



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة كربلاء

كلية التربية للعلوم الصرفة - قسم علوم الحياة

دراسة تأثير عقار الديكساميثازون على نسيج القلب والأوعية الدموية
وبعض المعايير الفسلجية والكيموحيوية والدور الوقائي لفيتامين
(B12) في ذكور الأرانب البالغة.

رسالة مقدمة الى

مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة - جامعة كربلاء

وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة - علم الحيوان.

من قبل الطالبة

لقاء أحمد جبار الجوراني

بكالوريوس علوم الحياة / جامعة كربلاء - 2012

بإشراف

أ.م.د

بتول عباس حسين الجابري

أ.م.د

محمد وسام حيدر ال محنا

تموز / 2023 م

ذي الحجة / 1444 هـ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ


(نَرْفَعُ دَرَجَاتٍ مِّنْ نَّشَأٍ وَفَوْقَ كُلِّ
ذِي عِلْمٍ عَلِيمٌ)

(يوسف / 76)

صدق الله العلي العظيم

أقرار المقوم اللغوي

أشهد أنّ هذه الرسالة الموسومة بـ (تأثير عقار الديكساميثازون على القلب والأوعية الدموية، والدور الوقائي لفيتامين B12 في ذكور الأرناب البالغة) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ماورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الأمر بسلامة الأسلوب والصحة في التعبير .

التوقيع : 
الاسم : د. منكوه صنون إلهانقاي
المرتبة العلمية : أستاذ مساعد
الكلية والجامعة : جامعة كربلاء - كلية العلوم الإسلامية
التاريخ : / / ٢٠٢٣

أقرار المشرفين

نشهد بأن إعداد هذه الرسالة تم تحت إشرافنا في قسم علوم الحياة /كلية التربية للعلوم الصرفة /جامعة كربلاء هي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة /علم الحيوان

التوقيع :

اسم المشرف: أ.م. د.بتول عباس حسين

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان : قسم علوم الحياة / كلية التربية

للعلم الصرفة / جامعة كربلاء

التاريخ : ٢٠٢٣ / ٧ / ١٦

التوقيع :

اسم المشرف: أ.م.د.محمد وسام حيدر آل لالحنا

المرتبة العلمية: استاذ مساعد

العنوان: قسم علوم الحياة / كلية التربية

للعلم الصرفة / جامعة كربلاء

التاريخ: 2023/7/16

توصية رئيس قسم علوم الحياة

استنادا الى التوصية اعلاه من قبل المشرفين الاستاذ الدكتور محمد وسام حيدر ،والاستاذ الدكتور بتول عباس حسين ارشح هذه الرسالة الى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الراي فيها.

التوقيع :

الاسم : أ.د.نصير مرزا حمزة

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: قسم علوم الحياة /كلية التربية للعلوم الصرفة /جامعة كربلاء

التاريخ: / /

إقرار لجنة المناقشة

نحن أعضاء لجنة المناقشة الموقعين أدناه نشهد بأننا قد اطلعنا على الرسالة الموسومة (دراسة تأثير عقار الكساميثازون على نسيج القلب والأوعية الدموية وبعض المعايير الفسلجية والكيموحيوية والدور الوقائي لفيتامين B12) في ذكور الأرانب البالغة (المقدمة من قبل الطالبة (لقاء احمد جبار حسون) كجزء من متطلبات نيل درجة الماجستير قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء، وبعد اجراء المناقشة العلمية وجد انها مستوفية لمتطلبات الشهادة وعليه تم قبول الرسالة بتقدير (امتياز) في علم الحيوان.

رئيساً

التوقيع :

الاسم : أ.د. نصير مرزا حمزة

المرتبة العلمية: أستاذ

العنوان: جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : 2023 / /

عضواً

التوقيع :

الاسم : أ.م.د. محمد جرد كاظم

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان : جامعة الفرات الاوسط / الكلية التقنية المسيب

التاريخ : 2023 / 9 / 17

عضواً و مشرفاً

التوقيع :

الاسم : أ.م.د. محمد وسام حيدر آل لالحنا

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان : جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم

الصرفة

التاريخ : 2023 / 9 / 17

عضواً

التوقيع :

الاسم : أ.م.د. علاء حسين مهدي

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان : جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : 2023 / 9 / 17

عضواً و مشرفاً

التوقيع :

الاسم : أ.م.د. بتول عباس حسين

المرتبة العلمية : استاذ مساعد

العنوان : جامعة كربلاء/كلية التربية للعلوم

الصرفة

التاريخ : 2023 / 9 / 17

مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

أصادق على ماجاء في قرار اللجنة أعلاه

التوقيع :

الاسم : أ.د. حميدة عيدان سلمان

المرتبة العلمية : استاذ

العنوان : عميد كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ : 2023 / 9 / 25

الأهداء

إلى من أملني رضاه وغايتي حبه ورحمته وغفرانه الله رب العالمين سبحانه.

إلى معلم البشرية الأول المبعوث رحمة للعالمين نبينا وشفيعنا محمد ﷺ.

إلى من كلَّه الله بالهيبه والوقار، علمني العطاء بدون انتظار، فحملت أسمه بكل افتخار،
وأرجو من الله أن يمد في عمره ليرى ثماراً حان قطافها بعد طول انتظار والدي العزيز.

إلى القلب الذي غمرني حباً وحناناً وعظفاً، وعلمني الصبر، إلى من يعجز اللسان عن شكرها،
ولولاها لما وصلت إلى ما أنا فيه، إلى من كان دعائها سر نجاحي وتفوقي وحنانها قوتي والدتي العزيزة.

إلى من شجعني على مواصلة مسيرتي العلمية والذي تحمل معي مشاق العمل والدراسة إلى سندي
وعوني في الحياة زوجي العزيز.

إلى القلوب الطاهرة النقية، إلى سندي وقوتي، إلى الذين لم يبخلوا عليه بجهد ولا عطاء،
إلى من أظهروا لي ما هو أجمل من الحياة اخوتي الأعزاء.

إلى الزهرة التي تفيض حباً وبراءةً ونقاءً وعطراً إلى صاحبة القلب الطيب اختي العزيزة.

إلى قرة عيني وثمره فوادي، إلى من استنشقت منهم أجمل رحيق العطر،
وأرى النور عندما ينظرون في عيوني أولادي الأعزاء
مرتضى ومقتدى ومصطفى.

لقاء

شكر وتقدير

اللهم لك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك وعظيم سلطانك، وعدد خلقك ورضا نفسك وزنة عرشك ومداد كلماتك، وهو أول من يُشكر ويُحمد أثناء الليل وأطراف النهار، الذي أغرقنا بنعمه التي لا تحصى وأنار دروبنا بالعلم والمعرفة فله جزيل الحمد والثناء العظيم، والذي أنعم علينا أرسل إلينا رسوله محمد وآل بيته الطيبين الطاهرين عليه وعليهم أفضل الصلوات وأتم التسليم..

لقد من الله عليّ بإكمال هذه الرسالة، لذا فمن دواعي الاعتراف بالجميل أن أتقدم أولاً بالشكر والتقدير إلى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء ورئاسة قسم علوم الحياة ومنتسبي الكلية كافة لأتاحتهم الفرصة لإكمال دراستي العليا، وما قدموه لي من العون والمساعدة.

كما وأتقدم بفائق الشكر والتقدير والعرفان بالجميل إلى الأستاذين الفاضلين الأستاذ المساعد الدكتور السيد محمد وسام حيدر آل المحنا والأستاذ المساعد الدكتورة بتول عباس حسين الجابري لاقتراحهما موضوع البحث ومتابعتهما المتواصلة وتوجيهاتهما السديدة لي طوال مدة البحث، إذ كانا خير عونٍ لي في دراستي فأسأل الله العليّ القدير أن يمن عليهما بكل الخير والصحة والعافية.

كما أتقدم بجزيل شكري وأمتناني للأستاذ الدكتور السيد علاء حسين الصافي لما قدمه لي من المساعدة والعون أثناء إجراء بحثي وفي تجاوز بعض الصعاب فجزاه الله خير الجزاء، وكما أتقدم بالشكر والتقدير إلى كل أساتيذني في السنة التحضيرية لما قدموه لنا من علمٍ نافعٍ ونصحٍ وتوجيهٍ فلهم الشكر من أعماق القلب.

وأتوجه بأرق كلمات الحب والامتنان إلى من كان عوناً لي في جميع أوقاتي والديّ اللذان أفاضوا عليهما حباً فأثمر وأسهم في غرس بذور هذا العمل أطال الله بعمرهما وأسأل الله لهما الصحة والعافية ويجزيهما عني أفضل الجزاء، وإلى سندي وعزوتي إخوتي الأعزاء علاء وعباس وضياء وأختي العزيزة الاء حفظهم الله وأدامهم ذخراً لي.

كما أتقدم بجزيل الشكر والامتنان إلى زوجي وسندي محمد الذي تحمل معي عناء هذا الجهد وتوفيره كل ما يمكن أن يساعدي في الوصول إلى هذه المرحلة، فكان نعم السند والعون في رحلتي العلمية والبحثية داعية من الله عزّ وجلّ أن يمن عليهما بالصحة والعافية ويفتح له أبواب رحمته ورزقه، وكما أتقدم بالشكر إلى أولادي وقرة عيني مرتضى ومقتدى ومصطفى على مساعدتهم وتحملهم معي مشاق الدراسة وأسأل الله أن يحفظهم ويوفقهم ويجعلهم ذخراً لي.

ولا يفوتني أن أشكر زميلاتي وزملائي طلبة الدراسات العليا، وأخص بالذكر زميلتي ورفيقة دربي رجوان التي كانت في الشدة عوناً لي داعية الله لها ولهم بدوام النجاح والموفقية.

وأخيراً أقول عذراً لمن لم تسعفني الذاكرة لذكر أسمهم فلهم مني ود جميل وتقدير كبير، ومن الله التوفيق.

لقاء

الخلاصة

أجريت هذه الدراسة في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة/ جامعة كربلاء لمعرفة التأثيرات الجانبية لعقار الديكساميثازون على القلب والأوعية الدموية فضلاً عن الدور الوقائي لفيتامين (B12) كونه مضاد فعال للأكسدة وللتقليل من التأثيرات الجانبية للعقار، وكانت فترة المعاملة من بداية شهر كانون الثاني (2023/1/1) ولنهاية كانون الثاني (2023/1/29) ولمدة أربعة أسابيع، استخدم (24) حيواناً من ذكور الأرانب المحلية التي تم الحصول عليها من الأسواق المحلية إذ تراوحت أعمارها (6-8) أشهر وأوزانها (2500-3000) غم ووزعت الحيوانات عشوائياً إلى (4) مجاميع ولكل مجموعة (6) أرانب، المجموعة الأولى (G1) هي مجموعة السيطرة (control) التي أعطيت العليقة مع الماء فقط، المجموعة الثانية (G2) حقنت بالديكساميثازون (0.4mg/kg)، المجموعة الثالثة (G3) حقنت بالديكساميثازون (0.4 mg/kg) مع فيتامين (B12) (20mg/kg)، المجموعة الرابعة (G4) حقنت بفيتامين (B12) فقط (20 mg/kg)، وتم أخذ عينات الدم في نهاية التجربة لدراسة المعايير الكيموحيوية والتي شملت على دراسة تركيز الكوليسترول الكلي (Total Cholesterol (TC)، والكليسيريدات الثلاثية (Triglyceride (TG)، والبروتينات الدهنية عالية الكثافة (High density Lipoprotein (HDL)، والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة (Low density Lipoprotein (LDL)، والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً (Very Low density Lipoprotein (VLDL)، ومستوى تركيز المألون الدهيد (Malondialdehyde (MDA) ومستوى تركيز الكلوتاثيون (Glutathione(GSH) ، وقياس تركيز التروبونين القلبي (Troponin- I)، وقياس تركيز الكالسيوم، والصوديوم، والبوتاسيوم، والمغنسيوم، والكلور، فضلاً عن قياس موجات القلب الكهربائية، وقياس تركيز هورموني الكورتزول والأنسولين، وبعد التضحية بالحيوانات تم أخذ المقاطع النسجية للقلب والشريان الأبهر.

بيّنت نتائج الدراسة وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في تركيز (TC)، و(TG)، و(LDL)، و(VLDL) وانخفاض معنوي ($P<0.05$) في تركيز (HDL)، وكذلك لوحظ زيادة معنوية ($P<0.05$) في تركيز (MDA) وانخفاض معنوي في تركيز (GSH) في المجموعة المعاملة بالعقار (G2) مقارنةً مع السيطرة،

أظهرت الدراسة أن استخدام العقار مع الفيتامين (G3) أدى إلى انخفاض معنوي ($P<0.05$) في تركيز (TC)، و(TG)، و(LDL)، و(VLDL)، وارتفاع في تركيز (HDL) ولكنه لم يصل إلى حد المعنوية بالمقارنة مع المجموعة (G2)، وزيادة معنوية ($P<0.05$) في تركيز (GSH)، وانخفاض في تركيز (MDA) ولكنه لم يصل إلى حد المعنوية بالمقارنة مع المجموعة (G2)،

أوضحت نتائج الدراسة الحالية انخفاضاً معنوياً ($p<0.05$) في تركيز الكالسيوم، والمغنسيوم، والكلور في مصل دم المجموعة المعاملة بالعقار (G2) مقارنةً مع مجموعة السيطرة، ومن ناحية أخرى كان هناك ارتفاعاً في تركيز الصوديوم والبوتاسيوم ولكنه لم يصل إلى حد المعنوية ($P<0.05$) بالنسبة للمجموعة المعاملة بالعقار عن السيطرة، وأدت المعاملة بالعقار والفيتامين (B12) إلى زيادة معنوية ($P<0.05$) في تركيز المغنسيوم.

بيّنت نتائج الدراسة الحالية ارتفاعاً معنوياً ($p < 0.05$) في تركيز هرمون الكورتيزول، وانخفاض معنوي في تركيز هرمون الأنسولين في المجموعة المعاملة بالعقار (G2) بالمقارنة مع السيطرة فضلاً عن وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في تركيز التروبونين (Troponin- I) في المجموعة (G2) بالمقارنة مع السيطرة، وكما إن استخدام العقار مع الفيتامين (B12) (G3) أدى إلى انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في تركيز الكورتيزول وارتفاع في تركيز الأنسولين ولكنه لم يصل إلى حد المعنوية، وانخفاض معنوي ($P < 0.05$) في تركيز التروبونين بالمقارنة مع المجموعة (G2).

أوضحت نتائج الدراسة الحالية الخاصة في مخطط القلب الكهربائي حدوث حالة التباطؤ لنبض القلب في المجموعة (G2) عن طريق زيادة المسافة لفترة (R-R) وطول المدة الفاصلة لانقباض وانقباض البطين (QT)، أما المجموعة المعاملة بالعقار والفيتامين (G3) فأظهرت النظم الطبيعي لمخطط القلب.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية الخاصة في المقاطع النسجية المأخوذة من القلب والشريان الأبهر لمجموعة ذكور الأرانب المعاملة بالديكساميثازون (G2) تنخر الغلالة الداخلية مع وجود تفجّي وعدم انتظام الغلالة الوسطى وتنخرف في ألياف العضلات الملساء لجدار الشريان مقارنة مع مجموعة السيطرة، ولوحظ تغيرات عكسية في الغلالة الداخلية متمثلة بالتركيب الخلوي الطبيعي، وتغيرات طفيفة بالغلالة الوسطى مع الياف مرنة مرتبة وتنخر طفيف في العضلات الملساء في المجموعة المعاملة بالعقار والفيتامين (G3) مقارنة مع المجموعة (G2)، وبيّنت المقاطع النسجية للمجموعة التي حقنت بالفيتامين (G4) تغيرات طفيفة في الغلالة الداخلية تكون أقرب إلى الطبيعي، وتظهر الغلالة الوسطى طبيعية مع ألياف مرنة منتظمة، أظهرت نتائج الدراسة الحالية الخاصة في الدراسة النسيجية للقلب ارتشاح ملحوظ للخلايا الالتهابية، وتضخم في خلايا العضلة القلبية مع وجود تنخر في المجموعة (G2) بالمقارنة مع السيطرة، أما المجموعة (G3) فقد أظهرت حجماً طبيعياً لخلايا العضلة القلبية بالمقارنة مع (G2).

تم الاستنتاج عن طريق نتائج الدراسة الحالية إلى إن المعاملة بالديكساميثازون ب (0.4mg/kg) ولمدة طويلة يؤدي إلى آثار جانبية سلبية على القلب والأوعية الدموية، وظهر دوراً وقائياً لفيتامين (B12) كونه مضاداً فعالاً للأكسدة ويقلل من الآثار الجانبية التي يسببها هذا الدواء الستيرويدي.

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	الموضوع
	الإهداء
	الشكر والتقدير
	الخلاصة
	قائمة المحتويات
	قائمة الجداول
	قائمة الاشكال والصور
1-2	1- الفصل الاول المقدمة
3	المقدمة
4-21	2- الفصل الثاني استعراض المراجع
5	1-2 الهرمونات
5	2-2 الغدد الكظرية
6	1-2-2 الهرمونات الستيرويدية
6	2-2-2 القشرانيات السكرية
7	3-2-2 تنظيم إفراز القشرانيات السكرية
9	4-2-2 التأثيرات الفسيولوجية للقشرانيات السكرية
10	5-2-2 الديكساميثازون
12	3-2 القلب
12	1-3-2 تصلب الشرايين
13	2-3-2 نقص تروية عضلة القلب
14	3-3-2 احتشاء عضلة القلب
14	4-3-2 مخطط القلب الكهربائي
15	5-3-2 منظم ضربات القلب
15	4-2 الأمراض التي تزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية
15	1-4-2 داء السكري
16	2-4-2 ارتفاع ضغط الدم

17	3-4-2 فرط الدهون
18	5-2 الأجهاد التأكسدي
18	6-2 الجذور الحرة
19	7-2 مضادات الأكسدة
19	1-7-2 مضادات أكسدة انزيمية
19	2-7-2 مضادات أكسدة غير أنزيمية
20	3-7-2 فيتامين ب12 (B12)
20	8-2 مالون ثنائي الديهايد
21	9-2 الكلوتاثيون
21	10-2 التروبونين
رقم الصفحة	الموضوع
22-41	3-الفصل الثالث المواد وطرائق العمل
23	1-3 المواد والأجهزة المستعملة
23	1-1-3 المواد الكيميائية المستعملة
24	2-1-3 الأدوات المستعملة
24	3-1-3 الأجهزة المستعملة
25	2-3 طرائق العمل
25	1-2-3 حيوانات التجربة
26	2-2-3 العقار والفيتامين المستخدم
26	3-2-3 تصميم التجربة
27	3-3 مخطط القلب الكهربائي
28	4-3 جمع عينات الدم
29	5-3 القياسات الكيموحيوية
29	1-5-3 قياس تركيز الهرمونات
29	1- قياس تركيز هرمون الأنسولين
29	2- قياس تركيز هرمون الكورتزول
30	3- قياس تركيز أنزيم التروبونين

31	2-5-3 قياس تركيز المألون ثنائي الدهايد في مصل الدم
32	3-5-3 تقدير تركيز الكلوتاثيون في مصل
32	4-5-3 تقدير الكوليسترول الكلي في مصل الدم
34	5-5-3 تقدير تركيز الكليسيريدات الثلاثية
35	6-5-3 تقدير تركيز الدهون البروتينية عالية الكثافة
36	7-5-3 تقدير تركيز الدهون البروتينية الواطئة الكثافة
36	8-5-3 تقدير تركيز البروتينات الدهنية وطئة الكثافة جداً
37	9-5-3 قياس تركيز الكتروليتات الدم
37	1-9-5-3 قياس تركيز أيون الكالسيوم في مصل الدم
37	2-9-5-3 قياس تركيز أيون الصوديوم في مصل الدم
38	3-9-5-3 قياس تركيز أيون البوتاسيوم في مصل الدم
39	4-9-4-3 قياس تركيز أيون المغنيسيوم في مصل الدم
40	5-9-4-3 قياس تركيز أيون الكلور في مصل الدم
40	6-3 التضحية بالحيوانات وجمع الأعضاء
40	1-6-3 الانكاز و الترويق
40	2-6-3 الارتشاح
41	3-6-3 الطمر
41	4-6-3 التشذيب والتقطيع
41	5-6-3 التلوين
41	1-5-6-3 الهيماتوكسيلين هارس
42	2-5-6-3 ملون الأيوسين الكحولي
42	6-6-3 التحميل
42	7-6-3 الفحص والتصوير المجهرى
43	8-6-3 التحليل الإحصائي
44-69	4-الفصل الرابع النتائج والمناقشة
45	1-4 التغيرات في موجات القلب الكهربائية
49	2-4 تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) على معدل تركيز الكوليسترول والشحوم البروتينية .

52	3-4 التغيرات في معدل تركيز مالون ثنائي الدهايد والكلوتاثيون
54	4-4 تأثير عقار الديكساميثازون على معدل تركيز الكتروليتات الدم
58	4-5 التغيرات في معدل تركيز هرمون الأنسولين وهرمون الكورتزول وإنزيم التربونين
61	4-6 التغيرات النسيجية
61	4-6-1 تأثير عقار الديكساميثازون على نسيج الشرايين
63	4-6-2 تأثير عقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) على نسيج القلب
70-72	الاستنتاجات والتوصيات
71	الاستنتاجات
72	التوصيات
73-104	المصادر
74	المصادر العربية
75	المصادر الاجنبية
105	الخلاصة باللغة الأنكليزية

قائمة الجداول

رقم الصفحة	الجدول
23	جدول (1-3) يوضح اسم المادة الكيميائية المستخدمة والشركة المصنعة والمنشأ
24	جدول (2-3) يوضح اسم الأدوات المستخدمة والشركة المصنعة والمنشأ
24	جدول (3-3) يوضح الأجهزة المستخدمة والشركة المصنعة والمنشأ
25	جدول (4-3) مكونات العليقة الخاصة بتغذية الأرانب
50	جدول (1-4) تأثير عقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) على معدل تركيز الكولستيرول الكلي والدهون
53	جدول (2-4) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) على معدل تركيز (MDA, GSH) في مصل دم ذكور الأرانب
55	جدول (3-4) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) على معدل تركيز الكتروليتات الدم في مصل دم ذكور الأرانب
59	جدول (4-4) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) على معدل تركيز هورمون الأنسولين والكرتيزول وإنزيم التربونين في مصل دم ذكور الارانب.

قائمة الاشكال والصور

رقم الصفحة	الاشكال والصور
8	شكل (1-2) آلية تنظيم تخليق وإفراز القشرانيات السكرية بواسطة محور الغدة النخامية - الغدة الكظرية
9	شكل (2-2) التمثيل الغذائي للستيرويد الذاتية
13	الشكل (3-2) المخطط الكهربائي للعضلة القلبية
20	الشكل (4-2) التركيب الكيميائي للديكساميثازون
38	صوره (1-3) تمثل كيفية ربط أقطاب المخطط الكهربائي لذكر الأرنب
45	صورة (1-4) مخطط القلب الكهربائي لذكر أرنب لمجموعة حيوانات السيطرة
46	صورة (2-4) مخطط القلب الكهربائي لذكر أرنب لمجموعة الحيوانات المعاملة بعقار الديكساميثازون (G2)
46	صورة (3-4) مخطط القلب الكهربائي لذكر أرنب لمجموعة الحيوانات المعاملة بعقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) (G3)
47	صورة (4-4) مخطط القلب الكهربائي لذكر أرنب لمجموعة الحيوانات التي حقنت بفيتامين (G4)(B12)
61	صوره رقم (5-4) مقطع نسيجي لشريان الأبهر فيه طبقات الشريان الطبيعية لمجموعة السيطرة في ذكور الأرانب ظهر فيها الغلالة البطانية الطبيعية (السهم الأحمر)، والغلالة الوسطى المنتظمة (السهم الأسود) مع الالياف المرنة المنتظمة (السهم الأبيض)، والغلالة الخارجية المنتظمة (السهم الأصفر) (H&E 40X)
62	صورة رقم (6-4) مقطع نسيجي لشريان الأبهر لمجموعة الحيوانات التي حقنت بعقار الديكساميثازون (0.4 mg/kg) ظهر فيها تنخر الغلالة البطانية (السهم الأحمر) مع وجود تفجي vaculaetion (السهم الأبيض). والغلالة الوسطى غير منتظمة (السهم الأصفر) مع تنخرالياف العضلات الملساء (السهم الأسود)، وظهور الخلايا الرغوية (السهم الأزرق) (H&E 40X)
62	صورة (7-4) مقطع نسيجي لشريان الأبهر لمجموعة الحيوانات التي حقنت بعقار الديكساميثازون (0.4 mg/kg) وفيتامين (B12) (20 mg/kg) ظهر فيها الغلالة البطانية طبيعية (السهم الأبيض) مع تغيرات طفيفة في الغلالة الوسطى (السهم الأصفر) وظهر فيها تنخر طفيف في الياف العضلات الملساء (السهم الأسود) (H&E 40X).
63	صورة رقم (8-4) مقطع نسيجي لشريان الأبهر لمجموعة الحيوانات التي حقنت بفيتامين (B12)

	(20 mg/kg) ظهر فيها تغيرات طفيفة في الغلالة البطانية تكون أقرب إلى الطبيعي (السهم الأبيض) الغلالة الوسطى طبيعية (السهم الأسود) مع ألياف مرنة ومنتظمة (السهم الأصفر) (H&E 40X)
64	صوره رقم (9-4) مقطع نسيجي للقلب لمجموعة السيطرة في ذكور الأرانب لوحظ فيها ألياف العضلة القلبية المخططة والمنتظمة (السهم الأسود) مع وضوح الأنوية (السهم الأصفر) (H&E 40X)
65	صوره رقم (10-4) (a, b, C) مقطع نسيجي للقلب لمجموعة الحيوانات التي حقنت بعقار الديكساميثازون (0.4 mg/kg) ظهر فيها ارتشاح الخلايا الالتهابية (Macrophages) (السهم الأسود)، واحتقان الأوعية الدموية (السهم الأزرق)، وتضخم خلايا العضلة القلبية (السهم الأصفر)، و تفجي نووي ووضوح الكروماتين (السهم الأحمر)، فقدان التخطيط (السهم الأخضر) (H&E 40X)
66	صوره رقم (11-4) (a, b) مقطع نسيجي في القلب لمجموعة الحيوانات التي حقنت بعقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) لوحظ حجم طبيعي (خلايا غير متضخمة) (السهم الأصفر) النواة غير مجزءه وعدم وضوح الكروماتين (السهم الأحمر) تفجي نووي أقل (السهم الأزرق) ظهور التخطيط (السهم الأخضر) (H&E 40X)
66	صوره رقم (12-4) مقطع نسيجي في القلب لمجموعة الحيوانات التي حقنت بفيتامين (B12) (20mg/kg) ظهر فيها تغيرات طفيفة، احتقان طفيف ألياف العضلة القلبية (السهم الأحمر) (H&E 40X).

قائمة المختصرات

المختصر	المصطلح
ACTH	Adrenocorticotropic Hormone
ASVD	Arteriosclerotic Vascular Disease
1BHSD11	1B Hydroxysteroid dehydrogenase type 11
2BHSD11	2BHydroxysteroid dehydrogenase type 11
Camp	cyclic Adenosine Monophosphate
CBG	Corticosteroid Binding Globulin
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
CVD	Cardiovascular Disease
DPX	Dextrin plasticizer xylene

DXE	Dexamethasone
ECG	Electrocardiograph
GSH	Glutathione
GR	Glucocorticoid Receptor
GLUT2	Glucose Transporter 2
HMG-COA	Hydroxytc-3-methylglutary coenzyme
HDL	High Density Lipoprotein
PKA	Protein Kinase
LDL	Low Density Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipase
MDA	Malondialdehyde
ROS	Reactive Oxygen Species
RNS	Reactive Nitrogen Species
SGLT1	Sodium-Glucose transport 1
SGLT2	Sodium-Glucose transport 2
TC	Total Cholesterol
TG	Triglyceride
VLDL	Very Low Density Lipoprotein

الفصل الأول
المقدمة

Introduction

Introduction

1- المقدمة

يعد عقار الديكساميثازون أحد الستيرويدات القشرية السكرية القوية والذي ينتمي إلى مجموعة الستيرويدات القشرية الإصطناعية التي لها تأثيرات مهمة مضادة للالتهاب Anti-inflammatory، ومثبطة للمناعة Immunosuppressive، عن طريق الحد من زيادة الخلايا الالتهابية وتنشيط البلعمة Phagocytosis، والحد من إطلاق الإنزيمات المسؤولة عن الالتهاب؛ وهي بذلك تقوم بتقليل الاستجابة المناعية في الجسم Oakley and (Cidlowski,2015)، وكذلك يستخدم في معالجة الأورام اللمفاوية وأنواع اللوكيميا باستخدامه بتوليفة مشتركة مع عقاقير كيميائية، ويستخدم لمعالجة السرطان كعقار مساند، وكذلك يستخدم كعلاج الالتهابات الحادة والمزمنة، كالتهاب المفاصل الروماتويدي Rheumatoid arthritis، والتهاب الصدفية Psoriasis (الماضي وآخرون، 2010)، الديكساميثازون من العقاقير المهمة التي شاع استعمالها في الطب البشري والبيطري وهي عبارة عن مجموعة من مواد ذات فعالية بيولوجية مصنعه من قشرة الكظر والتي تشابه في مفعولها مفعول الهرمونات القشرانية السكرية Glucocorticoid Hormon التي تفرز من قبل الطبقة الحزمية Zona fasciculata لقشرة الغدة الكظرية (Burford et al., 2017)، إن هذا العقار كبقية العقاقير سجلت له تأثيرات جانبية عند استخدامه بجرعات متفاوتة يختلف تأثيرها باختلاف مقدار الجرعة ومدة المعالجة، منها: هشاشة العظام Osteoporosis، وأمراض التمثيل الغذائي Metabolic diseases، وزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية Cardiovascular diseases (Plana-Ripoll et al., 2016).

والقشرانيات السكرية لها في بعض الأحيان آثار جانبية خطيرة عند استخدامها على المدى الطويل وهذا الخطر يكمن في كبت أو تثبيط إنتاج الغدة الكظرية (Kadmiel and Cidlowski, 2013)، أشارت دراسة (Natkunarajah et al., 2011) إلى حصول الذهان أو الاضطراب وخصوصاً الكآبة وتغير المزاج العقلي فيما يتعلق بالجرعات العالية، ويمكن للديكساميثازون أن يمتلك تأثيرات في كثير من الأحيان على أنظمة الجسم المختلفة كتأخير التئام الجروح، والإصابة بمرض السكر، وتأثير ذلك على توازن سوائل الجسم والألكتروليتات، مما يؤدي إلى احتباس الملح والماء في الجسم؛ وبذلك يسبب ارتفاع ضغط الدم (Xue et al., 2014).

إن أمراض القلب والأوعية الدموية هي اضطرابات القلب والأوعية الدموية وهي السبب الرئيس للوفاة على مستوى العالم، ويقدر حوالي (17.9) مليون شخص ماتوا بسبب الأمراض القلبية الوعائية في عام (2016 م)، وإن الغالبية العظمى من جميع الوفيات الناجمة عن أمراض القلب تكون ناتجة عن النقص في تروية لعضلة القلب، وإعتلال العضلة، وأمراض القلب الناتجة عن ارتفاع ضغط الدم (Joseph et at .,2017)، ومن أهم عوامل الخطر الشائعة لأمراض القلب والأوعية الدموية هي: ارتفاع ضغط الدم Hypertension، وداء السكري Diabetes، وارتفاع الكوليسترول (فرط الدهون) Hyperlipidemia، وزيادة الوزن (Maharani et at .,2019).

فيتامين (B12) أحد أفراد عائلة فيتامين (B) المعقدة المعروف باسم الكوبالامين، وهو فيتامين قابل للذوبان بالماء يشارك في عملية التمثيل الغذائي إذ يساهم في تركيب الحامض النووي، وكذلك في استقلاب الأحماض الدهنية والأحماض الأمينية (Hunt *et al.*, 2014)، ويعتبر مهماً في الأداء الطبيعي للجهاز العصبي والدماغ عن طريق دوره في تخليق الأمايلين amylin ، وفي الدورة الدموية عن طريق دوره في نضوج خلايا الدم الحمر، و يلعب دوراً محورياً في عمل الخلايا واستقلاب الطاقة والتنشيط السليم للاستجابات المناعية في الجسم، ويقلل من مستويات السيتوكينات المؤيدة للالتهابات، ويحسن وظائف الجهاز التنفسي ، ويمنع فرط تخثر الدم (Michele *et al.*, 2020)، ويلعب دوراً في الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية، إذ يعالج فرط هوموسيستين الدم، وهذا الفرط الناتج من عمليات التمثيل الغذائي الذي يمثل أحد عوامل الخطر المسببة لأمراض القلب والأوعية الدموية (Yuan *et al.*, 2021).

الهدف من الدراسة Aim of this study

- على الرغم من محدودية استخدام الديكساميثازون إلا في الحالات الحرجة من إصابات كورونا، إلا أنه اعتبر نظاماً علاجياً حتى في حالات الإصابات الخفيفة منها، فلذا جاءت أهداف هذه الدراسة كما يلي:
- معرفة تأثيره على مستوى الكولسترول الكلي (Total cholesterol (TC)، والدهون الثلاثية Triglyceride (TG)، والدهون البروتينية العالية والمنخفضة الكثافة High density Lipoprotein & Low and very Low.
 - معرفة تأثيره على مستوى تركيز ماليون ثنائي الدهايد (Malondialdehyde (MDA)، والكولوتاثيون glutathione (GSH).
 - معرفة تأثيره على تركيز الكالسيوم، والصوديوم، والمغنيسيوم، والكلور، والبوتاسيوم.
 - معرفة تأثيره على مستوى تركيز هرموني الأنسولين (Insulin)، والكورتيزول (Cortisol)، وإنزيم التروبونين Troponin-I.
 - دراسة الحوادث الكهربائية المرافقة لنبض القلب عن طريق تسجيل مخطط القلب الكهربائي (ECG)
 - معرفة تأثيره على بعض التغيرات النسجية للقلب والأوعية الدموية.

الفصل الثاني
استعراض المراجع
Literature Review

Literature review

2- استعراض المراجع

1-2 الهرمونات Hormon

الهرمونات هي مواد بروتينية كيميائية يتم إنتاجها في الغدد الصم وتنتقل عن طريق الدم إلى الأنسجة المستهدفة لتنظيم وظائف الأعضاء والسلوك مثل: النمو والتطور، والتمثيل الغذائي، وتوازن الألكتروليتات، والتكاثر وغيرها من الوظائف، ويتم تخليقها وإفرازها في الجسم بواسطة أنسجة خاصة تدعى بالغدد الصم بما في ذلك منطقة ما تحت المهاد Hypothalamus، والغدة النخامية Pituitary gland، والغدد الكظرية Adrenal glands، والغدد التناسلية Gonads، والغدة الدرقية Thyroid gland، والغدد جار الدرقية Parathyroid glands، والبنكرياس Pancreas، وتحوي الخلايا المستهدفة على مستقبلات خاصة لكل هرمون توجد هذه المستقبلات إما على سطح الخلية أو داخل الخلية، ويؤدي التفاعل بين الهرمون ومستقبلاته إلى سلسلة من التفاعلات الكيميائية الحيوية في الخلية المستهدفة التي تعمل بالنهاية على تعديل وظيفة الخلية أو نشاطها، وتنقسم الهرمونات إلى ثلاثة أنواع رئيسية هي: هرمونات الببتايد Peptide hormone، والهرمونات الستيرويدية Steroids hormone، والهرمونات المشتقة من الأحماض الأمينية Amino acid-derived hormones (Knight, 2021).

2-2 الغدد الكظرية Adrenal glands

تقع الغدتان الكظريتان فوق كل كلية وتتخذ شكلاً مثلثاً وتنقسم نسيجياً إلى قسمين متميزين يختلفان من حيث المنشأ الجنيني والتركيب النسيجي والوظيفة هما: قسم داخلي وهو اللب Medulla الذي يشكل (20%) من وزن الغدة الكظرية ويفرز الكاتيكولامينات، وقسم خارجي وهي القشرة Cortex التي تشكل (80%) من وزن الغدة الكظرية، ومنشأ القشرة الكظرية جنينياً من الأديم المتوسط Mesoderm، أما منشأ اللب جنينياً من الأديم الظاهر Ectoderm (Dyce et al., 2010)، وتفرز قشرة الغدة الكظرية نوعين رئيسيين من الهرمونات الستيرويدية هما: هرمونات القشرانيات السكرية، وهرمونات القشرانيات المعدنية فضلاً عن ذلك تفرز كميات قليلة من الهرمونات الأندروجينية (Zakrevska and Tybinka, 2019)، وتتألف قشرة الكظر Adrenal Cortex من ثلاث مناطق: المنطقة الكبيبية Zona glomerulosa التي تمثل الطبقة الخارجية وتكون بشكل طبقة رقيقة تفرز بشكل رئيس الألدوستيرون وهو هرمون قشراني معدني، والمنطقة الحزمية Zona fasciculata التي تمثل الطبقة الوسطى التي تعتبر أثنى طبقات القشرة وأغناها بالكوليسترول وتفرز بشكل رئيس القشرانيات السكرية Glucocorticoids، والمنطقة الشبكية Zona reticularis التي تمثل الطبقة الداخلية التي تفرز بشكل رئيس الأندروجينات الكظرية (Dutt et al., 2021)، ويعمل لب الكظر Adrenal Medulla على إفراز هرمونين هما: هرمون الإبينفرين Epinephrine وهرمون النورإبينفرين Norepinephrine استجابة لتنبيه الجهاز العصبي الودي (Guyton and Hall, 2016).

1-2-2 الهرمونات الستيرويدية Steroid Hormones

الهورمونات الستيرويدية عبارة عن جزيئات محبة للدهون معقدة لها العديد من الإجراءات في الجسم لتنظيم وظائف الخلايا والأنسجة والأعضاء مدى الحياة ، ويتم تصنيع هورمونات الستيرويد مثل: الكورتيزول، والألدوستيرون ، والأسترواديول، والتستوستيرون من الكوليسترول في خلايا الغدد الصم المتخصصة في الغدة الكظرية والمبيض والخصية ، ويتم إطلاقها في الدورة الدموية عند الحاجة ، إذ تمارس الهرمونات الستيرويدية غالبية أثارها الفسيولوجية في الخلايا عن طريق الارتباط ببروتينات معينة في الساييتوبلازم، وبعدها يتم انتقال معقد الهرمون الذي أتحد مع مستقبله الخاص إلى داخل النواة ليتحد المعقد مع DNA الذي يستجيب ويعمل على استنساخ mRNA معين ليحدث الفعل المراد له في الساييتوبلازم (Cole et al., 2019)، وجميع الهرمونات القشرية هي هرمونات ستيرويدية متكونة بصورة رئيسة من الكوليسترول الذي يتم إمتصاصه مباشرة من الدم بواسطة الالتقام الخلوي Endocytosis عن طريق الغشاء الخلوي الذي يحمل مستقبلات خاصة للبروتينات الدهنية الواطئة الكثافة Low-Density Lipoprotein (LDL) والتي تحتوي على نسبة عالية من الكوليسترول (Guyton and Hall, 2016).

