



الجمهورية العربية السورية
جامعة حماة
كلية الطب البيطري
قسم التشريح المرضي
ماجستير اختصاص التشريح
المرضي

التغيرات التشريحية المرضية المرافقة لاستخدام الديكساميتازون على الأنسجة اللمفاوية والكبدية عند دجاج اللحم (دراسة تجريبية)

رسالة مقدمة لنيل درجة الماجستير في العلوم الطبية البيطرية
اختصاص (التشريح المرضي)

إعداد طالبة الدراسات العليا:

ط. ب. دعاء أدهم الشيخ هاني الكردي

المشرف المشارك:

د. طلة قنبر

مُدسسة علم الأدوية والعقاقير – قسم الفيزيولوجيا
- كلية الطب البيطري - جامعة حماة

الإشراف العلمي:

د. واصل الوسوف

مُدسس في التشريح المرضي – قسم التشريح
المرضي - كلية الطب البيطري - جامعة حماة

Syrian Arab Republic

Hama Universit

Faculty of Veterinary.-Medicine



الجمهورية العربية السورية

جامعة حماة

كلية الطب البيطري

هاتف: ٢٥١٠١٨٠ - ٢٥١٠١٨١ - ٠٠٩٦٣٣٣ فاكس: ٠٠٩٦٣٣٣٢٥١٠٥١٤ - بريد الكتروني: vet-med@net.sy

التصنيف :

الرقم :

الموضوع :

التاريخ :

قرار لجنة المحكم والمناقشة

استناداً إلى قرار مجلس الشؤون العلمية بجامعة حماه رقم (٣٢) المتخذ بالجلسة رقم (٢) للعام الدراسي ٢٠٢٢ - ٢٠٢٣ المنعقدة بتاريخ /١٥/ ربيع الأول ١٤٤٤ هـ والموافق ١١ /١٠/ ٢٠٢٢ القاضي بتشكيل لجنة والمناقشة لرسالة الماجستير للطالبة دعاء الشيخ هاني الكردي بعنوان :
" التغيرات التشريحية المرضية المرافقة لاستخدام الديكساميتازون على الأنسجة اللمفاوية والكبدية عند دجاج اللحم (دراسة تجريبية) "

وبعد عرض الرسالة وسردها ومناقشتها ،اجتمعت لجنة الحكم والمناقشة بتاريخ ٢٩ /١١/ ٢٠٢٢ وبعد المداولة قررت اللجنة ترشيح طالبة الدراسات العليا دعاء الشيخ هاني الكردي لنيل درجة الماجستير في العلوم الطبية البيطرية اختصاص (التشريح المرضي) بتقدير عام (جيد جداً) ودرجة (٨١.٣٧) .
وتوصي اللجنة بصرف تكاليف طباعة الأطروحة على نفقة الجامعة نظراً للجهد الذي بذلته الطالبة والتكاليف التي تكبدتها إضافة إلى تناولها موضوعاً حساساً من الناحية الاقتصادية في القطر .

التوقيع

أعضاء اللجنة :

د. أحمد حمدي مقرش
اختصاص التشريح المرضي
كلية الطب البيطري- جامعة حماه

د. واصف الوصفوف
اختصاص التشريح المرضي
كلية الطب البيطري- جامعة حماه

د. سلوى السيدس
اختصاص الأدوية البيطرية
كلية الطب البيطري- جامعة حماه

تصريح

أُصرِّحُ بأنَّ هذا البحث الموسوم بعنوان:

التغيرات التشريحية المرضية المرافقة لاستخدام الديكساميثازون على الأنسجة

اللمفاوية والكبدية عند دجاج اللحم

(دراسة تجريبية)

لم يسبق له أن حصل على أيّة شهادة في كليّة أخرى، ولا هو مقدم حالياً للحصول على شهادة أخرى.

التاريخ: 2022/9/4

المُرشّحة: دعاء أدهم الشيخ هاني الكردي

Declaration

It is Hereby Declared that this Work Under Title:

**Pathological Changes Associated with Using
Dexamethasone on Lymphoid and Liver Tissues of Broiler
Chicken
(Experimental Study)**

Has Not Already Been Accepted for any Degree, Nor is Being
Submitted Concurrently for any Other Degree.

