(6): 632-641.

John, A., (1990). Medicine ; *Black well science*. 12:10.

John, D. & Miller, L. (196٩) Influence of actinomycin D and puromycin on net synthesis of plasma albumin and fibrinogen by the isolated perfused rat liver. *J. Biol. Chem.,* 241(21):4817–4824.

Johnson, D. A.; Etzel, K .R. & Alvares , J.E. (1987). Regulation of parotid salivary proteins by glucocorticorids. *J. Dentol. Res.,* 66:1563-1568.

Kenney, F. T. & Kull, F. J. (1963). Hydrocortisone-stimulated synthesis of nuclear RNA in enzyme induction . *Proc. Natl. Acad. Sci .USA.,* 50:493–499

Kerppola, W. (1960) . Uncoupling of the oxidative phosphorylation with cortisone in liver mitochondria. *Endocrinolo.,* 67 :252 .

Khald, B. A.; pearce, P.; Barr, I. G.; Fraillon, B.D.; Toh, B. H. &Funder, J. W. (1983). Dexamethasone induces different cellular protein synthetic responses in PNA and PNA—mouse thymocyte subpopulations. *J. Immunol.,* 130(1): 115-120.

Kimberg, D. V.; Loud A. V. &Wiener J .(1968). Cortisone-induced alterations in mitochondria function and structure . *J. Cell Biol.,* 37-63 .

Klemcke, H.G. & Christenson, P.K. (1997) . Porcine fetal and maternal adrenocorti cotropic hormone and cortico steroid concentration during gestation and their relation to fetal size, *Boil. Reprod.,* 57:1:99-106.

Kroemer, G. & Martinez-A, C. (1995). Current Topics in Microbiology and immunology. *Springer- verlag*., 194: 82-94.

Kwan, S.W. & Fuller, G.M.,(1977) Immunochemical characterization of fibrinogen induction in rat liver. *Biochim. Biophys. Acta.,* 475(4):659–668.

Lattimore, K.A.;Vazquez, D.M.; Barks, J.D., & Bhatt-Mehta, V. (2008). Developmental outcomes of very low birth weight infants treated with hydrocortisone for refractory hypotension. *J .Neonat-Perinat Med.,* 1: 225-232.

Lawrence, G. R.; William F. M. ;Lawrence, S. & Jackd, R. (1957). The effects of cortisone and hydrocotisone on water diuresis and renal function in man, Boston Veterans Administration Hospital, *The Department of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Mass.*

Lin, J. & Levy, G. (1981). Sulfate depletion after acetaminophen administration and replenishment by infusion of sodium sulfate or N-acettysteine in rats. *Biochem.Pharmacol.,* 30:2723.

Liu, Y.; Cousin, J. M.; Hughes, J.; Damme, J. V.; Secki, J. R.; Haslett, C.; Drans field, I.; Savill, J. &Rossi, A. G. (1999). Glucocorticoid promote nonphlogistic phagocytosis of apoptotic Leukocytes1. *J. Immunol.*,162(6): 3639-3645.

Lowe, C. ; Mackinney, D. & Sarkaria ,D . (1955) . Effects of cortisone on rat liver mitochondria. *J. Biophys. Biochem . Cytol.,* 1(3) :237-244 .

Madigan, M. T.; Martinko, J. M. & parker, J. (2000). Biology of Microorganisms. 9th ed. *Prentic Hall upper Saddle River. U.S.A.*

Maruyama, S.; Minagawa, M.; shimizu, T.; Oya, H.; Yamamoto, S.; Musha, N.; Abo, W.; Weerasinghe, A.; Hatakeyama, K. & Abo, T. (1999). Administration of glucocorticoids Markedly increases the

numbers of granulocytes and extrathymic T cells in the bone marrow. *Cell Immunol.,* 194: 28-35.

Matsubal, k. T.; Van Eeden, S.F.; Bickneel, S.G; Walker, B.A.M.; Hayashi, S.; Hogg, J.C. (1997). Apoptosis in circulationg PMN: increased susceptibility in L-selectin-deficient PMN Am. *J. Physiol.,* 272: 2852- 2858.

McEwen, B.S.,(2002). The neurobiology and neuroendocrinology of stress. Implications for post-traumatic stress disorder from a basic science perspective. *Psychiatr. Clin. North Am.,* 25,469–494.