2-2-2 القشرانيات السكرية Glucocorticoids

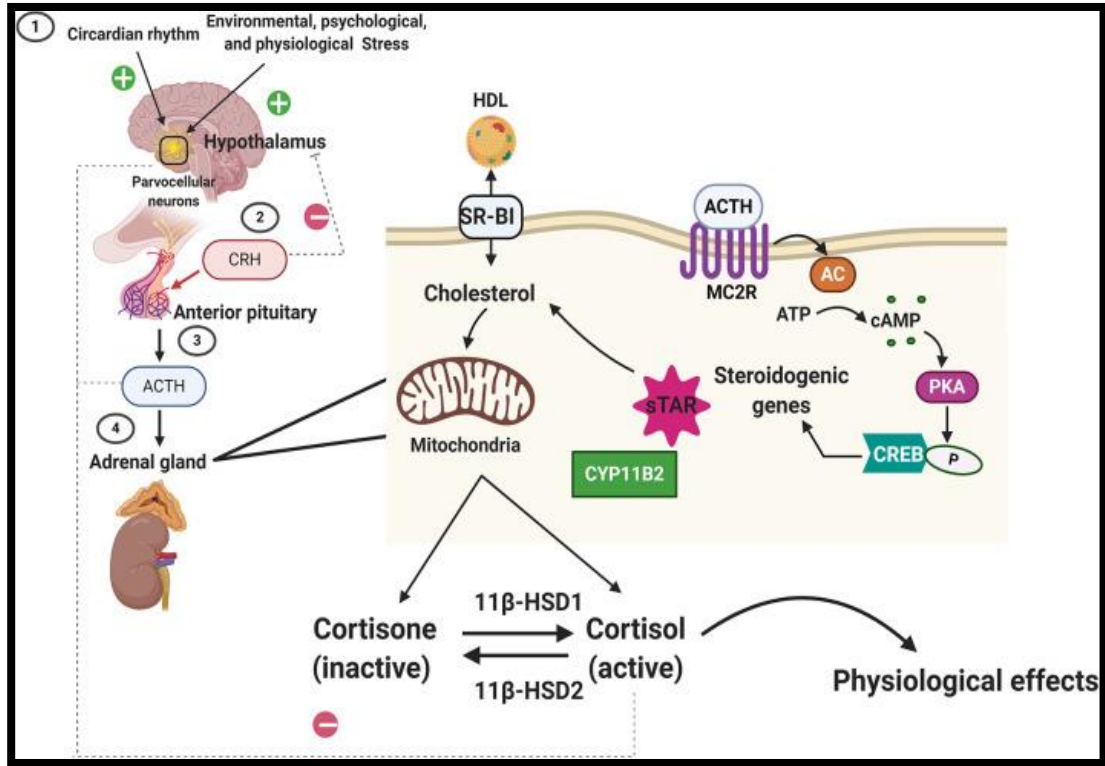
القشرانيات السكرية هي هرمونات ستيرويدية أساسية يتم إفرازها من الطبقة الحزمية Zona fasciculate من قشرة الغدة الكظرية Adrenal cortex كاستجابة للإجهاد ، ويتم تنظيم إفراز القشرانيات السكرية عن طريق محور الغدة النخامية- الغدة الكظرية عند التعرض للإجهاد البيئي أو النفسي ، وتتحكم القشرانيات السكرية في العديد من العمليات الفسيولوجية في الجسم فهي تنتمي الى عائلة الهرمونات الستيرويدية التي تلعب دوراً أساسياً في الحفاظ على التوازن المتعلق بالإجهاد، ولها العديد من التأثيرات على نمو وتمايز الخلايا، وكذلك دورها المضاد للالتهاب Anti-inflammatory ومثبط للمناعة Immunosuppressive (Swarbirk et al., 2021)، وقد تم استخدام القشرانيات السكرية لعقود عديدة على نطاق واسع لعلاج الأمراض الالتهابية الحادة والمزمنة مثل : الربو، والحساسية ، والتهاب المفاصل الروماتويدي وغيرها ؛ بسبب تأثيرها المضاد للالتهابات ولكن على الرغم من تأثيراتها الفعالة للأغراض العلاجية فإن استخدامه على المدى الطويل أو أخذ الجرعات العالية يؤدي إلى التأثيرات الجانبية الضارة والشديدة مثل: هشاشة العظام Osteoporosis، وضمور العضلات والجلد Muscle and skin hypotrophy ، وانخفاض الوظائف المناعية Immunological function ، والسمنة في منطقة البطن Abdominal obesity ، وارتفاع ضغط الدم Hypertension (Clark and Belvisi, 2012)، وتمارس القشرانيات السكرية أثارها عن طريق الارتباط بمستقبلاتها (GR) وهو عامل نسخ يُنشط بواسطة الترابط الذي ينظم التعبير الجيني بشكل إيجابي وسلبي (Escoter-Torreset et al ., 2019) .

ويعد الكورتيزول من أهم القشرانيات السكرية الذي يفرز تحديداً من الطبقة الحزمية من القشرة الكظرية (Scott, 2011)، وفي عام (1949) تم إدخاله كدواء واستخدم في مجالات واسعة في الطب كمضاد للالتهابات (Watterberg , 2012)، ويتم تخليقه في الجسم بشكل طبيعي بنسبة (7-25 µg/Dl) أما في حالات التعرض للإجهاد الحاد فيرتفع مستواه إلى أكثر من ذلك (Gong *et al* ., 2015)، وتعتبر مستوياته هي أفضل علامة بيولوجية للإجهاد (Vanaelst *et al* ., 2012)، ويكون أعلى مستوى له صباحاً ويقل تدريجياً طول النهار (Kamin and Kertes , 2017)، وقد وجد إن انخفاض نسبته أيضاً مرتبط بالاكئاب والقلق (Vreeburg *et al* ., 2013)، وقد أثبتت الدراسات الحديثة على أن تعرض الجسم لحالات الإجهاد مثل التعرض إلى البرد الشديد يعمل على إفراز هرمون الكورتيزول، وهذه تعد من أفضل التقنيات للحفاظ على درجة حرارة الجسم الطبيعية (Lee *et al* ., 2016)، وقد تم استحداثه من القشرانيات السكرية صناعياً إلى عدة مركبات منها الديكساميثازون Dexamethasone الذي يعطى فمويًا أو عضليًا أو عن طريق الملح الذائب وريديًا وذلك للتأثير السريع في حالات الطوارئ (Laurence *et al* ., 1999)، وتؤدي التغيرات في مستواه إلى بعض الأمراض فتحدث متلازمة كوشنغ Cushing syndrome عند ارتفاع مستوياته ومرض أديسون Addison's disease مع انخفاض مستوياته ، وترتبط متلازمة كوشنغ مع زيادة الوزن، والاكئاب، وضعف العضلات الإرادية، وهشاشة العظام Osteoporosis، وداء السكري Diabetes Mellitus وارتفاع ضغط الدم Hypertension (Prague *et al* ., 2013).

2-2-3 تنظيم إفراز القشرانيات السكرية Regulation of glucocorticoid secretion

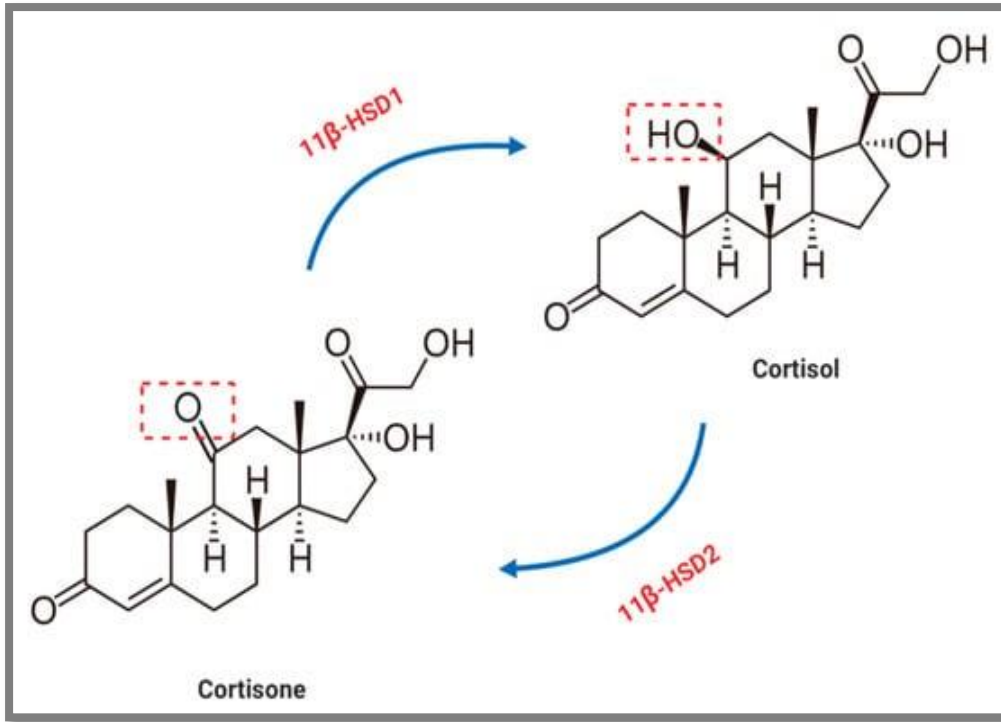
ينظم إفراز القشرانيات السكرية (الكورتيزول في البشر، والكورتيكوستيرون في القوارض) بواسطة محور الغدة النخامية - الغدة الكظرية كاستجابة للإجهاد (Burford *et al* ., 2017)، إذ يؤدي التعرض للضغوط الجسدية والنفسية والبيئية إلى تحفيز الخلايا العصبية الصغيرة في منطقة ما تحت المهاد Hypothalamus لإطلاق هرمون الكورتيكوتروبين Corticotropin Releasing Hormone (CRH)، ثم ينتقل (CRH) إلى الفص الأمامي للغدة النخامية، ويحفز إنتاج وإفراز هرمون قشرة الكظر Adrenocorticotrophic hormone (ACTH) بواسطة الخلايا القشرية، ويرتبط (ACTH) بمستقبلات البروتين الموجودة على الغشاء الخارجي للخلايا في المنطقة الحبيبية والمنطقة الشبكية لقشرة الغدة الكظرية (Allen and Sharma, 2018)، ويؤدي ارتباط (ACTH) بمستقبلاته من البروتين إلى تنشيط إنزيم أدينيليل adenyly cyclase وإنتاج أحادي فوسفات الأدينوسين داخل الخلايا cyclic Adenosine Monophosphate (cAMP)، وتؤدي زيادة تكوين (cAMP) إلى تنشيط بروتين كيناز kinase (PKA) الذي يقوم بعد ذلك بالفسفرة phosphorylates، ويؤدي (PKA) إلى تنشيط البروتين التنظيمي الحاد الستيرويدي

البروتين التنظيمي الحاد الستيرويدي (Steroid Acute Regulatory (STAR) (Miller, 2007)، الذي يقوم بنقل الكوليسترول إلى المايوتوكندريا إذ يتم تصنيع القشرانيات السكرية كما في الشكل (1-2).



شكل (1-2) آلية تنظيم تخليق وإفراز القشرانيات السكرية بواسطة محور الغدة النخامية - الغدة الكظرية (Miller,2007)

تطلق القشرانيات السكرية من الغدة الكظرية و ترتبط ببروتينات البلازما، مثل الجلوبيولين المرتبط بالسترويدات القشرية (Corticosteroid –Binding Globulin (CBG) (Hammond,2016)، ويتم إطلاق القشرانيات السكرية من بروتيناتها و تنتشر الحرة منها عبر أغشية الخلايا ، يتحكم في المستويات الخلوية للقشرانيات السكرية بواسطة إنزيمين يعملان بطريقة متعكسة: إنزيم 11β- hydroxysteroid dehydrogenase type 11 (11βHSD1) الذي يؤكسد الكورتيزول إلى مستقلب الكورتيزون الغير نشط، و إنزيم 2β-hydroxysteroid dehydrogenase type 11 (2βHSD11) الذي يحول الكورتيزون إلى كورتيزول (Chapman *et al.*, 2013) كما في الشكل (2-2) ، وبمجرد الدخول الى الخلية ترتبط القشرانيات السكرية بمستقبلاتها داخل الخلايا ، ومستقبلات القشرانيات (GR) هي عضو في عائلة المستقبلات النووية التي تنشط عن طريق الترابط.



شكل (2-2) التمثيل الغذائي للستيرويد الذاتية: ينظم 11β-HSD1 و 11β-HSD2 التحويل بين الكورتيزول والكورتيزون في الجسم الحي (Chapman *et al.*, 2013).

4-2-2 التأثيرات الفسيولوجية للقشرانيات السكرية physiological effects of glucocorticoids

تمارس القشرانيات السكرية العديد من التأثيرات الفسيولوجية في الجسم، فالمستويات الطبيعية له تكون مفيدة وتساعد الجسم على استعادة التوازن بعد التعرض للإجهاد عن طريق تعديل الاستجابة المناعية، والتمثيل الغذائي، ووظيفة القلب والأوعية الدموية، مع ذلك فإن التعرض للإجهاد المزمن أو الإختلالات في تخليقه وإفرازه يؤدي إلى مجموعة من الأمراض تتراوح من الاضطرابات المناعية إلى التمثيل الغذائي وأمراض القلب والأوعية الدموية (Kadmiel and Cidlowski, 2013)، وتؤثر القشرانيات السكرية على بنية العظام عن طريق تثبيط امتصاص الكالسيوم في الجهاز الهضمي، ولها تأثيرات مباشرة وغير مباشرة على الهيكل العظمي، فتأثيراتها الأولية تكون على الخلايا العظمية Osteocyte إذ تضعف القشرانيات السكرية من تكرار وتمايز ووظيفة الخلايا العظمية، ويحث على موت الخلايا المبرمج Apoptosis للخلايا العظمية الناضجة، وتؤدي هذه التأثيرات إلى قمع تكوين العظام؛ وبذلك تزيد من هشاشتها، وقد تحدث الكسور إلى ما يصل من (30-50%) من المرضى الذين يتلقون العلاج بالقشرانيات السكرية المزمن (Shen *et al.*, 2019)، فضلاً عن ذلك يمكن أن تسبب الستيرويدات القشرية المستنشقة وحتى الموضعية تثبيط الغدة الكظرية وغالباً ما يحدث كبت الغدة الكظرية بعد التوقف المفاجئ عن العلاج بالستيرويدات القشرية، وبذلك غالباً ما يكون التناقص التدريجي جزءاً من بروتوكولات العلاج بالستيرويدات القشرية (Kaye Ericson-Neilsen and , 2014).

وكما يمكن أن تحدث متلازمة كوشينغ في المرضى الذين يتناولون الستيرويدات القشرية عن طريق جميع طرق الأخطاء، ومتلازمة كوشينغ هي مجموعة من العلامات والأعراض الناتجة عن التعرض المطول للقشرانيات السكرية؛ والسبب الأكثر شيوعاً لها لدى الأطفال والمراهقين هو تناول خارجي للقشرانيات السكرية، ومن أهم أعراضها هي عادة زيادة الوزن، وتأخر النمو، وارتفاع ضغط الدم (Bista and Beck, 2014).

كما أن استخدام القشرانيات السكرية على المدى الطويل يمكن أن يعمل على ضمور العضلات عن طريق زيادة معدل تقويض البروتين الخاص بالعضلات والتقليل من تخليق البروتين العضلي وذلك يتضح عن طريق انخفاض مساحة المقطع العرضي للألياف وانخفاض محتوى البروتين الليفي العضلي (Schakman et al., 2013)، ويعد الإعتلال العضلي الناجم عنه أكثر أنواع الإعتلال العضلي شيوعاً؛ بسبب الأدوية إذ تبلغ نسبة الإصابة به من (50-60%) بين أولئك الذين يستخدمون الستيرويدات القشرية لفترة طويلة (Gupta and Gupta, 2013)، ويعد ضمور الجلد أحد أهم الآثار الجانبية وأكثرها شيوعاً لاستخدامه الموضعي المزمّن، إذ يمكن رؤية التأثيرات السلبية لاستخدامه في أقسام الجلد والتي تتميز بشفافية الجلد، وبنقص تنسج شديد، وفقدان المرونة مع التمزق وزيادة الهشاشة وتوسع الشعيرات، والكدمات (Agarwal et al., 2019)، ويحدث النشاط الضموري في البشرة في وقت مبكر، إذ تبدأ العملية من (3-14) يوماً بعد بدأ العلاج بالقشرانيات السكرية الموضعي له، وتم العثور على التغيرات التنكسية المبكرة في البشرة مع تقليل أبعاد الخلايا وطبقات الخلايا عن طريق منع عملية التمايز أو قمع تكاثر الخلايا، وأن الخلايا الجذعية الظهارية الموجودة في بصيلات الشعر تكون أكثر تأثراً في علاجه ولا تشارك في التجديد بعد أحداث الضمور (Gauthier et al., 2018)، وتزيد القشرانيات السكرية من خطر الآثار السلبية على الجهاز الهضمي مثل: التهاب المعدة، والقرحة، ونزيف الجهاز الهضمي، ويرتبط استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية والقشرانيات السكرية بزيادة خطر حدوث تأثير ضار على الجهاز الهضمي بمقدار أربعة أضعاف مقارنة باستخدام أي من العقارين بمفرده (Maslee et al., 2014)، الآثار الجانبية للقشرانيات السكرية شائعة وتتراوح من حالة طفيفة من حب الشباب إلى متلازمة كوشينغ التي يمكن أن تؤدي إلى داء السكري وأمراض القلب التي قد تهدد الحياة إذا لم يتم علاجها (Stewart and Krone, 2011).

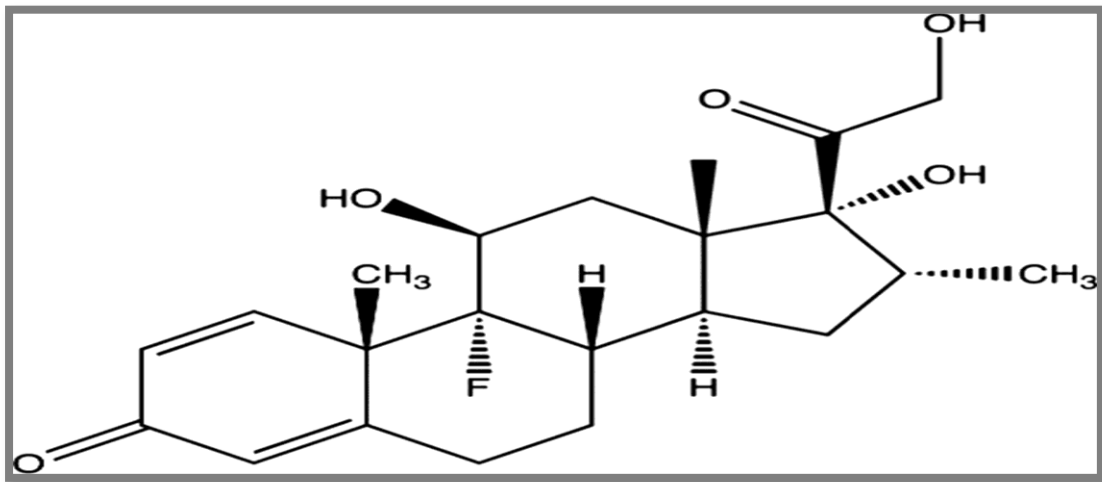
2-2-5 عقار الديكساميثازون Dexamethasone

مكونات كيميائية تعمل كمضاد للالتهابات ومثبطة للمناعة، هو نوع من العلاج للستيرويدات القشرية، ويحتوي على مجموعة متنوعة من الاستخدامات في المجال الطبي، إذ يستخدم في علاج الكثير من الاضطرابات، بما في ذلك المشاكل الروماتيزمية، ومجموعة متنوعة من الأمراض الجلدية، والحساسية الشديدة، والربو، ومرض الإنسداد الرئوي المزمن، والحناق، وآلام العين بعد جراحها، فهو يقلل من استجابة الجهاز المناعي للأمراض المختلفة (Corssmit et al., 2019).

هذه الأدوية عبارة عن نظائر اصطناعية للقشرانيات السكرية، وهورمونات الستيرويد الكظرية التي تنظم على نطاق واسع التطور، والتمثيل الغذائي، والوظيفة المناعية، ويستخدم كعلاج ما قبل الولادة لتحفيز نضوج رئة الجنين قبل الولادة المبكرة (El-sayed *et al.*, 2017)، ويُستخدم هذا العقار بشكل متزايد في العلاج المضاد للسرطان، ويتم استخدامه بشكل متكرر لمنع الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي مثل: الغثيان Nausea، والقيء Vomiting، والألم Pain وكذلك لزيادة النشاط المضاد للأورام لعوامل العلاج الكيميائي للسرطان، وتثبيط نمو الورم كعامل مضاد للسرطان (Wang *et al.*, 2015)، وصُنِع العقار للمرة الأولى في عام (1957)، وأصبح متاحاً للاستخدام في بريطانيا في أوائل ستينيات القرن الماضي، ويُعد أحد الستيرويدات القشرية السكرية الذي يقوم بتقليل من الاستجابة المناعية للجسم عن طرق تثبيط حركة أحد الخلايا المناعية مثل خلايا الدم البيض، ولتقليل من نفاذية الشعيرات الدموية، ونظراً لتوافره الحيوي الواسع وتأثيراته الفسيولوجية فهو من بين الأدوية الأكثر شيوعاً التي تم وصفها لعلاج الاضطرابات الالتهابية وأمراض المناعة الذاتية (Coutinho and Chapman, 2011)، وكذلك يمثل الدعامة الأساسية في علاج الأورام الخبيثة في الدم، ومع ذلك فإن الاستخدام المطول لهذه المركبات معقد؛ بسبب العديد من الآثار الجانبية مثل: ارتفاع ضغط الدم، والذهان، واستنفاد الخلايا للمفاوية بما في ذلك الخلايا التائية T-cell والخلايا البائية B-cell مما يؤدي إلى كبت الجهاز المناعي ويصبح الفرد أكثر عرضه للإصابة بعدوى فيروسية أو بكتيرية أخرى (Marinella *et al.*, 2020).

الصيغة الكيميائية

إن الاسم النظامي الكيميائي للعقار هو: Dexamethasone أما الاسم التجاري: Diodex،
Dexamethasone، Decadron، Dexasone، والصيغة الكيميائية الجزيئية: (C₂₂H₂₉FO₅)، والكتلة
الجزيئية النسبية: (392.461) غم/مول (Ahmed and Hassan., 2020)، والتركيب الكيميائي كما هو موضح في
الشكل (4-2).



الشكل (4-2) التركيب الكيميائي للدكساميثازون (Mains *et al.*, 2011)

3-2 القلب Heart

يمثل القلب العضو الأساس في جهاز الدوران، وهو كتلة من الألياف العضلية القلبية التي تنقبض بإيقاع منتظم وتضخ الدم إلى جميع مناطق الجسم (Van Eif *et al.*, 2019)، ويتكون من أربع ردهات هي: أذنين Atria أحدهما أيمن Right Atrium والآخر أيسر Left Atrium ، وبطينين Ventricle أحدهما أيمن Right Ventricle والآخر أيسر Left Ventricle ، يتكون جداره من من ثلاثة أجزاء هي: بطانة القلب (الشغاف) Endocardium وعضلة القلب Myocardium، والنخاب Epicardium، وله منطقة مركزي تتشكل من هيكل ليفي Fibrous skeleton وتعمل كقاعدة لصمامات القلب وكمركز للألياف العضلية القلبية (Loukas *et al.*, 2016)، يضخ القلب الدم إلى جميع أنحاء الجسم عبر الشرايين التي تصنف حسب حجمها إلى: شريانات صغيرة Arterioles، وشرايين مرنة ذات قطر متوسط أو كبير Arteries، ويتركب جدار الشرايين من ثلاث طبقات هي: طبقة خارجية Tunica Externa التي تتكون من نسيج ضام مرن، وطبقة متوسطة Tunica Media تتكون من ألياف عضلية ملساء غير إرادية يتحكم في انبساطها وانقباضها كمية الدم التي تمر في التجويف الداخلي للشريان، وطبقة داخلية Tunica Intima تتكون من نسيج طلائي بسيط ، أما الأورده التي تعمل على إعادة الدم إلى القلب تتكون من نفس طبقات جدار الشرايين المشابه لها لكنها أقل سمكاً (Buckberg *et al.*, 2018).

يغادر الدم القادم من الرئة القلب عن طريق الشريان الأبهر Aorta الكبير الذي يخرج من البطين الأيسر ويوزع الدم المؤكسج إلى جميع أنحاء الجسم عن طريق الدورة الدموية الكبرى، ويتم إمتصاص الدم الغير مؤكسج عن طريق الأوردة الصغيرة ومن ثم الأوردة الأكبر ويعود مرة ثانية إلى القلب وبهذا تكتمل الدورة، بعدها يتم إعادة أكسدة الدم عن طريق ذهابه إلى الرئتين عن طريق الشريان الرئوي والتي تسمى بالدورة الدموية الصغرى (Buckberg *et al.*, 2018).

إن التركيب النسيجي للشرايين يتعرض لتغيرات مع تقدم السن أو لأسباب مرضية أو خلقية، ومن هذه التغيرات ترسب جزيئات الكوليسترول بين العضلات الملساء أو تكون صفائح دهنية في تجويف الجدار، ونتيجة لذلك يحدث تصلب الشرايين Atherosclerosis؛ وبذلك يسبب الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (Groenen *et al.*, 2021) ومن أهم أمراض الجهاز الوعائي القلبي هي:

1-3-2 تصلب الشرايين Atherosclerosis

إن مرض تصلب الشرايين المعروف أيضاً بأسم مرض تصلب الشرايين الوعائي(ASVD) Arteriosclerotic Vascular Disease هو التهاب وعائي مزمن ناتج عن تراكم وتجمع مواد شحمية ودهنية متأكسدة على جدران الشرايين، وهو الحالة التي يزداد فيها سمك جدران الشرايين نتيجة لتراكم المواد الدهنية مثل الكوليسترول، وهي

استجابة التهابية مزمنة في جدران الشرايين ، ويعزى جزء كبير منها إلى تراكم خلايا الدم البيض البلعمية Macrophage وتعززها البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة (LDL)، إذ ينتج عنها تكوين اللويحات المتعددة داخل الشرايين (FERENCE *et al.*, 2017)، ويستهدف مرض تصلب الشرايين الشريان الأبهر والأوعية الكبيرة أو المتوسطة بالحجم بما في ذلك شرايين القلب والدماغ والذراعين والساقين والحوض والكلى، وتصبح جدران هذه الأوعية أثنى وتتصلب وتفقد مرونتها وتتضيق مما يحد من تدفق الدم إلى أعضاء الجسم، وقد يتم إنسداد الأوعية تماماً إذا كان هذا المرض مصحوباً باضطرابات تخثر الدم؛ وبذلك يسبب عدد من أمراض القلب والأوعية الدموية Cardiovascular Disease (CVD) (Wongwarawipat *et al.*, 2018).

يعد مرض تصلب الشرايين السبب الرئيس للنوبات القلبية والسكتة الدماغية وأمراض الأوعية الدموية الطرفية، فهو من أهم الأسباب الأساسية لزيادة معدلات الاعتلال والوفيات في العالم المتقدم (Mozaffarian *et al.*, 2016)، وإن شدة انتشار هذا المرض مرتبطة بارتفاع مستويات الدهون في الدم وعوامل خطره أخرى، وتحدث الإصابة به بمرور الوقت في التقدم بالسن بوجود تاريخ عائلي للإصابة بمرض القلب المبكر، فرط الدهون Hyperlipidemia، داء السكري Diabetes mellitus، السمنة Obesity، التدخين Smoking، ارتفاع ضغط الدم Hypertension (Husain *et al.*, 2015)، فضلاً عن التراكيز العالية من الكوليسترول في البلازما وبالخصوص كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) الذي هو أحد عوامل الخطر الرئيسة لهذا المرض، ومن أهم أعراضه هو الشعور بالألم في منطقة الصدر، والشعور بالألم أثناء التنفس، وألم في الفك السفلي الأيسر والأذن والرقبة، والغثيان، والتعرق، وعدم انتظام ضربات القلب، وتعتمد شدة الأعراض بشكل مباشر على مستوى توتر الجسم كالإجهاد، والإفراط في الأكل، والتدخين وغيرها (Perrotta, 2022).

2-3-2 نقص تروية عضلة القلب Myocardial ischemia

يؤدي هذا المرض إلى قلة تدفق الدم إلى القلب مما يسبب في احتشاء عضلة القلب لعدم حصول القلب على كمية كافية من الدم ، وغالباً ما يتسبب في ذلك تمزق اللويحة plaque التي تتكون بسبب الإصابة بتصلب الشرايين والذي يؤدي بالنهاية إلى إنسداد (Smit *et al.*, 2020)، أو نتيجة الإصابة بمرض السكري، أو بسبب جلطات الدم، أو قد تحدث نقص التروية نتيجة حدوث خلل في الأوعية الدموية الدقيقة التاجية (Severino *et al.*, 2019) ، ويمثل نقص تروية عضلة القلب حالة من المعاناة لخلايا عضلة القلب بسبب انخفاض تدفق الدم التاجي مقارنة بمتطلباتها الأيضية (Thygesen *et al.*, 2018) ، و يبلغ معدل الوفيات بسبب هذا المرض حوالي (12%) من إجمالي أسباب الوفاة، ويمثل احتشاء عضلة القلب السبب الرئيس للوفاة لدى السكان الذين تتراوح أعمارهم بين (35-74) عاماً

(Perugini *et al*, 2010)، ويعد نقص التروية في عضلة القلب عملية مرضية معقدة تصيب القلب مسببةً له العديد من الأعراض مثل: الإجهاد التأكسدي (ضرر الجذور الحرة)، وتلف الأنسجة، والموت المبرمج لخلايا عضلة القلب،

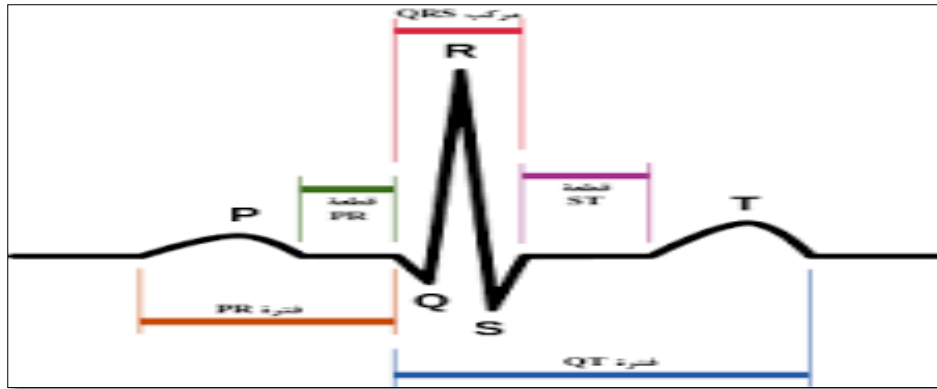
ويؤدي عدم تدفق الدم إلى تلف بطانة الأوعية الدموية الدقيقة، إن آليات عدم تدفق الدم يمكن أن تحدث بسبب الالتهاب أو الحمل الزائد من أيونات الكالسيوم (Ca^{2+}) داخل خلايا العضلة القلبية؛ وتسبب هذه الأحداث ضرراً للبطانة الداخلية لعضلة القلب، وتحفز التمثيل الغذائي الغير طبيعي للمايتوكونديريا، وتشكل اللويحة الداخلية، وتثخن البطين؛ مما يؤدي الى زيادة منطقة احتشاء عضلة القلب وانخفاض وظائف القلب (Ferdinandy *et al.*,2014)، وتظهر أعراض هذا المرض خصوصاً بعد قيام الفرد بمجهود بدني، وتتمثل بشعور الفرد بالألم العلوي من الجسم بما في ذلك الذراعين أو الكتف الأيسر أو الظهر أو الرقبة، والتعرق، والغثيان، والدوار، وعدم انتظام ضربات القلب (Steg *et al.*,2014).

3-3-2 احتشاء عضلة القلب (MI) Myocardial infarction

هو أحد إصابات القلب الحادة والذي يتضمن موت خلايا عضلة القلب؛ نتيجة نقص تروية عضلته (أي عدم كفاية إمداد جزء من عضلة القلب بالإوكسجين) (Thygesen *et al* .,2018)، والاحتشاء مصطلح يستخدم في حالة النوبة القلبية Heart attack التي تنتج عن تكوين اللويحات في الجدران الداخلية للشرايين مما يؤدي إلى انخفاض تدفق الدم إلى القلب وإصابة عضلات القلب بسبب نقص إمدادات الأوكسجين ، وتشمل أعراضه: ألماً في الصدر ينتقل من الذراع اليسرى إلى الرقبة، وضيق التنفس، والتعرق، والغثيان، والقيء، نبضات القلب الغير طبيعية، والقلق، والأرهاق، والتوتر، والاكنتاب وعوامل أخرى (Lu *et al* .,2015)، ويتسبب الاحتشاء (MI) في أضرار لا رجعة فيها لعضلات القلب بل ويؤدي إلى الوفاة، والتشخيص المبكر والدقيق له أمر بالغ الأهمية لتفادي المضاعفات مثل: قصور القلب، وعدم انتظام ضربات القلب، والوفاة (Baloglu *et al.*,2019)، وهناك عدّة وسائل لتشخيص أمراض القلب والأوعية الدموية منها:

4-3-2 مخطط القلب الكهربائي (ECG) Electrocardiograph

يقيس مخطط القلب الكهربائي (ECG) النشاط الكهربائي للقلب، ويستخدم على نطاق واسع للكشف عن أمراض القلب عن طريق تحليل الإشارة الكهربائية لكل نبضة قلب (Avanzato and Beritelli, 2020)، ويتكون المخطط من موجة P التي تمثل زوال الاستقطاب لعضلات الأذنين، وموجة QRS Complex والتي تمثل زوال الاستقطاب في البطين، وموجة T التي تمثل عودة الاستقطاب للبطينين (Luz *et al.*, 2016). كما في الشكل (3-2).



الشكل (2-3) المخطط الكهربائي للعضلة القلبية Electrocardiograph (Avanzato and Beritel,2020)

هناك عدة أسباب تؤدي إلى عدم انتظام نبضات القلب، مثل الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية كالرجفان الأذيني Atrial fibrillation الذي يسبب حدوث تغيرات في أطوال موجات (ECG) (Rodriguez *et al.*, 2015).

5-3-2 منظمات نبضات القلب Pacemakers

يتكون نظام توليد ونقل المنبه في القلب من عدة تراكيب تسمح للأذنين والبطينين بالانقباض والانبساط بإيقاع منظم، وهي: العقدة الجيبية الأذينية Sinoatrial Node (Tessadori *et al.*, 2012)، وتقع عند نقطة دخول الوريد الأجوف العلوي للأذين الأيمن، وخلايا هذه العقدة صفات عضلية وعصبية، وتعمل كمنظم لنبضاته، والعقدة الأذينية البطينية Atrioventricular Node، وتقع أسفل الجدار الفاصل بين الأذنين وتتكون من خلايا لها صفات عضلية وعصبية، فضلاً عن شريانات وكميات وفيرة من النسيج الدهني، وحزمة هس Bundle of His التي توجد في الجزء العلوي من الجدار الفاصل بين البطينين، وتشكل من ألياف بركنجي Purkinje fibers التي تخترق الهيكل الليفي للقلب، وتنقسم إلى فرع أيمن وأيسر والذي بدوره ينقسم إلى حزم أمامية وخلفية تعمل على إيصال المنبه إلى جميع أجزاء القلب وبطريقة منظمة (Christoffels *et al.*, 2010).

4-2 الأمراض التي تزيد من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية

1-4-2 داء السكري Diabetes mellitus (DM)

يشير مصطلح Hyperglycemia إلى ارتفاع نسبة الكلوكوز في الدم، وهو نسبة التي تزيد عن (125 مجم/ديسيلتر) أثناء الصيام وأكثر من (180 مجم/ديسيلتر) بعد ساعتين من تناول الطعام (Mouri and Badireddy, 2022)، وداء السكري هو مجموعة من أمراض التمثيل الغذائي التي تتميز بفرط سكر الدم الناتج عن خلل في إفراز هرمون الأنسولين أو عمل الأنسولين أو كليهما، وتشارك العديد من العمليات المسببة للأمراض في تطوره تتمثل

بتدمير المناعة الذاتية لخلايا بيتا البنكرياس؛ وبذلك يسبب نقص في إفراز الأنسولين نتيجة التشوهات التي تؤدي إلى مقاومة عمل الأنسولين، ويؤدي هذا النقص إلى التغيرات أو التشوهات في التمثيل الغذائي للكربوهيدرات والدهون

والبروتينات مما يؤدي إلى العديد من الاضطرابات مثل فرط الدهون hyperlipidemia (Stahlman *et al.*, 2012)، وظهرت زيادة كبيرة في انتشار هذا المرض في جميع المناطق إذ يعيش حوالي (415) مليون شخص في جميع أنحاء العالم معه (Ogurtsova *et al.*, 2017)، و تؤدي الزيادة في عدد الأشخاص المصابين به أو الذين يعانون منه لفترات أطول إلى ارتفاع معدل حدوث المضاعفات الخاصة به مثل: أمراض القلب، والأوعية الدموية (CVD) cardiovascular disease، والفشل الكلوي kidney failure (Mauricio *et al.*, 2020).

تظل أمراض القلب والأوعية الدموية هي السبب الرئيس للوفاة والعجز بين مرضى السكري إذ يؤدي هذا المرض إلى تفاقم الآليات الكامنة وراء تصلب الشرايين وفشل القلب (Cecilia *et al.*, 2016)، وإن اعتلال عضلة القلب هو الخلل الوظيفي والهيكلية المرتبط به والذي يحدث في غياب أمراض القلب والأوعية الدموية التقليدية مثل مرض الشريان التاجي، وارتفاع ضغط الدم الغير منضبط، وأمراض القلب الصمامية (Lee *et al.*, 2019)، وإن لمستوى الدهون المرتفع في الدم علاقة وثيقة به وخصوصاً النوع الثاني إذ وجد أن الأشخاص المصابين به من النوع الثاني تظهر لديهم اضطرابات في مستويات الدهون في الدم فضلاً عن وجود مستويات عالية من المألون ثنائي الدهايد

Malondialdehyde (MDA) و الذي يعد مؤشراً مهماً لعملية أكسدة الدهون Lipid peroxidation (Smriti *et al.*, 2016)، ومن أهم أعراضه هي: عدم وضوح الرؤية، وزيادة العطش، وخدر في اليدين أو القدمين، والشعور بالضعف والتعب، وفقدان الوزن، وكثرة التبول، والتأخر في التئام الجروح (Adinortey, 2017).