Date: 4/9/2022

Candidate: Doaa Adham Al Shikh Hani Al Kurdi

شهادة

أشهدُ بأنَّ هذا العملَ الموصوفَ في هذه الرسالة: هو نتيجة بحث قام به المرشحة
الطبيبة البيطرية دعاء أدهم الشيخ هاني الكردي؛ لنيل درجة الماجستير في العلوم
الطبيّة البيطريّة بإشراف الدكتور: واصف الوسوف مدرس علم التشريح المرصّي في
قسم التشريح المرصّي في كليّة الطبّ البيطريّ في جامعة حماه، وبمشاركة الدكتورة:
طلّة قنبر مُدرّسة علم الأدوية والعقاقير في قسم الفيزيولوجيا في كليّة الطبّ البيطريّ
في جامعة حماه.

وأُرجو رجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع مُوثّق في النّصّ.

المشرف المشارك

د. طلة قنبر

المشرف العلميّ

د. واصف الوسوف

المرشحة

د. دعاء أدهم الشيخ هاني الكردي

التاريخ: 2022/9/4

Certificate

It is Hereby Certified that the Work Described in this Thesis is the Result of the Author' s Own Investigation Vet Doaa Adham Al Shikh Hani Al Kurdi, Under the Supervision of Dr. Wasef Al Wassouf in the Department of Pathology, Faculty of Veterinary Medicine at the University of Hama, and Dr. Talla Kanbar Department of Pharmacology and Toxicology Faculty of Veterinary Medicine at the University of Hama

Candidate

Vet. Doaa Adham Al Shikh Hani Al Kurdi

Under the Supervision

Dr. Wasef Al Wassouf

Dr. Talla Kanbar

Date: 4/9/2022

الإهداء

لله الحمد كله ، والشكر كله أول من يشكر ويحمد الله جل جلاله الذي أغدقني بنعمه
التي لا تعد ولا تحصى فأنا دون معيته عدم والشكر لأحسن الخلق سيدنا ونبينا وقدوتنا
المصطفى صل الله عليه وسلم ...

إلى تلك الدروب الطويلة التي أنهكت قواي لأصل إلى نفسي الصابرة على مشاق
الطريق ... إلى الخطوات المتعثرة التي زادتني قوة ويقين بأن بعد العسر يسرا لا محال
...

إلى فقدي الأول والأعظم الذي رحل قبل أن يرى أمنياته بي ، لك في قلبي
إرث عظيم أعبر به طرقات الحياة وأقاوم به صعوباتها

"أبي رحمه الله"

إلى حباها اللامحدود وفخرها الذي يدفعني دوماً لأبذل جهدي أن أكون الأفضل
إلى قلبها الرقيق سلاماً وقبلةً على الجبين ...

"أمي الغالية"

إلى قلبها الحنون وصدرها الرحب وتقبلها لي ولأخطائي وحبها اللامشروط ومساندتي
في كل حين إلى هنا قلبي ...

"أختي هناء"

إلى سندي ووحيد قلبي... إلى من يفرح لفرحي ويسعد قلبه لنجاحي...

"أختي حمزة"

إلى من زرعت بداخلي بذور الأمل وسقتها بدموع عينها إلى الداعمة الأولى لبقائي
على هذا الدرب... إلى شريكتي ونصفي الآخر.. رفيقة دربي وضوء عمري

"أختي ضياء"

إلى من قاسمني هموم وأعباء الدراسة وكان لي خير عون في الطريق من
دفعني دوماً نحو الأمل ناسجاً لي من وجوده جسراً نحو النجاح وحافزاً للبقاء رغم صعوبة
الوصول... لك مني كل الامتنان لدعمك وبقائك بجانبني رغم انعدام فرص النجاح إليك أنت
أهدي وصولي

"د. ياسر حسان"

إلى رفيقة العمر وأيام الطفولة من تقاسمنا معاً ضحكاتنا البريئة وأحلامنا الوردية... من
أكرمني الله ببقائها قربي في هذه الأيام لإشارتها بنجاحي...

"أ. جودي علوش"

إلى رفاق الدرب والخطوة الأولى من كان لوجودهم بعمرى أثراً لا يمحي... إلى
من تقاسمت معهم حلول الحياة ومرها... إلى من كانوا في السنوات العجاف سحابة مطراً
من أكرمني الله بصحبتهم فكانوا خير صحبة لكم بالقلب متسع مهما حالت بيننا الأيام...