McFarlane, A. S.; Irons, L.; Koj, A. & Regoeczi, E. (1965). The measurement of synthesis rates of albumin and fibrinogen in rabbits. *J. Biochem.,* 95:536–540

Medical Research Council ,(1956). Controlled trial of effects of cortisone acetate in status asthmaticus. Lancet;2:803–6.

Mehdie. M.S. (2004). The immunological & histopathological effect of danazol drug on specific immune responses & hepatic tissue. *J. Fact. Med. Baghdad.,* 46: 3-4.

Miller, M. W.; McKinney, A. E.; Kanter, F. S.; Korte, K. J. & Lovallo, W. R. (2011). Hydrocortisone suppression of the fear-potentiated startle response and posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinolo.,* 21 (11) :796-809.

Miznumoto, Y.; Itirata, J.; Tokouka, S.; Furuya, K. ; Kikuchi, Y. & Nagata, I. (1996). Effect of culture Supernatants of endometriotic Lesions uterine endo metrium & peritoneum from rats with experimental endometriosis on the natural killer activity of spleen cells. *Gynecol. Obster. Invest.,* 41:122-127.

Mohammad, T. T. (٢٠٠٨). Effect of cortisol on submandibular salivary gland . Dept. of Anatomy, College of Medicine- Mosul University ; *J. Tikrit Med.,* 14(1):165-168 .

Mozhuga, P. M.(1987). Reproduction and differentiation of cells in the tissues of growing rat teeth in response to parathyroid hormone and hydrocortisone , *Arch. Anat. Histol. Embriol.,* 92(5): 57-62.

Ng, P.C.; Lam, C.W.; Wong, G.W.; Lee, C.H.; Cange, P.S.; Fok, H.I. (2002). Changes in markers of bone metabolism during dexamethasone treatment for chronic lung diseases in preterm infant. *Archives of diseases in Childhood fetal and Neonatal Edition.,* 86, 49- 54.

Nuno, M. M. ; Pires ,A. S. ; Barend, L.; Vander, H.; Margreet, R.; de Vries ; Lianne, S. M.; Boesten, J. ;Wouter, J. , & Paul, H.A.Q.(2005). Histopathologic alteration follow local delivery of dexamethasone to inhibit restenosis in murine arteries. *Eurpean Society of Cardiolo.,* 68 (3): 36-47.

Palmiter, R. D.; Moore, P. B.; Mulvihill, E. R. & Emtage, S. (1976). A significant lag in the induction of ovalbumin messenger RNA by steroid hormones : A receptor translocation hypothesis . *cell* 8:557-572.

Pasgualini, J.K.; Ngueyer, B. L.; Unrich, F. (1970). Cortisol and cortisone metabolism in the human foeto placental unit at midgestation. *J. Steroid Biochem.,* 1: 209.

Patek, P.Q.; Collins, J.L.; & Cohn, M. (1982). Activity and dexamethasone sensitivity of natural cytotoxic cell subpopulations. *Cell. Immunol.,* 72(1): 113-121.

Patton, C.J. & Crouch, S.R., (1977). Spectrophotometric and kinetics investigation of the Berthelot reaction for the determination of ammonia. *Anal. Chem.,* 49: 464–469.

Paul, W. E. (1999). Fundamental Immunology, 4th ed. *Lippincott-Raven Philadelpia.,* 111–182.

Paulsen, D.F. (2000). Histology & cell Biology. 4th Ed. Lange Medical books/McGrow-Hill. New York, Francisco. PP:174-178.

Perretti, M. & Ahluwalia, A. (2000). The microcirculation and inflammation: site of action for glucocorticoids. *Microcircul .,* 7(3): 147-161.

Petranyi, G.; Benczur, M. & Alfoldy P. (1971). The effect of single large dose hydrocortisone treatment on IgM and IgG antibody production, morphological distribution of antibody producing cells and immunological memory. *Immunol.,* 21(1): 151-158.

Pfizer Global Environment , (2012) . Standard for the Uniform Scheduling for Drugs and Poisons: *Australia (AICS).,* 204-725-5:8.

Pharmacia & Upjohn Company، (2012). Pfizer Canada Inc, Licensee, Control No. 157508.

Queiroz, M.L. (1993). Hematopoietic effects in mice exposed to deltam ethrin and hydrocortisone. *Int. J. Immunopharmacol.,* 15(3): 301-307.