2-4-2 ارتفاع ضغط الدم Hypertension

هو من أهم الأمراض التي تؤثر على القلب والأوعية الدموية والتي تكون أسبابها إما وراثية أو بيئية مثل تناول الأطعمة الحاوية على مستويات عالية من الملح (Squeri, 2012)، وأكدت الدراسات السريرية إن هذا المرض من أهم العوامل المسببة لتصلب الشرايين بل ويكاد يكون أقوى من بقية العوامل الأخرى المسببة له (Kirabo and Harrison, 2015).

ويعد الشخص مصاباً بارتفاع ضغط الدم إذا ارتفع الدم الانقباضي إلى (140) ملمتر زئبق وأكثر وضغط الدم الانبساطي (90) ملمتر زئبق وأكثر، وهذا الارتفاع يؤثر على جدران الأوعية الدموية مسبباً العديد من الأمراض مثل: الجلطة الدماغية، واحتشاء العضلة القلبية Myocardial infarction، والفشل الكلوي المزمن Chronic Renal (Yusuf *et al.*, 2010)، ويوجد نوعان لارتفاع ضغط الدم: الأول هو ارتفاع ضغط الدم الأساس Hypertension cardiovascular تبلغ نسبة حدوثه حوالي (95%) من المصابين به وأسبابه كامنة أو تعود لأسباب وراثية، الثاني ارتفاع ضغط الدم الثاني Secondary Hypertension تبلغ نسبة حدوثه حوالي (5%) من المصابين به وأسبابه اضطرابات الكلى، والغدد الصم (Keoni, 2016)، ويصاحبه مجموعة من الأعراض هي:

الصداع المفاجئ، ونزف في الأنف، وإحمرار الوجه، والشعور بألم في منطقة الصدر، وضيق في التنفس، وصعوبة في الرؤية (Fatimah et al.,2022).

3-4-2 فرط الدهون Hyperlipidemia

يعد فرط الدهون من الأمراض الأكثر شيوعاً في دول العالم، وهو اضطراب أبيض شائع وأحد عوامل الخطر لأمراض القلب والأوعية الدموية، إذ أكدت الدراسات السريرية إن فرط الدهون يزيد من خطر الإصابة بفشل القلب (Yao et al., 2020)، ويشير فرط شحميات الدم إلى ارتفاع غير طبيعي في مستويات الدهون أو البروتينات الدهنية في الدم؛ بسبب التمثيل الغذائي الغير طبيعي للدهون أو وظيفتها، أو ينتج عن الاضطرابات الغذائية والسمنة، والأمراض الوراثية مثل فرط كوليسترول الدم العائلي أو مرض السكر (Sudhakaran et al., 2018).

إن المرضى الذين يعانون من هذا المرض يكونون أكثر عرضة للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية؛ لأنه يعزز عملية تصلب الشرايين في الأوعية الدموية والذي يؤثر بشكل مباشر على القلب مما يؤدي الى نقص التروية وضعف الاستجابة الوقائية للقلب (Balakumar and Babbar, 2012)، ويؤدي على المدى الطويل إلى تراكم الدهون بالقلب، ويؤثر على وظيفة القلب والنشاط الكهربائي؛ وبذلك يؤدي الى عدم انتظام نبضاته (Pathak et al., 2015)، إذ إن المستويات المرتفعة من الدهون وخصوصاً الدهون المشبعة تكون مقترنة بزيادة الكوليسترول في مصل الدم وخصوصاً المرتبط بالبروتينات الدهنية واطئة الكثافة (Low density Lipoproteins (LDL) التي تساهم بنقله إلى أنسجة الجسم مثل الشرايين ليتسبب بتصلب جدار الشرايين التاجية وزيادة خطر تجلط الدم (Voight et al., 2016 Costa et al., 2012).

إن الأشخاص الذين يعانون من مستوى الكوليسترول المرتفع بالدم يؤدي إلى الزيادة من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية مثل تصلب الشرايين (Charlotte et al., 2014)، وإن ارتفاع مستوى الكوليسترول والبروتينات الدهنية الضارة لا تعطي أعراض في وقت مبكر ومع ذلك بعد فترة يمكن إن يؤدي ارتفاع الكوليسترول الشديد في الدم إلى تراكم اللويحات في البطانة الداخلية للشريان مسبباً تضيق الشريان وقلّة تدفق الدم إلى القلب أو الدماغ والذي ينتج عنه ألم في الصدر، وضيق في التنفس، وترتبط حالات مثل: السمنة، وقوس القرنية (حلقات الكوليسترول حول قزحية العين) مع ارتفاع مستوى الكوليسترول في الدم (Shattat, 2015; Ramlee et al., 2016).

من أهم الأمراض التي تزيد من نسبة الكوليسترول في المصل هي: الأورام الخبيثة Malignant tumors، وداء السكري، والسمنة، وارتفاع الضغط، و تصلب الشرايين، والتهاب الكبيبات الكلوية أو ما تدعى بالمتلازمة الكلوية Nephrotic syndrome، والتدخين Smoking (النيساني، 2011).

تعد البروتينات الدهنية Lipoproteins معقدات من الدهون والبروتينات والتي يتم تصنيفها إلى عدّة أصناف اعتماداً على الكثافة والحجم منها: البروتينات الدهنية واطئة الكثافة (LDL) Low density Lipoproteins، والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً (VLDL) Very low density lipoproteins، والبروتينات الدهنية

عالية الكثافة (High density lipoproteins (HDL) (Guyton and Haul , 2016)، ويمثل ارتفاع مستويات الكوليسترول، والدهون الثلاثية (Triglycerides (TG)، والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة (LDL) في المصل مع

بقاء مستوى منخفض من البروتينات الدهنية عالية الكثافة (HDL) عاملاً خطراً لأحداث التصلب العصيدي والأمراض القلبية الوعائية (Qinna et a ., 2012; Samani et al., 2018).

5-2 الإجهاد التأكسدي Oxidative stress

هو خلل في التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة فيزداد عدد المؤكسدات (الجزور الحرة) أكثر من قابلية مضادات الأكسدة للتخلص منها وإزالتها، محدثة تلفاً نسيجياً ضاراً بالجسم (Sies , 2017)، ويحدث الإجهاد التأكسدي عندما يكون إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية أعلى من القدرات المضادة للأكسدة، ويتم إنشاء أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) كمنتج ثانوي للتنفس، أو التمثيل الغذائي للمايتوكونديريا، أو عن طريق إنزيمات معينة، أو عن العوامل البيئية المختلفة مثل التعرض للأشعة فوق البنفسجية، والإشعاع، وتدخين السكائر، أو الإفراط في تناول الكحول وهذه العوامل

تعزز إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS)، والتي تساهم في ظهور العديد من الأمراض مثل السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية (Tsutsui et al., 2011)، يلعب الإجهاد التأكسدي والخلل البطاني Endothelial dysfunction دوراً رئيساً بالتسبب للعديد من أمراض القلب والأوعية الدموية والسكري، والخلل البطاني هي حالة مؤيدة للالتهابات والتخثر، وتتأثر الوظيفة البطانية بالعديد من الحالات المرضية مثل: ارتفاع السكر في الدم، وفرط الدهون، وارتفاع ضغط الدم، والشيخوخة، والتعرض لأدوية معينة يمكن أن تؤثر على الآليات الجزيئية التي تنظم التوافر الحيوي لأوكسيد النيتريك (NO)، ويعرف الخلل البطاني على أنه حالة مرضية تصيب البطانة الغشائية للأوعية الدموية، وهي حالة تمثل عدم التوازن بين المواد التي تساهم في تضيق وتوسيع الأوعية الدموية (Sena et al ., 2013)، وتسبب الاضطرابات الأيضية والسمنة جنباً إلى جنب مع الإجهاد التأكسدي لتسبب حالة من عدم التوازن بين مضادات الأكسدة والعوامل المؤكسدة أي إنتاج أعداد كبيرة من أصناف الأوكسجين التفاعلية (ROS) (Rani et al., 2016).

ولا يقتصر تأثير الإجهاد التأكسدي على القلب وأوعيته بل يشمل كل أعضاء الجسم، فمثلاً يؤثر الإجهاد التأكسدي على خصوبة الذكور من حيث عدد الحيوانات المنوية (Chen et al., 2017)، والأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة المكتسبة (HIV)، أو كانوا تحت ظروف الإجهاد التأكسدي عن طريق ظهور مستويات عالية من

هايدرو بيروكسيد Hydroperoxide، و مالون ثنائي الدهايد Malondialdehyde (MDA) في مصل الدم (Jauniaux and Burton, 2016).

6-2 الجذور الحرة Free radicals

تعد الجذور الحرة هي ناتج طبيعي للعمليات الأيضية التي تحدث داخل الخلايا، وهي عبارة عن ذرات أو جزيئات تحوي على إلكترونات غير زوجية في غلافها الأخير، وهذه الألكترونات تكون نشطة غير مستقرة تميل إلى الاقتران مع إلكترونات الجزيئات الأخرى لتصبح أكثر استقراراً؛ وبذلك تهاجم الجذور الحرة الجزيئات الأخرى وتفقدتها

الألكترون وتصبح جذور حرة، وهذه بداية لسلسلة تخريب الخلايا الحية (Phaniendra *et al.*, 2015; Lawson *et al.*, 2017)، وتراكم الجذور الحرة يعرض الجسم إلى حالة خطيرة تدعى الإجهاد التأكسدي، ويتم إنتاج الطاقة في الجسم عن طريق أكسدة المواد الغذائية بواسطة الأوكسجين، وإن عملية أكسدة الأوكسجين لا تخلو من النواتج الضارة وهذه النواتج هي الجذور الحرة (Mahjoub, 2012; Sivanandhm, 2011)، وتكون على عدة أنواع يطلق عليها عادة أصناف الأوكسجين الفعالة Reactive Oxygen Species (ROS) وهي: بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2)، و جذر السوبر أوكسيد السالب (O_2^-)، و جذر الهيدروكسيل (OH)، وأصناف النتروجين الفعالة Reactive Nitrogen Species (RNS) هي: (NO^+) أوكسيد النايتروجين، و النايتروجين الثنائي (NO_2^-)، وبيروكسيد النترات ($OONO^-$) (Burns *et al.*, 2012; Kim and Lee, 2018).

7-2 مضادات الأكسدة Antioxidant

تعرف مضادات الأكسدة بأنها مواد تحارب الجذور الحرة في الجسم وتمنع أو تبطئ تلف الخلايا الناتج عن الجذور الحرة والجزيئات الغير مستقرة (Kumar, 2014; Sisein, 2014)، وتقوم بالتقليل من أنواع الأوكسجين الفعالة Reactive oxygen species (ROS) وأنواع النتروجين الفعالة Reactive Nitrogen (RNS) species الناتجة من عملية أكسدة الدهون Lipid peroxidation (Weidinger and koziov, 2015)، وتعمل على تقوية مناعة الجسم والتقليل من الحالات الالتهابية الحديثة التكوين، وإن لها القدرة على التفريق بين الخلايا السرطانية والخلايا

الطبيعية (Prasad, 2011)، وخفض الأضرار التأكسدية على مستوى الخلايا والجزيئات الحيوية (الدهون، البروتينات) التي تسببها الأنواع الأوكسجينية والنيتروجينية النشطة التي تساهم بالأجهاد التأكسدي مسببة بذلك ظهور العديد من الأمراض؛ ولهذا السبب حظيت التأثيرات الوقائية لمضادات الأكسدة باهتمام كبير فهي تعمل على تثبيط الإنزيمات المشاركة في الأكسدة، وإزاحة الجذور الحرة، وتحفيز الإنزيمات المضادة للأكسدة مؤدية بذلك إلى التخفيض من الأضرار الناتجة من الإجهاد التأكسدي (Dhawi *et al.*, 2021)، ويمكن تصنيف مضادات الأكسدة إلى:

1-7-2 مضادات أكسدة إنزيمية Enzymatic Antioxidants

هي مركبات إنزيمية بروتينية لها القدرة على كبح أو إيقاف عمل الجذور الحرة فهي تعمل على حماية خلايا الجسم من الإجهاد التأكسدي وهي: Glutathion peroxidase، Catalase، و Glutathion reductase، و Glutathion-S-transferase، و Superoxide dismutase (Farhat *et al.*, 2014; Evelin and Kapoor, 2014). (al., 2018).

2-7-2 مضادات غير إنزيمية Non-Enzymatic Antioxidants

تشمل مضادات أكسدة داخلية وخارجية، مضادات الأكسدة الداخلية: هي جزيئات صغيرة لها القدرة على كبح نشاط الجذور الحرة في الجسم، وهي: Glutathion، و Albumin، و Bilirubin، و Melatonin، وكذلك البروتينات

المرتبطة بالمعادن Minerals مثل بروتينات الحديد (Mironczuk-Chodakowska *et al.*, 2018)، وتعمل مضادات الأكسدة الداخلية في الحفاظ على حالة الاستتباب Homeostasis والحماية ضد أصناف الأوكسجين النشطة (ROS) الناتجة من العمليات الأيضية الطبيعية للخلايا أو من الإجهاد التأكسدي (Wahlqvist, 2013)، أما مضادات الأكسدة الخارجية هي مواد لا يمكن تصنيعها في الجسم بل يمكن الحصول عليها من المصادر الخارجية مثل تناول الأطعمة الحاوية على الفيتامينات مثل: Vitamin B12، و Vitamin E، و Vitamin C، والكاروتينات Carotins، والعناصر مثل النحاس (Cu)، والزنك (Zn)، والمنغنيز (Mn)، والفينولات، والفلافونيدات، وغيرها من المضادات التي تدخل الجسم عن طريق الأغذية (Shinde *et al.*, 2012; Singh *et al.*, 2018).

3-7-2 فيتامين (ب12) Vitamin (B12)

هو نوع من أنواع فيتامين (B) القابلة للذوبان بالماء، الذي يدعى بالكوبالامين، ويتواجد بصورة غنية في مجموعة من الأطعمة مثل: اللحوم، والبيض، والأسماك، والحليب (Watanabe and Bito., 2018)، ويلعب دوراً حيوياً في التمثيل الغذائي الخلوي خاصة في تخليق الحامض النووي، والتمثيل الغذائي للمايتوكوندريا، ويؤثر نقصه على الأفراد في جميع الأعمار، وخاصة كبار السن، والرضع والأطفال والمراهقون والنساء في سن اليأس، ويحدث نقصه إما بسبب عدم كفاية النظام الغذائي للأطعمة الحاوية على الفيتامين، أو ضعف الأمتصاص الخلوي أو التمثيل الغذائي، أو اضطرابات في نقله في الدم (Green *et al.*, 2017)، ويؤدي نقصه الغير معالج إلى فقر الدم، ويرتبط بعدد لا يحصى من الأعراض التي تؤثر على أنظمة متعددة بما في ذلك المضاعفات العصبية مثل: الجري الغير مستقر والشلل، والاكتئاب، والزهايمر (Green, 2017)، وساهم نقصه وحالة الفولات المرتفعة في انتشار مرض السمنة، ومرض السكري من النوع الثاني، وبذلك الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (Yajnik *et al.*, 2008)، ويلعب دوراً ممتازاً في التنشيط السليم للاستجابات المناعية في الجسم، وله دوراً مهماً في الوقاية من

أمراض القلب والأوعية الدموية عن طريق دوره في تقليل الهوموسيستين الناتج عن عمليات التمثيل الغذائي في الجسم والذي يساهم في الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية عن طريق العديد من الآليات الفيزيولوجية المرضية مثل: ضعف وظيفة البطانة، وزيادة الإجهاد التأكسدي، والتهاب الأوعية الدموية (Yuan *et al.*, 2021).

8-2 مالون ثنائي الدهايد (MDA) Malondialdehyde

يعد المالون ثنائي ألددهايد هو المنتج النهائي لعملية أكسدة الدهون، واستجابةً لزيادة الجذور الحرة؛ لذلك يعد تركيزه أشارة للإجهاد التأكسدي فهو ذو سمية عالية للخلايا ويعمل على تثبيط الإنزيمات المضادة للأكسدة، حيث تساهم المستويات العالية منه في العديد من أمراض التمثيل الغذائي بما في ذلك مرض السكري (Kaefer *et al.*, 2012)، وكذلك ارتبطت المستويات العالية منه في مصل الدم مع زيادة وزن الجسم وبذلك زيادة الإجهاد التأكسدي (Sankhla *et al.*, 2012).

9-2 الكوتاثيون Glutathione

هو ثلاثي البيبتيد الخلوي الأكثر وفرة ويمتلك دور بالغ الأهمية مثل الأوكسجين والماء، يبلغ تركيزه داخل الخلايا من (10-1 ملم) ويصل إلى نقطة تركيز أعلى في الخلايا الخبيثة، هو أقوى سلاح ضد الأجهاد التأكسدي والنتروجيني الناتج عن التحميل الزائد للجذور الحرة، تعمل الجهود المتضافرة للكوتاثيون جنباً إلى جنب مع عدد كبير من مضادات الأكسدة الأخرى في الحفاظ على وظائف العديد من البروتينات الحيوية المعرضة للضرر التأكسدي وبالتالي أنقاذ الخلايا من الموت المبرمج الناجم عن الأجهاد، ولا يمكن أقتصار دور الكوتاثيون كمضاد للأكسدة في الكائنات الحية فأن العديد

من خطوات العلاج تعتمد على إعطاء الكوتاثيون عن طريق الفم أو عن طريق الأنف ؛ وذلك بهدف تأخير تطور الأمراض المختلفة (Kennedy *et al.*, 2020).

10-2 التروبونين I – Troponin

يمثل إنزيم التروبونين مجموعة من البروتينات التي تعمل معاً على إنقباض عضلات الهيكل العظمي وعضلة القلب عن طريق تنظيم الكالسيوم، ومركبه يمثل أحد مكونات الخيوط الدقيقة للعضلة القلبية والهيكلية جنباً إلى جنب مع الأكتين والميوسين، ويرتبط به الكالسيوم لتحفيز إنتاج القوة العضلية، ويكون على ثلاثة أنواع : Troponin I ، Troponin C ، و Troponin T (Katrukha, 2013)، وارتبط مستوى تروبونين القلب Troponin-I المرتفع في مصل الدم مع خطر الإصابة بأمراض القلب، إذ أصبح تروبونين القلب المعيار الذهبي لتشخيص قصور القلب في المرضى الذين هم أكثر عرضة للوفاة والنتائج القلبية الوعائية (Nagarajan *et al.*, 2012)، وإن النسبة الطبيعية للتروبونين في المصل هي (0-4) نانوغرام/مليتر ويرتفع بعد (2-3) ساعات من حدوث الضرر، وإن الزيادة عن هذه النسبة هو دليل على إصابة القلب، ففي حالة الإصابة بنقص التروية يكون تركيز التروبونين أعلى من النسبة الطبيعية (Agewall *et al.*, 2011).

الفصل الثالث

المواد وطرائق العمل

Materials and Methods

3- المواد وطرائق العمل

1-3 المواد والأجهزة المستخدمة

1-1-3 المواد الكيميائية المستخدمة: Chemicals used

استخدمت في هذه الدراسة عدداً من المواد الكيميائية وحسب الجدول:

جدول (1-3) يوضح اسم المادة الكيميائية المستخدمة والشركة المصنعة والمنشأ

ت	المواد	المنشأ	الشركة
1	محلول فسلجي Normal saline	Egypt	
2	صبغة هيماتوكسيلين Hematoxylin	England	BDA
3	صبغة الأيوسين Eusylin	England	BDA
4	كحول أثيل (70%) Ethanol	England	BDH
5	كلوروفورم Chloroform	England	BDH
6	عدة لتقدير تركيز الكولسترول (TC)	Spain	Biosystem
7	عدة لتقدير تركيز الكليسيريدات الثلاثية (TG)	Spain	Biosystem
8	عدة لتقدير تركيز البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL)	Spain	Biosystem
9	عدة تقدير إنزيم (GSH)	USA	Calbiotech
10	عدة تقدير إنزيم (MDA)	USA	Calbiotech
11	عدة لتقدير إنزيم التروبونين Troponi	USA	Calbiotech
12	عدة تقدير هرمون الأنسولين Insulin	China	Elabscience
13	عدة تقدير هرمون الكورتيزول Cortisol	China	Elabscience
14	فيتامين (B12) Vitamem	India	HiMedia
15	شمع البرافين paraffin	Italy	Histo-Line Lab,OWax
16	عقار الديكساميثازون Dexamethasone	India	Laborate
17	فورمالين (10%) Formalin	Germany	Mercky
18	زايلين Xylene	Spain	Scharlau
19	عدة فحص الكالسيوم	Spain	Spin react
20	عدة فحص الصوديوم	Spain	Spin react
21	عدة فحص المغنيسيوم	Spain	Spin react
22	عدة فحص الكلور	Spain	Spin react
23	عدة فحص البوتاسيوم	Spain	Spin react

2-1-3 الأدوات المستعملة Used tools

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

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

الشركة	المنشأ	الأدوات	ت
Gold star	Jordan	أنابيب بلاستيكية خالية من (EDTA) Ethylene Diamine Tetra Acetic acid	1
S.I.E.	Pakistan	أواني تلوين زجاجية	2
China MHECO	China	شرائح زجاجية وأغبيتها Slides	3
Medical ject	S.A.R.	محاقن طبية	4
Turck 0.33mm Zelpa	Belgium	ورق ترشيح	5

3-1-3 الأجهزة المستعملة Used devices

استخدمت في هذه الدراسة الحالية عدد من الأجهزة وحسب الجدول الآتي:

الجدول (3-3) يوضح الأجهزة المستخدمة والشركة المصنعة والمنشأ

الشركة	المنشأ	الأجهزة	ت
Bio Basic	Canada	Micropipette	1
Marquettcardiaserv	Germany	جهاز التخطيط الكهربائي (ECG) Electrocardio graph	2
Hermile	Germany	جهاز الطرد المركزي centerfug	3
Labtech	Korea	حاضنة Digital incubator	4
Chicagourgical and Electrical co.	USA	حمام مائي water bath	5
Lassco	India	صفحة ساخنة Hot plat	6
Labtech	Korea	فرن Oven	7
MELJI	Japan	مجهر ذو كاميرا	8
Human scope	Germany	مجهر ضوئي light microscope	9
Sartorius	Germany	ميزان حساس sensitive balance	10

2-3 طرائق العمل Methods

1-2-3 حيوانات التجربة Animals of the experiment

استخدمت في هذه التجربة (24) حيواناً من ذكور الأرانب المحلية، تراوحت أعمارهم بين (6-8) أشهر وأوزانهم بين (2500-3000) كغم تم شرائها من الأسواق المحلية، ووضعت في أقفاص خاصة مصنوعة من الألمنيوم بأبعاد (46 × 70 × 100) سم معدة لهذا الغرض ذات أرضية مفروشة بنشارة الخشب مع الاهتمام بنظافة الأقفاص وتعقيمها وتبديل نشارة الخشب كل ثلاثة أيام، واخضعت هذه الحيوانات لظروف مختبرية خاصة من دورة ضوئية انقسمت إلى (10) ساعات ضوء و(14) ساعة ظلام وتحت ظروف ملائمة من درجة حرارة كانت بحدود (25⁰ م) وتهوية جيدة، وتركت لمدة أسبوعين للتأقلم مع الظروف الجديدة، وفحصت الحيوانات مختبرياً من قبل الطبيب البيطري للتأكد من سلامتها وخلوها من الأمراض، وإجريت التجربة الحالية في البيت الحيواني التابع لكلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء/ للمدة من بداية شهر كانون الأول ولغاية يوم (29) من نفس الشهر في سنة (2023)، وأعطيت الماء والغذاء بكميات كافية وبشكل مستمر طوال مدة التجربة، إذ كان الغذاء المعتمد في الجدول أدناه حسب العليقة القياسية المقررة من المجلس الوطني للأبحاث (N.R.C) (1994) National Research Council.

جدول (3-4) مكونات العليقة الخاصة بتغذية الأرانب

المكونات	النسبة المئوية (%)
نخالة حنطة	47
شعير	38
فول الصويا	10
مركز بروتيني	2
مسحوق حجر الكلس	1
ملح الطعام	1.5
فيتامينات ومعادن	0.5
المجموع الكلي	% 100

2-2-3 العقار والفيتامين المستعمل

استعمل في هذه الدراسة:

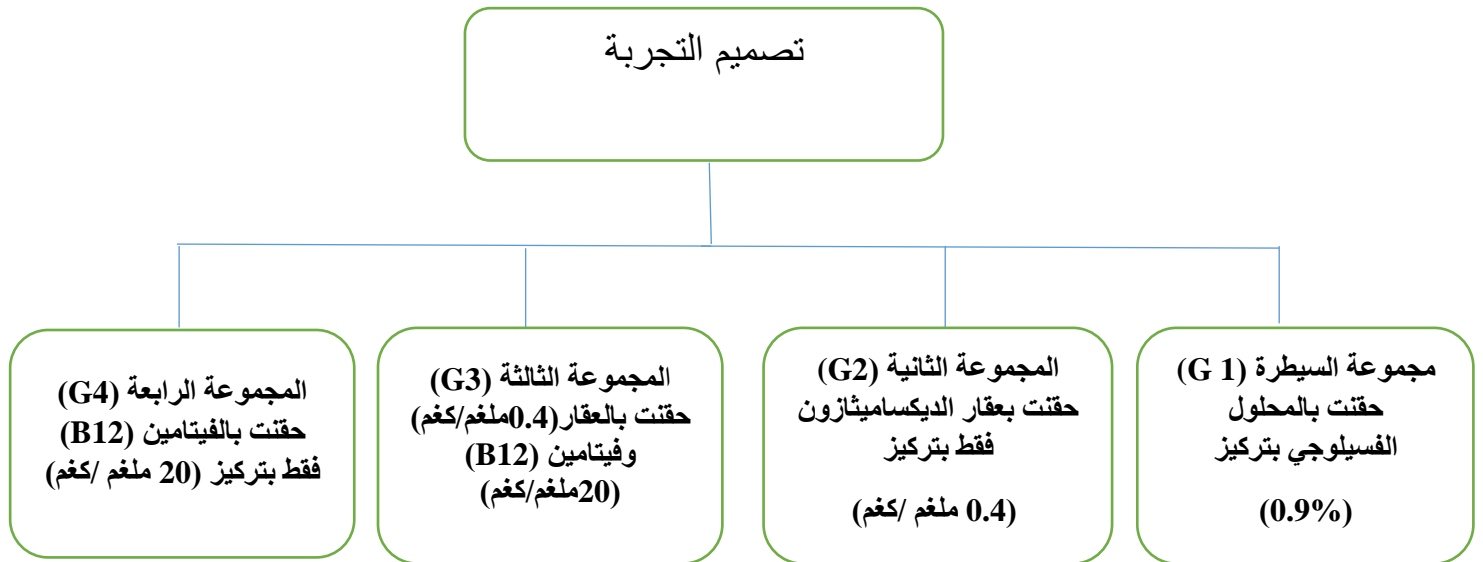
1 – عقار الديكساميثازون dexamethasone

استعمل في هذه الدراسة عقار الديكساميثازون ، والمادة الفعالة هي Phosphate Sodium Dexamethasone ، وكل عبوة زجاجية تحتوي على (8 ملغم / 2 مل)، ولمعاملة حيوانات التجربة بحقنها داخل البريتون لمدة (4) أسابيع وبتركيز (0.4 ملغم / كغم) من وزن الجسم (الصافي، 2018) وباستخدام المحاقن الطبية.

2 – فيتامين (B12) Vitamin

استعمل في هذه الدراسة فيتامين (B12)، وتم الحقن داخل البريتون بتركيز (20 ملغم / كغم) من وزن الجسم، ولمدة (4) أسابيع يومياً (He et al., 2022).

3-2-3 تصميم التجربة Study design



- وزعت (24) من ذكور الأرانب المحلية الى أربعة مجاميع وبواقع (6) حيوانات لكل مجموعة وأخذ بنظر الاعتبار تساوي أوزان المجموعة الواحدة قدر الأمكان وجرعت يومياً لمدة (4) أسابيع وعلى النحو التالي:
- 1- **المجموعة الأولى G1:** مجموعة السيطرة شملت (6) حيوانات حقنت بالمحلول الفسيولوجي بتركيز (0.9%) عن طريق الحقن داخل البريتون.
 - 2- **المجموعة الثانية G2:** المجموعة المعاملة الأولى شملت (6) حيوانات حقنت عقار الديكساميثازون داخل البريتون وبتركيز (0.4 ملغم / كغم) من وزن الجسم .
 - 3- **المجموعة الثالثة G3:** المجموعة المعاملة الثانية شملت (6) حيوانات حقنت عقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) وبتركيز (20 ملغم/كغم) من وزن الجسم ولكل منهما .
 - 4- **المجموعة الرابعة G4:** المجموعة المعاملة الثالثة شملت (6) حيوانات حقنت بفيتامين (B12) فقط وبتركيز (20 ملغم / كغم) من وزن الجسم .

3-3 تسجيل مخطط القلب الكهربائي (ECG) Electrocardiograph

تم التسجيل باستخدام جهاز Electrocardiograph ،والذي يعد وسيلة لتشخيص أمراض القلب للإنسان وكذلك يستخدم للحيوانات المختبرية عند اجراء التجربة، وذلك بعد أن تم تثبيت الحيوان على لوحة خشبية جُهزت لهذا الغرض تتناسب مع حجم الحيوان مثقبة من أربعة أطراف؛ لكي يتم تحوير الأقطاب الخاصة بالجهاز لتتناسب مع أطراف الحيوان، وبعدها تم حلق الشعر من مناطق صغيره من أطراف الحيوان، ووضع المادة الهلامية (جل تعقيم) التي تساعد على إيصال الأحداث الكهربائية بشكل واضح، وبعده تم تثبيت الأقطاب الكهربائية بكل دقة، وبعد تهدئة الحيوان وتركه على هذه الحالة لمدة (5-10) دقيقة، وعند التأكد من استقراره الحيوان تم القياس على أساس طريقة الربط الأحادي والتي تدعى Einthovens Tariangle ، بعدها تمت القراءة على طريقة Lead II على قوه التضخيم (10) mm/Mv ، وفولتيه كهربائية (25) mm/s ، وبسرعة (1/2) ثانية، وقد تمت عملية القياس بدون تخدير الحيوان (صورة رقم 3-1)، إذ لوحظ من الشكل التخطيطي للقلب على الورقة البيانية الخاصة بالجهازين، الشكل العمودي vertical axis-time للقراءة يمثل الفولتية الكهربائية Voltage ويقاس بالملي فولت mm/v ، وإن المربع الصغير يساوي (1mm=0.1mv)، أما الشكل الأفقي Horizontal axis-tim للقراءة فيمثل الزمن Time، وإن المربع الصغير يساوي بالملي ثانية (1mm=0.04sec)، وتكون سرعة الورقة أي standard تساوي (25 mm/sec)، وتمثل p wave زوال الاستقطاب في الأذنين Depolarization ؛ وبسبب قلة سمك وصغر عضلات الأذنين مقارنة مع عضلات البطينين، فلا يمكن للجهاز التقاط الموجات الكهربائية لانبساطها (عودة الاستقطاب) Repolarization ، أما QRS complex، فتمثل زوال الاستقطاب من عضلة البطين Depolarization وتكون أكبر من موجه P ، أما موجه T wave فتمثل عودة الاستقطاب الى عضلة البطين أي حاله استراحة واسترخاء العضلة .



صوره رقم (1-3) تمثل كيفية ربط أقطاب المخطط الكهربائي لذكر الأرنب

إذ يربط Lead ذو اللون الأحمر باليد اليمنى ، و Lead ذو اللون الأصفر باليد اليسرى ، و Lead ذو اللون الأخضر بالقدم اليمنى ، و Lead ذو اللون الأسود بالقدم اليمنى وهو الموصل الأرضي .

4-3 جمع عينات الدم Collection of blood samples

تم سحب عينات الدم من القلب مباشرة بطريقة طعنة القلب Cardiac puncture بعد انتهاء مدة التجربة (4) أسابيع، باستخدام محاقن طبية (5) مل، ووضع الدم في أنابيب خاصة لا تحتوي على مادة مانعة للتخثر؛ وذلك للحصول على كمية كافية من المصل، وبعدها فصل الدم بواسطة جهاز الطرد المركزي بسرعة (3000) دورة / دقيقة لمدة (15) دقيقة، وتم فصل المصل عن المكونات الأخرى باستخدام الماصة الدقيقة، وقسم المصل وحفظ في عدة أنابيب نظيفة ومعقمة، وحفظت الأمصال بالتجميد بدرجة حرارة (18 -م) لحين إجراء الاختبارات الكيموحيوية وهي:

1. قياس تركيز هرمون الأنسولين Insulin Hormone
2. قياس تركيز هرمون الكورتيزول Cortisol Hormone
3. قياس تركيز إنزيم التروبونين Troponin I
4. قياس تركيز Malondialdehyde (MDA)
5. قياس تركيز Glutathion (GSH)
6. قياس تركيز الكوليسترول الكلي Total Cholesterol
7. قياس تركيز الدهون الثلاثية Triglyceridel (TG)
8. تقدير تركيز الشحوم البروتينية عالية الكثافة High Density Lipoprotein (HDL –C)

9. قياس تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة (LDL) Low Density Lipoprotein

10. قياس تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً (LDLV)

11. قياس تركيز ألكتروليتات الدم (الكالسيوم Ca والصوديوم Na والكلور Cl والمغنسيوم Mg والبوتاسيوم K).

5-3 القياسات الكيموحيوية Measurement Biochemistry

1-5-3 قياس تركيز الهرمونات

تم استخدام عدة التحاليل (Kits) الخاصة بكل هرمون بالاعتماد على الطريقة المناعية المعروفة (ELISA) Enzyme-Linked Immunosorbent Assay باستخدام جهاز ELISA Reader لقياس الهرمون بالاعتماد على الخطوات الموافقة لكل عدة تحليل وكالاتي:

1- قياس تركيز هرمون الأنسولين

تم قياس تركيز هرمون الأنسولين باتباع الخطوات التالية:

- 1- ثبت العدد المناسب من الحفر على المسند أو الحامل الخاص بها والمجهز مع طقم الهرمون.
- 2- إضافة (25) مل من المادة القياسية وعينات الاختبار في الأوعية المخصصة.
- 3- تم إضافة (25) مل من الكاشف المرتبط بالإنزيم إلى كل وعاء.
- 4- تمت عملية حضانة الخليط في درجة حرارة الغرفة (18-25 م) ولمدة (30) دقيقة.
- 5- تم إزالة الخليط عن طريق قلب محتويات الصفيحة في سلة المهملات.
- 6- تم غسل أوعية التعبير خمس مرات بالماء المقطر ثم جر التنشيف بورق الإمتصاص لإزالة جميع قطرات الماء.
- 7- تم إضافة (50) مل من معقد الإنزيم إلى كل وعاء.
- 8- تمت حضانة الخليط في حرارة الغرفة لمدة (30) دقيقة.
- 9- تم إزالة الخليط عن طريق قلب محتويات الصفيحة في سلة المهملات.
- 10- تم إزالة الحفر بمحتوياتها برفق بإضافة (400) مايكروليتر من محلول الغسل ثلاث مرات.
- 11- إضافة (50) مل من محلول المادة القياسية لكل وعاء ويحضن لمدة (15) دقيقة بدرجة حرارة الغرفة.
- 12- يوقف التفاعل الإنزيمي بإضافة (50) مل من محلول الإيقاف إلى كل وعاء.
- 13- قرأت الإمتصاصية بجهاز Microtiter Well reader عند الطول الموجي (450) نانو متر.

2- قياس تركيز هرمون الكورتيزول

تم قياس تركيز هرمون الكورتيزول باتباع الخطوات التالية:

- 1- تحديد العدد المناسب من الحفر على عدد العينات والمواد القياسية.
- 2- إضافة نموذج وكونترول وماده قياسية عدد المواد القياسية (7).
- 3- إضافة (200) مايكروليتر من معقد الإنزيم
- 4- عمل خلط للعينه مع معقد الإنزيم.
- 5- يحضن لمدة ساعة كاملة ويترك بدرجة حرارة (25م).
- 6- بعدها يتم الغسل لثلاث مرات (محلول الغسل يحضر) بإضافة محلول العلبه كلها الى (1200) مل من الماء المقطر ويحفظ لمدته ساعتين.
- 7- لكل Wells يتم إضافة (400) مايكروليتر.
- 8- إضافة (100) مايكروليتر من محلول المادة القياسية.
- 9- انتظار لمدته ربع ساعة بدرجة (25م).
- 10- إضافة (100) مايكروليتر من محلول الايقاف مع الخلط المستمر.
- 11- قرأت الإمتصاصية عند الطول الموجي (450) نانومتر بجهاز قياس الإمتصاصية.

3- قياس تركيز التروبونين Troponin I

- 1- تحديد العدد المناسب من الحفر على عدد العينات والمواد القياسية.
- 2- إضافة (100) مايكروليتر من العينة والمادة القياسية إلى الحفر.
- 3- يتم تغطية الحفر بمادة مانعة للتسرب ويحضن لمدة (90) دقيقة وبدرجة حرارة (37 C⁰).
- 4- إضافة (100) مايكروليتر من الكاشف البايوتينيلايتد Biotinylated إلى كل حفرة.
- 5- يتم تغطية اللوح بمادة مانعة للتسرب جديدة ويحضن لمدة (ساعة واحدة) وبدرجة (37C⁰).
- 6- إضافة (350) مايكروليتر من محلول الغسل إلى كل حفرة ونقع لمدة (ساعة واحدة).
- 7- محلول الغسل الذي حضر (محلول الغسل يحضر) بإضافة محلول العلبه كلها إلى (1200) مل من الماء المقطر ويحفظ لمدته ساعتين.
- 8- إضافة (100) ميكروليتر من محلول العمل (HRP) المقترن إلى كل حفرة يتم تغطية اللوح بمادة مانعة للتسرب ويحضن لمدة (30) دقيقة عند درجة (37C⁰).
- 9- إضافة (90) مايكروليتر من مادة الكاشف إلى كل حفرة. ثم يتم تغطية اللوح بمادة مانعة للتسرب لمدة (15) دقيقة ويحضن بدرجة (37 C⁰).
- 10- إضافة (50) مايكروليتر من محلول الإيقاف إلى كل حفرة.
- 11- قرأت الإمتصاصية عند الطول الموجي (450) نانومتر بجهاز قياس الإمتصاصية.

2-5-3 قياس تركيز المالون ثنائي الدهايد في مصل الدم (Malondialdehyde (MDA

استخدمت طريقة تفاعل حامض الثايوباربيتوريك Thiobarbituric acid (TBA) وحسب هذه الطريقة، وقيس تركيز المالون ثنائي الدهايد (MDA) الذي يمثل أحد النواتج الرئيسية لعملية أكسدة الدهون ويعد مستواه مؤشراً لهذه العملية، إذ يعتمد القياس على التفاعل بين المالون ثنائي الدهايد مع الثايوباربيتوريك (Muslih, *et al.*, 2001).