" د . ميس سوتل _ د . دعاء الخضر _ د . رعدة الحسين "

إلى من ساندتني وقدمت لي العون في أصعب الأوقات وكانت شريكتي في
مشواري الطويل الشاق . . . لك مني كل الحب والامتنان

" د . غيداء سراقبي "

إلى من جمعتني بهم الحياة في مشواري الدراسي من تقاسمت معهم همومي
وشكواي من صبرنا معاً حتى الوصول . . .

" د . رشا الشمالي _ د . بيان المصري _ د . حنين الراشد _ د . لولو شعيرة "

إلى صدرها الرحب وابتسامتها المشرقة وتعاملها الراقبي من قدمت لي العون في
طريقي لك مني كل الامتنان والتقدير

" د . تركية قبلان "

إلى كل هؤلاء أهديهم هذا العمل المتواضع ؛ سائلًا الله العلي القدير أن ينفعنا به ، ويمدنا

بتوفيقه

فهرس المحتويات

الصفحة	الموضوع	الفصل
1	مخلص البحث	
2	مخلص البحث باللغة العربية	
4	المقدمة وأهداف البحث	الفصل الأول
5	المقدمة	1-1
7	أهداف البحث	2-1
7	أهمية البحث	3-1
8	الدراسة المرجعية	الفصل الثاني
9	استخدام الستيروئيدات القشرية السكرية (الديكساميتازون) عند دجاج اللحم	1-2
10	الستيروئيدات القشرية السكرية	2-2
10	أصلها	1-2-2
10	التركيب الكيمياءى للديكساميتازون	2-2-2
11	آلية عمله	3-2
11	الحركية الدوائية للديكساميتازون	4-2
13	التأثيرات المرضية للديكساميتازون والستيروئيدات القشرية السكرية	5-2
16	تأثير الستيروئيدات القشرية السكرية على الخلايا	6-2

18	الجوانب النسيجية	7-2
18	جراب فابريشيا	1-7-2
19	التوتة	2-7-2
20	الكبد	3-7-2
21	الجوانب التشريحية المرضية الناتجة عن إعطاء الستيروئيدات القشرية السكرية	8-2
26	المواد وطرائق العمل	الفصل الثالث
27	حيوانات التجربة	1-3
27	المواد المستخدمة في اجراء الدراسة	2-3
28	تصميم التجربة	3-3
29	طرق جمع العينات	4-3
30	طرق دراسة التغيرات التشريحية المرضية النسيجية	5-3
30	التحليل الإحصائي	6-3
31	النتائج	الفصل الرابع
32	الأعراض المرضية المشاهدة على الطيور (قبل الذبح)	1-4
32	دراسة التغيرات التشريحية المرضية (بعد الذبح)	2-4
32	دراسة التغيرات التشريحية المرضية العيانية	1-2-4
40	دراسة التغيرات التشريحية المرضية المجهرية	2-2-4

54	الطريقة المعتمدة في تصنيف شدة الموت الخلوي في التوتة	3-2-4
55	التحليل الإحصائي	3-4
55	دراسة التغيرات التشريحية المرضية (الموت الخلوي المبرمج في التوتة) في مجموعات التجربة	1-3-4
58	دراسة التغيرات التشريحية المرضية (تفاعل باس في الكبد) في مجموعات التجربة	2-3-4
61	المناقشة	الفصل الخامس
62	التغيرات العيانية الملاحظة	1-5
64	التغيرات المجهرية	2-5
67	التغيرات المجهرية عند صباغة عينات الكبد بكاشف (PAS)	3-5
68	الاستنتاجات	الفصل السادس
69	الاستنتاجات	1-6
70	التوصيات	الفصل السابع
71	المقترحات و التوصيات	1-7
72	المراجع	الفصل الثامن
73	المراجع العلمية	1-8
87	ملخص البحث باللغة الإنكليزية	