Reddy, K.A.; Litov, R.E. & Omaye, S.T. (1977). Effect of pretreatment with anti-inflammatory agents on paraquat toxicity in the rat. *Res .Commun. Chem .Pathol. Pharmacol.,* 17:87–100.

Reid, I.R. (1989). Pathogenesis and treatment of steroid induced osteoporosis. *Clin. Endocrinol.,* 30:83–103.

Rej, R. (1984). Measurement of aminotransforases. Part 1. aspartate aminotransfer. *Rev. Clin. Lab. Sci.,* 12:99-186.

Rijpert, M.; Uiterwaal, C.S.; Lieftink, A.F.; van Bel, F.; Grobbee, D.E.; de Vries, L.S. & Groenendaal, F. (2006). Neonatal hydrocortisone

treatment related to 1H-MRS of the hippocampus and short-term memory at school age in preterm born children. *Pediatr Res.,* 59: 309-313.

Rishpon-Meyerstein, N.; Kilbridge. T. & Simone J., (1968). The effect of testosterone on erythropoietin levels in anemic patients. *Blood.,* 31(4): 453-460.

Rogers, P. & Rogers, A. (1982). Differential sensitivity of lymphocyte subsets to corticosteroid treatment. *Immunol.,* 46(4): 841-848.

Ronald, M. (1995). Principles of Microbiology. 1st ed. *Mosby. U.S.A.* 610-611.

Saag, K.G. (2004) . Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis .*South Med. J.,* 97(6):555–558.

Sabbele, R.N.; Oudenaren, A.V. & Benner, R. (1983). The effect of corticosteroids upon the number and organ distribution of immunoglobulin secreting cells in mice. *Cell Immunol.,* 77(1): 308-317.

Saklatvala, J. (2002). Glucocorticoids: do we know how they work? *Arthritis Res.,* 4:146–150.

Savino, W. & Dardenne, M. (2000). Neuroendocrine control of thymus physiology. *Endocrine Rev.,* 21: 412-443.

Schelling, G.; Briegel, J.; Roozendaal, B.; Stoll, C.; Rothenhausler, H.B.; Kapfhammer, H.P. (2001). The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors. *Biol. Psychiatry.,* 50: 978–985.

Schelling, G.; Richter, M.;Roozendaal, B.; Rothenhausler, H.B.; Krauseneck, T.; Stoll, C.; Nollert, G.; Schmidt, M. & Kapfhammer,

H.P. (2003). Exposure to high stress in the intensive care unit may have negative effects on health-related quality-of-life outcomes after cardiac surgery. *Crit. Care Med.,* 31: 1971–1980.

Schelling, G.; Stoll, C.; Kapfhammer, H. P.; Rothenhausler, H.B.; Krauseneck, T.; Durst, K.; Haller, M. & Briegel, J., (1999). The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in survivors. *Crit. Care. Med.* 27: 2678–2683.

Schleimer, R.P.; Jacoues, A.; shin, H.S.; Lichtenstein, L.M &Plaut, M. (1984). Inhibition of T cell-mediated cytotoxicity by anti-inflammatory steroids. *J.Immunol.,* 132 (1): 266-271.

Schlesinger, M. & Mark, R. (1964). Wasting disease induced in young mice by administration of cortisol acetate. *Science.,* 143: 965-966.

Schmidt, M.; pauels, H.G.; Liigering, N.; Liigering, A.; Domschke, W. & Kucharzik, T.(1999). Glucocorticoid induce apoptosis in human monocytes: potential role of IL-1B. *J.Immunol.,* 163(6): 3488-34890.

Schmidt, T. J.; Kim, K.J. & Thompson, E.B. (1980). Glucorticoid sensitivity and receptors in BALB/c T cell lymphoma lines expressing restricted patterns of Ly differentiation antigens. *J. steroid Biochem.,* 13(1): 13-22.

Shahidi, N.T. (2001). A review of the chemistry, biological action and clinical applications of anabolic-androgenic steroids. *Clin Ther.,* 23: 1355-1390.

Sima, A. (2002). Experimental atheroma formation in the coronary artery of the hyperlipemic hamster. *J. Cell. Mol. Med.,* 6(2): 276-277.

Sood, R. (1985). Hoematology for students and Practitioners. *Jaypee Brothers,*

India.

Sood, R. (1986). Haematology. 2nd ed., *Jaypee brothers, New Delhi,* 243-265

Therapeutic Goods Administration ,(2009). Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd 3/34-36 Chandos St Leonards NSW 2065.