المحاليل المستخدمة:

1- محلول الثايوبارباتيورك (TBA- solution)

يحضر بإذابة (0.6) غم من مادة الـ (TBA) في (100) مللتر من الصودا الكاوية بتركيز (0.05) مولالي باستخدام القليل من التسخين، ويحضر هذا المحلول عند الاستعمال.

2- محلول حامض الخليك ثلاثي الكلور (Trichloro Acetic Acid (TCA-solution)

يحضر هذا المحلول بتركيزين: التركيز الأول (17.5%) يحضر بإذابة (17.5) غم من مادة (TCA) في (100) مللتر من الماء المقطر، والتركيز الثاني (70%) يحضر بإذابة (70) غم من المادة نفسها في (100) مللتر من الماء المقطر، ويحفظ في الثلاجة لحين الاستخدام.

طريقة العمل

1- يؤخذ (150) مايكروليتر من مصل الدم و يضاف إليه (1) مل من محلول (TCA) بتركيز (17.5%)، ويضاف (1) مللتر من محلول (TBA) الى المزيج، ويرج جيداً وتحضن الأنابيب في ماء مغلي لمدة (15) دقيقة.

2- تبرد العينات ويضاف إليها (1) مللتر من محلول (TCA) بتركيز (70%) ويترك المزيج بدرجة (37) مئوية لمدة (20) دقيقة.

3- يفصل الراشح باستخدام جهاز الطرد المركزي بسرعة (2000) دورة/دقيقة ولمدة (5) دقائق. وحسب المعادلة التالية:

امتصاص العينة عند (532) نانومتر

تركيز المالون ثنائي الدهايد (ملي مول / لتر) = $Absorbance \times D$

$L \times Eo$

إذ إن

L: light path (cm).

Eo: extinction coefficient $1.56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

معامل التخفيف = 1ml vol.used in Ref

3-5-3 تقدير تركيز الكلوتاثيون في مصل الدم (GSH) Glutathione

تم قياس تركيز الكلوتاثيون في مصل الدم باستخدام طريقة كاشف ألمان المتبعة من قبل (AL-Zamely, et al., 2001).

المحاليل المستخدمة

1 - محلول حامض السلفوساليسيليك solution sulfosalicylic acid

يحضر باذابة (4) غم من حامض السلفوساليسيليك في (100) مليلتر من الماء المقطر ويحفظ في الثلاجة.

2- محلول دارى الفوسفات solution phosphate buffer

يحضر بمزج (0.6 M KH₂PO₄) و(0.08 M Na₂HPO₄)، ويضبط الأس الهيدروجيني عند (8).

3- محلول كاشف ألمان Ellmans

يحضر بتركيز (0.1) ملي مول باذابة (0.00396) غم من مادة 5-5 dithio bis 2- nitrobenzoic acid

(DTNB) في (100) مليلتر من المحلول المنظم ويحفظ الكاشف في الثلاجة.

طريقة العمل

1- مزج حجم متساوي (150) مايكروليتر من مصل الدم ومحلول حامض Sulfosalicylic acid بتركيز (4%) .

2- فصل الراشح باستخدام جهاز الطرد المركزي بسرعة (2000) دورة /دقيقة لمدة (5) دقائق.

3- سحب (150) مايكروليتر من الراشح الى أنبوبة اختبار، وأضيف اليها (4.5) مللتر من كاشف ألمان (0.1) ملي مول، وتترك لمدة (5) دقائق.

4- قُرأت الإمتصاصية للمحلول باستخدام جهاز الطيف الضوئي عند الطول الموجي (412) نانوميتر.

تم حساب تركيز الكلوتاثيون في مصل الدم باستخدام المعادلة الآتية:

$$\text{تركيز الكلوتوثايون (ميكرومول/مول)} = \frac{\text{Absorbane}}{\text{Eo x L}}$$

Eo x L

$$\text{Eo} = 13600 \text{ M}^{-1} \text{ CM}^{-1}$$

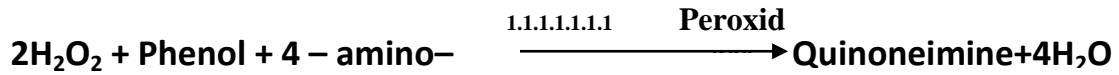
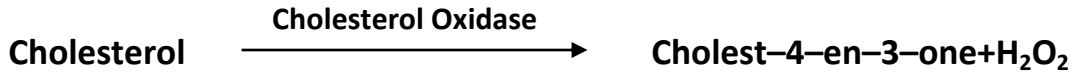
L = light path (Cm)

4-5-3 تقدير الكوليسترول الكلي في مصل الدم (TC) Total Cholesterol

تم تقدير تركيز الكوليستيرول في مصل الدم بالطريقة الإنزيمية وفقاً لطريقة (Allain 1974)، إذ تعتمد هذه الطريقة على تحويل الكوليستيرول أستر Cholesterol Esterase بوجود الأوكسجين (O₂) وإنزيم Cholesterol Oxidase اللذان يعملان على أكسدة الكوليستيرول الحر المتكون نتيجة التفاعل الأول إلى Cholest-4-en-3-one

و

Hydrogen Peroxidase وهذا الأخير يتفاعل مع الفينول Phenol و 4- Aminoantipyrinel، وبوجود إنزيم Peroxidase ليكون كيتون أمين quinoneimine وردي اللون وكما موضح في المعادلات التالية:



طريقة العمل

تم استخدام ثلاثة أنابيب اختبار هي العينة sample، المحلول القياسي standard، والكفي (blank) وحسب الجدول التالي:

المحاليل	الكفي ء	العينة	المحلول القياسي
العينة		10µ	
المحلول القياسي			10µ
الكفي ء	10µ		
الكاشف	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml

بعدها أضيف (1.0) مل من reagent (a) إلى العينة والمحلول القياسي والكفي ومزجت المحاليل جيداً وتركت لمدة (5) دقائق في الحمام المائي بدرجة (37) مئوية، وبعدها تم قراءة الإمتصاصية لها بواسطة جهاز المطياف الضوئي عند الطول الموجي (510) نانوميتر وذلك بعد تصفير الجهاز بواسطة الكفي.

الحسابات: تم حساب تركيز الكوليستيرول الكلي وفقاً للقانون التالي:

$$\text{Concentration mg/dI} = \frac{\text{Sample} \times n}{\text{Standard}}$$

إذ إن:

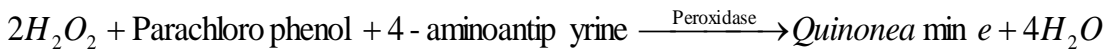
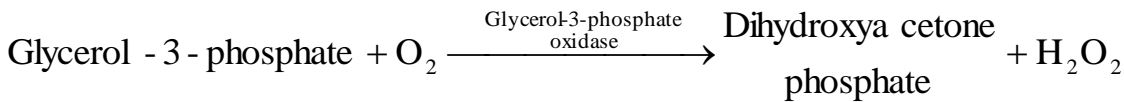
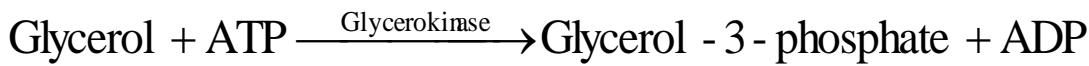
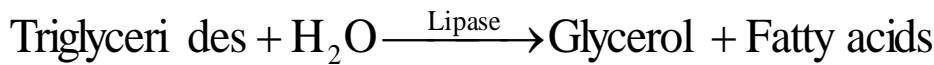
(200) = N هو تركيز المحلول القياسي.

Sample = الإمتصاصية الضوئية لعينة المصل.

Standard = الإمتصاصية الضوئية للمحلول القياسي.

5-5-3 تقدير تركيز الكليسيريدات الثلاثية (TAG) triacylglycerol

تم تقدير تركيز الكليسيريدات الثلاثية بالطريقة الإنزيمية وفقاً لطريقة (1982) Fassati and Principe، إذ تعتمد هذه الطريقة على تحويل الكليسيريدات الثلاثية الموجودة في مصل الدم عن طريق سلسلة من التفاعلات الكيميائية وبوجود عدد من الإنزيمات إلى كيتون أمين وردي اللون كما في التفاعلات التالية:



طريقة العمل

تم استخدام ثلاث أنابيب اختبار هي العينة ، والمحلول القياسي ، والكفى وحسب الجدول التالي:

المحاليل	الكفى	العينة	المحلول القياسي
العينة		10µ	
المحلول القياسي			10µ
الكفى	10µ		
الكاشف	1.0 ml	1.0 ml	1.0 ml

بعدها أضيف (1) مل من محلول العمل Working reagent إلى العينة والمحلول القياسي والكفى، ومزجت المحاليل جيداً ووضعت لمدة (5) دقائق في الحمام المائي بدرجة (37) مئوية، ثم قُرأت الإمتصاصية بواسطة جهاز المطياف الضوئي بطول موجي (505) نانوميتر، ووفقاً للقانون التالي:

$$\text{Triglyceride concentration} = \frac{\text{Sample} \times n}{\text{Standard}}$$

standard

إذ إن: $N = 200$ وهو تركيز المحلول القياسي.

Sample = الامتصاصية الضوئية لعينة المصل.

Standard = الامتصاصية الضوئية للمحلول القياسي.

3-5-6 تقدير تركيز الدهون البروتينية عالية الكثافة HDL- C

High Density Lipoprotein

تم تقدير تركيز الشحوم البروتينية عالية الكثافة بالطريقة الإنزيمية وفقاً لطريقة (Burstein, 1970)، وتعتمد هذه الطريقة على ترسيب دقائق الاستحلاب (الكيلوسية) و (LDL) البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة و (VLDL) البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة جداً الموجودة في مصل الدم، ويتم ذلك بإضافة معامل الترسيب Precipitating reagent إلى مصل العينات، وبعد الانتهاء من هذه العملية وضعت العينات في جهاز الطرد المركزي، علماً إن المحلول الناتج بعد عملية الترسيب يكون رائق ويحوي على (HDL) البروتينات الدهنية عالية الكثافة، والذي يمكن قياس مستوى الكوليسترول فيه باستخدام الكاشف Reagent A من العدة الخاصة بتقدير مستوى الكاليسترول.

طريقة العمل:

تتضمن طريقة العمل في تقدير مستوى البروتينات الدهنية عالية الكثافة خطوتين هما:

1- الترسيب

استخدمت هذه الخطوة لتحضير الراشح (الرائق) وذلك بإضافة (0.5) مل من محلول الترسيب Reagent1 إلى (0.5) مل من مصل الدم و يمزج جيداً ويترك لمدة (5) دقائق في درجة حرارة الغرفة، ثم يوضع في جهاز الطرد المركزي لمدة (10) دقائق بسرعة (3000) دورة/ دقيقة.

2- تقدير كمية HDL cholesterol

قسم العمل على ثلاثة أنابيب اختبار هي: العينة ، المحلول القياسي ، الكفى

المحاليل	الكفى	العينة	المحلول القياسي
محلول رائق من العينة		$\mu 0.5$	
المحلول القياسي			$\mu 0.5$
الكفى	$\mu 0.5$		
الكاشف	2.0 ml	2.0 ml	2.0 ml

بعدها أضيف (2.0) مل من Reagent A إلى المحاليل الثلاثة المذكورة أعلاه ومزجت جيداً، ثم تركت لمدة (5) دقائق في الحمام المائي بدرجة حرارة (37) مئوية، وبعدها قُرات الإمتصاصية بواسطة جهاز المطياف الضوئي عند الطول الموجي (510) نانوميتر.

الحسابات: تم حساب تركيز البروتينات العالية الكثافة من القانون التالي :

$$S.HDL-Concentration = \frac{\text{sample}}{\text{standard}} \times C.STD \times 2$$

إذ إن:

$$C.STD = \text{قيمة المحلول القياسي وتقدر } 50 \text{ mg/dl}$$

(2) = عامل التخفيف بالمزج مع عامل الترسيب Precipitating reagent

7-5-3 تقدير تركيز الدهون البروتينية الواطئة الكثافة (LDL) Low Density Lipoprotein (LDL)

تم تقدير تركيز الشحوم البروتينية واطئة الكثافة LDL-Cholestrol حسابياً باستخدام معادلة Anderoli

(equation) (Anderoli *et al.*,2001) وهي:

$$LDL - C \text{ (mg/dl)} = TC - (HDL - C + VLDL - C)$$

8-5-3 تقدير تركيز البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً (VLDL-C) Very low-density lipoprotein

lipoprotein

تم حساب تركيز VLDL بالاعتماد على المعادلة الموصوفة من قبل (Burtis and Ashwood.,1999)

$$VLDL = TAG/5$$

9-5-3 قياس تركيز الكتروليتات الدم Measuring the concentration of electrolytes

1-9-5-3 قياس تركيز أيون الكالسيوم في مصل الدم

Measuring the concentration of the serum calcium ions

قيس تركيز أيونات الكالسيوم في المصل باستخدام عدة الاختبار الجاهزة وذلك بإتباع الطريقة اللونية اعتماداً

على (Connerty,1996) وكالاتي:

يعتمد قياس تركيز أيونات الكالسيوم في المصل على أساس تكون المعقد اللوني بين أيونات الكالسيوم

و O- Cresolphtalein في وسط قاعدي.

Ca+O-Cresolphtalein----- Colord Complex OH

إذ إن شدة تكون المعقد اللوني تعطي دلالة على تركيز أيونات الكالسيوم في العينة.

طريقة العمل :

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

مزجت الأنابيب جيداً وتركت لمدة (40) دقيقة بعدها تم قياسها بجهاز spectrophotometer على طول موجي (570) نانوميتر.

الحسابات:

حسب تركيز أيونات الكالسيوم في العينة بوحدة dl/mg باستخدام المعادلة التالية :

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

3-5-9-2 قياس تركيز أيون الصوديوم في مصل الدم

Measuring serum sodium concentration

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

طريقة العمل

الكواشف	القياسي (Standard)	العينة (Sample)
القياسي	0.2 ml	-----
العينة	-----	0.2 ml

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

بواسطة الماصة نقلت إلى أنبوتين: جافة ونظيفة وغلقت الأنابيب ومزجت جيداً، وتركت لمدة خمس دقائق، وحركت لمدة (30) ثانية، وترك المزيج ليستقر مدة (30) دقيقة، ووضع بجهاز الطرد المركزي لمدة (5-10) دقائق، وفصل الراشح النظيف إلى أنابيب أخرى.

وخلط جيداً وترك ليستقر بدرجة حرارة الغرفة، وبعدها تقاس الإمتصاصية لمحلول الكفاء والقياسي والعينة بجهاز spectrophotometer على طول موجي (410) نانومتر وفق القانون التالي:
الحسابات:

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

3-9-5-3 قياس تركيز البوتاسيوم في مصل الدم

Measure the concentration of potassium in the serum

استخدمت عدة الاختبار الجاهزة لقياس تركيز البوتاسيوم في مصل الدم (Henry, 1974)، وقدر تركيز البوتاسيوم بواسطة طريقة العكورة Turbidometric، إذ إن مدى العكورة يتناسب مع تركيز البوتاسيوم، وقيست الإمتصاصية بطول موجي مقداره (578) نانومتر.

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

مزجت وتركت لمدة (5) دقائق في درجة حرارة الغرفة، وقيست الإمتصاصية للمحلول القياسي وللعينة في (578) نانومتر ضمن حدود (10) دقائق وفقاً للقانون الآتي:

Ab. Sample

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

4-9-5-3 قياس تركيز المغنيسيوم في مصل الدم

Measure the concentration of Magnesium in the serum

الفحص	المحلول القياسي	العينة	يوضع في انابيب الاختبار
-------	-----------------	--------	-------------------------

تم تقدير تركيز

إيون المغنيسيوم باستخدام الطريقة

الإنزيمية المجهزة مع عدة القياس إذ إن Galmagite هو كاشف معدني ملون Metallochromic indicator يكون معقداً ملوناً مع المغنيسيوم الموجود في العينة، وأن وجود المعقد ethylene glycol tetraacetic acid (EGTA) هو لإختزال أو لتقليل التداخل مع أيونات الكالسيوم، وإن سيانيد البوتاسيوم Potassium cyanide (KCN) يعمل على منع أو تقليل التداخل مع المعادن الثقيلة، إما المركب البولي فنيل بايروليدون polyvinylpyrrolidon (PVP) فيعمل على منع التداخل مع بروتينات ودهون الدم (Tietz,2006).

الكواشف Reagents

- Galmagite reagent (Reagent 1): يحتوي على Galmagite بتركيز $223 \mu\text{mol/L}$ KCN (>223) بتركيز 6.14 mmol/L ، KOH بتركيز 38 mmol/L ، EGTA بتركيز 250 mmol/L ويحتوي أيضا على PVP بتركيز 40 g/L والمحلول جاهز للإستخدام ويبقى مستقراً عند خزنه بدرجة (2-8) درجة مئوية.
- (Reagnt 2) المحلول القياسي: المغنيسيوم بتركيز 2 mg/dL .

-	-	10µL	المحلول القياسي	طريقة
1 ml	1 ml	1 ml	الكاشف 1	العمل:
10µL	-	-	العينة	مزجت
	10µL		الكاشف 2	جيداً، وتم

قياس شدة الإمتصاصية بعد (5) دقائق عند طول موجي (530) نانومتر

الحسابات:

يحسب تركيز المغنيسيوم في مصل الدم بوحدة (mg\dl) وفق القانون الآتي:

شدة امتصاصية محلول الاختبار

X تركيز المحلول القياسي

شدة امتصاصية المحلول القياسي

5-9-5-3 قياس تركيز الكلور في مصل الدم. Measure the concentration of Chlorine in the serum

تم تقدير تركيز أيون الكلور في المصل عن طريق أقطاب أيونية خاصة بالكلور وهي تقنية يتم من خلالها حساب تركيز الكلور في المصل عن طريق أمرار تيار مباشر وثابت بين أقطاب الفضة (أيونات الفضة) وتفاعل أيونات الفضة مع الكلوريد مكونة كلوريد الفضة وحسب المعادلة التالية:



بعد أن يتحد الكلوريد مع Ag^+ تتراكم أيونات الفضة الحرة، مما يتسبب في زيادة التيار عبر الأقطاب الكهربائية ويشير إلى نقطة النهاية للتفاعل، وأن (1) ميكرو مكافئ من أي هالوجين سيؤدي إلى قراءة التفاعل على أنه ارتفاع قدره (1) ميلي مكافئ من تركيز كلوريد المصل (Cotlove, 1961).

6-3 التضحية بالحيوانات وجمع الأعضاء

Animals Euthanasia and collection of organs

بعد سحب الدم واجراء الدراسة الفسلجية تمت التضحية بالحيوانات (الأرانب)، استخدمت مادة الكلوروفورم المخدرة عند التضحية بها من مجموعة التحكم ومجموعات المعاملة، ووضعت بعد التخدير في طبق تشريح، ثم تم عمل شق طولي في منطقة الصدر لاستخراج القلب، والأبهر لغرض عمل المقاطع النسجية، وبعد استئصال الأعضاء نُبتت مباشرةً في محلول الفورمالين (10 %) ولمدة (48) ساعة، وحضرت المقاطع النسجية للأعضاء، وحسب ما ورد عن (Suvarna et al., 2013).

التحضيرات النسجية Histological Preparation

بعد استئصال الأعضاء وحفظها في محلول الفورمالين بتركيز (10 %) ولمدة (48) ساعة، واستخرجت من الفورمالين ثم غسلت عدّة مرات بالماء، وبعدها غسلت بالكحول الأثيلي بتركيز (70 %) ، وبعدها أجريت عليها سلسلة من العمليات اعتماداً على الطريقة الموصوفة في (Suvarna *et al.*, 2013).

1-6-3 الإنكاز و الترويق Dehydration and Clearing

تم سحب الماء من النسيج وذلك بتمرير العينات في سلسلة تراكيز تصاعديّة من الكحول الأثيلي (70 %، 80 %، 90 %، 95 %، 100 %) ولمدة ساعتين في كل تركيز بعدها روقت النماذج بوضعها في الزايلين لمدة (10) دقائق.

2-6-3 الارتشاح Infiltration

بعد الانتهاء من عملية الترويق نقلت النماذج الى قناني زجاجية حاوية على خليط من شمع البرافين ذي درجة انصهار (57-60 م) المنصهر والزايلين بنسبة (1:1) لمدة ساعة واحدة، ولضمان تمام عملية التثريب ساعة داخل فرن كهربائي درجة حرارته (60 م) وذلك لإبقاء الشمع منصهراً لمدة ساعتين، ثم نقلت النماذج إلى قناني أخرى حاوية على شمع البرافين داخل الفرن أيضاً مرة أخرى.

3-6-3 الطمر Embedding

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

4-6-3 التشذيب والتقطيع Trimming and Sectioning

تم استخدام جهاز المشراح اليدوي الدوار Rotary Microtome لتقطيع النماذج وبسمك (5-6) مايكرومتر، ثم حملت أشرطة المقاطع على شرائح زجاجية Slides نظيفة بعد أن وضعت في حمام مائي درجة حرارته (45-50 م) لمدة دقيقة أو دقيقتين لضمان فرش المقاطع بعدها تركت على صفيحة ساخنة لتجف بدرجة حرارة (37 م).

5-6-3 التلوين Staining

استخدمت الملونات الخاصة التالية لتلوين المقاطع النسجية وهي:

1-5-6-3 الهيماتوكسيلين هارس Harris' Hematoxylin

ملون قاعدي عام استخدم لتلوين النواة بلون أزرق غامق مكوناته:

ت	المادة	الكمية
1	مسحوق الهيماتوكسيلين	2.5 غم
2	كحول أثيل مطلق	25 مل
3	شب البوتاسيوم $Alk (SO_4) 2 \cdot 12H_2O$. او شب	50 غم

	الأمونيا NH ₄ AI (SO ₄) ₂ .12H ₂ O	
500 مل	ماء مقطر دافئ	4
1.25 غم	أكسيد الزنبيق الأحمر	5
20 مل	حامض الخليك الثلجي	6

حضر الملون حسب الخطوات التالية واعتماداً على (Suvarna *et al.*, 2013)، وأذيب الهيماتوكسلين بالكحول المطلق ثم أُضيف إليه الشب المذاب بالماء المقطر الدافئ وضع المزيج على النار حتى الغليان ثم أُضيف إليه أكسيد الزنبيق الأحمر، وبرد مباشرة بوضع الدورق الذي يحوي المزيج بالماء البارد وأُضيف إليه حمض الخليك الثلجي ورشح الخليط قبل الاستخدام.

2-5-6-3 ملون الأيوسين الكحولي Eosin stain

حضر الملون حسب الخطوات التالية واعتماداً على (Suvarna *et al.*, 2013).

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

أُذيب الأيوسين في الكحول بشكل جيد ثم أُضيف إليه حامض الخليك الثلجي ورشح قبل الاستخدام في اليوم التالي، ولونت المقاطع النسجية باستعمال ملون الهيماتوكسلين أيوسين واعتماداً على (Suvarna *et al.*, 2013) ، وكما يلي:

- 1- وضعت الشرائح داخل فرن بدرجة (60 م°) لمدة (5) دقائق ثم أزيل الشمع من الشرائح باستخدام الزايلين وعلى مرحلتين ولمدة خمس دقائق لكل مرحلة ثم مررت بسلسلة تنازلية من الكحول الأثيلي ابتداء (100 % ، 90 % ، 80 % ، 70 %) لمدة (5) دقائق لكل تركيز.
- 2- وضعت الشرائح في ملون الهيماتوكسلين هارس ولمدة (5) دقائق.
- 3- غسلت بالماء الجاري لمدة (10) دقائق.
- 4- لونت بملون الأيوسين لمدة (7) دقائق.

5- غسلت بالماء المقطر لمدة دقيقتين.

6- نقلت بعدها إلى سلسلة تصاعدية من الكحول الأثيلي (70%، 80%، 90%، 100%، 100%) ولمدة دقيقتين في كل تركيز ما عدا التركيز الأخير وضعت فيه لمدة (5) دقائق ثم روقت بالزايلين بمرحلتين في كل مرحلة لمدة (3) دقائق .

6-6-3 التحميل Mounting

بعد إكمال خطوات التلوين بالملونات المختلفة أجريت عليها عملية التحميل باستعمال صمغ (DPX) لتثبيت غطاء الشريحة ثم تركت على صفيحة ساخنة لتجف لتكون جاهزة للفحص.

7-6-3 الفحص والتصوير المجهرى Microscopic study and photography

تم تصوير المقاطع النسجية باستخدام مجهر ضوئي مزود بكاميرا مجهرية عالية الدقة.

8-6-3 التحليل الإحصائي Statistical analysis

تم تحليل جميع نتائج الدراسة الحالية إحصائياً لمعرفة الاختلافات المعنوية بين المعدلات، وقد استخدم لهذا الغرض برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الأنسانية (SPSS) Statistical Parage of Social الإصدار (26)، ووفقاً لبيانات الدراسة الحالية تم حساب المتوسط الحسابي والخطأ القياسي لكل مؤشر، واستخدم اختبار تحليل التباين الأحادي (ANOVA) One way Analysis of Variance مع حساب قيمة أقل فرق معنوي (L.S.D) Least Significant Difference لمعرفة الاختلافات المعنوية بين المتوسطات والتي تم تحديدها عند مستوى احتمالية ($P < 0.05$).

الفصل الرابع

النتائج والمناقشة

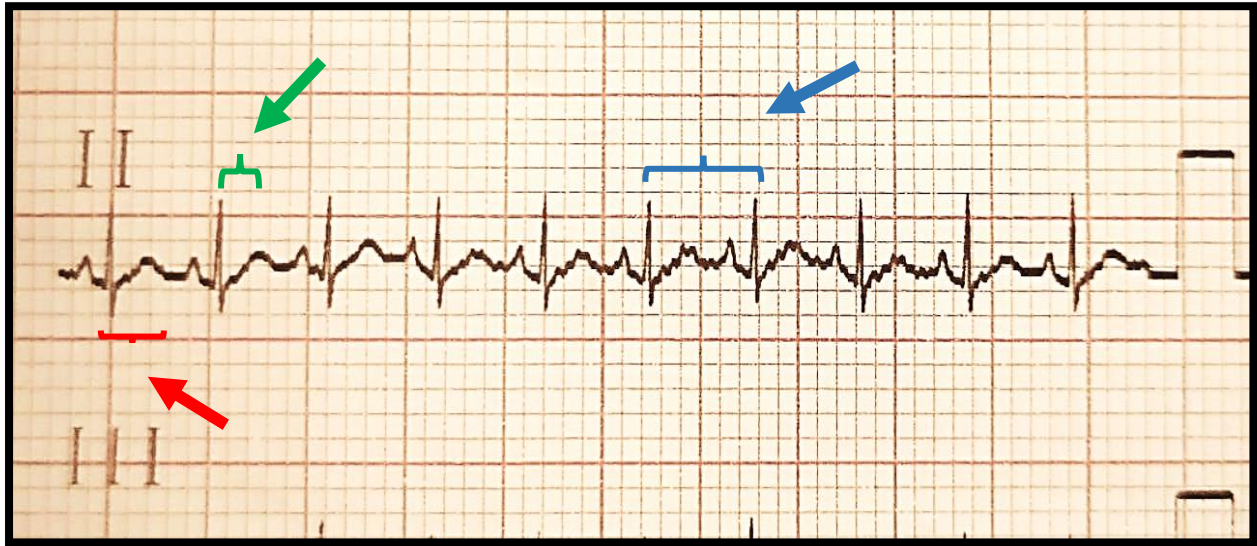
Results and Discussion

4- النتائج والمناقشة

أوضحت الدراسة الحالية النتائج الآتية:

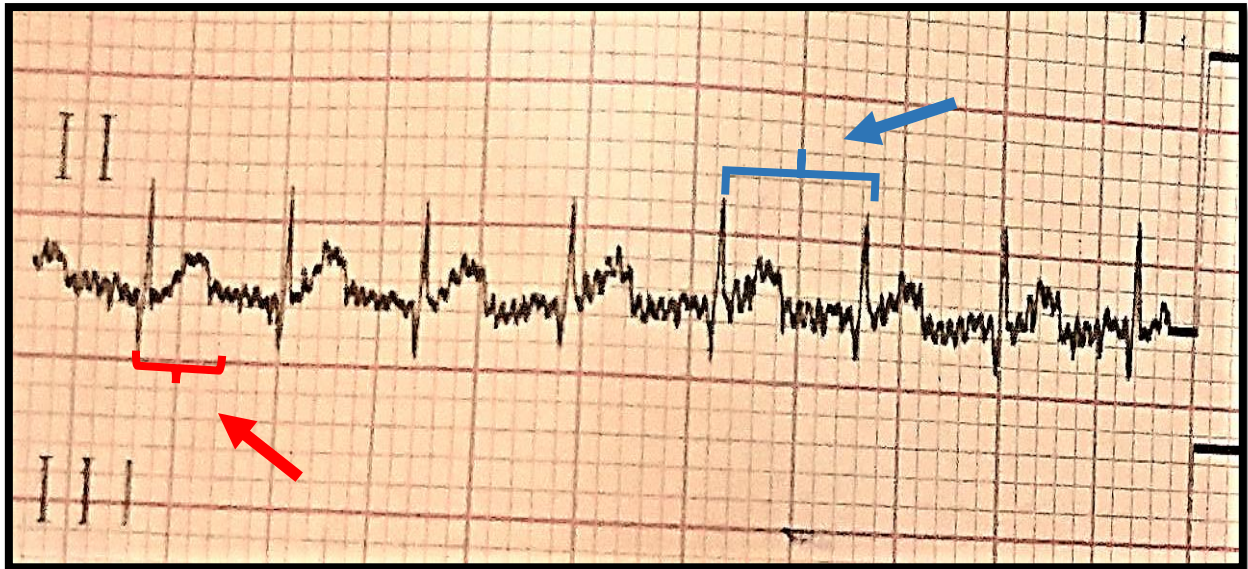
1-4 التغيرات في موجات القلب الكهربائية Electrocardiograph

بيّنت الصورة (1-4) تخطيط القلب الكهربائي لذكر أرنب يمثل مجموعة السيطرة، ولوحظ فيها النسبة لمعدل المسافة بين (R-R) تساوي (0.24) ملي ثانية، وطول المدة الفاصلة لانقباض وانبساط البطين QT interval تساوي (0.12) ملي ثانية، والنسبة لمعدل المسافة الفاصلة P-R interval التي تمثل الفترة لانطلاق الإشارة الكهربائية من الأذنين إلى العقدة الأذينية- البطينية تساوي (0.08) ملي ثانية، ولوحظ من الصورة (2-4) حدوث حالة التباطئ لنبض القلب Bradycardia لمجموعة الحيوانات التي حقنت بعقار الديكساميثازون (0.4 ملغم/ كغم) (G2) والتي تمثلت بطول المسافة (R-R) إذ بلغت قيمتها (0.28 mm/s)، وطول المدة الفاصلة لانقباض وانبساط البطين QT interval والتي بلغت (0.16 mm/s) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1)، كما لوحظ من الصورة (3-4) النظم الطبيعي لمخطط القلب في المجموعة المعاملة بالعقار والفيتامين (G3) والتي تمثلت بالفترة R-R إذ بلغت قيمتها (0.24 mm/s) والفترة QT وقيمتها (0.12 mm/s) بالمقارنة مع المجموعة المعاملة بالعقار فقط (G2)، أما الصور (4-4) لوحظ فيها حالة التسارع لنظم القلب في المجموعة المعاملة بالعقار (G4) والتي تمثلت بقصر المسافة R-R إذ بلغت (0.20 mm/s) وقيمة QT (0.11mm/s) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (G1).

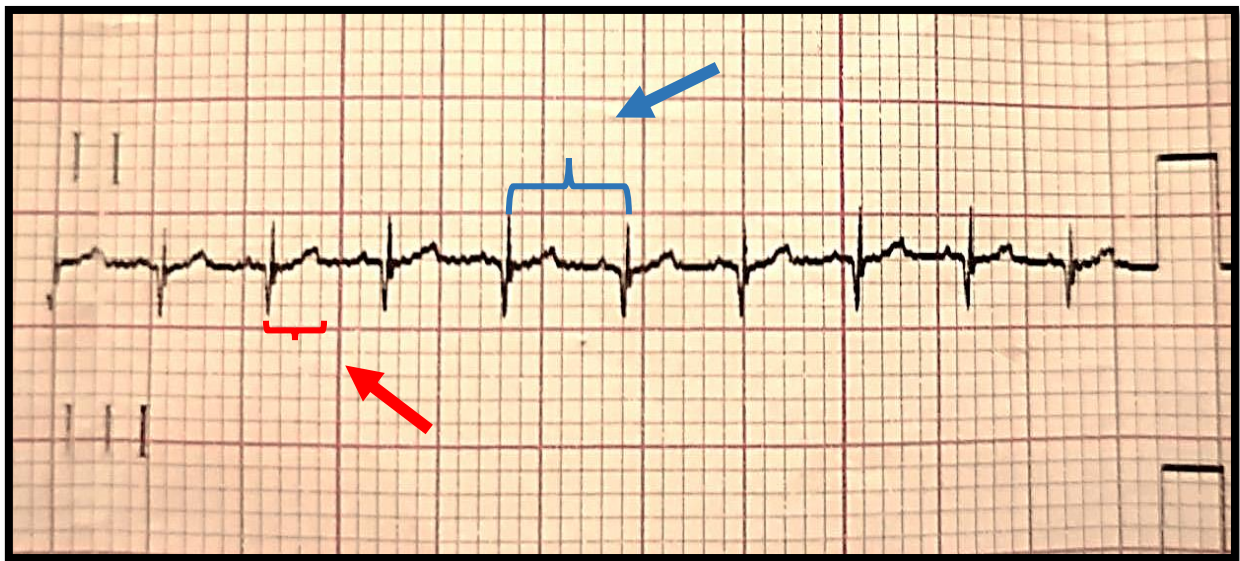


صورة (1-4) مخطط القلب الكهربائي لذكر أرنب

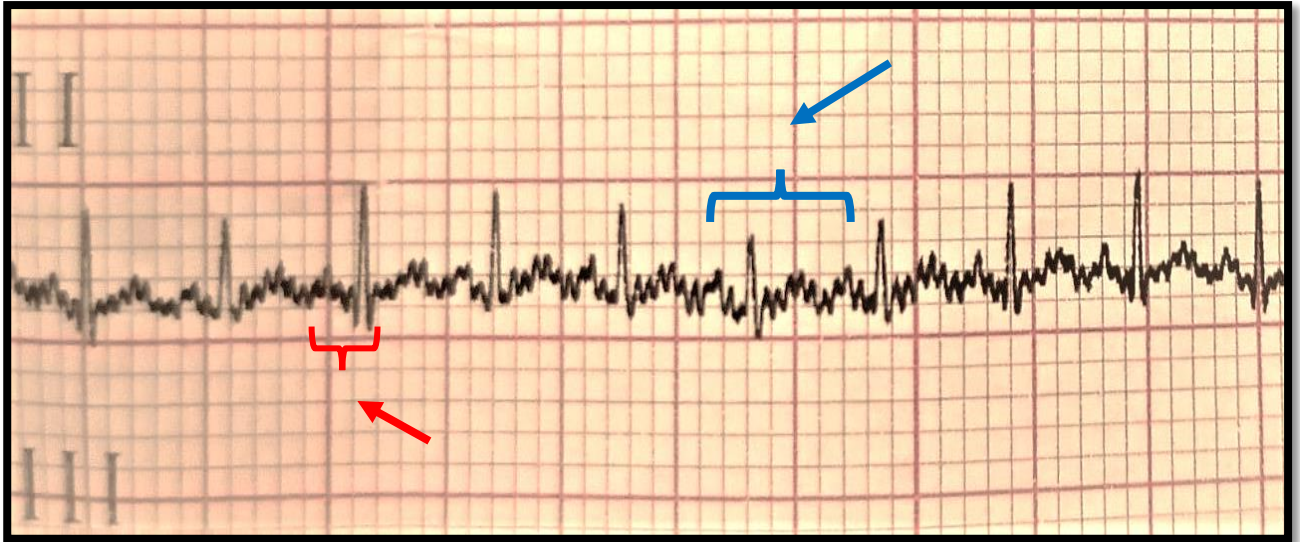
تمثل مجموعة السيطرة (G1) لوحظ من المخطط النظم الطبيعي لنبضات القلب (R-R وقيمتها 0.24) QT interval →
 وقيمتها (0.12) P-R وقيمتها (0.08) →



صورة (2-4) مخطط القلب الكهربائي لذكر أرنب لمجموعة الحيوانات المعاملة بعقار الديكساميثازون (G2) لوحظ فيها حدوث حالة التباطؤ لنظمية القلب R-R وقيمتها (0.28mm/s) \rightarrow وقيمتها QT interval (0.16 mm/s) \rightarrow



صورة (3-4) مخطط القلب الكهربائي لذكر أرنب لمجموعة الحيوانات المعاملة بعقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) (G3) لوحظ فيها النظم الطبيعي لمخطط القلب والتي تمثلت R-R وقيمتها (0.24 mm/s) \rightarrow وقيمتها QT (0.12mm/s) \rightarrow



صورة (4-4) مخطط القلب الكهربائي لذكر أرنب لمجموعة الحيوانات التي حقنت بفيثامين(B12) (G4) لوحظ فيها حدوث حالة التسارع (Tachycardia) لنظم القلب والتي تمثلت بقصر المسافة R-R أذ بلغت (0.20 mm/s) مقارنة مع مجموعة السيطرة وقيمة المدة الفاصلة لانقباض وانبساط البطين QT - interval تساوي (0.11mm/s)

إن جهاز تخطيط القلب الكهربائي Electrocardiography جهاز يسجل الفعالية الكهربائية المتولدة في القلب عبر سطح الجسم، وهو وسيلة مهمة لتشخيص أمراض القلب مثل تشخيص اضطرابات النظم البطيني Ventricular Arrhythmia وغيرها من الأمراض، ومن النتائج أعلاه تبين ان المعاملة بعقار الديكساميثازون بتركيز (0.4 mg/kg) في المجموعة (G2) ولمدة طويلة تسببت في حدوث تغيرات في مخطط القلب الكهربائي والتي تمثلت بالتباطيء Bradycardia في نظم القلب وإلى إطاله المدة الفاصلة لانقباض وانبساط البطين QT interval؛ ويعود السبب إلى أن المعاملة بالديكساميثازون سببت زيادة في تركيز الكوليسترول (TC)، والدهون الثلاثية (TG)، والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة (LDL) في الدم (Dolatabadi and Mahboubi,2015; Kamel et al.,2016)، وإن هذه الزيادة في مستوى الدهون تؤدي إلى توليد أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) وبذلك زيادة الإجهاد التأكسدي الذي يؤدي إلى حدوث تلف في بنية عضلة القلب ، وتنكس في خلايا العضلة القلبية، وانخفاض الانقباض بسبب خلل في المايتوكندريا وخلل في موصلية العقدة الأذينية البطينية، ويؤدي تراكم الدهون الزائدة في القلب إلى السمية الدهنية المرتبطة باعتلال عضلة القلب والضعف القلبي الوعائي (Unger,2002Chan et al.,2022)، وإن إطاله المقطع QT-interval تشير إلى حدوث خلل في تنظيمية القلب (عدم انتظام نبضات القلب) والنتيجة عن اضطراب في إرسال الإشارة الكهربائية إلى البطينين، أو تضخم جدار البطين، أو نقص في تروية عضلة القلب، أو ارتفاع ضغط الدم وارتفاع الكوليسترول في الدم، وعدم توازن ألكتروليتات الدم (Davey et al.,2000) (Passino et al.,2004;Kallergis et al.,2012)

ويتم التحكم في النشاط الكهربائي للقلب عن طريق القنوات التي تنظم تدفق الأيونات داخل وخارج خلايا العضلة القلبية، ويؤدي الخلل في القنوات الأيونية الناتج إما عن طريق التدفق الغير كافي لأيونات البوتاسيوم أو عن طريق التدفق المفرط لأيونات الصوديوم إلى إطالة عودة الاستقطاب البطيئي وإطالة فترة QT interval (Zemzemi *et al.*,2013)، وأشارت دراستان إلى إن ارتفاع الكولسترول في المصل قد يؤثر على نشاط القنوات الأيونية؛ إذ يسبب الكولسترول تغيرات في خصائص اغشية الخلايا بما في ذلك وظيفة المستقبلات الهرمونية والقنوات الأيونية عن طريق التفاعلات المباشرة بين الكولسترول وبروتينات الغشاء (Zakany *et al.*,2020;Corradi *et al.*,2022).