قائمة الجداول

الصفحة	الموضوع	الرقم
29	طرق جمع العينات	1
29	طرق جمع العينات	2
54	طريقة تصنيف شدة الموت الخلوي المبرمج في التوتة عند مجموعات الدراسة	3
54	طريقة تصنيف شدة الموت الخلوي المبرمج في التوتة عند مجموعة ماء الشرب (المجموعة الخامسة)	4
55	تأثير مركب الديكساميتازون (الموت الخلوي المبرمج في التوتة) في مجموعات الدراسة	5
56	تأثير مركب الديكساميتازون (الموت الخلوي المبرمج في التوتة) في مجموعة ماء الشرب (المجموعة الخامسة)	6
58	تأثير مركب الديكساميتازون (تفاعل باس في الكبد) في مجموعات الدراسة	7
59	تأثير مركب الديكساميتازون (تفاعل باس في الكبد) في مجموعة ماء الشرب (المجموعة الخامسة)	8

جدول المصطلحات و المختصرات

المختصرات	المصطلح باللغة الإنكليزية	المصطلح باللغة العربية
ACTH	Adrenocorticotropic hormone	الهرمون الموجه لقشر الكظر
CORT	Cortisol	الكورتيزول
DEX	Dexamethasone	الديكساميتازون
-	Apoptosis	الموت الخلوي المبرمج
BF	Bursa of Fabricius	جراب فابريشيا
TEC	Thymus Epithelial cells	الخلايا الظهارية للتوتة
PAS	Periodic Acid Schiff	كاشف باس

جدول الصور والأشكال

الصفحة	الموضوع	الرقم
6	الشكل الكيميائي للديكساميتازون	1
13	استقلاب الديكساميتازون	2
18	الفرق بين الموت الخلوي المبرمج والنخر	3
27	مركب الديكساميتازون	4
33	صورة عيانية لكبد مجموعة الشاهد	5
33	صورة عيانية لجراب فابريشيا مجموعة الشاهد	6
33	صورة عيانية لتوتة مجموعة الشاهد	7
34	صورة عيانية لكبد المجموعة الثانية بعد 6 ساعات من الحقن الأول	8
34	صورة عيانية لكبد المجموعة الثانية بعد 24 ساعات من الحقن الأول	9
34	صورة عيانية لكبد المجموعة الثانية بعد 48 ساعات من الحقن الأول	10
34	صورة عيانية لكبد المجموعة الثانية بعد 72 ساعات من الحقن الأول	11
35	صورة عيانية لتوتة المجموعة الثانية بعد 72 ساعة من الحقن الأول	12
35	صورة عيانية لجراب فابريشيا المجموعة الثانية بعد 72 ساعة من الحقن الأول	13
36	صورة عيانية لكبد المجموعة الثالثة بعد 6 ساعات من الحقن الأول	14
36	صورة عيانية لكبد المجموعة الثالثة بعد 24 ساعات من الحقن الأول	15
36	صورة عيانية لكبد المجموعة الثالثة في المرحلة الثالثة من التجربة	16
36	صورة عيانية لكبد المجموعة الثالثة في المرحلة الرابعة من التجربة	17
37	صورة عيانية لتوتة المجموعة الثالثة في المرحلة الرابعة من التجربة	18
37	صورة عيانية لجراب فابريشيا المجموعة الثالثة في المرحلة الرابعة من التجربة	19
37	صورة كبد المجموعة الرابعة في المرحلة الأولى من التجربة	20
37	صورة كبد المجموعة الرابعة في المرحلة الثانية من التجربة	21
38	صورة كبد المجموعة الرابعة في المرحلة الثالثة من التجربة	22
38	صورة كبد المجموعة الرابعة في المرحلة الرابعة من التجربة	23
38	صورة الانسجة اللمفاوية للمجموعة الرابعة في المرحلة الرابعة من التجربة	24
38	صورة جراب فابريشيا المجموعة الرابعة في المرحلة الرابعة من التجربة	25
39	صورة كبد المجموعة الخامسة في المرحلة الأولى من التجربة	26
39	صورة كبد المجموعة الخامسة في المرحلة الثالثة من التجربة	27