Therapeutic Goods Administration: 8th July (1999). Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd 3/34-36 Chandos St Leonards NSW 2065, Date of most recent amendment:

Thorgeirsson, S.S.; Sasame, H.A.; Mitchell, J.R.; Jollow, D.J. & Potter,W.Z.(1976). Biochemical changes after hepatic injury from toxic doses of acetaminophen or furosemide . *pharmacol.,* 14,205-213.

TM Pharmacia Enterprises Sarl ، April 4, (2013). Pfizer Canada Inc 17,300 Trans-Canada Highway Kirkland, Quebec H9J 2M5 , Submission Control No.: 161325 .

Tristan B.; Vincent B. ; Patricia F.; Alain L. ;William R. & Laurent L. (1999). In vitro effects of dexamethasone on human corneal keratocytes ; 40 : 1061 – 1070 .

Usher, B.W. &, Friedman, R. J. (1995). Steroid-induced osteonecrosis of the humeral head. *Orthopedics.,* 18:47–51.

Verdenins, H.H. & Alma L. (1958). Aquantitative stady of decalcification methods in histology , *J. clin. Path.,* 11,229.

Watterberg, K.L.; Gerdes, J.S.; Cole, C. H.; Aucott, S.W.; Thilo, E.H.; Mammel, M.C.; Couser, R.J.; Garland, J.S.; Rozyck,i H.J.; Leach, C.L.; Backstrom, C. & Shaffer, M.L.(2004). Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics.,* 114: 1649-1657 .

Yehuda, R.; McFarlane, A.C. & Shalev, A.Y., (1998). Predicting the development of posttraumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event. *Biol. Psychiatry.*, 44: 1305–1313.

Yoshikawa, H.; Nakajima, Y. & Tasaka, K. (1999). Glucocorticoid suppresses autocrine survival of mast cells by inhibiting IL-4 production and ICAM-1 expression. *J.Immunol.*,162(10): 6162-6170.

Zilva, J.F.; Pannall, P. R. & Mayne, D.M. (1988). Clinical Chemistry In Diagnosis & Management. Edward Arnold. *London Robson ,A.M.,Aschcroft ,R.,Clarkson.*

Abstract

The study was involved the use of albino rats (males , females) at (64) mice were divided into two groups and each group was included (32) rat (16 males and 16 females) and these totals recent divided into four groups were included four rats for each group, The last three groups were injected by Intraperitoneal drug of hydrocortisone with concentrations double (1.5,3,4.5) mg / kg for (30،60) day and the fourth group was injected by normal Saline 0.9% as control in the same volumes that used, The study was aimed to indicate the effect of concentrations and duration of injection in some physiological and histological parameters and effects disease caused in albino rats the study included the following:
1- Statement effect of different concentrations of hydrocortisone in the total count of red blood cells , the total count of white blood cells , and Packed cell volume , and concentration of hemoglobin in the blood , the Mean corpuscular volume. Found from the study of a rise significantly ($p < 0.05$) in the total count of red blood cell (RBC), and a significant decrease ($p < 0.05$) in the total count of white blood cells (WBC) hemoglobin (Hb) and Packed cell volume (PCV) and the Mean corpuscular volume (MCV) when compared to all results the control group.
2- Measurement biochemical parameters in serum and fibrinogen in plasma to show the effect concentrations of injection by drug of hydrocortisone, the results were showed a rise significantly ($P<0.05$) in the effectiveness of enzyme of liver (AST, ALT) as well as a significant increase ($P<0.05$) in the concentration of protein albumin and fibrinogen, and the lack of significant ($P < 0.05$) changes in urea when comparing the treatment groups with the control group.

3 - To identify the effects of histopathological in the tissues of the spleen , liver and bone , where we note a degeneration in lymphocyte and an increase in the preparation of the phagocytic cells and lack in the number of white pulp in the spleen and small size , while the liver we notice a necrosis of liver cells and infiltration of inflammatory cells and the appearance of fatty change with in the hepatocyte, in the bone tissue note for the lack of bone in the thickness of the trabeculae and increase the distance between these trabeculae.

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

Effect of different cortisone doses on some physiological and histological parameters in the albino rat

A Thesis submitted by
Doaa Adil Rabee to the College of Education of Karbala University as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master in Biology – zoology

Supervised By

Prof . Dr. Saad Hamad Abdulatif

201٤ A .D. **1435 A . H.**