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج دراسة (Moskovitz *et al.*,2013) بأن الاختلال في توازن الألكتروليتات يمكن أن يسبب خلل في نظم القلب أو عدم انتظام نبضات القلب، إذ تؤدي حالة الإجهاد التأكسدي والنتيجة عن تكون جذور الأوكسجين الحرة إلى تنشيط محور تحت المهاد - الغدة النخامية- الغدة الكظرية لإفراز هرمون الأدرنالين إذ تؤدي المستويات العالية من الهرمون إلى خلل في توازن العديد من الألكتروليتات داخل وخارج خلايا العضلة القلبية، وتعد أيونات البوتاسيوم أكثر الأيونات تأثراً بهرمون الأدرينالين وبذلك حصول حالة الاضطراب في نظم القلب (Witted *et al.*,2010)؛ وقد تعود حالة عدم انتظام نبضات القلب إلى أن المعاملة بعقار الديكساميثازون ولمدة طويلة زاد من مستو الكاتيكلولامينات بالجسم، إذ وجدت دراسات حديثة أن الديكساميثازون يزيد من تخليق الكاتيكلولامينات عن طريق تحفيز أنزيم التيروسين هيدروكسيلاز tyrosine hydroxylase (Soto-pina *et al.*,2016; Chen *et al.*,2021 Tsujimoto *et al.*,2023)، وأشارت العديد من الدراسات الأخرى ارتباط الإجهاد التأكسدي وعدم انتظام نبضات القلب بالمستويات العالية من الكاتيكلولامينات والهوموسيسيتين (Adameova *et al.*,2020; Bae *et al.*,2023)، فتعمل المستويات المرتفعة للهوموسيسيتين والنتيجة عن خلل في التمثيل الغذائي للحامض الأميني الميثونين إلى حدوث خلل وظيفي في قنوات البوتاسيوم، وزيادة حادة في تيارات الصوديوم القلبية، وموت الخلايا البطانية، وتكاثر خلايا العضلات الملساء، وتعزز المستويات العالية من الهوموسيسيتين إعادة تشكل عضلة القلب وتليف الأوعية الدموية بالنتيجة حدوث عدم انتظام لنبضات القلب (Cai *et al.*,2009; Naji *et al.*,2010)، إما المستويات المرتفعة من الكاتيكلولامينات الناتجة عن فرط نشاط الجهاز العصبي الودي تؤدي إلى عدم انتظام نبضات القلب البطيئي، إذ أشارت دراسة (De Jusus *et al.*,2022) أن مثل هذه التأثيرات الغير منتظمة للكاتيكلولامينات تحدث عن طريق تأثيرها على مستقبلات ألفا الأدرينالية في الشرايين التاجية لإحداث تشنج تاجي ونقص تروية عضلة القلب، وكذلك تأثيرها على مستقبلات بيتا الأدرينالية في خلايا عضلة القلب وإحداث عيوب بالخلايا، إذ تتأكسد الكاتيكلولامينات المنتشرة إلى الأمينوكروم aminochromes باعتبارها مركبات شديدة التفاعل، وتنتج تغيرات داخل الخلايا كزيادة الحمل لأيون الكالسيوم (Ca^{+2}) داخل الخلايا، تلف خلايا عضلة القلب، استنفاد مخازن الطاقة العالية عن طريق زيادة حمل المايتوكوندريا لل (Ca^{+2})، وعدم انتظام نبضات القلب البطيئي .

وبناءً على ماتقدم فإن أكسدة الكاتيكلولامينات تولد الإجهاد التأكسدي بإنتاج تأثيرات سامة للقلب، فهي تلعب دوراً خاصاً في نشأة عدم انتظام نبضات القلب (Dhalla et al.,2010;Kamel et al.,2023)، وكذلك أشارت نتائج موجات القلب الكهربائية إلى حدوث حالة التباطيء Bradycardia لمجموعة الأرانب التي حققت بعقار الديكساميثازون (0.4 mg/kg)، إذ أن المعاملة بالعقار ولمدة طويلة أدت إلى زيادة الإجهاد التأكسدي الذي سبب خلل في قنوات الصوديوم والبوتاسيوم، فإن ميكانيكية تأثير عقار الديكساميثازون على خلايا العضلة القلبية عن طريق توليد الجذور الحرة تؤثر على المادة الوراثية (DNA)؛ وبذلك يؤثر على وظائف قنوات الصوديوم والبوتاسيوم (Tepebasi et al.,2023)، وقد يكون التأثير في تحويرقنوات البوتاسيوم والصوديوم والواقعة ضمن الغشاء الخلوي لخلايا العضلة القلبية؛ وتسبب زيادة الكولسترول في مصل الدم والنتيجة عن المعاملة بالعقار إلى حدوث تغيرات في الأحماض الدهنية في غشاء الخلية والتأثير على إنزيمات التنفس الخلوي في المايوتوكندريا والذي يسبب انخفاض بالطاقة ATP وبذلك يؤثر على حالة التوازن داخل الخلية، كما أن المعاملة بالديكساميثازون تؤدي إلى زيادة في عملية بيروكسدة الدهون وإنتاج المركب المألون ثنائي الديهايد (MDA) والذي يؤثر على وظائف البروتينات وعمل الأنزيمات التنفسية داخل المايوتوكندريا، وانخفاض في إنتاج الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل الكلوتاثيون (GSH)، وبناءً على ما تقدم تبين أن المعاملة بعقار الديكساميثازون ولمدة طويلة تسبب حدوث الإجهاد التأكسدي الذي يلعب دوراً متتابعاً في تطوير عدم الاستقرار الكهربائي للقلب وعدم انتظام نبضاته، لذلك يكون من الضروري اتباع نهج يستهدف الوقاية من عدم انتظام نبضاته والموت القلبي المفاجيء، وإن العلاج بمضادات الأكسدة كالفيتامينات يكون أكثر فائدة للوقاية من الأحداث الضارة التي تؤدي إلى عدم انتظام نبضاته (Sethi et al.,2009)، إذ يعمل فيتامين (B12) باعتباره يمتلك خصائص مضادة للأكسدة على التقليل من ذرات الأوكسجين التفاعلية في العصارة الخلوية والمايوتوكندريا (Chan et al.,2018)، وقد أشارت نتائج الدراسة الحالية لمجموعة الأرانب التي حققت بعقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) إلى الحالة الطبيعية لنبض القلب والتي تمثلت بالفترة R-R والتي بلغت قيمتها (0.24 mm/s) وقصر في فترة QT-interval والتي بلغت قيمتها (0.12 mm/s) بالمقارنة مع المجموعة المعاملة بالعقار فقط (G2).

2-4 تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون وفيتامين B12 على معدل تركيز الكوليسترول والدهون البروتينية (mmol/l)

بيّنت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (1-4) أن مجموعة ذكور الأرانب التي حققت بعقار الديكساميثازون (0.4 ملغم/ كغم) (G2) ولمدة شهر أظهرت ارتفاعاً معنوياً ($P<0.05$) في تركيز الكوليسترول في مصل الدم بالمقارنة مع

مجموعة السيطرة (G1) والمجموعة المعاملة بفيتامين (B12) (G4) ولوحظ وجود فروقاً معنوية بين المجموعتين (G2) و(G3) بالمقارنة مع بعضهما.

أظهرت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (1-4) إلى وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في معدل تركيز الدهون الثلاثية في مصل ذكور الأرانب التي حققت بعقار الديكساميثازون (0.4 ملغم / كغم) (G2) ولمدة شهر بالمقارنة مع باقي المجموع، ولوحظ وجود فروقاً معنوية بين المجموعتين (G2) و(G3) عند المقارنة مع بعضهما البعض. أوضحت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (1-4) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في معدل تركيز الدهون البروتينية عالية الكثافة (HDL-C) في كل من المجموعتين (G2) و(G3) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) والمجموعة المعاملة بالفيتامين (G4)، وأشار الجدول إلى عدم وجود فروق معنوية بين (G2) و (G3) عند المقارنة مع بعضهما البعض. بينت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (1-4) إلى وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في معدل تركيز الدهون البروتينية واطئة الكثافة (LDL-C) في مجموعة الحيوانات التي حققت بعقار الديكساميثازون (G2) بالمقارنة مع باقي المجموع (G1) و(G3) و(G4)، ولوحظ وجود فروق معنوية بين المجموعتين (G2) و(G3) عند المقارنة مع بعضهما البعض. أشارت نتائج لدراسة الحالية في الجدول (1-4) إلى وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في معدل تركيز الدهون البروتينية واطئة الكثافة (VLDL-C) في مصل ذكور الأرانب التي حققت بعقار

البروتين الدهني منخفض الكثافة جدا (mmol/l)	البروتين الدهني منخفض الكثافة (mmol/l)	البروتين الدهني عالي الكثافة (mmol/l)	الدهون الثلاثية (mmol/l)	الكوليسترول الكلي (mmol/l)	المتغيرات المجاميع
--	--	---------------------------------------	--------------------------	----------------------------	-----------------------

الديكساميثازون بالمقارنة مع باقي المجموع، ولوحظ وجود فروقاً معنوية بين المجموعتين (G2) و(G3) عند المقارنة مع بعضهما البعض.

جدول (1-4) تأثير عقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) على معدل تركيز الكوليستيرول الكلي والدهون البروتينية (mmol/l) في مصل دم ذكور الأرانب.

8.74 ±0.03 A	18.89 ±0.08 A	9.37 ±0.03 A	43.54 ±0.03 A	19.63 ±0.02 A	مجموعة السيطرة G1
95.15 ±0.03 B	118.29 ±0.04 B	4.16 ±0.05 B	325.55 ±0.02 B	57.34 ±0.03 B	المجموعة المعاملة بعقار الديكساميثازون G2
34.82 ±0.03 C	66.74 ±0.04 C	4.91 ±0.04 B	174.10 ±0.05 C	36.84 ±0.03 C	المجموعة المعاملة بالعقار وفيتامين B12 G3
13.81 ±0.03 D	39.93 ±0.03 D	7.94 ±0.03 C	69.20 ±0.06 D	34.05 ±0.03 D	المجموعة المعاملة بفيتامين B12 G4
5.07500	21.04667	1.43333	25.66667	2.79000	*L.s.d. 0.05

المعدل ± الخطأ القياسي، المجموعة الواحدة (6) حيوانات
الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية ($p < 0.05$).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (4-1) وجود ارتفاع معنوي ($p < 0.05$) في مستوى الكوليسترول الكلي (TC)، والدهون الثلاثية (TG)، والبروتينات الدهنية واطئة الكثافة (LDL-C)، و البروتينات الدهنية واطئة الكثافة جداً (VLDL- C)، وانخفاض معنوي ($P < 0.05$) في تركيز البروتينات الدهنية عالية الكثافة (HDL) (C) في المجموعة التي حقنت بعقار الديكساميثازون (G2) وهذا يتفق مع ما أشارت إليه دراسة (Dolatabadi and Mahboubi,2015) والتي ذكر فيها بأن العلاج بالديكساميثازون يؤدي إلى زيادة مستويات الدهون الثلاثية والكوليسترول والأحماض الدهنية في أنسجة الكبد والبلازما، وإن هذه الزيادة في مستوى الكوليسترول في الكبد تؤدي

إلى خلل في مستقبلات (LDL) في الكبد وانخفاض في نشاط إنزيم لايبيز البروتين الدهني (LPL) Lipoprotein Lipase الذي يعمل على زيادة نسبة الأحماض الدهنية الحرة Free Fatty acids، وبذلك يزداد مستوى (TG)، (LDL)، (VLDL) في مصل الدم (Gayed E and Gayed A,2022)؛ لأن البروتين الدهني (LPL) هو إنزيم موجود في الأنسجة الدهنية يشارك في تحلل البروتينات الدهنية والدهون الثلاثية وكذلك في امتصاص الدهون في الخلايا الدهنية (Ong *et al.*,1992)، وذكرت دراسة (Mullioned and Gajate,2015) أن الجزيئات الحاملة للكوليسترول (البروتينات الدهنية) في الدم تسبب الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. يؤدي ارتفاع مستويات الكوليسترول في الدم إلى مشاكل خطيرة عندما يقترن بداء السكري من النوع الأول، وإن ارتفاع الدهون ربما يعود إلى مستوى الكلوكوز (AL-Musawi *et al.*,2023)، وإن الزيادة في الكوليسترول والبروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) تعود إلى الاضطرابات التي تحدث في عملية التمثيل الغذائي الناتجة عن تأثير الديكساميثازون، إذ تلعب هرمونات القشرانيات السكرية دوراً مهماً في التحفيز لعملية تحلل الدهون وعملية

تخليق الكلوكوز في الكبد وهذا يؤدي إلى الزيادة في عملية أيض الدهون المخزونة واستخراج الأحماض الدهنية الحرة من الأنسجة الدهنية وتكوين الدهون الثلاثية والكوليستيرول وهذا يتفق مع دراسة (Lv *et al.*,2018) وهذه الزيادة تؤدي إلى تغيرات في نشاط إنزيم Hydroxytc-3-methylglutary coenzyme A (HMG-COA) مما يؤدي إلى تغيرات في الكوليستيرول استر وانخفاض في نشاط لايبيز البروتين الدهني (LPL)، والذي يرتبط بالعديد من الاضطرابات بما في ذلك زيادة الخلايا الالتهابية (Hussein *et al.*,2021).

تشير المستويات المرتفعة من البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) إلى وجود فائض من الدهون في الدم، مما يؤدي بدوره إلى زيادة خطر الإصابة بمضاعفات القلب والأوعية الدموية (Ren *et al.*,2010)، ويؤدي فرط كوليستيرول الدم إلى إنتاج الجذور الحرة في الأوعية الدموية، ويقلل من تكوين وإطلاق موسعات الأوعية المشتقة من البطانة، ويسرع من تعطيل أكسيد النيتريك (NO) بمجرد إطلاقه من الخلايا البطانية (Ross, 1999). وتؤدي زيادة أكسدة الدهون، وزيادة مستوى (LDL)، وإنتاج الجذور الحرة إلى الإجهاد التأكسدي،

وهو أحد العوامل الرئيسية في حدوث تصلب الشرايين، والأمراض القلبية الوعائية، والتغيرات الأيضية (Hur *et al.*,2007; Al-Tuma *et al.*,2020)؛ ويتسبب الإجهاد التأكسدي في انخفاض كمية مضادات الأكسدة في الجسم

وكذلك ارتفاع مستوى أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS)، والتي تكون مسؤولة عن الأضرار التي تصيب أنسجة القلب (AL-faris *et al.*, 2012; Mohammed and Ibrahemi, 2022)، وفيتامين (B12) هو أحد مضادات الأكسدة التي لديها القدرة على قمع إنتاج الجذور الحرة الناتجة عن أكسدة الدهون، وكذلك دوره في المناعة، وتنظيم عمليات التمثيل الغذائي كالتقليل من الدهون الضارة والبروتينات الدهنية في الدم (Adaikalakoteswari *et al.*,2014)، فقد لوحظ انخفاضاً في تركيز الدهون الضارة في المجموعة التي حقنت بالعقار والفيتامين (G3) مقارنة بالمجموعة التي حقنت بالعقار فقط (G2)، إذ أشارت دراسة (Al-Musharaf *et al.*,2009) إن هناك علاقة عكسية بين مستوى تركيز فيتامين (B12) وملف الدهون بالجسم، وتتضمن الآلية التي يرتبط بها نقص فيتامين (B12) مقابل ملف الدهون يعود إلى ارتفاع تركيزات البلازما من مادة الهوموستيين والتي تؤثر على استقلاب الفوسفوليبيد وهذا بدوره يؤدي إلى ارتفاع (VLDL) مما يؤدي إلى مستويات غير طبيعية من الدهون، كما أن الهوموستيين يعمل على تثبيط الإنزيمات أو الجزيئات المشاركة في تجميع جسيمات (HDL) (Obeid and Herrmann,2009)، اقترحت دراسات أخرى دوراً مستقلاً لفيتامين (B12) في التأثير على مستوى الدهون عن طريق التعبير الجيني المشارك في تكوين الدهون (Adaikalakoteswari *et al.*,2015).

3-4 التغيرات في معدل تركيز مالون ثنائي الأهدايد (mmol/l) والكلوتاثيون (mmol/l)

أوضحت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (2-4) إلى وجود ارتفاع معنوي ($p < 0.05$) في معدل تركيز المألون ثنائي ألدهايد (MDA) في مجموعة الأرانب التي حقنت بعقار الديكساميثازون (0.4 ملغم/ كغم) (G2) مقارنةً مع مجموعة السيطرة (G1) والمجموعة المعاملة بفيتامين (B12) (20 gm/kg) (G4)، ولم يلاحظ وجود فروق معنوية بين المجموعتين (G2) و(G3) عند المقارنة مع بعضهما البعض، بينما كانت نتائج تركيز مضادات الأكسدة (GSH) والتي أشارت إليها الدراسة الحالية في الجدول (2-4) إلى وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في معدل تركيز الكلوتاثيون في مصل دم مجموعة ذكور الأرانب التي حقنت بعقار الديكساميثازون (G2) بالمقارنة مع باقي المجموعات، ولوحظ وجود فروقاً معنوية ($P < 0.05$) في معدل تركيز الكلوتاثيون بين مجموعة الأرانب المعاملة بعقار الديكساميثازون (G2) والمجموعة المعاملة بالعقار والفيتامين (G3).

جدول (2-4) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) على معدل تركيز المألون ثنائي الديهايد والكلوتاثيون في مصل دم ذكور الأرانب.

تركيز الكلوتاثيون (mmol/l)	تركيز المألون ثنائي الديهايد (mmol/l)	المتغيرات المجاميع
19.54 ±0.03 A	1.52 ±0.04 A	مجموعة السيطرة G1
16.95 ±0.02 B	2.17 ±0.02 B	المجموعة المعاملة بعقار الديكساميثازون G2
18.50 ±0.06 A	2.16 ±0.02 B	المجموعة المعاملة بالعقار وفيتامين B12 G3
19.84 ±0.04 A	1.15 ±0.03 A	المجموعة المعاملة بفيتامين B12 G4
2.588333	0.641833	*L.s.d 0.05

المعدل ± الخطأ القياسي، المجموعة الواحدة (6) حيوانات.
الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية ($p < 0.05$).

أشارت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (2-4) إلى وجود انخفاض معنوي في معدل تركيز الكلوتاثيون يرافقه ارتفاع معنوي في معدل تركيز المألون ثنائي ألدهايد بتأثير عقار الديكساميثازون وهذا يتفق مع دراسة (Hedya et al., 2019)، إذ يعد الكلوتاثيون أحد أهم مضادات الأكسدة الداخلية في الجسم عن طريق دوره كعامل مساعد في التفاعلات الإنزيمية المسؤولة عن إزالة سمية المركبات المؤكسدة، كأصناف الأوكسجين الفعالة (ROS)، والنايتروجين (RNS)، ويصنف الكلوتاثيون (GSH) من البيبتيدات الثلاثية التي ينتجها الجسم من ثلاثة أحماض أمينية هي السيستين، والكلوتاميك، والكلايسين (Lushchak, 2012).

يعد الكلوتاثيون هو أقوى سلاح ضد الإجهاد التأكسدي الناتج عن الحمل الزائد للجذور الحرة، فهو يعمل جنباً إلى جنب مع عدد كبير من مضادات الأكسدة الأخرى في الحفاظ على وظائف العديد من البروتينات الحيوية المعرضة للتلف التأكسدي، وبذلك إنقاذ الخلايا من الإجهاد الناجم عن موت الخلايا المبرمج (Lv et al., 2019)، وإن المصدر الرئيس للكلوتاثيون هو الكبد، وتنتقل جزيئة الكلوتاثيون المصنعة داخل خلايا الكبد إلى السوائل الجسمية عبر أغشية الخلايا وتعمل ضد الأكسدة وتمنع العديد من الأمراض والظواهر السلبية، ويتأثر مستواه بالعديد من العوامل مثل: سوء التغذية، والتقدم بالعمر، والسموم، وتناول بعض الأدوية (Lu, 2020)، وإن انخفاض مستوى الكلوتاثيون في ذكور الأرانب المعرضة للإجهاد التأكسدي الناجم عن إعطاء الديكساميثازون لفترة طويلة يعزى إلى

أكسدة الكلوتاثيون أو انخفاض تخليقه، والذي له دوراً كبيراً في كبح الجذور الحرة المتسببة في تحطيم أو تلف الخلايا ، لذا فان انخفاض

مستواه في المصل والأنسجة يعد مؤشراً على زيادة الإجهاد التأكسدي الحاصل؛ بسبب الجذور الحرة التي هاجمت أنسجة الجسم وبالأخص نسيج القلب والأوعية الدموية (Mahmood et al., 2023).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية ارتفاع في مستوى المألون ثنائي أدهايد في مجموعة الأرانب المعاملة بعقار الديكساميثازون (G2) مقارنة مع مجموعة السيطرة (G1)، وإن الزيادة في مستوى المألون ثنائي أدهايد يرافقها زيادة في مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة (LDL) في مصل الدم؛ وذلك لكون المألون ثنائي أدهايد ناتج عن أكسدة البروتينات الدهنية واطئة الكثافة، وتحدث عملية بيروكسيد الدهون عن طريق مهاجمة جذور الأوكسجين الحرة للأحماض الدهنية المشبعة أو غير المشبعة (Pirinccioglu et al., 2010)، مما يدل على أن المعاملة بعقار الديكساميثازون لفترة طويل يؤدي إلى ارتفاع في مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة؛ وبذلك تؤدي الزيادة في أكسدة الدهون وارتفاع مستوى البروتينات الدهنية واطئة الكثافة إلى إنتاج الجذور الحرة وحدث الإجهاد التأكسدي والذي يعد من العوامل الرئيسية في حدوث تصلب الشرايين Atherosclerosis وأمراض القلب (Singh et al., 2019; Romuk et al., 2014).

إن نواتج أكسدة الدهون تحفز عملية الموت الخلوي المبرمج Apoptosis وإحداث الضرر في الأنسجة، وتؤدي الزيادة في مستويات الكوليسترول في البلازما إلى خلل وظيفي في بطانة الأوعية الدموية مما يسهل انتقال الدهون وخاصة البروتين الدهني منخفض الكثافة إلى جدار الشريان والذي يساهم في تضرر الطبقة الطلانية للشريان (Sakaura et al., 2013)، وتعمل مكملات مضادات الأكسدة من الفيتامينات وخاصة فيتامينات (B12) على تعزيز

القدرة المضادة للأكسدة (Gariballa et al., 2013)، ويلعب فيتامين (B12) دوراً مهماً في إزالة أنواع الأوكسجين التفاعلية عن طريق الحفاظ على الكلوتاثيون عن طريق سلسلة من التفاعلات المعقدة (Karamshetty et al., 2016)، وكما يعمل فيتامين (B12) دوراً مهماً في تعديل الاستجابات المناعية في الجسم، وأظهرت نتائج بعض الدراسات إلى إن فيتامين (B12) يقلل من الإجهاد التأكسدي الناجم عن الالتهاب عن طريق تعديل التعبير عن السيتوكينات (Birch et al., 2009)، إذ إن الأجهاد التأكسدي هو سمة من سمات العديد من الأمراض المزمنة بما في ذلك تصلب الشرايين، والخرف، الصدمات النفسية، إذ يعمل فيتامين (B12) والمعروف باسم الكوبالامين كمضاد أكسدة ضد التعرض لتركيزات عالية من الهوموستيين المؤيدة للأكسدة وبيروكسيد الهيدروجين فيعمل على منع إنتاج البيروكسي داخل الخلايا ويمنع الموت المبرمج والتخر (Birch et al., 2009).

4-4 تأثير عقار الديكساميثازون بتركيز (0.4 ملغم / كغم) على معدل تركيز الكتروليتات الدم.

أشارت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (3-4) أن تركيز المغنسيوم في مصل دم ذكور الأرانب في المجموعة الثانية التي حققت بعقار الديكساميثازون (0.4 ملغم/ كغم) قد انخفض عن مستواه في مجموعة السيطرة

انخفاض معنوي ($p < 0.05$)، ولوحظ وجود فروق معنوية بين المجموعتين الثانية والثالثة عند المقارنة مع بعضهما البعض، وأوضحت نتائج الدراسة في الجدول (3-4) إن تركيز البوتاسيوم في مصل دم ذكور الأرناب في المجموعة الثانية قد ارتفع عن مستواه في مجموعة السيطرة لكن لم يصل إلى حد المعنوية ($p < 0.05$)، أما عند المقارنة بين المجموعتين الثانية

والثالثة لوحظ أن تركيز البوتاسيوم قد ارتفع عن مستواه في المجموعة الثانية لكن لم يصل إلى حد المعنوية ($p < 0.05$)، بيّنت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (3-4) إن معدل تركيز الكلور في مصل دم ذكور الأرناب في المجموعة الثانية التي حققت بعقار الديكساميثازون، قد انخفض عن مستواه في مجموعة السيطرة انخفاضاً معنوياً ($p < 0.05$)، أما عند المقارنة بين المجموعتين الثانية والثالثة لوحظ أن تركيز الكلور قد انخفض عن مستواه في المجموعة الثانية لكن لم يصل إلى حد المعنوية، وأشارت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (3-4) إن معدل تركيز الصوديوم في مصل دم ذكور الأرناب في المجموعة الثانية قد ارتفع عن مستواه في مجموعة السيطرة لكن لم يصل إلى حد المعنوية ($p < 0.05$)، إما عند المقارنة بين المجموعتين الثانية والثالثة لوحظ وجود فروقاً معنوية بينهما تحت مستوى احتمال ($p < 0.05$)، وأوضحت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (3-4) إن معدل تركيز الكالسيوم في مصل دم ذكور الأرناب في المجموعة الثانية قد انخفض عن مستواه في مجموعة السيطرة انخفاضاً معنوياً ($p < 0.05$)، وعند المقارنة بين المجموعتين الثانية والثالثة لوحظ وجود فروقاً معنوية بينهما ($p < 0.05$).

جدول (3-4) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) على معدل تركيز المغنيسيوم والبوتاسيوم والكلور والصوديوم والكالسيوم في مصل دم ذكور الأرناب.

المتغيرات المجاميع	المغنيسيوم (Mmol/l)	البوتاسيوم (Mmol/l)	الكلور (Mmol/l)	الصوديوم (Mmol/l)	الكالسيوم (Mmol/l)
مجموعة السيطرة G1	2.37 ±0.04 A	4.08 ±0.02 A	104.18 ±0.05 A	142.49 ±0.03 A	3.86 ±0.02 A
المجموعة المعاملة بعقار الديكساميثازون G2	2.25 ±0.03 B	4.34 ±0.03 AB	100.78 ±0.02 B	146.64 ±0.04 AC	3.52 ±0.03 B
المجموعة المعاملة بالعقار وفيتامين B12 G3	3.52 ±0.02 C	4.65 ±0.03 AB	100.72 ±0.05 B	151.18 ±0.04 B	3.21 ±0.03 C

3.36 ±0.02 C	146.49 ±0.04 C	99.77 ±0.05 B	4.82 ±0.02 B	2.25 ±0.03 B	المجموعة المعاملة بفيتامين B12 G4
0.29500	4.16500	3.48167	0.74333	0.11167	*L.s.d. 0.05

المعدل ± الخطأ لقياسي، المجموعة الواحدة (6) حيوانات.

الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية ($p < 0.05$).

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع دراسة كل من (Obe *et al.*,2023) والتي ذكر فيها تأثير القشرانيات السكرية على حدوث تغيرات في معدل تركيز الكتروليتات الدم، واتفقت الدراسة الحالية مع دراسة (Madhulatha,2023) التي تبين فيها حصول انخفاض في المغنسيوم والكالسيوم وزيادة في الصوديوم والبوتاسيوم؛ بسبب استعمال الديكساميثازون، ولوحظ وجود انخفاضاً في معدل تركيز الكلور في مصل دم ذكور الأرانب بتأثير الديكساميثازون وهذا يتفق مع دراسة كل من (Oduyemi *et al.*,2023)، إذ تلعب القشرانيات السكرية دوراً مهماً في التوازن المائي والملحي داخل الجسم فهي؛ تسبب تأثيراً على نفاذية الشعيرات الدموية وإعادة توزيع السوائل في الأنسجة مما تؤثر على التوازن الملحي وحجم البلازما، وربما يعود سبب انخفاض تركيز المغنسيوم بالدم إلى الإضطراب الذي سببه الاستعمال المطول للقشرانيات السكرية في وظائف الكلى (Cakir *et al.*,2015;Liu *et al.*,2015)، إذ يعد المغنسيوم من أكثر الأيونات وفرة داخل الخلايا وهو ضروري للحفاظ على الحالة الفسيولوجية الطبيعية للخلايا والتمثيل الغذائي، فيعمل كعامل مساعد للعديد من الإنزيمات، وينظم القنوات الأيونية وتوليد الطاقة، ويلعب المغنسيوم دوراً رئيساً في تعديل الإثارة العصبية والتوصيل داخل القلب وتقلص عضلة القلب عن طريق تنظيم عدد من ناقلات الأيونات بما في ذلك قنوات البوتاسيوم والكالسيوم، كما يؤدي دوراً فاعلاً في تنظيم توتر الأوعية الدموية، وتصلب الشرايين، والتخثر، وتكلس الأوعية الدموية عن طريق دوره في تحفيز المركبات التي تعمل على توسيع الأوعية مثل أكسيد النيتريك (Tangvoraphonkchai and (Davenport,2018; Shah *et al.*,2022)

يعد أيون البوتاسيوم ذو علاقة عكسية مع أيون الصوديوم بارتفاع أيون الصوديوم يكون هناك انخفاضاً لأيون البوتاسيوم بالاعتماد على هرمون الألدوستيرون الذي ينظم هذا التوازن (Khurana *et al.*,2019) ، وقد يعود سبب ارتفاع تركيز البوتاسيوم إلى الضرر الحاصل للنبيبات الكلوية وفقدان عدد كبير من وظائفها وتوقف عملية الترشيح للأيونات مما يؤدي ارتفاع البوتاسيوم بالدم، إذ تعمل الإدوية الستيرويدية المستخدمة لفترة طويلة على حدوث ضرر في خلايا وأنسجة الكلى وكذلك حدوث تنخر في النبيبات الكلوية وحدث خلل في وظائفها؛ ولكون الكلية مسؤولة عن طرح (95.9 %) من أيونات البوتاسيوم (Al- Muswie ,2017)، وتؤدي زيادة البوتاسيوم إلى عدم انتظام ضربات

القلب؛ وذلك لأن البوتاسيوم يساعد في التحكم بالإشارات الكهربائية في العضلة القلبية وعند ارتفاع مستواه يتسبب بأضطرابات في ضربات القلب (Hancox *et al.*,2023).

أشارت نتائج الدراسة الحالية إلى وجود انخفاض في معدل تركيز الكلور الذي يلعب دوراً بارزاً في الوقاية من أضرار الإجهاد التأكسدي للعضلة القلبية والنتائج عن أنواع الأوكسجين التفاعلية عن طريق دوره في تنظيم عملية البلعمة الذاتية وموت الخلايا المبرمج للخلايا المعرضة للإجهاد (Wang *et al.*,2017)، ويدل انخفاض مستوى الكلور في الدم على الإصابة ببعض الأمراض كهبوط القلب وهذا ما اشارت اليه نتائج الدراسة الحالية أو بعض أمراض الرئة أو داء اديسون الناتج عن قصور في الغدة الكظرية، يعمل ايون الكلور على نقل النبضات العصبية وتنظيم دخول وخروج

السوائل من وإلى خلايا الجسم فهو المسؤول عن التوازن الحامضي القاعدي في الجسم (Thongprayoon *et al.*,2020). أثرت القشرانيات السكرية على مستوى تركيز الصوديوم لكن التأثير لم يكن إلى حد المعنوية وذلك عن طريق تأثيرها على الكلى التي تعمل على حبس الصوديوم (Baum, 2010)، وغالباً ما تعطى القشرانيات السكرية للحوامل لتسريع نضوج رئة الجنين إذ يؤدي استعمال الديكساميثازون قبل الولادة إلى ارتفاع الضغط الدم وانخفاض في عدد النيفرون، وأكدت دراسة (Singh *et al.*,2007) إن استعمال الديكساميثازون قبل الولادة في الفئران يثبط التشكل المتفرع ويقلل العدد الكبيبي للكلى في الجنين وهكذا تقلل القشرانيات السكرية من عدد النيفرون عند نقطة تكوين الكلى في الفئران، وارتبط اضطراب الألكتروليتات وعدم توازن الماء والأملاح داخل الجسم بأمراض القلب والأوعية الدموية، وارتفاع ضغط الدم، وداء السكري (Lee, 2010; El-Sherif and Turitto, 2011)، إذ تؤدي زيادة الصوديوم في الجسم إلى احتباس الماء داخل الخلايا فالماء يتحرك نحو غشاء الخلية الذي يحتوي على تراكيز أعلى من الصوديوم ويسبب ذلك زيادة في ضغط الدم وهو ما يعرف بزيادة الضغط على جدران الأوعية الدموية الذي يؤدي إلى صعوبة ضخ القلب للدم بذلك زيادة في جهد عضلة القلب وحدوث أضرار في جدران الأوعية الدموية (Awan *et al.*,2019)، ويشترك ارتفاع معدل تركيز الصوديوم داخل الخلايا بأمراض القلب بما في ذلك نقص التروية، وفشل القلب والتضخم؛ وذلك لكون أيون الصوديوم يلعب دوراً بارزاً في تعديل النشاط الكهربائي للقلب وتنظيم تقلص عضلة القلب (Katoh *et al.*,2013)؛ وقد يعود سبب ارتفاع تركيز الصوديوم في الجسم إلى ما تُسببه القشرانيات السكرية في زيادة التعبير لناقل الصوديوم داخل الخلايا وكذلك زيادة نشاط الألدوستيرون في نقل الصوديوم من الأمعاء إلى الدم، ثم احتجاز الصوديوم في النبيب الكلوي وبذلك زيادة مستواه في الدم (Katoh *et al.*,2014)، وإن العامل المسبب الآخر الذي ينتج عن القشرانيات السكرية هو التأثير على التعبير الجيني لناقل الكلوكوز المعتمد على الصوديوم (Liu *et al.*,2020)، إذ يلعب بروتين ناقل الكلوكوز- الصوديوم (SGLT1) Sodium-glucose transporter 1 دوراً جيداً في التأثير على مستوى الكلوكوز والصوديوم في الدم بأعتبره أحد وسائل نقل الكلوكوز الموجودة في الغشاء المخاطي المعوي للأمعاء الدقيقة، إما (SGLT2) فهو ناقل للكلوكوز

الموجود في الخلايا الظهارية للنبيبات القريبة الكلوية الذي يعمل على إعادة امتصاص الكلوكون المفلتر (Wright *et al.*, 2014; Rieg *et al.*, 2014).

تؤثر القشرانيات السكرية على معدل تركيز الكالسيوم في الجسم، إذ تعمل على تثبيط امتصاصه في الأمعاء وتقليل الاحتفاظ بالكالسيوم في النبيبات البولية وبالتالي زيادة إفراز الكالسيوم في البول (De Oliveira *et al.*, 2022)؛ ويرجع فرط الكالسيوم في البول إلى انخفاض الاحتفاظ به من قبل الكلية وزيادة الارتشاف من العظام بتأثير الديكساميثازون الذي يحفز عمل الخلايا الناقضة للعظم فيرتفع مستواه بالدم وبالتالي يزداد طرحه عن طريق الكلى، والذي يحدث على الرغم من ارتفاع هرمون جنب الدرقية الذي يعمل على تنظيم نسبته في الدم (Chen, 2023)، ويلعب الكالسيوم دوراً أساسياً في وظائف القلب عن طريق تحفيز الانقباض والذي يتم عن طريق إزالة الاستقطاب الكهربائي لغشاء العضلة القلبية، إذ تعمل أيوناته على ضمان وصول الإشارة الكهربائية في جميع أنحاء القلب، وكما تساهم أيوناته

في تنظيم نشاط الكيناز والفوسفات والقنوات الأيونية والمبادلات والناقلات وعن طريق هذه المسارات يعرف بقدرته على تنظيم نمو خلايا عضلة القلب والتعبير الجيني والتميز والتطور، وبذلك يتطلب هذا الدور المتعدد الوظائف تركيزاً عالياً وانتشاراً سريعاً وتحكم دقيق في إشاراته (Sutanto *et al.*, 2020; Gilbert *et al.*, 2020).

وبذلك فإن استعمال الأدوية الستيرويدية لمدة من الزمن له العديد من الآثار الجانبية؛ لذا تلعب المكملات الغذائية ومن ضمنها فيتامين (B12) دوراً مميزاً لتعويض النقص الحاصل بسبب هذه الأدوية والحفاظ على توازن الألكتروليتات في الجسم، إذ يساعد الفيتامين على تحفيز تخليق البروتين في الجسم والحد من هدمه وكذلك الحد من استنزاف الكلايوجين في الكبد وتسريع عملية التئام الجروح ودعم صحة كبار السن وتعويض النقص الحاصل بالكهارل مثل الصوديوم والبوتاسيوم (Ortega *et al.*, 2022) وبذلك فهي تساهم بالتقليل من مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

5-4 التغيرات في معدل تركيز هرمون الانسولين وهرمون الكورتيزول وأنزيم التربونين

أشارت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (4-4) إلى وجود انخفاض معنوي ($p < 0.05$) في معدل تركيز هرمون الانسولين في مصل دم مجموعة ذكور الأرانب التي حقنت بعقار الديكساميثازون 0.4 gm/kg (G2) ولمدة (30) يوماً بالمقارنة مع مجموعة السيطرة (G1) والمجموعة المعاملة بالفيتامين (B12) 20 gm/kg (G4)، إما عند المقارنة بين المجموعتين الثانية والثالثة لوحظ إن تركيز هرمون الأنسولين قد ارتفع عن مستواه في المجموع الثانية لكن لم يصل إلى حد المعنوية ($P < 0.05$).