39	صورة كبد المجموعة الخامسة في اليوم العاشر من التجربة	28
39	صورة كبد المجموعة الخامسة في اليوم العشرين من التجربة	29
40	صورة الانسجة للمفاوية للمجموعة الخامسة في المرحلة الرابعة من التجربة	30
40	صورة جراب فابريشيا للمجموعة الخامسة في المرحلة الرابعة من التجربة	31
40	مقطع نسيجي في كبد مجموعة الشاهد	32
40	مقطع نسيجي في توتة مجموعة الشاهد	33
41	مقطع نسيجي في جراب فابريشيا مجموعة الشاهد	34
42	مقطع نسيجي في توتة المجموعة الثانية	35
42	مقطع نسيجي في جراب فابريشيا المجموعة الثانية	36
42	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الثانية	37
42	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الثانية	38
44	مقطع نسيجي في توتة المجموعة الثالثة	39
44	مقطع نسيجي في توتة المجموعة الثالثة	40
44	مقطع نسيجي في جراب فابريشيا المجموعة الثالثة في المرحلة الثانية من التجربة	41
44	مقطع نسيجي في جراب فابريشيا المجموعة الثالثة في المرحلة الثالثة من التجربة	42
45	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الثالثة	43
47	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الرابعة	44
47	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الرابعة	45
47	مقطع نسيجي في توتة المجموعة الرابعة	46
47	مقطع نسيجي في توتة المجموعة الرابعة	47
48	مقطع نسيجي في جراب فابريشيا المجموعة الرابعة في المرحلة الثالثة من التجربة	48
48	مقطع نسيجي في جراب فابريشيا المجموعة الرابعة في المرحلة الرابعة من التجربة	49
49	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الخامسة	50
49	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الخامسة	51
50	مقطع نسيجي في توتة المجموعة الخامسة	52

50	مقطع نسيجي في جراب فابريشيا المجموعة الخامسة في المرحلة الثانية من التجربة	53
50	مقطع نسيجي في جراب فابريشيا المجموعة الخامسة في المرحلة الثالثة من التجربة	54
51	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الشاهد	55
52	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الثانية	56
52	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الثالثة	57
53	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الرابعة	58
53	مقطع نسيجي في كبد المجموعة الخامسة في اليوم العشرين من التجربة	59

مُلخَص البَحْث:

Abstract:

مُلخَص البَحْث:

المُلخَص باللغة العربية:

هدفت هذه الدراسة إلى معرفة التغيرات التشريحية المرضية الناتجة عن إعطاء مركب الديكساميتازون على الأنسجة اللمفاوية (التوتة _ جراب فابريشيا) والكبدية عند دجاج اللحم. استخدم في هذه الدراسة (100) طائر قُسمت إلى خمس مجموعات تضم كل واحدة منها (20) طائراً حيث تُمثل المجموعة الأولى مجموعة الشاهد، وقد تم حقن الطيور في عضلة الصدر بمركب الديكساميتازون في المجموعات (الثانية - الثالثة - الرابعة) ابتداءً من عمر عشرة أيام، ولمدة ثلاث أيام متتالية، وبجرعات ثابتة لكل مجموعة بلغت (0.5-1-2.5) ملغ/كغ على الترتيب، بينما أُعطيت المجموعة الخامسة مركب الديكساميتازون عن طريق ماء الشرب بدءاً من اليوم العاشر بشكل يومي بجرعة مقدارها (1ملغ/ليتر) وحتى اليوم (20) من بداية إعطاء المركب أي من اليوم العاشر للتجربة، وبعد نهاية التجربة تمت ملاحظة التغيرات النسيجية العيانية بالنسبة للمجموعات التي حقنت مركب الديكساميتازون جمعت العينات بعد (6) ساعات من بداية التجربة ثم كل (24) ساعة من بداية التجربة لمدة ثلاثة أيام، أما مجموعة ماء الشرب فقد جمعت العينات بعد (6) ساعات من بداية التجربة ثم بعد (48) ساعة و (72) ساعة ثم اليوم (10) ثم اليوم (20) من بداية التجربة، وثُبِتت العينات بمحلول الفورمالين المتعادل (10%) وحُضِرَت العينات بطريقة الإدماج بالبرافين وعُمِلت شرائح نسيجية صُغِبت بالهيماتوكسولين والأيوزين، وكاشف (PAS). لم تُشاهد أية تغيرات تشريحية مرضية عيانية في جراب فابريشيا والتوتة والكبد بشكل عام، باستثناء وجود احتقان حواف الكبد بعد (24) ساعة من الحقن الأول في مجموعات الحقن العضلي أي المجموعات (الثانية - الثالثة - الرابعة) واستمر (الاحتقان) حتى نهاية التجربة.

أظهرت المقاطع النسيجية للتوتة وجود زيادة في الموت الخلوي المبرمج في الخلايا للمفاوية بالإضافة للنزف واحتقان الأوعية الدموية بين الجريبات للمفاوية في المجموعة الثالثة والرابعة، وبشكل أوضح بعد (72) ساعة من الحقن، كما لوحظ زيادة الموت الخلوي المبرمج في الخلايا للمفاوية لجراب فابريشيا عند مجموعات الحقن العضلي (الثانية - الثالثة - الرابعة).

كما لوحظ وجود احتقان في الوريد المركزي للكبد بعد (24) ساعة من الحقن الأول من التجربة، واستمر حتى نهاية التجربة في المجموعات (الثانية - الثالثة - الرابعة) ولوحظ وجود تنكس دهني Fatty degeneration في الخلايا الكبدية في اليوم العشرين من بداية التجربة بالنسبة للمجموعة الخامسة.

لوحظ التفاعل الإيجابي لكاشف (PAS) في كل المجموعات المعاملة بالديكساميتازون، ولوحظ زيادة توضع حبيبات الجليكوجين في هيولى الخلايا الكبدية لدى المجموعة الخامسة في نهاية التجربة.

الكلمات المفتاحية: الديكساميتازون - دجاج اللحم - التوتة - جراب فابريشيا - الكبد - التغيرات

التشريحية المرضية - الموت المبرمج - كاشف PAS.

الفصل الأول:

المقدمة وأهداف البحث:

Chapter one:

Introduction and Objectives

of Research:

1 - 1 - المقدمة Introduction:

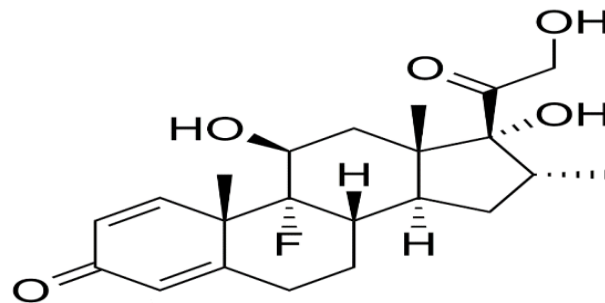
تُعتبر هذه الدراسة الأولى من نوعها في الجمهورية العربية السورية، ومن الدراسات القليلة التي تُسلط الضوء على التغيرات التشريحية المرضية الناتجة عن إعطاء مركب الديكساميثازون على الأنسجة اللمفاوية والكبدية عند الدواجن، حيث ظهرت في الفترة الأخيرة بعض الأدوية المعدة للحقن عند الدواجن، والتي تحتوي على عقار الديكساميثازون لعلاج بعض الحالات المرضية.

إنَّ الاستخدام غير المدروس لهذا العقار قد يؤدي إلى آثار كبيرة على الجسم، وبالأخص على الأنسجة اللمفاوية، المركب له آثار جانبية كثيرة مثل: تثبيط مناعة وارتفاع ضغط الدم الناتج عن احتباس شوارد الصوديوم بالإضافة لتأثيراته على الأعضاء المختلفة مثل: زيادة سكر الدم، هشاشة العظام، تأخير التئام الجروح، زيادة تحلل الغليكوجين، تحلل البروتين، احتباس السوائل ضمن الجسم (سمنة كاذبة) (Zimmerman, 1999)، تقسم الستيروئيدات القشرية حسب المستقبلات إلى قشرانيات سكرية تفرز من المنطقة الحزمية لقشر الكظر و قشرانيات معدنية تفرز من المنطقة الكيبية لقشر الكظر (Rietschel and Robert, 2007).