وأظهرت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (4-4) إلى وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في معدل تركيز هرمون الكورتيزول في المجموعة التي حقنت بعقار الديكساميثازون G2 (0.4 gm/kg) ولمدة شهر بالمقارنة مع مجموعة السيطرة والمجموعة المعاملة بفيتامين (B12)، ولوحظ وجود فروقاً معنوية ($P < 0.05$) بين المجموعتين الثانية

هرمون الكورتيزول (Mmol/dl)	هرمون الأنسولين (Mmol/dl)	المتغيرات المجاميع
أنزيم التربونين (Mmol/dl)		

والتالثة عند المقارنة مع بعضهما البعض.

بيّنت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (4-4) إلى وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في معدل تركيز التربونين في المجموعة الثانية التي حقنت بعقار الديكساميثازون بالمقارنة مع باقي المجاميع (G1) و (G3) و (G4)، ولوحظ وجود فروقاً معنوية ($p < 0.05$) بين المجموعتين الثانية والتالثة عند مقارنتهم مع بعضهما البعض.

جدول (4-4) تأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) على معدل تركيز هورمون الأنسولين والكرتيزول وأنزيم التربونين في مصل دم ذكور الارانب.

1854.72 ±0.08 A	55.34 ±0.03 A	1.92 ±0.04 A	مجموعة السيطرة G1
2758.66 ±0.05 B	448.84 ±0.06 B	0.46 ±0.02 B	المجموعة المعاملة بعقار الديكساميثازون G2
2175.23 ±0.04 C	335.83 ±0.06 C	0.55 ±0.02 BC	المجموعة المعاملة بالعقار وفيتامين B12 G3
1570.86 ±0.07 D	58.07 ±0.05 D	1.36 ±0.05 AC	المجموعة المعاملة بفيتامين B12 G4
28.04833	2.70000	0.89500	*L.s.d 0.05

المعدل ± الخطأ القياسي، المجموعة الواحدة (6) حيوانات
الحروف الكبيرة المختلفة تدل على وجود فروق معنوية (P<0.05)

إشارت الدراسة الحالية في الجدول (4-4) إلى انخفاض معنوي في معدل تركيز هرمون الأنسولين بتأثير عقار الديكساميثازون وهذا يتفق مع دراسة (Beaupere et al.,2021)، وإن مقاومة الأنسولين التي يسببها الاستعمال المطول للديكساميثازون؛ تعود إلى إن الديكساميثازون يعمل على تلف خلايا بيتا وبذلك يقل إفرازه إذ يصبح أقل فعالية في تخفيض مستوى السكر (Suksri et al.,2022)، ويتأثر إفراز خلايا بيتا فيه بشدة التعرض للقشرانيات السكرية ويضعف الديكساميثازون استجابة خلايا بيتا للكلوكوز عن طريق خفض مستوى البروتين (GLUT2) (Fichna,2017)، ويؤدي الاستعمال المطول للديكساميثازون إلى تحفيز الكبد لتخليق الكلوكوز وبالمقابل يخفض الديكساميثازون من امتصاص واستخدام الكلوكوز من قبل الكبد والعضلات والأنسجة الدهنية مما يؤدي إلى ارتفاع السكر بالدم وفي النهاية الإصابة بالسكري من النوع الثاني (Patel et al.,2011)؛ وبذلك يسبب داء السكري في زيادة مخاطر الإصابة بفشل القلب بسبب تأثير المستويات الغير طبيعية للكلوكوز على الوظيفة الانقباضية والانبساطية لعضلة

القلب، ويساهم ارتفاع السكري في الدم ومقاومة الأنسولين في تطور قصور القلب عن طريق عدة آليات تعمل بشكل متآزر أو مستقل، وهي متمثلة بضعف وظيفة الأوعية الدموية، وزيادة تليف عضلة القلب، وزيادة الإجهاد التأكسدي (Wang et al.,2015; Jackson et al.,2022).

أوضحت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (4-4) إلى وجود ارتفاع معنوي ($P<0.05$) في معدل تركيز هرمون الكورتيزول وهذا يتفق مع دراسة (Ueland et al.,2017)؛ والسبب يعود لكون عقار الديكساميثازون يؤدي إلى فرط في كولسترول الدم (فرط دهون الدم) (Mada,2020)، وهذه الزيادة في الكولسترول تعمل على تنشيط أو تحفيز تحت المهاد – الغدة النخامية – الغدة الكظرية Hypothalamus-pituitary-adrenal axis، لإفراز مستويات عالية من هرمون الكورتيزول (Korou et al.,2014)، وإن الزيادة في تخليق الكورتيزول تعمل على حدوث عده اضطرابات أيضا منها مقاومة الأنسولين؛ إذ تسبب الزيادة في تخليق الكورتيزول على تحفيز التعبير عن بروتين metallothionein (MT) و بروتين ناقل الزنك Zinc Transporter (Zip14)، وهما بروتينان يساهمان في التقليل من مستويات الزنك في البلازما، ويلعب الزنك دوراً في إفراز الأنسولين وإشاراته (Morais et al.,2019; Morais et al.,2023).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية في الجدول (4-4) إلى وجود ارتفاع معنوي ($p<0.05$) في معدل تركيز التروبونين القلبي (Troponin-I or cTnI) بتأثير عقار الديكساميثازون وهذا يتفق مع دراسة (Mohamed et al.,2022)، فقد ساهمت التغيرات الفسيولوجية المرضية في القلب والناجمة عن المعاملة بعقار الديكساميثازون وكما هو واضح في الدراسة النسجية إلى ارتفاع معدل تربونين القلب (cTnI)، وهذا أحد الدلائل الحيوية لإصابة عضلة القلب (Lombardi et al.,2020; Wassie et al.,2021)، وإن المستويات المرتفعة للتروبونين إلى أكثر من (99%) تشير إلى هناك إصابة في عضلة القلب، إذ أكدت دراسة إلى أن نسبة التروبونين التي تزيد عن (20%) عن النسبة السابقة (99%) هو دليل على وجود علامات وأعراض لتلف عضلة القلب (Collinson et al.,2012)،

وساهمت فحوصات التروبونين في تحسين معدلات الكشف عن إصابة عضلة القلب وبذلك التقليل من النتائج السلبية المحتملة للقلب والأوعية الدموية بين أولئك الذين يعانون من ارتفاع التروبونين (Katus *et al.*,2013).

ويعد فيتامين (B12) من المغذيات الضرورية في الجسم لدعم متطلبات التمثيل الغذائي، فقد ساهم في التقليل من مقاومة الأنسولين، ومستوى هرمون الكورتيزول، ومستوى الهوموسيستين مما يدل إلى أن فيتامين (B12) له العديد من الآثار المفيدة في التقليل من عوامل خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (Talikota *et al.*,2023)، إذ اشارت دراسة أن فيتامين (B12) يعمل على تنظيم التمثيل الأيضي في الجسم، أذ يعمل على تحسين مقاومة الأنسولين إلى جانب انخفاض مستويات الهوموسيستين لدى المرضى الذين يعانون من متلازمة التمثيل الغذائي (Dursun and Gerenli,2019)، إذ يعمل فيتامين (B12) كإنزيم مساعد يقوم بتحويل الحامض الأميني الهوموسيستين إلى ميثونين وبالتالي التقليل من مخاطر الإصابة بالقلب والأوعية الدموية (Boachie *et al.*,2020). وأن تعرض الجسم للأجهاد البيئي أو النفسي يحفز الغدة الكظرية على إفراز تراكيز عالية من هرمون الكورتيزول، أذ اشارت دراسة أن فيتامين (B12) له دور في التقليل من هرمون التوتر بالتالي الحفاظ على التوازن الداخلي للجسم (Lodhi and Panchal,2014).

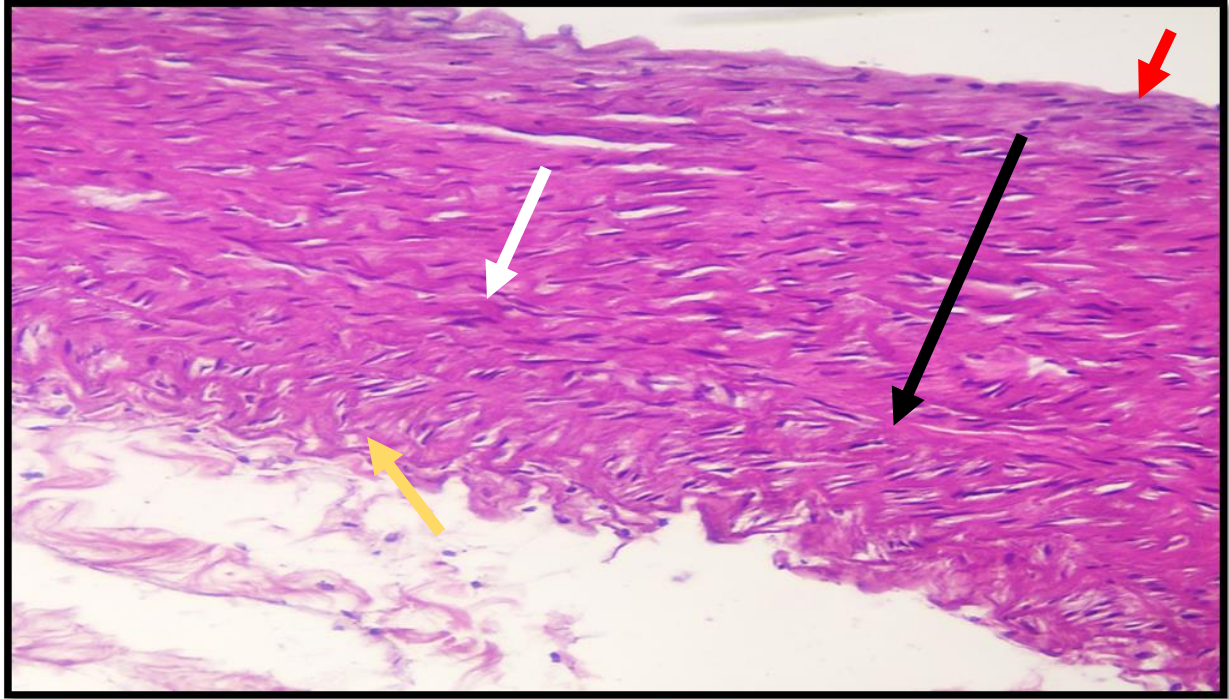
6-4 التغيرات النسيجية

أوضحت نتائج الدراسة الحالية المتعلقة بالجانب النسيجي وجود تغيرات نسيجية في الأعضاء المدروسة في الحيوانات المحقونة بعقار الديكساميثازون عند المقارنة مع مجموعة السيطرة وكمايلي:

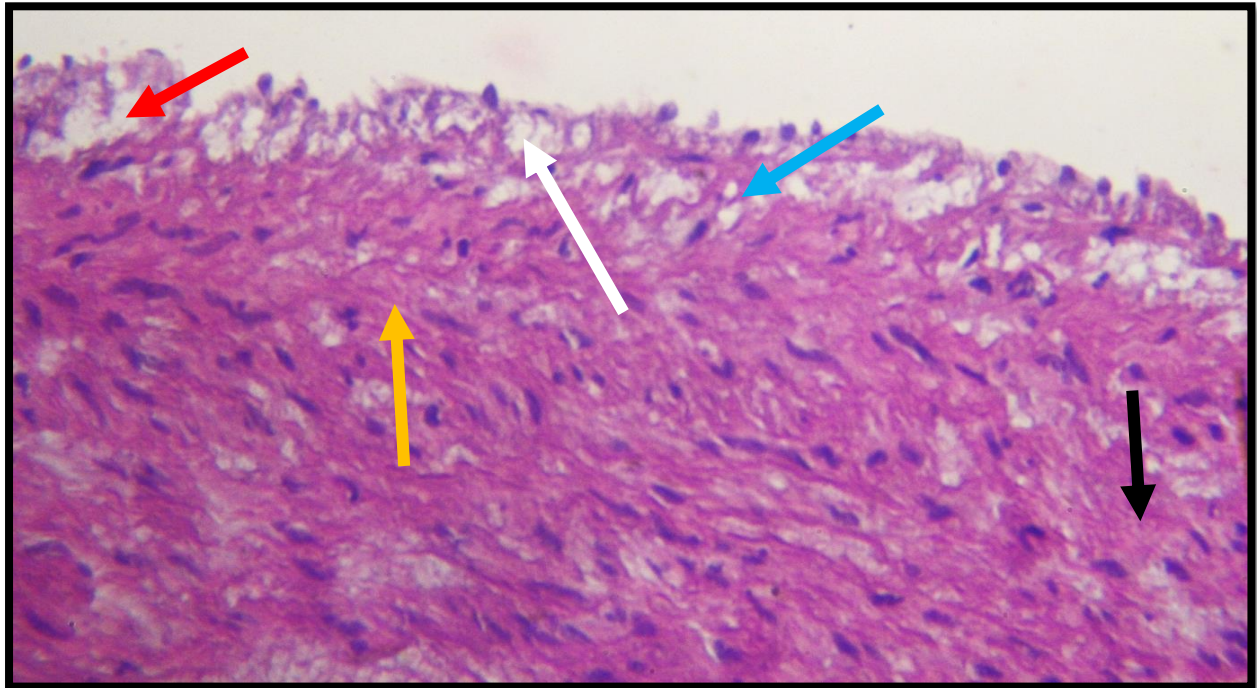
1-6-4 تأثير عقار الديكساميثازون على نسيج الشرايين

أشارت نتائج الدراسة الحالية في الصورة (6-4) تأثير عقار الديكساميثازون على التركيب النسيجي في جدار الشرايين المحقونة بواقع (0.4 mg/ kg) ولمدة شهر مُمثلة بتنخر الغلالة الداخلية Tunica intima مع وجود تفجي vaculaetion وظهور الخلايا الرغوية Foam cells، والغلالة الوسطى Tunica media غير منتظمة مع وجود تنخر في ألياف العضلات الملساء مقارنة مع مجموعة السيطرة (5-4)، أما الصورة (7-4) فتمثلت بالتغيرات النسيجية

في الشريان الأبهر في المجموعة التي حقنت بعقار الديكساميثازون (0.4 mg/kg) وفيتامين (B12) (20 mg/kg) حيث لوحظ تغيرات عكسية في الغلالة الداخلية متمثلة بالتركيب الخلوي الطبيعي، وحدثت تغيرات طفيفة في الغلالة الوسطى مع ألياف مرنة مرتبة، وتنخر طفيف في ألياف العضلات الملساء، أما الصورة (8-4) فتمثل نسيج الشريان في المجموعة المعاملة بفيتامين (B12) (G4) إذ أظهرت تغيرات طفيفة في الغلالة البطانية تكون أقرب إلى الطبيعي، وظهرت فيها الغلالة الوسطى طبيعية مع ألياف مرنة ومنتظمة.

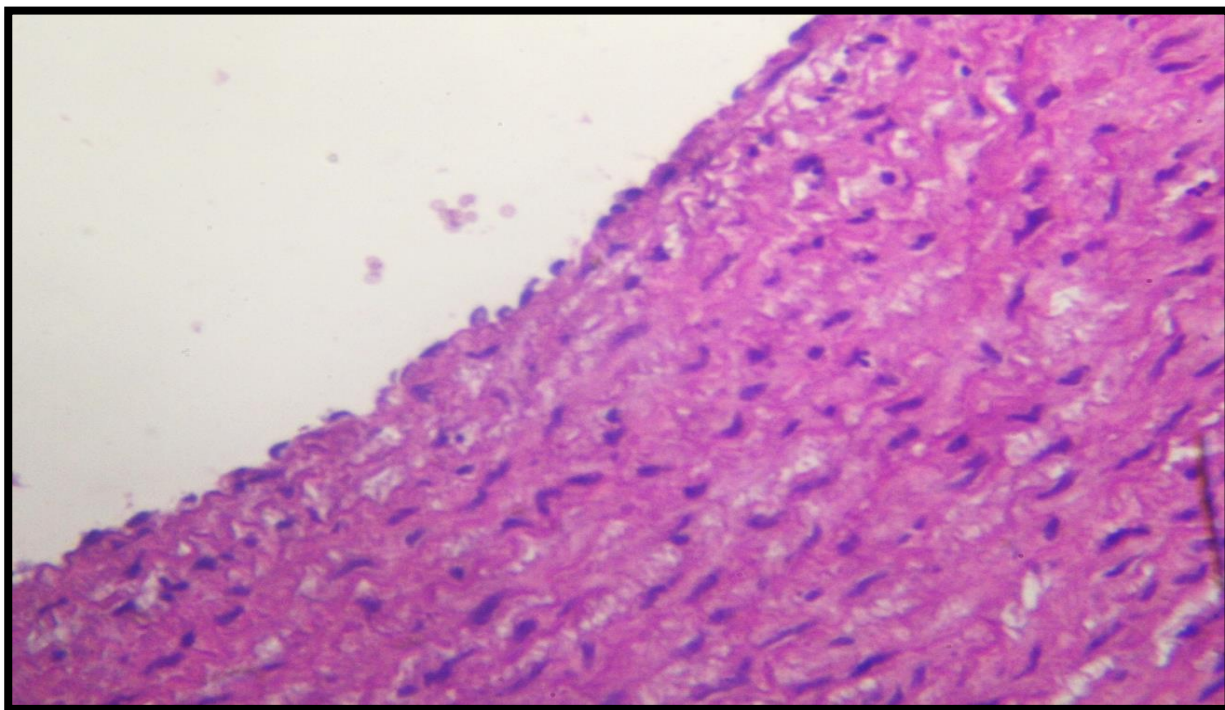


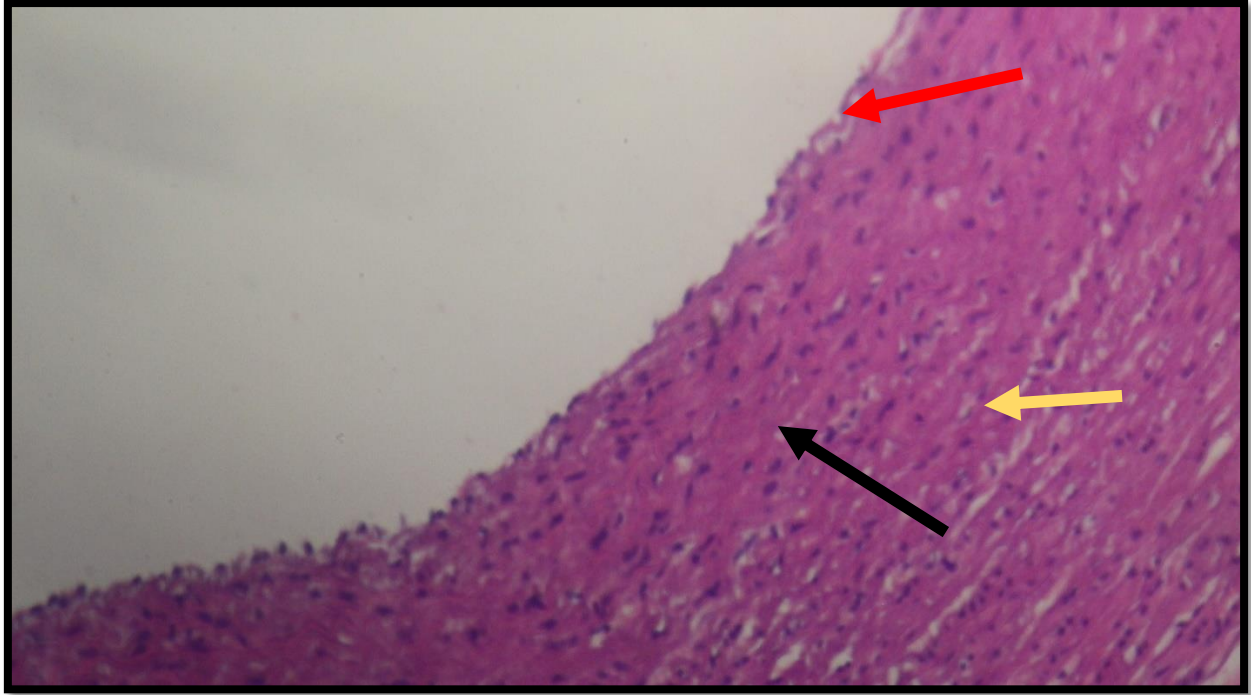
صوره رقم (4-5) مقطع نسيجي للشریان الأبهري فيه طبقات الشريان الطبيعية لمجموعة السيطرة في ذكور الأرنب ظهر فيها الغلالة البطانية الطبيعية (السهم الأحمر)، والغلالة الوسطى المنتظمة (السهم الأسود) مع الألياف المرنة المنتظمة (السهم الأبيض)، والغلالة الخارجية المنتظمة (السهم الأصفر) (H&E 40X).



صورة رقم (4-6) مقطع نسيجي لشريان الأبهري لمجموعة الحيوانات التي حقنت بعقار الديكساميثازون (0.4 mg/kg) ظهر فيها تنخر الغلالة البطانية (السهم الأحمر) مع وجود تفجج vaculaetion (السهم الأبيض)، والغلالة الوسطى غير منتظمة (السهم الأصفر) مع تنخر ألياف العضلات الملساء (السهم الأسود)، وظهور الخلايا الرغوية (السهم الأزرق) (H&E 40X).

صورة (4-7) مقطع نسيجي لشريان الأبهري لمجموعة الحيوانات التي حقنت بعقار الديكساميثازون (0.4 mg/kg) وفيتامين (B12) 20 (mg/kg) ظهر فيها الغلالة البطانية طبيعية (السهم الأحمر) مع تغيرات طفيفة في الغلالة الوسطى (السهم الأصفر) وظهر فيها تنخر طفيف في ألياف العضلات الملساء (السهم الأسود) (H&E 40X).

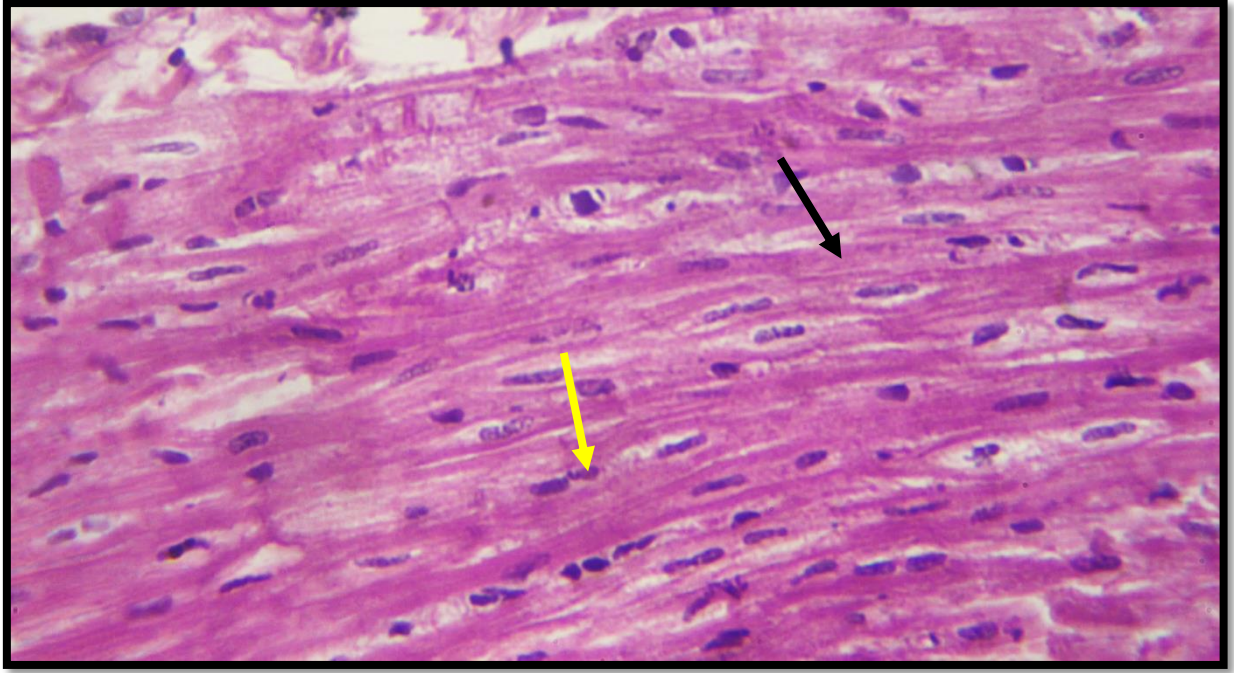




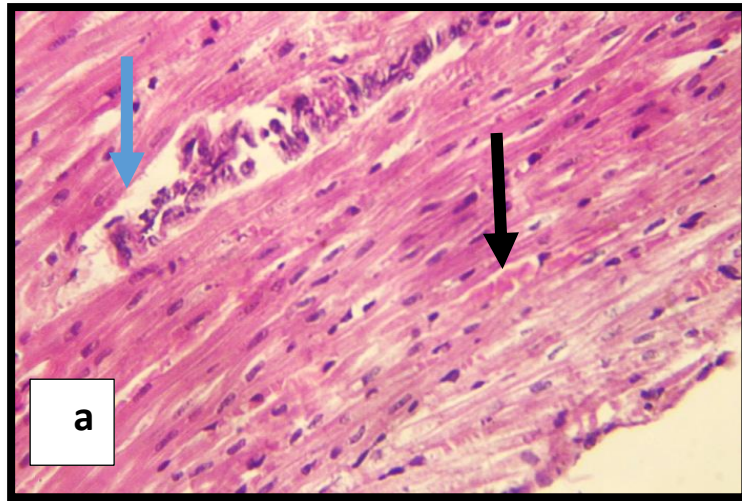
صورة رقم (4-8) مقطع نسيجي لشريان الأبهري لمجموعة الحيوانات التي حقنت بفيتامين (B12) (20 mg/kg) ظهر فيها تغيرات طفيفة في الغلالة البطانية (السهم الأحمر) الغلالة الوسطى الطبيعية (السهم الأسود) مع ألياف مرنة ومنتظمة (السهم الأصفر) (H&E (40X).

4-6-2 تأثير عقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) على نسيج القلب

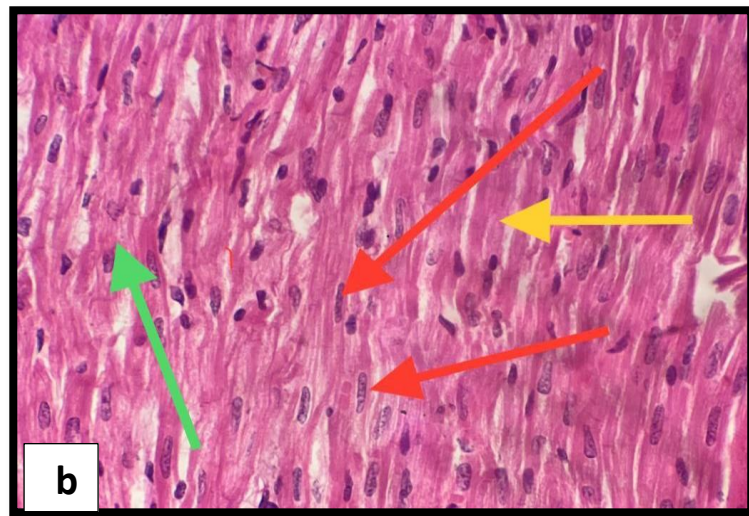
بيّنت نتائج الدراسة الحالية في الصورة (4-10) تأثير عقار الديكساميثازون (0.4 mg/kg) على نسيج القلب إذ لوحظ فيها تغيرات نسيجية متمثلة ارتشاح للخلايا الالتهابية وخاصة الخلايا الألتهامية Macrophages مع احتقان الأوعية الدموية صورة (4-10,b)، وتضخم في خلايا العضلة القلبية، وتفجى نووي vacuolization مع وضوح الكروماتين، وظهور نواة مجزأة nuclear pleomorphisim صورة (4-10,a)، أما الصورة (4-11) فتمثل مقطع نسيجي للقلب لمجموعة الحيوانات التي حقنت بعقار الديكساميثازون (0.4 mg/kg) وفيتامين (B12) (20 mg/kg) لوحظ فيها حجماً طبيعياً لخلايا العضلة القلبية (خلايا غير متضخمة) صورة (4-11,b)، والنواة غير مجزأة وعدم وضوح الكروماتين مع تفجى نووي قليل الصورة (4-11,a)، أما الصورة (4-12) فتمثل المقطع النسيجي للقلب في المجموعة التي حُقنت بفيتامين (B12) لوحظ فيها تغيرات طفيفية في ألياف العضلة القلبية تكون أقرب إلى الطبيعية.



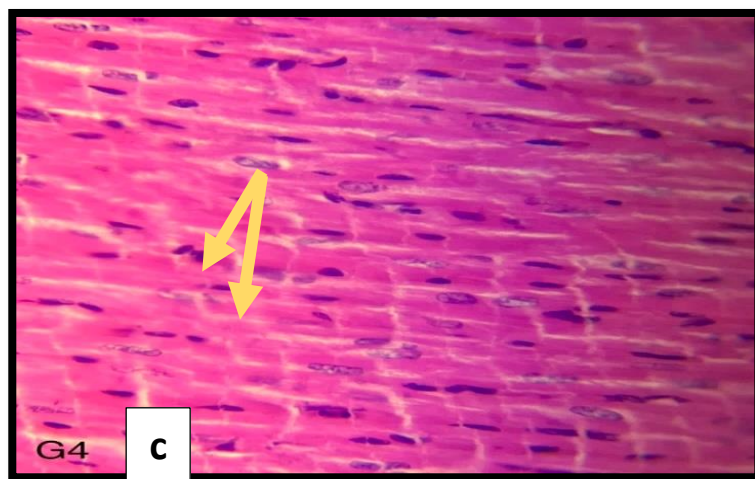
صوره رقم (4-9) مقطع نسيجي للقلب لمجموعة السيطرة في ذكور الأرناب لوحظ فيها الياف العضلة القلبية المخططة والمنتظمة (السهم الأسود) مع وضوح الأنوية (السهم الأصفر) (H&E 40X).



a

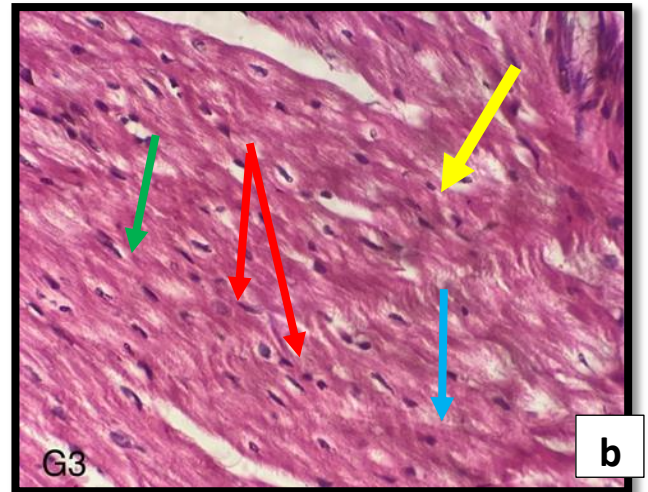
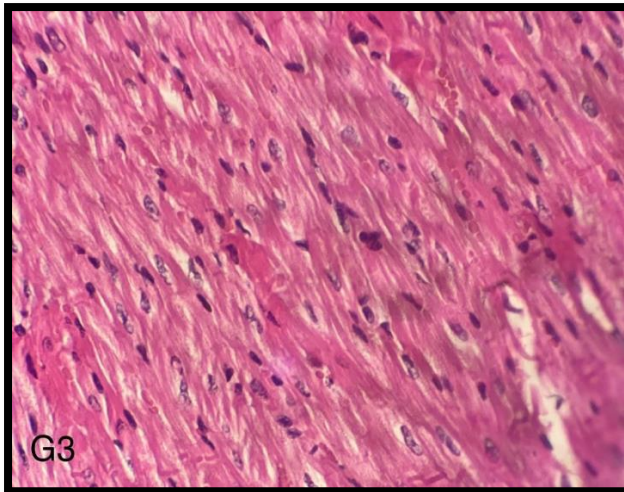


b

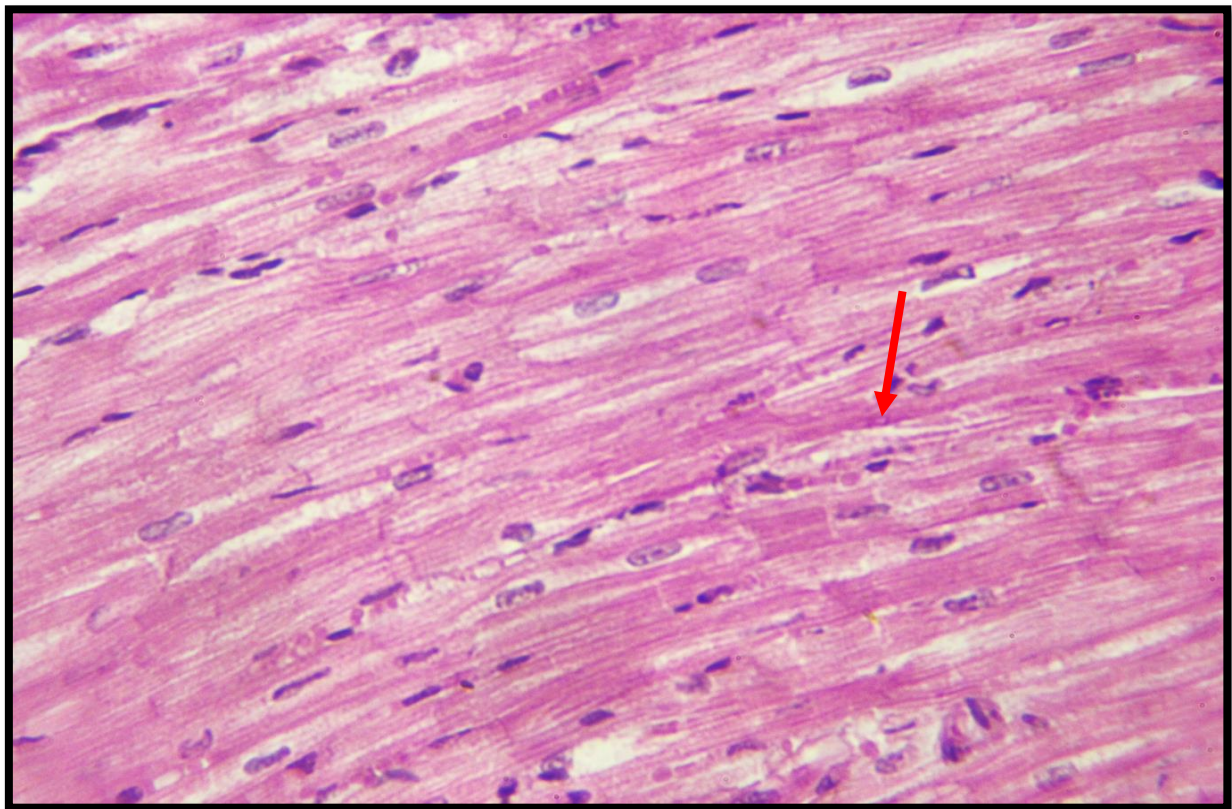


c

صوره رقم (10-4) (c,b,a) مقطع نسيجي للقلب لمجموعة الحيوانات التي حقنت بعقار الديكساميثازون (0.4 mg/kg) ظهر فيها ارتشاح الخلايا الالتهابية (Macrophages) (السهم الأزرق)، واحتقان الأوعية الدموية (السهم الأسود)، وتضخم خلايا العضلة القلبية (السهم الأصفر)، و تفجي نووي ووضوح الكروماتين(السهم الأحمر)، وفقدان التخطيط (السهم الأخضر) (H&E 40X).



صوره رقم (11-4) (b,a) مقطع نسيجي في القلب لمجموعة الحيوانات التي حقنت بعقار الديكساميثازون وفيتامين (B12) لوحظ حجماً طبيعياً (خلايا غير متضخمة) (السهم الأصفر)، والنواة غير مجزءه وعدم وضوح الكروماتين (السهم الأحمر)، وتقجي نووي أقل (السهم الأزرق)، وظهور التخطيط (السهم الأخضر) (H&E 40X).



صوره رقم (12-4) مقطع نسيجي في القلب لمجموعة الحيوانات التي حقنت بفيتامين (B12) (20mg/kg) ظهر فيها تغيرات طفيفة، احتقان طفيف في ألياف العضلة القلبية (السهم الأحمر) (H&E 40X).

أظهرت نتائج الدراسة الحالية في الصورة (4-6) أن الاستخدام المطول للديكساميثازون بتركيز (0.4 mg/kg) لمدة ثلاثين يوماً أدى إلى حدوث تغيرات مرضية في بطانة الشريان الأبهر متمثلة بتنخر الغلالة الداخلية مع وجود تفجي vaculaetion وعدم انتظام الغلالة الوسطى، و تنخر في ألياف العضلات الملساء وهذا يتفق مع دراسة (Abd El-Hakam *et al.*,2022)؛ ويعود ذلك الضرر الذي تسبب في تلف البطانة الداخلية للشريان الأبهر إلى جزيئات البروتينات الدهنية الضارة (LDL) الناتجة عن العلاج بالديكساميثازون (Kamel *et al.*,2016)، والتي تتأكسد عن طريق الجذور الحرة مثل: جذور الهيدروكسيل (OH) hydroxyl radicle، أو بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide (H₂O₂)، أو إنزيمات الأكسدة، إذ تؤدي أكسدة الدهون بشكل كبير في حدوث التهاب في أنسجة الشرايين وتشكل تصلب الشرايين بزيادة عملية الأكسدة لجزيئات البروتين الدهني منخفضة الكثافة (LDL) مما يؤدي إلى تغيير في نفاذية الأغشية وزيادة التصاق الخلايا وحيدة النواة والصفائح الدموية في الخلايا البطانة للشريان التالف، وزيادة الالتهاب والخلايا المرافقة وتكوين خلايا رغوية تؤدي إلى سلسلة دهنية في جدار الوعاء الدموي، مما يحفز تكاثر وانتقال خلايا العضلات الملساء باتجاه البطانة بفعل الشد الوعائي للبطانة ويؤدي إلى زيادة سمك وتصلب الترسبات وتكوين غطاء ليفي يسبب تضيق الشريان وحدث أمراض القلب والأوعية الدموية (AI- (Awadi and Hamza,2016 ; Al-Awadi *et al.*,2013).