وقد تمكن العلماء في منتصف الخمسينات من القرن الماضي من تحضير مركبات صناعية للستيروئيدات القشرية لها فاعلية مشابهة لفعالية الهرمونات الطبيعية التي تفرزها خلايا قشرة الغدة الكظرية و التي بلغت أكثر من (50) مركب ستيروئيدي مثل: (ديكساميثازون - بيتاميثازون - برينديزولون) (Darth and Bowman, 1994)، ويعد الديكساميثازون (DEX) هرمون ستيروئيدي صناعي طويل المفعول مُشابه بعمله تماماً للكورتيزول الذي يُفرز نتيجة تحريض للهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) للغدة الكظرية (Rae, 2004) ، حيث أن الديكساميثازون (DEX) هو مشتق اصطناعي من الكورتيزول (CORT)، وهو أحد أقوى القشرانيات السكرية، وأكثرها

استخداماً وله تأثير طويل المفعول مع القشرانيات السكرية أقوى بثلاثين مرة من الكورتيزول ولكنه يحتوي على حد أدنى من أثر الفعل القشراني المعدني (Ferguson *et al.*, 2009).
الذي يُفرز من المنطقة الحزمية لقشر الكظر (Mescher, 2018)، استجابةً للإجهاد أو انخفاض مستوى الهرمونات القشرية السكرية (Siegel, 1995)، كما يتميز بتأثيره المضاد للالتهابات مع خصائص وقائية وفاعليته العالية، ويعود ذلك إلى ارتباطه القوي بمستقبلات القشرانيات السكرية وإلى عمره النصفى الطويل وإلى بطء تصفيته في البلازما (Schmelzeisen and Frölich, 2004).

الديكساميثازون مشتق من ستيروئيدات قشرية حيث يمتلك (21) ذرة كربون مشابهة للستيروئيدات الأخرى على غرار الهيدروكورتيزون، حيث يتم تصنيع الهرمونات القشرية السكرية بشكل رئيسي في الغدة الكظرية من سلائف الكولسترول من خلال التعديلات المتسلسلة من قبل أنزيم السيتوكروم (P450)، وهيدروكسيد ديهيدروجينز، وبالتالي يؤثر هذا الهرمون في استقلاب كل من السكريات والدهم وفي التوازن المائي الصودي في العضوية، وعادةً ما يطلق اسم الستيروئيدات القشرية السكرية على الستيروئيدات المضادة للالتهاب حيث سميت بهذا الاسم لأنها ذات تأثير كبير على استقلاب السكريات أكثر من بقية الستيروئيدات (Sapolsky, 1999).



الصورة رقم (1)

الشكل الكيميائي للديكساميثازون

(Venkata *et al.*, 2015)

1-2- أهداف البحث Objectives of Research:

1. دراسة التغيرات التشريحية المرضية المرافقة لاستخدام مركب الديكساميثازون عن طريق الحقن العضلي في التوتة وجراب فابريشيا عند الدواجن.
2. دراسة التغيرات التشريحية المرضية المرافقة لاستخدام مركب الديكساميثازون عن طريق الحقن العضلي في الكبد عند الدواجن.
3. دراسة التأثير (العياني _ النسيجي) الناتج عن إعطاء مركب الديكساميثازون مع ماء الشرب عند الدواجن.
4. دراسة تأثير الديكساميثازون على محتوى الخلايا الكبدية من الغليكوجين عند كل مجموعات الدراسة.

1-3- أهمية البحث Importance of the study:

✓ يكتسب هذا البحث أهمية علمية، وتطبيقية من خلال تسليط الضوء على التغيرات المرضية التي يحدثها عقار الديكساميثازون على الأنسجة اللمفاوية والكبدية عند دجاج اللحم، وتوضيح الأثر السلبي أو الإيجابي على المدى القصير أو الطويل، وخاصة مع ظهور استخدامه في أدوية الدواجن العلاجية من قبل بعض الشركات.

الفصل الثاني:

الدراسة المرجعية:

Chapter Two:

Literature Review:

2-1- استخدام الستيروئيدات القشرية السكرية (الديكساميثازون) عند دجاج اللحم:

تعتبر لحوم الدواجن مصدر شائع للبروتين في النظام الغذائي البشري الأمر الذي أعطى صناعة الدواجن قيمة اقتصادية كبيرة على مدى العقود القليلة الماضية، ووفقاً لإحصائية منظمة الأغذية العالمية لعام (2016) فإن عدد الطيور في العالم هو حوالي (23) مليار مما يؤدي إلى ارتفاع نصيب الفرد من الاستهلاك السنوي للحوم الطيور (Mottet and Tempio, 2017).