يؤدي الإجهاد التأكسدي دورًا واضحًا في حدوث هذه التغيرات النسيجية؛ نتيجة لانخفاض مستوى مضادات الأكسدة وزيادة أنواع الأكسجين الفعالة التي تعمل على أكسدة المواد الدهنية (LDL) البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة منتجة (ox-LDL) والتي تدعم تلف الأنسجة عن طريق إنتاج كميات كبيرة من الجذور الحرة بطريقة تفوق مضادات الأكسدة (Rotariu *et al.*,2022; petrucci *et al.*,2022;Hussien *et al.*,2019)، وكما بينت نتائج الدراسة الحالية إلى وجود زيادة في مالون ثنائي الدهايد (MDA) وانخفاض في الكلوتاثيون (GSH) دلالة على زيادة أعداد الجذور الحرة التي تؤدي إلى حدوث أضرار في بطانة الأوعية الدموية والتي تمثل المرحلة الأولى لنشوء التصلب الشرياني، وتعمل الجذور الحرة على تثبيط تكوين أكسيد النترريك (NO) Nitric oxid المفرز من قبل خلايا البطانة والذي يحتاج تصنيعة وجود إنزيم أكسيد النترريك (eNOS) Nitric oxid synthase، مما يؤدي إلى حدوث ضرر في وظيفة الأوعية الدموية عن طريق حدوث حالة التقلص للأوعية الدموية وتراكم الصفائح الدموية والتصاق الخلايا العدلة في بطانة الشريان (Incalza *et al.*,2018;Munzel *et al.*,2017)، حيث يساهم أكسيد النترريك (NO) كعامل مساعد في توسيع الأوعية الدموية عن طريق تثبيط تقلص العضلات، وانخفاض في تراكم الصفائح الدموية في بطانة الشريان (Tousoulis *et al.*,2012)، والذي بمجرد تصنيعه يؤدي إلى فسفرة البروتينات التي تسبب استرخاء العضلات الملساء (Montiel *et al.*,2022).

إما التغيرات النسيجية لعضلة القلب والتي أظهرتها نتائج الدراسة الحالية في الصورة (a, b, c) (4-10) تمثلت باحتقان في الأوعية الدموية وارتشاح واضح للخلايا الالتهابية وخاصة الخلايا البلعمية (b) مع تضخم متوسط في خلايا

العضلة القلبية وتفجى نووي مع وضوح الكروماتين وظهور نواة متعددة الأشكال (a, c)، وكان ذلك بتأثير المعاملة بعقار الديكساميثازون وهذا يتفق مع دراسة كل من: (Kale et al.,2015; Mohamed et al.,2022; Istoshyn et al.,2023; al.), وقد يعود السبب في إصابة عضلة القلب إلى إن الأستخدام المطول للدكساميثازون أدى إلى انخفاض أوكسيد النترريك وزيادة الأنزيم المحول للأنجيوتنسين الذي يعمل على تحويل الأنجيوتنسين (1) إلى انجيوتنسين (2) إذ أن الإنجيوتنسين (2) وظيفته هو زيادة امتصاص الصوديوم في نفرون الكلية والذي بدوره يعمل على رفع ضغط الدم فضلاً عن تحفيز انقباض القلب وإفراز هرمون الألدوستيرون الذي يزيد الاحتفاظ بالصوديوم (Okon et al.,2022)، وكما إن الزيادة في الدهون البروتينية المنخفضة الكثافة (LDL) والانخفاض في الدهون البروتينية عالية الكثافة (HDL) التي أوضحتها نتائج الدراسة الحالية والناجمة عن المعاملة بالدكساميثازون أدت إلى زيادة الإجهاد التأكسدي للعضلة القلبية وإنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية والمؤشرات الحيوية الالتهابية، إذ أظهرت نتائج الدراسة الحالية زيادة في مستوى تروبونين القلب وهذا مؤشر يدل إصابة عضلة القلب وهذا يتفق مع دراسة كل من (Case et al.,2023;Gerts et al.,2023).

يلعب فيتامين B12 دوراً رائداً في الوقاية من أمراض القلب والأوعية الدموية (AL-Saidi et al.,2020;Al-Rammahi et al.,2021) عن طريق دوره في تقليل مستوى الحامض الأميني هوموسيستين والناجم من استقلاب الحامض الأميني الميثونين (Abdul-Latif et al.,2013)، والذي يزيد ارتفاع مستوياته من خطورة الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (Ganguly et al.,2015;AL-isawi et al.,2022)، وأكدت ادراستان أن هناك عدة آليات لدور فرط هوموسيستين الدم في أمراض القلب بما في ذلك الأكسدة التلقائية للهوموسيستين مما يؤدي إلى تخليق المركبات المرتبطة ببدء عمليات التصلب الشرياني مثل: بيروكسيد الهيدروجين، وجذور الهيدروكسيل (Mahalle et al.,2013;Ma et al.,2017).

إن مستوى فيتامين (B12) في الدم يرتبط عكسياً بمستوى الهوموسيستين وتؤدي المستويات المرتفعة من الهوموسيستين إلى ضعف في بطانة الأوعية الدموية، ويعمل فيتامين (B12) كإنزيم مساعد يحول الهوموسيستين إلى ميثونين وبذلك يقلل من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (Paganelli et al.,2021; Herrmann,2022;Miladinovic et al.,2023)، ويساهم فيتامين (B12) في الحفاظ على البطانة الطلائية للوعاء الدموي صورة (4-7) ويساعدها في مقاومة التصاق محتويات الدم، ويثبط التكاثر الغير طبيعي والتمايز للعضلات الملساء والخلايا الوحيدة، ويقلل من مستويات الأوكسجين التفاعلية في العصارة الخلوية والمائتوكنديريا في الخلايا البطانية للشريان ويمنع موت الخلايا المبرمج (Moreaira et al.,2011; Kipchumba et al.,2023; Yan et al.,2021).

وانفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج كلاً من: (Karamshetty et al.,2016; Belal et al.,2023) وهو قدرة فيتامين (B12) على تحسين نظام مضادات الاكسدة في الجسم عن طريق دوره في التحفيز بشكل غير مباشر على

التقليل من أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) والحفاظ على الكلوتاثيون، وكما إن التحسن في نسيج القلب كما في الصورة (4-11) وظهور الغلالة البطانية بشكل طبيعي مع تغيرات طفيفة في الغلالة الوسطى (صورة 7-4) كلاهما يؤكد على قدرة الفيتامين في الحماية من مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية عن طريق قدرة الفيتامين على مقاومة الإجهاد التأكسدي وكبح أصناف الأوكسجين الفعالة الناتجة من أكسدة الدهون، ويمتلك فيتامين (B12) خصائص مضادة للأكسدة (Van de Theiss *et al.*,2022;Ngatuni *et al.*,2022) من الإجهاد التأكسدي كبيرة وتحتاج إلى وقت طويل لإعادة إصلاح الضرر اللاحق بالأنسجة، وبذلك فإن الفيتامين يؤدي دوراً حيوياً في التقليل أو منع الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية (Qin *et al.*,2023).

الفصل الخامس
الاستنتاجات والتوصيات
**Conclusions and
Recommendations**

الاستنتاجات Conclusion:

نستنتج من الدراسة الحالية الآتي:

أن المعاملة بعقار الديكساميثازون تؤدي إلى:

- 1 – تغيرات معنوية في مستويات الدهون (Ch, TG, LDL, VLDL, HDL)، وأملاح الدم وهرموني الكورتيزول والأنسولين.
- 2 – تغيرات معنوية في مستويات مضادات الأكسدة (GSH) و (MDA).
- 3 – زيادة في تركيز إنزيم التروبونين.
- 4 – تغيرات نسجية ومرضية واضحة في القلب والأوعية الدموية.
- 5 – خلل في نظم القلب تمثلت بحدوث حالة التباطيء في نظمية القلب Bradycardia وقصر في موجة QT- interval في مجموعة الأرانب المعاملة بالعقار.
- 6 - كان لعقار الديكساميثازون تأثيراً على جميع المعايير أعلاه في المجموعة التي عوملت بالعقار فقط بينما لم يلاحظ التأثير نفسه في المجاميع التي عوملت بالفيتامين ايضاً.
- 7 – لفيتامين (B12) دور حيوي في تقليل أو منع الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

التوصيات Recommendation:

أوصي بأجراء:

- 1- دراسة نسجية على الكلى باستخدام العقار.
- 2- دراسة باستخدام جرعات مختلفة من العقار ومقارنة التأثيرات التي تحصل في الجسم.
- 3- عدم استخدام العقار لفترة طويلة.
- 4- اجراء دراسات لمعرفة قدرة فيتامين (B12) في الحد والوقاية من اعتلالات مرضية لإعضاء اخرى في الجسم مثل الكلى والجهاز التكاثري ونمو الأجنة.

المصادر

References

المصادر العربية:

- الماضي، سوسن وبركات، شريف وماخوس، رنا. (2010). التقصي عن فعالية حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II في التخفيف من الاضطرابات الاستقلابية الناجمة عن المعالجة بالقشرانيات السكرية Tishreen University Journal-Medical Sciences Series, 32(3).
- النيساني ، منى احمد لفتة . (2011) . دراسة عدد من المعايير الكيموحيوية والجهاد التاكسدي لدى المرضى المصابين ببعض امراض القلب . رسالة ماجستير , كلية التربية , جامعة تكريت.
- الصافي ، علاء حسين مهدي. (2018). تأثير عقار الديكساميثازون في غرس الكيس الارومي وعضروف وعظم الجنين وبعض المعايير الكيموحيوية في مصل دم الجرذان الحوامل. أطروحة دكتوراه – كلية التربية للعلوم الصرفة- جامعة كربلاء- العراق.

References:

- Arab Dolatabadi**, A. and Mahboubi, M. (2015) “A study of the influence of dexamethasone on lipid profile and enzyme lactate dehydrogenase,” *J. Med. Life*, vol. 8, no. Spec Iss 3, pp. 72–76,
- Abd El-Hakam**, F. E. Z., Abo Laban, G., Badr El-Din, S., Abd El-Hamid, H., and Farouk, M. H. (2022). Apitherapy combination improvement of blood pressure, cardiovascular protection, and antioxidant and anti-inflammatory responses in dexamethasone model hypertensive rats. *Scientific Reports*, 12(1), 20765 .
- Abdul-Latif**, A. R., Al-Shalah, H. H., and Al-Beer, A. A. (2013). The Role of Some B Vitamins in Methionine-Induced Hyperhomocysteinemia in Male Rabbits. *Karbala Journal of Medicine*, 6.(1)
- Adaikalakoteswari**, A., Jayashri, R., Sukumar, N., Venkataraman, H., Pradeepa, R., Gokulakrishnan, K., ... and Saravanan, P. (2014). Vitamin B12 deficiency is associated with adverse lipid profile in Europeans and Indians with type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*, 13(1), 1-7.
- Adaikalakoteswari**, A., Finer, S., Voyias, P. D., McCarthy, C. M., Vatish, M., Moore, J., ... and Tripathi, G. (2015). Vitamin B12 insufficiency induces cholesterol biosynthesis by limiting s-adenosylmethionine and modulating the methylation of SREBF1 and LDLR genes. *Clinical epigenetics*, 7(1), 1-14.
- Adameova**, A., Shah, A. K., and Dhalla, N. S. (2020). Role of oxidative stress in the genesis of ventricular arrhythmias. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(12), 4200.
- Adinortey**, M. B. (2017). Biochemicophysiological mechanisms underlying signs and symptoms associated with diabetes mellitus.
- Al-faris**, O.J., Al-Shawi N. N., and Kako, M.D. (2017). “Possible Cardiac Adverse Effects Induced by Therapeutic Doses of Ciprofloxacin in Juvenile Rats,” *Iraqi J. Pharm. Sci.* (P-ISSN 1683 - 3597 E-ISSN 2521 - 3512), vol. 21, no. 2, pp. 94–97, , doi: 10.31351/vol21iss2pp94-97.

- Abd El Gayed, E.** and Abd El Gayed, A. (2018). “Vitamin D Receptor Gene Polymorphism Taq in Egyptian Women with Polycystic Ovary Syndrome,” Bull. Egypt. Soc. Physiol. Sci., vol. 38, no. 1, pp. 13–26, doi: 10.21608/besps.2018.8099.
- Agarwal, S.,** Mirzoeva, S., Readhead, B., Dudley, J. T., and Budunova, I. (2019). PI3K inhibitors protect against glucocorticoid-induced skin atrophy. *EBioMedicine*, 41, 526-537.
- Agewall, S.,** Giannitsis, E., Jernberg, T., and Katus, H. (2011). Troponin elevation in coronary vs. non-coronary disease. *European heart journal*, 32(4), 404-411.
- Ahmed, M. H.,** and Hassan, A. (2020). Dexamethasone for the treatment of coronavirus disease (COVID-19): a review. *SN comprehensive clinical medicine*, 2, 2637-2646.
- Al-Awadi, J. H. H.,** and Hamza, N. M. (2016). Study The Effect of Iraqi Butter Ghee on Some Biochemical Parameters and Histopathological Changes on Aorta of Albino Male Mice. *journal of kerbala university*, 14(1).
- Al-Awadi, J. H. H.;** Hassen, A. J.; Rashid, K. H. (2013). Obesity and Inflammation Induces by High Fat Diet Concomitant with Mild Fatty Streak in Coronary Artery: Immuno-Histopathological Study. *karbala journal of pharmaceutical sciences*, (6), 9-20.
- AL-isawi, Z. S. O.,** Al-Ghanimi, H. H., and Al-Dedah, R. M. (2022). Estimation of role of hyperhomocysteinemia, and clinical markers in atherosclerosis patienis in AL-najaf AL- ashraf covernorate. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 1585-1591.
- Allani.** (1974). Measurement of cholesterol. *Clin.Chem.* ,20:470-475.
- Allen, M. J.,** and Sharma, S. (2018). Physiology, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) .
- AL-Musawi, N.R.,** Al-Gazally, M.E., and AL-Saffar, Y.R. (2023). “Investigation of the cholecystokinin-beta receptor, IL-27, IL-27, gene SNP and some biochemical parameters in patients with type-1 diabetes mellitus,” *Rev. Bionatura*, vol. 8, no. 1, p. 68, 2023.

- Al-Muswie**, R. T. (2017). Effect of long-term Administration of hydrocortisone on some organs in females' rats. *University of Thi-Qar Journal*, 12(4), 1-11.
- Al-Musharaf**, S., Aljuraiban, G. S., Danish Hussain, S., Alnaami, A. M., Saravanan, P., and Al-Daghri, N. (2020). Low serum vitamin B12 levels are associated with adverse lipid profiles in apparently healthy young Saudi women. *Nutrients*, 12(8), 2395.
- Al-Rammahi**, T. M., Al-Rubaye, H., and Ashor, A. W. (2021). The Association of Higher Composite Biomarker Score of Antioxidant Vitamins with Lower Cardiovascular Diseases Risk: A Cross-Sectional Study. *Current Research in Nutrition and Food Science Journal*, 9(3), 945-952.
- Al-Saidi**, A. N., and Al-Turfi, Z. S. (2020). Study the Protective Role of Vitamin (B6 and B12) on the Some of the Blood Physiological, Biochemical Parameters and Histological Induced by Treatment of Sodium Fluoride Male White Rat. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 14(1), 1083-1088.
- AL-Zamely**, O. M. Y. (2001). Ischemic Heart Disease Via Oxidative Hypothesis. (Thesis), PH.D., Iraq, University of AL-Mustansiriya.
- Anderoli**, T.E.; Carpenter, J. and Bennett, T.P. (2001). *Cecil essentials of medicine : Disorder of lipid metabolism*, 5th ed Herbert P.N. Philadelphia W.B. Standers company, London , Tronto .16:p. 526-532.
- Auniaux**, E.; and Burton, G.J. (2016). The role of oxidative in placental related disease of pregnancy. *Juornal de gynecologie, obstesrique et biologie de la reproduction*, 45(8), 775-785.
- Avanzato**, R., and Beritelli, F. (2020). Automatic ECG diagnosis using convolutional neural network. *Electronics*.(6) 9, 951
- Awan**, A. K., Khan, Y. M., Matiullah, R. A. K., and Muhammad, K. (2019). Effect of blood electrolytes in hypertensive and heart attack patients.
- Huusseini**, B.A., Hussain, K. A. M. and Ali, I. H. (2021). "Study the Effect of Hypercholesterolemic Diet on the Histological Changes of the Kidneys in Local Male

- Rabbit *Oryctolagus cuniculus*,” *Indian J. Forensic Med. Toxicol.*, vol. 15, no. 3, pp. 2253–2257, doi: 10.37506/ijfmt.v15i3.15650.
- Bae, S.**, Vaysblat, M., Bae, E., Dejanovic, I., and Pierce, M. (2023). Cardiac Arrest Associated With Psilocybin Use and Hereditary Hemochromatosis. *Cureus*, 15.(5)
- Balakumar, P.**, and Babbar, L. (2012). Preconditioning the hyperlipidemic myocardium: fact or fantasy? *Cellular Signalling*, 24(3), 589-595.
- Baloglu, U. B.**, Talo, M., Yildirim, O., San Tan, R., and Acharya, U. R. (2019). Classification of myocardial infarction with multi-lead ECG signals and deep CNN. *Pattern recognition letters*, 122, 23-30
- Baum, M.** (2010). Role of the kidney in the prenatal and early postnatal programming of hypertension. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 298(2), F235-F247.
- Beaupere, C.**, Liboz, A., Fève, B., Blondeau, B., and Guillemain, G. (2021). Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *International journal of molecular sciences*, 22(2), 623.
- Belal, A.**, Mahmoud, R., Taha, M., Halfaya, F. M., Hassaballa, A., Elbanna, E. S., ... and Zaky, M. Y. (2023). Therapeutic Potential of Zeolites/Vitamin B12 Nanocomposite on Complete Freund’s Adjuvant-Induced Arthritis as a Bone Disorder: In Vivo Study and Bio-Molecular Investigations. *Pharmaceuticals*, 16(2), 285.
- Birch, C. S.**, Brasch, N. E., McCaddon, A., and Williams, J. H. (2009). A novel role for vitamin B12: cobalamins is intracellular antioxidants in vitro. *Free Radical Biology and Medicine*, 47(2), 184-188.
- Bista, B.**, and Beck, N. (2014). Cushing syndrome. *The Indian Journal of Pediatrics*, 81, 158-164
- Buckberg, G. D.**, Nanda, N. C., Nguyen, C., and Kocica, M. J. (2018). What is the heart? Anatomy, function, pathophysiology, and misconceptions. *Journal of cardiovascular development and disease*, 5(2), 33.

- Burford**, N. G., Webster, N. A., and Cruz-Topete, D. (2017). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation of glucocorticoids in the cardiovascular system. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2150.
- Burns**, J.M., Burns, W.J., Cooper, J.L., Ferry, D.W., King, B.P., DiMento, K., McNeill, C.J., Miller, W.L., Miller, B.M., Peake, S.A., Rusak, A.L., and Rose, T.D. (2012). Methods for reactive oxygen species (ROS) detection in aqueous environments, *Aquat. Sci.* 74 683–734.
- Burstein**, M. J. (1970). Measurement of HDL. *Lipid Res.*, 11:583 .
- Burtis**, C. A. and Ashwood, E. R. (1999). *Teitz Text Book of Clinical Chemistry*, 3rded., W.B.Saunders Company, London, UK., pp: 840-843.
- Boachie**, J., Adaikalakoteswari, A., Samavat, J., and Saravanan, P. (2020). Low vitamin B12 and lipid metabolism: evidence from pre-clinical and clinical studies. *Nutrients*, 12(7), 1925.
- Cai**, B., Shan, L., Gong, D., Pan, Z., Ai, J., Xu, C., ... and Yang, B. (2009). Homocysteine modulates sodium channel currents in human atrial myocytes. *Toxicology*, 256(3), 201-206.
- Cakir**, M.; Polat, A.; Tekin, S.; Vardi, N.; Taslidere, E.; Rumeysa Duran, Z.; and Tanbek, K. (2015). The effect of dexmedetomidine against oxidative and tubular damage induced by renal ischemia reperfusion in rats. *Renal failure*, 37(4); Pp704-708 .
- Case**, B. C., Shea, C., Rappaport, H., Cellamare, M., Zhang, C., Zhu, M., ... and Waksman, R. (2023). The Evolving Impact of Myocardial Injury in Patients With COVID-19 Amid the Omicron Wave of the Pandemic. *The American Journal of Cardiology*, 190, 54-60.
- Cecilia**, C., Connie, N. H., William, R. H., & Allison, B. G. (2016). Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Circulation*, 133(24), 2459-2502.
- Chan**, J. S. K., Satti, D. I., Lee, Y. H. A., Hui, J. M. H., Lee, T. T. L., Chou, O. H. I., ... & Tse, G. (2022). High visit-to-visit cholesterol variability predicts heart failure and

- adverse cardiovascular events: a population-based cohort study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(14), e323-e325.
- Chan, W., Almasieh, M., Catrinescu, M. M., and Levin, L. A. (2018).** Cobalamin-associated superoxide scavenging in neuronal cells is a potential mechanism for vitamin B12–deprivation optic neuropathy. *The American journal of pathology*, 188(1), 160-172.
- Chapman, K., Holmes, M., and Seckl, J. (2013).** 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiological reviews*, 93(3), 1139-1206.
- Charlotte, W., and Pratt, K. C. (2014).** *Essential biochemistry*, third edition, PP 442-470.
- Chen, F., Hao, L., Zhu, S., Yang, X., Shi, W., Zheng, K., ... and Chen, H. (2021).** Potential adverse effects of dexamethasone therapy on COVID-19 patients: review and recommendations. *Infectious diseases and therapy*, 10, 1907-1931.
- Chen, M., Fu, W., Xu, H., and Liu, C. J. (2023).** Pathogenic mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*.
- Chen, Q.; Zhang, X.; Zhao, J, Y.; Lu, X, N.; Zheng, P, S.; Xue, X. (2017).** Oxi - dativ damage of the male reproductive system induced by paraquat. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 3(31), N-A.
- Christoffels, V. M., Smits, G. J., Kispert, A., and Moorman, A. F. (2010).** Development of the pacemaker tissues of the heart. *Circulation research*, 106(2), 240-254.
- Clark, A.R. and Belvisi, M.G. (2012).** Maps and legends: the quest for dissociated ligands of the glucocorticoid receptor. *Pharmacol Ther*, 134(1): p. 54-67
- Clemmons, D. R. (2015).** *Atherosclerosis: Risks, Mechanisms, and Therapies*. pp 53-60.
- Cole, T. J., Short, K. L., and Hooper, S. B. (2019).** The science of steroids. In *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* .Vol. 24, No. 3, pp. 170-175.
- Collinson, P. O., Heung, Y. M., Gaze, D., Boa, F., Senior, R., Christenson, R., and Apple, F. S. (2012).** Influence of population selection on the 99th percentile reference value for cardiac troponin assays. *Clinical chemistry*, 58(1), 219-225.

- Connerty, H.V.** (1996). Colorimetric quantitative determination of calcium. *Am. J. Clin. Path.*, 45, (3): 200-296.
- Corradi, V., Bukiya, A. N., Miranda, W. E., Cui, M., Plant, L. D., Logothetis, D. E., ... and Rosenhouse-Dantsker, A.** (2022). A molecular switch controls the impact of cholesterol on a Kir channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(13).
- Corssmit E.P.M, Dekkers, O.M.** (2019) Screening in adrenal tumors. *Curr Opin Oncol.* May;31(3):243-246.
- Costa, P.; Sutin, A.; Deiana, B.; Terracciano, A.; Lakatta, E.; Schless inger, D.; and Uda, M.** (2016). Cholesterol, Triglycerides, and the FiveFactor Model of Personality. *Biological Psychology*, 84 (1).
- Cotlove, E, and Nishi, H.H.**(1961). Automatic titration with direct read out of chloride concentration. *Clin Chem.* 7:285–91.
- Coutinho, A. E., and Chapman, K. E.** (2011). The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of glucocorticoids, recent developments and mechanistic insights. *Molecular and cellular endocrinology*, 335(1), 2-13.
- Davey, P. P., Barlow, C., and Hart, G.** (2000). Prolongation of the QT interval in heart failure occurs at low but not at high heart rates. *Clinical science*, 98(5), 603-610.
- De Jesús S. R. F., Bernal-Ramírez, J., Luévano-Martínez, L., and García-Rivas, G.** (2022). The Antiarrhythmic Effect of Inhibition of the Mitochondrial Calcium Uniporter under Catecholamine Overload is Partly Dependent on Mitochondrial Function Preservation. *The FASEB Journal*, 36.
- De Oliveira, J. A. G. T., Neves, M. D., Sampaio, G. F. S., Constantino, C. J. L., and Nakagaki, W. R.** (2022). Analysis of the effects of curcumin and symbiotic consumption on bones of rats submitted to the use of dexamethasone. *Life Sciences*, 304, 120690.
- Dhalla, N. S., Adameova, A., and Kaur, M.** (2010). Role of catecholamine oxidation in sudden cardiac death. *Fundamental & clinical pharmacology*, 24(5), 539-546.

- Dhawi, Onis, and Ben But.** (2021). The protective role of bioactive compounds towards oxidative stress.
- Dolatabadi, A. A., and Mahboubi, M.** (2015). A study of the influence of dexamethasone on lipid profile and enzyme lactate dehydrogenase. *Journal of medicine and life*, 8(Spec Iss 3), 72.
- Dutt, M., Wehrle, C. J., and Jialal, I.** (2021). Physiology, adrenal gland. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing
- Dursun, F., and Gerenli, N.** (2019). Relationship between insulin resistance and vitamin B12 deficiency in obese children. *Med. J. Haydarpaşa Numune Train. Res. Hosp*, 59, 84-87.
- Dyce, K.M.; Sack, W.O.; and Wensing, C.J.** (2010). Textbook of veterinary anatomy. Sauder's Elsevier. China. 4th Ed, Pp 221-22.
- Ehrchen, J. M., Roth, J., and Barczyk-Kahlert, K.** (2019). More than suppression: glucocorticoid action on monocytes and macrophages. *Frontiers in immunology*, 10, 2028.
- El-Sayed Y, Borders A, Gyamfi-Bannerman C, and Committee on Obstetric Practice** (2017) Committee opinion no. 713: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obstet Gynecol* 130: e102–e109.
- El-Sherif, N., and Turitto, G.** (2011). Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. *Cardiology journal*, 18(3), 233-245.
- Ericson-Neilsen, W., and Kaye, A. D.** (2014). Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner Journal*, 14(2), 203-207.
- Escoter-Torres, L., Caratti, G., Mechtidou, A., Tuckermann, J., Uhlenhaut, N. H., and Vettorazzi, S.** (2019). Fighting the fire: mechanisms of inflammatory gene regulation by the glucocorticoid receptor. *Frontiers in immunology*, 10, 1859 .
- Evelin, H.; and Kapoor, R.** (2014). Arbuscular mycorrhizal symbiosis modulates antioxidant response in salt-stressed *Trigonella foenum-graecum* plants. *Mycorrhiza*, 24(3), 197-208.

- F. Mollinedo and C. Gajate**, “Lipid rafts as major platforms for signaling regulation in cancer,” *Adv. Biol. Regul.*, vol. 57, pp. 130–146, 2015, doi: 10.1016/j.jbior.2014.10.00.
- Farhat, Z.**; Browne, R. W.; Bonner, M. R.; Tian, L.; Deng, F.; Swanson, M.; and Mu, L. (2018). How do glutathione antioxidant enzymes and total antioxidant status respond to air pollution exposure? *Environment international*, 112, 287-293.
- Fassati, P.** and Principe, L. (1982). Measurement of Triglyceride. *Clin. Chem.*, 28:2077.
- Fatimah, F. A.**, Nilansari, A. F., and Wahid, R. A. H. (2022). Description of the Symptoms of Hypertension Characteristics Confirmed by COVID-19 at the Inpatient Installation of Panembahan Hospital, Yogyakarta in 2020. *UNEJ e-Proceeding*, 41-48.
- Ferdinandy, P.**, Hausenloy, D. J., Heusch, G., Baxter, G. F., and Schulz, R. (2014). Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote cFerdinandy. *Pharmacologicalreviews*, 66(4),1142-1174.
- Ference, B. A.**, Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., ... and Catapano, A. L. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal*, 38(32), 2459-2472.
- Fichna, M.**, and Fichna, P. (2017). Glucocorticoids and beta-cell function. *Endokrynologia Polska*, 68(5), 568-573 .
- Ganguly, P.**, and Alam, S. F. (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition journal*, 14(1), 1-10
- Gariballa, S.**, Afandi, B., AbuHaltem, M., Yassin, J., Habib, H., and Ibrahim, W. (2013). Oxidative damage and inflammation in obese diabetic Emirati subjects supplemented with antioxidants and B-vitamins: a randomized placebo-controlled trail. *Nutrition & Metabolism*, 10(1), 1-7.

- Gauthier, A., Fisch, A., Seuwen, K., Baumgarten, B., Ruffner, H., Aebi, A., ... and Ludwig, M. G. (2018).** Glucocorticoid-loaded liposomes induce a pro-resolution phenotype in human primary macrophages to support chronic wound healing. *Biomaterials*, 178, 481-495.
- Gertz, M. (2023).** Quick consults in hematology: Staging and treating immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. *American Journal of Hematology* .
- Gilbert, G., Demydenko, K., Dries, E., Puertas, R. D., Jin, X., Sipido, K., and Roderick, H. L. (2020).** Calcium signaling in cardiomyocyte function. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 12(3), a 035428.
- Gong, S.; Miao, Y.L.; Jiao, G.Z.; Sun, M.J.; Li, H.; Lin, J.; and Tan, J.H. (2015).** Dynamics and correlation of serum cortisol and corticosterone under different physiological or stressful conditions in mice. *PloS one*, 10(2), e0117503.
- Green, R. (2017).** Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 129(19), 2603-2611.
- Green, R., Allen, L. H., Bjørke-Monsen, A. L., Brito, A., Guéant, J. L., Miller, J. W., ... and Yajnik, C. (2017).** Vitamin B12 deficiency. *Nature reviews Disease primers*, 3(1), 1-20.
- Groenen, A. G., Halmos, B., Tall, A. R., and Westerterp, M. (2021).** Cholesterol efflux pathways, inflammation, and atherosclerosis. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*, 56(4), 426-439
- Gupta, A., and Gupta, Y. (2013).** Glucocorticoid-induced myopathy: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 17(5), 913-916.
- Guyton, A.C. and Hall, J.E. (2016)** .Text book of medical physiology. Philadelphia, USA, P264-1003.
- Guyton, A.C.; and Hall, J.E. (2016).** Text book of medical physiology 13th Ed. Philadelphia, Inc. USA; Pp 80-170.

- Hammond**, G. L. (2016). Plasma steroid-binding proteins: primary gatekeepers of steroid hormone action. *The Journal of endocrinology*, 230(1), R13.
- Hancox**, J. C., Du, C. Y., Butler, A., Zhang, Y., Dempsey, C. E., Harmer, S. C., and Zhang, H. (2023). Pro-arrhythmic effects of gain-of-function potassium channel mutations in the short QT syndrome. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 378(1879), 20220165.
- He**, W., Feng, W., Chen, J., Wang, S., Song, Q., and Wang, F. (2022). A Study on the Shh-related signal factor in mouse embryonic palatal process by dexamethasone and vitamin B12 .
- Hedya**, S., Hawila, N., Abdin, A., and Maaly, A. E. (2019). Luteolin attenuates dexamethasone-induced skeletal muscle atrophy in male albino rats. *The Medical Journal of Cairo University*, 87(September), 3365-3374.
- Henry**, R. F. (1974). *Clinical Chemistry Principle and Techniques*, 2nd Ed.
- Herrmann**, W., and Herrmann, M. (2022). The controversial role of HCY and vitamin B deficiency in cardiovascular diseases. *Nutrients*, 14(7), 1412.
- Hunt**, A., Harrington, D., and Robinson, S. (2014). Vitamin B12 deficiency. *Bmj*, 349,(10).
- Husain**, K.; Hernandez, W.; Ansari, R. A.; and Ferder, L. (2015). Inflammation, oxidative stress and renin angiotensin system in atherosclerosis. *World journal of biological chemistry*, 6(3), 209.
- Hussien**, B. A., Yaser, S. M., Alsafy, A. M., and Mohameed, K. A. (2019). Histological Study of Hypothyroidism Induced Effect by Methimazole on Heart and Blood Vessels of Healthy Female Rabbits. *Indian Journal of Public Health Research and Development*, 10(1).
- Incalza**, M. A., D'Oria, R., Natalicchio, A., Perrini, S., Laviola, L., and Giorgino, F. (2018). Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular pharmacology*, 100, 1-19.

- Istoshyn, V. M., Pachevska, A. V., Biloshytska, A. V., and Dudik, O. P.**(2023). Study of organ-protective effect of blueberry leaves decoction (*Vaccinium myrtillus*) in experimental application of dexamethasone. *Polish Annals of Medicine*, 30(1), 1-8.
- Ong, J. M., Simsolo, R. B., Saffari, B and Kern, P.A.** (1992). “The regulation of lipoprotein lipase gene expression by dexamethasone in isolated rat adipocytes,” *Endocrinology*, vol. 130, no. 4, pp. 2310–2316, doi: 10.1210/endo.130.4.1547742.
- Ren, J.** (2010). “Long-term coronary heart disease risk associated with very-low-density lipoprotein cholesterol in Chinese: The results of a 15-Year Chinese Multi-Provincial Cohort Study (CMCS),” *Atherosclerosis*, vol. 211, no. 1, pp. 327–332.
- Jackson, A. M., Rørth, R., Liu, J., Kristensen, S. L., Anand, I. S., Claggett, B. L., ... and PARAGON-HF Committees and Investigators.** (2022). Diabetes and pre-diabetes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 24(3), 497-509.
- Joseph, P., Leong, D., McKee, M., Anand, S. S., Schwalm, J. D., Teo, K., ... and Yusuf, S.** (2017). Reducing the global burden of cardiovascular disease, part 1: the epidemiology and risk factors. *Circulation research*, 121(6), 677-694.
- Kadmiel, M., and Cidlowski, J. A.** (2013). Glucocorticoid receptor signaling in health and disease. *Trends in pharmacological sciences*, 34(9), 518-530.
- Kaefer, M., De Carvalho, J. A., Piva, S. J., Da Silva, D. B., Becker, A. M., Sangoi, M. B., ... and Moresco, R. N.** (2012). Plasma malondialdehyde levels and risk factors for the development of chronic complications in type 2 diabetic patients on insulin therapy. *Clinical Laboratory*, 58(9-10), 973-978.
- Kale, Y., Aydemir, O., Ceylan, O., Bas, A. Y., and Demirel, N.** (2015). Hypertrophic cardiomyopathy after a single dose of dexamethasone in a preterm infant. *Pediatrics and Neonatology*, 56(4), 268-270.
- Kallergis, E. M., Goudis, C. A., Simantirakis, E. N., Kochiadakis, G. E., and Vardas, P. E.** (2012). Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *The Scientific World Journal*, 2012.

- Kamel, A. M., Tawfeeq, R. K., Husin, S. Y., Ahmed, S. J., and Al-Kareem, M. M. A.** (2016). Lipid profile of Hyperlipidemic mice induced by dexamethasone treated with 105 herbals oil mixture. *Diyala Journal of Medicine*, 11(1), 24-31.
- Kamel, A. M., Tawfeeq, R. K., Husin, S. Y., Ahmed, S. J., and Al-Kareem, M. M. A.** (2016). Lipid profile of Hyperlipidemic mice induced by dexamethasone treated with 105 herbals oil mixture. *Diyala Journal of Medicine*, 11(1), 24-31 .
- Kamel, R., Bourcier, A., Margaria, J. P., Varin, A., Hivonnait, A., Mercier-Nome, F., ... and Leroy, J.** (2023). Cardiac gene therapy with PDE2A limits remodeling and arrhythmias in mouse models of heart failure induced by catecholamines. *bioRxiv*, 2023-04.
- Kamin, H.S.; and Kertes, D.A.** (2017). Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Hormones and Behavior*, 89; Pp 69–85.
- Karamshetty, V., Acharya, J. D., Ghaskadbi, S., and Goel, P.** (2016). Mathematical modeling of glutathione status in type 2 diabetics with vitamin B12 deficiency. *Frontiers in cell and developmental biology*, 4, 16.
- Katoh, D., Hongo, K., Ito, K., Yoshino, T., Kayama, Y., Kawai, M., ... and Yoshimura, M.** (2014). Corticosteroids increase intracellular free sodium ion concentration via glucocorticoid receptor pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *IJC Heart & Vessels*, 3, 49-56 .
- Katoh, D., Hongo, K., Ito, K., Yoshino, T., Kayama, Y., Komukai, K., ... and Yoshimura, M.** (2013). A technique for quantifying intracellular free sodium ion using a microplate reader in combination with sodium-binding benzofuran isophthalate and probenecid in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *BMC Research Notes*, 6, 1-7.
- Katrukha, I. A.** (2013). Human cardiac troponin complex. Structure and functions. *Biochemistry (Moscow)*, 78, 1447-1465.
- Katus, H., Searle, J., and Giannitsis, E.** (2013). How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care? In *Conference Papers in Science (Vol. 2013)*. Hindawi.

- Keoni T.,N.D.**(2016).Hypertention Interventions (Dealing with High blood pressure). NATURAL TRIAD. PP:30.
- Kennedy, L., Sandhu, J. K., Harper, M. E., and Cuperlovic-Culf, M.** (2020). Role of glutathione in cancer: From mechanisms to therapies. *Biomolecules*, *10*(10), 1429.
- Khurana, I., Khurana, A., and Kowlgi, N. G.** (2019). *Textbook of Medical Physiology_ - E-book*. Elsevier Health Sciences.
- Kim, J. N.; and Lee, B. M.** (2018). Risk management of free radicals involved in air travel syndromes by antioxidants. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 1-14.
- Kipchumba, B., Isaac, A. O., Mwaeni, V. K., Omwenga, G., Ngugi, M., & Nyariki, J. N.** (2023). Vitamin B12 and coenzyme Q10 ameliorated alcohol-driven impairment of hematological parameters, inflammation, and organ damage in a mouse model. *Nutrire*, *48*(1), 13.
- Kirabo,A.; and Harrison, D,G.**(2015)..Hypertension asa risk factor for atherosclerosis ,*Atherosclerosis Risks, Mechanisms, and Therapies*,*63*(1).pp2-8.
- Knight, J.** (2021). Endocrine system 1: overview of the endocrine system and hormones. *Nursing Times*, *117*(5), 38-42.
- Korou, L. M., Agrogiannis, G., Koros, C., Kitraki, E., Vlachos, I. S., Tzanetakou, I., ... and Perrea, D. N.** (2014). Impact of N-acetylcysteine and sesame oil on lipid metabolism and hypothalamic-pituitary-adrenal axis homeostasis in middle-aged hypercholesterolemic mice. *Scientific reports*, *4*(1), 1-8 .
- Kumar, S.** (2014). The Importance of Antioxidant and Their Role in Pharmaceutical Science - A Review.*Asian Journal of Research i n Chemistry and Pharmaceutical Sciences*. *1*(1), 27 - 44.
- Laurence, D.R.; Bennet, P.N.; and Brawn, M.J.** (1999) . *Clinical Pharmacology*. 18th ed. Churchill Livingstone, New York, Pp 599-613 .
- Lawson, M., Jomova, K., Poprac, P., Kuča, K., Musílek, K., and Valko, M.** (2017). Free Radicals and Antioxidants in Human Disease. In *Nutritional Antioxidant Therapies: Treatments and Perspectives* (pp. 283-305). Springer, Cham.

- Lee, J. W. (2010). Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolytes & Blood Pressure: E & BP*, 8(2), 72.
- Lee, M. M. Y., McMurray, J. J., Lorenzo-Almorós, A., Kristensen, S. L., Sattar, N., Jhund, P. S., and Petrie, M. C. (2019). Diabetic cardiomyopathy. *Heart*, 105(4), 337-345.
- Lee, P., Bova, R., Schofield, L.; Bryant, W., Dieckmann, W., Slattery, A., Govendir, M.A., Emmett, L., and Greenfield, J.R. (2016). Brown adipose tissue exhibits a glucose-responsive thermogenic biorhythm in humans. *Cellular Metabolism*, 23(4); Pp602–609 .
- Lightman**, S. L., Birnie, M. T., and Conway-Campbell, B. L. (2020). Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. *Endocrine reviews*, 41(3), bnaa002.
- Liu**, H., Liu, L., and Li, F. (2020). Effects of glucocorticoids on the gene expression of nutrient transporters in different rabbit intestinal segments. *animal*, 14(8), 1693-1700.
- Liu**, Y. E., Tong, C. C., Zhang, Y. B., Jin, H. X., Gao, Y., and Hou, M. X. (2015). Effect of dexmedetomidine on rats with renal ischemia-reperfusion injury and the expression of tight junction protein in kidney. *International journal of clinical and experimental medicine*, 8(10), 18751.
- Lombardi**, C. M., Carubelli, V., Iorio, A., Inciardi, R. M., Bellasi, A., Canale, C., ... & Senni, M. (2020). Association of troponin levels with mortality in Italian patients hospitalized with coronavirus disease 2019: results of a multicenter study. *JAMA cardiology*, 5(11), 1274-1280.
- Loukas**, M., Youssef, P., Gielecki, J., Walocha, J., Natsis, K., and Tubbs, R. S. (2016). History of cardiac anatomy: a comprehensive review from the Egyptians to today. *Clinical Anatomy*, 29(3), 270-284.
- Lu**, L., Liu, M., Sun, R., Zheng, Y., and Zhang, P. (2015). Myocardial infarction: symptoms and treatments. *Cell biochemistry and biophysics*, 72, 865-867.

- Lu, S. C.** (2020). Dysregulation of glutathione synthesis in liver disease. *Liver Research*, 4(2), 64-73.
- Lushchak, V. I.** (2012). Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *Journal of amino acids*, 2012.
- Luz, E. J. D. S., Schwartz, W. R., Cámara-Chávez, G., and Menotti, D.** (2016). ECG-based heartbeat classification for arrhythmia detection: A survey. *Computer methods and programs in biomedicine*, 127, 144-164.
- Lodhi, R., and Panchal, A.** (2014). Interrelationship of Vitamin B12, Androgens and Cortisol in Chronic Stress and Associated Vascular Dysfunction. *J. Pharm. Sci. Biosci. Res.*, 4, 293-300.
- Lv, H., Zhen, C., Liu, J., Yang, P., Hu, L., and Shang, P.** (2019). Unraveling the potential role of glutathione in multiple forms of cell death in cancer therapy. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
- Lv, Z.P., Peng, Y.Z., Zhang, B.B., Fan, D. Liu, and Y. M. G.**(2018). “Glucose and lipid metabolism disorders in the chickens with dexamethasone-induced oxidative stress,” *J. Anim, Physiol. Anim. Nutr. (Berl).*, vol. 102, no. 2, pp. e706–e717, doi: 10.1111/jpn.12823.
- Ma, Y., Peng, D., Liu, C., Huang, C., and Luo, J.** (2017). Serum high concentrations of homocysteine and low levels of folic acid and vitamin B 12 are significantly correlated with the categories of coronary artery diseases. *BMC cardiovascular disorders*, 17,1-7 .
- Mada, S. B., Abarshi, M. M., Garba, A., Sharehu, K. L., Elaigwu, O. P., Umar, M. J., ... and Garba, I.** (2020). Hypolipidemic effect of N-acetylcysteine against dexamethasone-induced hyperlipidemia in rats. *Calabar Journal of Health Sciences*, 3(2), 59-67.
- Madhulatha, M.** (2023) Evaluation of abnormal serum electrolytes in asthmatics.
- Mahalle, N., Kulkarni, M. V., Garg, M. K., and Naik, S. S.** (2013). Vitamin B12 deficiency and hyperhomocysteinemia as correlates of cardiovascular risk factors in Indian subjects with coronary artery disease. *Journal of cardiology*, 61(4), 289-294.

- Maharani, A., Praveen, D., Oceandy, D., Tampubolon, G., and Patel, A. (2019).** Cardiovascular disease risk factor prevalence and estimated 10-year cardiovascular risk scores in Indonesia: The SMARThealth Extend study. *PloS one*, 14(4), e0215219.
- Mahjoub, S. M. (2012).** Role of oxidative stress in pathogenesis of metabolic syndrome. *Caspian J. Inter. Med.* 3(1); 387-388.
- Mahmood, T. S., Alqayim, M. A., and Tareq, S. (2023).** ANTICOAGULANT AND ANTIOXIDANT ACTIVITIES OF THYMUS VULGARIS IN DEXAMETHASONE TREATED FEMALE ADULT RAT. *Academicia Globe: Inderscience Research*, 4(01), 35-42.
- Mains, J., Wilson, C. G., and Urquhart, A. (2011).** ToF-SIMS analysis of dexamethasone distribution in the isolated perfused eye. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(11), 8413-8419.
- Mangoni, M. E., and Nargeot, J. (2008).** Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiological reviews*, 88(3), 919-982.
- Marinella, M. A. (2020).** Routine antiemetic prophylaxis with dexamethasone during COVID-19: Should oncologists reconsider? *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 26(6), 1482-1485.
- Marinella, M. A. (2020).** Routine antiemetic prophylaxis with dexamethasone during COVID-19: Should oncologists reconsider? *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 26(6), 1482-1485.
- Masclee, G. M., Valkhoff, V. E., Coloma, P. M., de Ridder, M., Romio, S., Schuemie, M. J., ... and Sturkenboom, M. C. (2014).** Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology*, 147(4), 784-792.
- Mauricio, D., Alonso, N., and Gratacòs, M. (2020).** Chronic diabetes complications: the need to move beyond classical concepts. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 31(4), 287-295.

- Michele, C. A., Angel, B., Valeria, L., Teresa, M., Giuseppe, C., Giovanni, M., ... and Mario, B. (2020).** Vitamin supplements in the Era of SARS-Cov2 pandemic. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 11(2), 007-019.
- Miladinović, B., Živković, V., Kitić, D., and Nikolić, M. (2023).** Current knowledge on the prevention of hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular diseases. *Acta facultatis medicae Naissensis*, 40(1), 13-21.
- Miller, W. L. (2007).** Steroidogenic acute regulatory protein (StAR), a novel mitochondrial cholesterol transporter. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1771(6), 663-676.
- Mirończuk-Chodakowska, I., Witkowska, A. M., and Zujko, M. E. (2018).** Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Advances in medical sciences*, 63(1), 68-78.
- Mohamed, R. M., Ahmad, E. A., Omran, B. H., Sakr, A. T., Ibrahim, I. A. H., Mahmoud, M. F., and El-Naggar, M. E. (2022).** Carvedilol ameliorates dexamethasone-induced myocardial injury in rats independent of its action on the α 1-adrenergic receptor. *Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 395(12), 1537-1548.
- Mohamed, R. M., Ahmad, E. A., Omran, B. H., Sakr, A. T., Ibrahim, I. A. H., Mahmoud, M. F., and El-Naggar, M. E. (2022).** Carvedilol ameliorates dexamethasone-induced myocardial injury in rats independent of its action on the α 1-adrenergic receptor. *Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 395(12), 1537-1548.
- Mohammed, P.K., and Al-Ibrahemi, N. (2022)** “Phytochemical and Protective Study for The *Petroselinum Sativum* L. (Parsley) on The Oxidative Stress and Antioxidant in Rats,” *Egypt. J. Hosp. Med.*, vol. 89, no. 2, pp. 8039–8042.
- Montiel, V., Lobysheva, I., Gerard, L., Vermeersch, M., Perez-Morga, D., Castelein, T., ... and Balligand, J. L. (2022).** Oxidative stress-induced endothelial dysfunction and decreased vascular nitric oxide in COVID-19 patients. *EBioMedicine*, 77, 103893.

- Morais, J. B. S., Cruz, K. J. C., de Oliveira, A. R. S., Cardoso, B. E. P., da Silva Dias, T. M., de Sousa Melo, S. R., ... and do Nascimento Marreiro, D. (2023).** Association Between Parameters of Cortisol Metabolism, Biomarkers of Minerals (Zinc, Selenium, and Magnesium), and Insulin Resistance and Oxidative Stress in Women with Obesity. *Biological Trace Element Research*, 1-15 .
- Morais, J. B. S., Severo, J. S., Beserra, J. B., de Oiveira, A. R. S., Cruz, K. J. C., de Sousa Melo, S. R., ... and do Nascimento Marreiro, D. (2019).** Association between cortisol, insulin resistance and zinc in obesity: a mini-review. *Biological trace element research*, 191, 323-330 .
- Moreira, E. S., Brasch, N. E., and Yun, J. (2011).** Vitamin B12 protects against superoxide-induced cell injury in human aortic endothelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(4), 876-883.
- Moskovitz, J. B., Hayes, B. D., Martinez, J. P., Mattu, A., and Brady, W. J. (2013).** Electrocardiographic implications of the prolonged QT interval. *The American journal of emergency medicine*, 31(5), 866-871.
- Mouri, M., and Badireddy, M. (2022).** Hyperglycemia. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., ... and Turner, M. B. (2016).** Heart disease and stroke statistics—2016 update: a report from the American Heart Association. *circulation*, 133(4), e38-e360.
- Münzel, T., Camici, G. G., Maack, C., Bonetti, N. R., Fuster, V., and Kovacic, J. C. (2017).** Impact of oxidative stress on the heart and vasculature: part 2 of a 3-part series. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(2), 212-229.
- Muslih, B., Mizil Y. O. and Al-Nimer, M. S. (2001).** Detection The level of peroxynitrite, and related with antioxidant status in the serum of patients with acute myocardial infraction. *National J. of Chemistry* , (4):625-637.
- Nagarajan, V., Hernandez, A. V., and Tang, W. W. (2012).** Prognostic value of cardiac troponin in chronic stable heart failure: a systematic review. *Heart*, 98(24), 1778-1786.

- Naji, F., Suran, D., Kanic, V., Vokac, D., and Sabovic, M. (2010).** High homocysteine levels predict the recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion. *International heart journal*, 51(1), 30-33.
- Natkunarahah, J., Goolamali, S., Craythorne, E., Benton, E., Smith, C., MorrisJones, R., Wendon, J., Higgins, E. and Creamer, D. (2011).** Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with.
- Ngatuni, D., Wairagu, P., Jillani, N., Isaac, A. O., and Nyariki, J. N. (2022).** A glyphosate-based herbicide disrupted hematopoiesis and induced organ toxicities, ameliorated by vitamin B12 in a mouse model. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(6), 103278.
- Oakley, R. H., and Cidlowski, J. A. (2015).** Glucocorticoid signaling in the heart: A cardiomyocyte perspective. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 153, 27–34.
- Obeid, R., and Herrmann, W. (2009).** Homocysteine and lipids: S-adenosyl methionine as a key intermediate. *FEBS letters*, 583(8), 1215-1225.
- Obe, B. W., Adebayo, I. A., and Akin-Obasola, B. J. (2023)** Haematological Characteristics of *Clarias gariepinus* Exposed to Graded Levels of Dexamethasone .
- Oduyemi, O. I., Faderera, B. S., Adejoke, O. B., Albert, O., Abiodun, E. E. N., Oluyemisi, A. B., and Oluwadare, O. S. (2023).** Comparative Effects of *Phyllanthus Amarus* on the Serum Electrolyte Level of Hypertensive and Normotensive Male Wistar Rats.
- Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., ... and Makaroff, L. E. (2017).** IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*, 128, 40-50.
- Okon, I. A., Beshel, J. A., Nna, V. U., and Owu, D. U. (2022).** *Gongronema latifolium* leaf extract protects against dexamethasone-induced myocardial cell injury via cardiac oxido-inflammatory molecules modulation. *Journal of Food Biochemistry*.

- Okrainec, K., Banerjee, D. K., and Eisenberg, M. J. (2004).** Coronary artery disease in the developing world. *American heart journal*, 148(1), 7-15.
- Ortega, A. D. S. V., Babinszky, L., Ozsváth, X. E., Oriedo, O. H., and Szabó, C. (2022).** The effect of heat stress and vitamin and micro-mineral supplementation on some mineral digestibility and electrolyte balance of pigs. *Animals*, 12(3), 386.
- Paganelli, F., Mottola, G., Fromonot, J., Marlinge, M., Deharo, P., Guieu, R., and Ruf, J. (2021).** Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease: is the adenosinergic system the missing link? *International journal of molecular sciences*, 22(4), 1690.
- Passino, C., Franzoni, F., Gabutti, A., Poletti, R., Galetta, F., and Emdin, M. (2004).** Abnormal ventricular repolarization in hypertensive patients: role of sympathovagal imbalance and left ventricular hypertrophy. *International journal of cardiology*, 97(1), 57-62.
- Patel, R., Patel, M., Tsai, R., Lin, V., Bookout, A. L., Zhang, Y., ... and Cummins, C. L. (2011).** LXR β is required for glucocorticoid-induced hyperglycemia and hepatosteatosis in mice. *The Journal of clinical investigation*, 121(1), 431-441 .
- Pathak, R. K., Mahajan, R., Lau, D. H., and Sanders, P. (2015).** The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Canadian Journal of Cardiology*, 31(2), 203-210.
- Perrotta, I. (2022).** Atherosclerosis: from molecular biology to therapeutic perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), 3444.
- Perugini, E., Maggioni, A. P., Boccanelli, A., and Di Pasquale, G. (2010).** Epidemiology of acute coronary syndromes in Italy. *Giornale italiano di cardiologia* (2006), 11(10), 718-729.
- Petrucci, G., Rizzi, A., Hatem, D., Tosti, G., Rocca, B., and Pitocco, D. (2022).** Role of oxidative stress in the pathogenesis of atherothrombotic diseases. *Antioxidants*, 11(7), 1408.
- Phaniendra, A.; Jestadi, D. B.; and Periyasamy, L. (2015).** Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and Their Implication in Various Diseases. *Ind J ClinBiochem*; 30(1):11–26.

- Pirinccioglu, A. G., Gökalp, D., Pirinccioglu, M., Kizil, G., & Kizil, M. (2010).** Malondialdehyde (MDA) and protein carbonyl (PCO) levels as biomarkers of oxidative stress in subjects with familial hypercholesterolemia. *Clinical biochemistry*, 43(15), 1220-1224.
- Plana-Ripoll O, Liu X, Momen NC, Parner E, Olsen J, Li J.(2016).** Prenatal exposure to maternal stress following bereavement and cardiovascular disease: a nationwide population-based and sibling-matched cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 23:101828.10.
- Prague, J.K.; May, S.; and Whitelaw, B.C. (2013).** Cushing's syndrome. *British medical journal*, 346; Pp945-970.
- Qin, Y., Shi, Y., Yu, Q., Yang, S., Wang, Y., Dai, X., ... and Cheng, Z. (2023).** Vitamin B12 alleviates myocardial ischemia/reperfusion injury via the SIRT3/AMPK signaling pathway. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 163, 114761.
- Qinna, N.A., B.S. Kamona, T.M., AlHussainy, H., Taha, A.A., and Badwan, K. Z. (2012).** Matalaka. Effects of prickly pear Dried leaves, Artichoke leaves, Turmeric and garlic extracts and their combinations on network, *ISRN pharmacology*. 133: 420-429.
- Ross, R., Engl. N., and Med,J. (1999).** "Atherosclerosis—an inflammatory disease," vol. 340, no. 2, pp. 115–126.
- Ramlee, R. A., Hanafi, M., Mashohor, S., and Noh, Z. M. (2016).** Comparison of Classifiers for Detecting the Corneal Arcus as a Symptom of Hyperlipidemia. *Eye*, 135(135), 135.
- Rani, V., nDeep, G., Singh, R, K., Palle, K., and Yadav, U.C. (2016).** Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life sciences*. 148,183-193.
- Rieg, T., Masuda, T., Gerasimova, M., Mayoux, E., Platt, K., Powell, D. R., ... and Vallon, V. (2014).** Increase in SGLT1-mediated transport explains renal glucose reabsorption during genetic and pharmacological SGLT2 inhibition in euglycemia. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, 306(2), F188-F193.

- Rodriguez, C. J., Soliman, E. Z., Alonso, A., Swett, K., Okin, P. M., Goff Jr, D. C., and Heckbert, S. R. (2015).** Atrial fibrillation incidence and risk factors in relation to race-ethnicity and the population attributable fraction of atrial fibrillation risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Annals of epidemiology*, 25(2), 71-76.
- Romuk, E., Wojciechowska, C., Jacheć, W., Nowak, J., Niedziela, J., Malinowska-Borowska, J., ... and Rozentryt, P. (2019).** Comparison of oxidative stress parameters in heart failure patients depending on ischaemic or nonischaemic aetiology. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
- Rotariu, D., Babes, E. E., Tit, D. M., Moisi, M., Bustea, C., Stoicescu, M., ... and Bungau, S. G. (2022).** Oxidative stress–complex pathological issues concerning the hallmark of cardiovascular and metabolic disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 152, 113238.
- Hur, S.J., Park, G.B. and Joo, S.T. (2007)** “Formation of cholesterol oxidation products (COPs) in animal products,” *Food Control*, vol. 18, no. 8, pp. 939–947, doi: 10.1016/j.foodcont.2006.05.008
- Sakakura, K., Nakano, M., Otsuka, F., Ladich, E., Kolodgie, F. D., and Virmani, R. (2013).** Pathophysiology of atherosclerosis plaque progression. *Heart, Lung and Circulation*, 22(6), 399-411
- Samani, S. T.; Mosallanejad, B.; Jalali, M. R.; Jamshidian, J.; and Avizeh, R. (2018).** Comparative evaluation of the effects of ezetimibe and atorvastatin on serum lipid profile changes in experimental hypercholesterolemia in cat. *Comparative Clinical Pathology*, 27(1), 117- 122.
- Sankhla, M., Sharma, T. K., Mathur, K., Rathor, J. S., Butolia, V., Gadhok, A. K., ... and Kaushik, G. G. (2012).** Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome. *Clinical laboratory*, 58(5-6), 385-392.
- Schakman, O., Kalista, S., Barbé, C., Loumaye, A., and Thissen, J. P. (2013).** Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 45(10), 2163-2172.

- Scott, E.** (2011). Cortisol and stress: How to stay healthy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1024(1); Pp138-146.
- Sena, C. M., Pereira, A. M., and Seica, R.** (2013). Endothelial dysfunction—a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1832(12), 2216-2231.
- Sethi, R., Rehsia, N. S., Jindal, K., Dhalla, K. S., Elimban, V., and Dhalla, N. S.** (2009). Antiarrhythmic effects of some antioxidant vitamins in rats injected with epinephrine. *Cardiovascular toxicology*, 9, 177-184.
- Severino, P., D'Amato, A., Netti, L., Pucci, M., Infusino, F., Maestrini, V., ... and Fedele, F.** (2019). Myocardial ischemia and diabetes mellitus: role of oxidative stress in the connection between cardiac metabolism and coronary blood flow. *Journal of diabetes research*.
- Shah, N., Sethi, R., Shah, S., Jafri, K., Duran, J., Chang, Y., ... and Wollocko, H.** (2022). The roles of platelet-activating factor and magnesium in pathophysiology of hypertension, atherogenesis, cardiovascular disease, stroke and aging. *Cardiogenetics*, 12(1), 49-62.
- Shattat, G. F.** (2015). A review article on hyperlipidemia: types, treatments and new drug targets. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 7(1), 399-409.
- Shen GY, Ren H, Shang Q, Zhao WH, Zhang ZD, Yu X, Huang JJ, Tang JJ, Yang ZD, Liang D, Jiang XB.** Let-7f-5p regulates TGFBR1 in glucocorticoid-inhibited osteoblast differentiation. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2150 .
- Burford, N. G., Webster, N. A., and Cruz-Topete, D.** (2017). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation of glucocorticoids in the cardiovascular system. *International journal of molecular sciences*, 18(10), 2150 .
- Shen, G. Y., Ren, H., Shang, Q., Zhao, W. H., Zhang, Z. D., Yu, X., ... and Jiang, X. B.** (2019). Let-7f-5p regulates TGFBR1 in glucocorticoid-inhibited osteoblast differentiation and ameliorates glucocorticoid-induced bone loss. *International journal of biological sciences*, 15(10), 2182.
- Shinde, A.; Ganu, J. and Naik, P.** (2012). Effect of free radicals and antioxidants on oxidative stress. *J Dent Allied Sci* 1:63–66.

- Sies, H., Berndt, C., and Jones, D. P. (2017). Oxidative stress. Annual review of biochemistry, 86, 715-748.
- Singh, P., Kesharwani, R. K., and Keservani, R. K. (2018). Antioxidants and Vitamins: Roles in Cellular Function and Metabolism. In Sustained Energy for Enhanced Human Functions and Activity (pp. 385-407).
- Singh, R. R., Moritz, K. M., Bertram, J. F., and Cullen-McEwen, L. A. (2007). Effects of dexamethasone exposure on rat metanephric development: in vitro and in vivo studies. American Journal of Physiology-Renal Physiology, 293(2), F548-F554.
- Singh, Z., Karthigesu, I. P., Singh, P., and Rupinder, K. A. U. R. (2014). Use of malondialdehyde as a biomarker for assessing oxidative stress in different disease pathologies: a review. Iranian Journal of Public Health, 43(Supple 3), 7-16.
- Sisein, E. A. (2014). Biochemistry of Free Radicals and Antioxidants. Sch. Acad. J. Biosci.; 2(2): 110-118.
- Sivanandham, v. (2011). Free radicals in health and diseases—a mini review, Pharmacologyonline 1 1062–1077.
- Smit, M., Coetzee, A. R., and Lochner, A. (2020). The pathophysiology of myocardial ischemia and perioperative myocardial infarction. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 34(9), 2501-2512.
- Smriti, K., Pai, K. M., Ravindranath, V., and Pentapati, K. C. (2016). Role of salivary malondialdehyde in assessment of oxidative stress among diabetics. Journal of oral biology and craniofacial research, 6(1), 42-45.
- Soto-Piña, A. E., Franklin, C., Rani, C. S., Gottlieb, H., Hinojosa-Laborde, C., and Strong, R. (2016). A novel model of dexamethasone-induced hypertension: use in investigating the role of tyrosine hydroxylase. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 358(3), 528-536.
- Squeri, A. (2012). Coronary Artery Disease-New Insights and Novel Approache-42.
- Ståhlman, M., Pham, H. T., Adiels, M., Mitchell, T. W., Blanksby, S. J., Fagerberg, B., ... and Borén, J. (2012). Clinical dyslipidaemia is associated with changes in the

lipid composition and inflammatory properties of apolipoprotein-B-containing lipoproteins from women with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 55, 1156-1166.

Steg, P. G., Greenlaw, N., Tendera, M., Tardif, J. C., Ferrari, R., Al-Zaibag, M., ... and Fox, K. M. (2014). Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the International Observational CLARIFY Registry. *JAMA Internal Medicine*, 174(10), 1651-1659.

Stewart, P.M, Krone N.P, Melmed. S., Polonsky K, Larsen, PR. and Kronenberg, H. (2011). *Williams Textbook of Endocrinology*. The adrenal cortex. In: 12th ed.

Sudhakaran, S., Bottiglieri, T., Tecson, K. M., Kluger, A. Y., McCullough, P. A., and Bottlieri, T. (2018). Alteration of lipid metabolism in chronic kidney disease, the role of novel antihyperlipidemic agents, and future directions. *Reviews in cardiovascular medicine*, 19.(3)

Suksri, K., Semprasert, N., Limjindaporn, T., Yenchitsomanus, P. T., Kooptiwoot, S., and Kooptiwut, S. (2022). Cytoprotective effect of genistein against dexamethasone-induced pancreatic β -cell apoptosis. *Scientific Reports*, 12(1), 12950.

Sutanto, H., Lyon, A., Lumens, J., Schotten, U., Dobrev, D., and Heijman, J. (2020). Cardiomyocyte calcium handling in health and disease: Insights from in vitro and in silico studies. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 157, 54-75.

Suvarna, S.K.; Lyaton, C. and Bancroft, J.D. (2013). *Bancroft's Theory and practice of histological technique*. Seven ed. Elsevier Limited., China. Xin 604.

Swarbrick, M., Zhou, H., and Seibel, M. (2021). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Local and systemic effects of glucocorticoids on metabolism: new lessons from animal models. *European journal of endocrinology*, 185(5), R113-R129.

Talikoti, P., Bobby, Z., Hamide, A., and TALIKOTI, P. (2023). Supplementation of Water-Soluble Vitamins Reduces Hyperhomocysteinemia, Insulin Resistance, and High-Sensitivity C-reactive Protein in Prehypertension Subjects. *Cureus*, 15.(1)

- Tangvoraphonkchai, K.**, and Davenport, A. (2018). Magnesium and cardiovascular disease. *Advances in chronic kidney disease*, 25(3), 251-260.
- Tepebaşı, M. Y.**, İlhan, İ., Temel, E. N., Sancer, O., and Öztürk, Ö. (2023). Investigation of inflammation, oxidative stress, and DNA damage in COVID-19 patients. *Cell Stress and Chaperones*, 28(2), 191-199.
- Tessadori, F.**, van Weerd, J. H., Burkhard, S. B., Verkerk, A. O., de Pater, E., Boukens, B. J., ... and Bakkers, J. (2012). Identification and functional characterization of cardiac pacemaker cells in zebrafish.
- Theiss, E. L.**, Griebisch, L. V., Lauer, A. A., Janitschke, D., Erhardt, V. K. J., Haas, E. C., ... and Grimm, M. O. W. (2022). Vitamin b12 attenuates changes in phospholipid levels related to oxidative stress in sh-sy5y cells. *Cells*, 11(16), 2574.
- Thygesen, K.**, Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., and Morrow, D. A. (2018). Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 138(20), e618-e651.
- Tietz, N.W.** (2006). *Clinical Guide to Laboratory Tests*. 3rded. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA. Pp 266-273.
- Tousoulis, D.**, Kampoli, A. M., Tentolouris Nikolaos Papageorgiou, C., and Stefanadis, C. (2012). The role of nitric oxide on endothelial function. *Current vascular pharmacology*, 10(1), 4-18.
- Tsujimoto, Y.**, Yamamoto, M., Nishikage, S., Kanie, K., Kanzawa, M., Bando, H., ... and Ogawa, W. (2023). Successful diagnosis and treatment of pheochromocytoma during severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case report. *Endocrine Journal*, 70(3), 259-265.
- Tsutsui, H.**, Kinugawa, S., and Matsushima, S. (2011). Oxidative stress and heart failure. *American journal of physiology-Heart and circulatory physiology*.

- Thongprayoon, C.,** Cheungpasitporn, W., Petnak, T., Mao, M. A., Chewcharat, A., Qureshi, F., ... and Kashani, K. B. (2020). Hospital-acquired serum chloride derangements and associated in-hospital mortality. *Medicines*, 7(7), 38.
- Ueland, G. Å.,** Methlie, P., Kellmann, R., Bjørgaas, M., Åsvold, B. O., Thorstensen, K., ... & Husebye, E. S. (2017). Simultaneous assay of cortisol and dexamethasone improved diagnostic accuracy of the dexamethasone suppression test. *European journal of endocrinology*, 176(6), 705-713.
- Unger, R. H.** (2002). Lipotoxic diseases. *Annual review of medicine*, 53(1), 319-336.
- Van de Lagemaat, E. E.,** de Groot, L. C., and van den Heuvel, E. G. (2019). Vitamin B12 in relation to oxidative stress: a systematic review. *Nutrients*, 11(2), 482.
- Van Eif, V. W.,** Stefanovic, S., van Duijvenboden, K., Bakker, M., Wakker, V., de Gierde Vries, C., ... and Christoffels, V. M. (2019). Transcriptome analysis of mouse and human sinoatrial node cells reveals a conserved genetic program. *Development*, 146(8), dev173161 .
- Vanaelst, B.;** De Vriendt, T.; Huybrechts, I.; Rinaldi, S.; and De Henauw, S. (2012). Epidemiological approaches to measure childhood stress. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 26(3); Pp280-297.
- Voight, B.F.,** Peloso, G.M., Orho-Melander, M., Frikke-Schmidt,R.; Barbalic,M., Jensen,M.K., and Schunkert, H. (2012). Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction:a mendelian randomization study.*The Lancet*,380(9841),572-580.
- Vreeburg, S.A.,** Hoogendijk, W.J., Derijk, R.H., Dyck, R.V., Smit, J.H., Zitman, F.G. and Penninx, B.W. (2013). Salivary cortisol levels and the 2-year course of depressive and anxiety disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9); Pp1494–1502.
- Wahlqvist, M. L.** (2013). Antioxidant relevance to human health. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 22(2), 171-176.
- Wang, L. J.,** Lu, W., and Zhou, T. Y. (2015). Current applications of dexamethasone for cancer treatment. *Yao xue xue bao= Acta pharmaceutica Sinica*, 50(10), 1217-1224.

- Wang, L., Shen, M., Guo, X., Wang, B., Xia, Y., Wang, N., ... and Wang, X. (2017).** Volume-sensitive outwardly rectifying chloride channel blockers protect against high glucose-induced apoptosis of cardiomyocytes via autophagy activation. *Scientific Reports*, 7(1), 44265.
- Wassie, M., Lee, M. S., Sun, B. C., Wu, Y. L., Baecker, A. S., Redberg, R. F., ... and Sharp, A. L. (2021).** Single vs serial measurements of cardiac troponin level in the evaluation of patients in the emergency department with suspected acute myocardial infarction. *JAMA Network Open*, 4(2), e2037930-e2037930.
- Watanabe, F., and Bito, T. (2018).** Vitamin B12 sources and microbial interaction. *Experimental Biology and Medicine*, 243(2), 148-158.
- Watterberg, K. (2012).** Evidence-based neonatal pharmacotherapy: postnatal corticosteroids. *Clinical of Perinatol*, 39(1); Pp 47-59.
- Weidinger, A., and Kozlov, A. V. (2015).** Biological activities of reactive oxygen and nitrogen species: oxidative stress versus signal transduction. *Biomolecules*, 5(2), 472-484.
- Whitted, A. D., Dube, P., Komolafe, B. O., Davis Jr, R. C., Soberman, J. E., Weber, K. T., ... and Borkowski, B. J. (2010).** A dyshomeostasis of electrolytes and trace elements in acute stressor states: impact on the heart. *The American journal of the medical sciences*, 340(1), 48-53.
- Wongwarawipat, T., Papageorgiou, N., Bertias, D., Siasos, G., and Tousoulis, D. (2018).** Olive Oil-related Anti-inflammatory Effects on Atherosclerosis: Potential Clinical Implications. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 18(1), 51-62.
- Wright, E. M., Loo, D. D., and Hirayama, B. A. (2011).** Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological reviews*, 91(2), 733-794.
- Xue, Q. Patterson, A.J. (2014).** Glucocorticoid Modulates Angiotensin II Receptor Expression Patterns and Protects the Heart from Ischemia and Reperfusion Injury. *PloS one*. 9(9): e106827.

- Yajnik, C. S.,** Deshpande, S. S., Jackson, A. A., Refsum, H., Rao, S., Fisher, D. J., ... and Fall, C. H. D. (2008). Vitamin B 12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia*, 51,29-38.
- Yao, Y. S.,** Li, T. D., and Zeng, Z. H. (2020). Mechanisms underlying direct actions of hyperlipidemia on myocardium: an updated review. *Lipids in Health and Disease*, 19(1), 1-6.
- Young, D. S.** (1997). Effects of drugs on clinical laboratory tests. *Annals of clinical biochemistry*, 34(6):579-581.
- Yuan, J.,** Wei, Z., Xin, G., Liu, X., Zhou, Z., Zhang, Y., ... and Huang, W. (2021). Vitamin B 12 Attenuates Acute Pancreatitis by Suppressing Oxidative Stress and Improving Mitochondria Dysfunction via CBS/SIRT1 Pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021.
- Yuan, S.,** Mason, A. M., Carter, P., Burgess, S., and Larsson, S. C. (2021). Homocysteine, B vitamins, and cardiovascular disease: a Mendelian randomization study. *BMC medicine*, 19(1), 1-9.
- Yusuf, F.,** Cairns, J. A. Camm, A, J. (2010). "Evidence –based cardiology". 3ed. wiley – black well BMJ I Books. P165-166
- Zakany, F.,** Kovacs, T., Panyi, G., and Varga, Z. (2020). Direct and indirect cholesterol effects on membrane proteins with special focus on potassium channels. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1865(8), 158706.
- Zakrevska, M. V.,** and Tybinka, A. M. (2019). Peculiarities of microstructure of the suprarenal glands of rabbits with different types of autonomic tone. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 10(4), 415-421.
- Zemzemi, N.,** Bernabeu, M. O., Saiz, J., Cooper, J., Pathmanathan, P., Mirams, G. R., ... and Rodriguez, B. (2013). Computational assessment of drug-induced effects on the electrocardiogram: from ion channel to body surface potentials. *British journal of pharmacology*, 168(3), 718-733.

Summary

This study was conducted to find out the side effects of dexamethasone on the heart and blood vessels in addition to the protective role of vitamin B12 as an effective antioxidant and to reduce the side effects of the drug. The transaction period was from (1/1/2023) to (30/1/2023) for a period of four weeks. We used (24) animals from domestic male rabbits obtained from local markets and ranging in age (8-6) months and weighing (3000-2500) G) and randomly distributed the animals to (4) groups and each group (6) animals. The first group (G1) is the control group (control) who was given the bush with water only, the second group (G2) was injected with dexamethasone (0.4 mg / kg), the third group (G3) was injected with dexamethasone (0.4 mg/kg) with vitamin B12 (20mg/kg), and the fourth group(G4) was injected with vitamin B12 only (20 mg/kg). Blood samples were taken at the end of the experiment to study biochemical parameters, which included the study of total cholesterol concentration (TC Total Cholesterol, triglycerides(TG Triglyceride, high density lipoproteins (HDL) High density Lipoprotein, low density lipoproteins(LDL Low density lipoprotein, very low density lipoproteins (VLDL Very low density lipoprotein, concentration level of malonaldehyde (MDA), concentration level of Clotathione(GSH), measurement of cardiac troponin troponin concentration- I, measuring the concentration of calcium, sodium, potassium, magnesium and Chlorin, in addition to measuring the electrical waves of the heart, measuring the concentration of the hormones cortisol and insulin, and after the sacrifice of animals, the histological sections of the heart and aorta were taken and kept in a solution of formalin(% 10), the samples were subjected to histological technique and the histological sections were stained with the color of hemotoxin-eosin.

The results of the study showed a significant increase ($P<0.05$ in the concentration of (TC), (TG, (LDL, (VLDL)) and a significant decrease ($P<0.05$) in the concentration of (HDL), as well as a significant increase ($P<0.05$) in the concentration of (MDA) and a significant decrease in the concentration of (GSH) were observed in the treatment group with the drug(G2) compared with the control.

Summary

The study also showed that the use of the drug with vitamin G3 led to a significant decrease ($p < 0.05$ in the concentration of (TC), (TG), (LDL), (VLDL) and an increase in the concentration of (HDL) but did not reach the moral limit compared to the group (G2), a significant increase ($P < 0.05$ in the concentration of (GSH) and a decrease in the concentration of (MDA but did not reach the moral limit compared to the group (G2). The results of the study showed a significant decrease in the concentration of calcium, magnesium and chlorine ($p < 0.05$ in the blood serum of the group treated with the drug(G2) compared with the control group, on the other hand, there was an increase in the concentration of sodium and potassium, but it did not reach the moral limit($P < 0.05$ for the group treated with the drug out of control, and the treatment with the drug and vitamin (B12) led to a significant increase($p < 0.05$ in the concentration of magnesium).

As for the concentration of the hormones cortisol and insulin, there was a significant increase ($P < 0.05$) in the concentration of cortisol and a significant decrease in the concentration of insulin in the group treated with the drug(G2) compared to the control, as well as there was a significant increase ($P < 0.05$ in the concentration of troponin(Troponin - I) in the group (G2) compared to the control, and the use of the drug with vitamin B12 (G3) led to a significant decrease ($P < 0.05$ in the concentration of cortisol and the concentration of insulin, however, did not reach a significant limit, and a significant decrease ($p < 0.05$) in the concentration of troponin in comparison with the group(G2). As for the changes in the electrocardiogram, the results showed Bradycardia slowing of the heartbeat in the G2 group by increasing the distance for the R-R period and the length of the interval for ventricular systole and diastole (QT), while the drug and vitamin G3 treatment group showed the normal rhythm of the Cardiogram. The results of the current study for histological sections taken from the heart and aorta of a group of male rabbits treated with dexamethasone (G2) showed Tunica Interna necrosis with the presence of explosiveness, Tunica medialis irregularity and smooth muscle fiber necrosis of the artery wall compared with the control group. As for the histological changes in the aorta of the group of male rabbits injected with dexamethasone and vitamin (B12) (G3),

Summary

where reversible changes were observed in the Tunica Interna represented by normal cellular

structure, slight changes in the Tunica medialis with arranged elastic fibers and slight necrosis in smooth muscles compared to the second group, the histological sections of the group injected with vitamin(G4) also showed slight changes in the Tunica Interna closer to normal and the Tunica medialis appears normal with regular elastic fibers, as for the results of the histological study of the heart showed a marked infiltration of inflammatory cells, hypertrophy of cardiac muscle cells, with the presence of The G2 group showed necrosis compared to the control group, and the G3 group showed a normal size of cardiac muscle cells compared to G2.

In conclusion, it was concluded that treatment with dexamethasone B (0.4 mg/kg) for a long time leads to negative side effects on the heart and blood vessels, as well as the protective role of vitamin B12, being an effective antioxidant and reducing the side effects caused by this steroid drug.

The Republic of Iraq
Education Ministry of Higher Education
Kerbala University
College of Education for Pure Sciences -
Department of Life Sciences



**Studying the effect of dexamethasone on the heart and
blood vessels.
and the protective role of vitamin B12 in adult male
rabbits.**

Introduction letter to
Council of the College of Education for Pure Sciences -
University of Kerbala

It is part of the requirements for a master's degree
In life sciences - animal science.

before

leqaa Ahmed Jabbar

Bachelor of Life Sciences / Kerbala University - 2012

Supervised by

Assist.prof.Dr.

Batool Abbas Al-Jabri

Assist.prof.Dr

Muhammad Wissam Al Mohanna