وفي عام (2020) تمكن العاملين في مجال قطاع الدواجن من إنتاج (130) مليون طن من اللحم على الصعيد العالمي مما جعله من أكثر اللحوم الحيوانية استهلاكاً في العالم، كما أنه عند المقارنة بين تقنيات تربية الدواجن التقليدية والحديثة (Borda et al., 2018)، وجد أن سلالات الدواجن الحديثة المعدلة وراثياً تنمو سريعاً في أقصر فترة ممكنة (Schmidt et al., 2009)، لذلك تستخدم مجموعة واسعة من محفزات النمو في صناعة الدجاج اللاحم كإضافات للعلف لتحسين القدرة الوراثية وكفاءة العلف ومعدل نمو الدجاج اللاحم، كما يشجع استخدام المضادات الحيوية و الستيروئيدات القشرية مثل الهرمونات الستيروئيدية (الديكساميثازون) (Toldra and Reig, 2016)، وهو مضاد التهاب ستيروئيدي اصطناعي يستخدم لعلاج الالتهاب و التنبيب المناعي (Watteyn et al., 2013)، تشير الدراسات بأنه يستخدم كمحفز نمو في عمليات التسمين (Kamal et al., 2019).

على الرغم من فعالية الهرمونات القشرية السكرية إلا أنها تمتلك العديد من الآثار الجانبية المرتبطة بالجرعة، ومدة الإطعام (Ramamoorthy and Cidlowst, 2010)، ويبقى السؤال عن أثر مركب الديكساميثازون على الأنسجة الداخلية لجسم الطائر عند استخدامه كمحفز للنمو حيث يؤدي استخدام الستيروئيدات الاصطناعية وغيرها من المواد المحفزة للنمو إلى تراكم المخلفات في

الانسجة مما يشكل مخاطر على صحة الطائر ومن ثم على صحة الانسان المستهلك لهذه اللحوم
(Hirpessa *et al.*, 2020).

2-2 الستيروئيدات القشرية السكرية Glucocorticosteroids :

2-2-1 أصلها Origin :

تنتج الستيروئيدات القشرية السكرية طبيعياً من قشر الكظر، ويعد الكورتيزول أول هرمون
ستيروئيدي قشري طبيعي تم عزله وذلك في عام (1935)، والذي تم تصنيعه فيما بعد في عام
(1944)، وأصبح متوفراً للاستخدام السريري، لاحقاً تم إجراء تعديل كيميائي على الستيروئيدات
الطبيعية وإنتاج مجموعة متنوعة من الستيروئيدات القشرية الصناعية مثل (ديكساميتازون،
بريدنيزولون، بريدنيزون، بيتاميتازون، فلودروكورتيزون، ديهيدروكورتيزون)، والتي تتميز بفعاليتها
العالية والسريعة، في البداية كان هناك حماس كبير لاستخدام الستيروئيدات القشرية لقدرتها
الكبيرة على تخفيف الأعراض الالتهابية ولعلاج الأمراض الروماتيزمية، وأمراض المناعة الذاتية
عند إعطائها بجرعات علاجية، لكن مع ظهور تأثيراتها الجانبية الواسعة والخطيرة تراجع استعمال
هذه المركبات (Hench *et al.*, 1949).

2-2-2 التركيب الكيميائي للديكساميتازون Chemical Composition of

:Dexamethasone

الستيروئيدات القشرية عبارة عن مجموعة من المواد الكيميائية المرتبطة بالهرمونات الطبيعية ،
التركيب الكيميائي للديكساميتازون (1-dehydro-9 α -fluoro-16 α -
methylhydrocortisone) ، والصيغة الكيميائية للمركب هي (C₂₂H₂₉FO₅)

(Venkata *et al.*, 2015).

2-3-آلية عمله Mechanism of Action:

الستيروئيدات القشرية لها تأثيرات واسعة النطاق على الغدد الصماء من خلال التأثيرات الوراثية المباشرة وغير المباشرة على الجسم، تعمل الستيروئيدات القشرية بشكل مباشر حيث أنها تعبر بخواصها الأليفة للدهن الغشاء الخلوي وتعمل عند الارتباط مع مستقبلاتها داخل الخلايا بعد ذلك تشكل (هرمون _ مستقبل) حيث يدخل المعقد (هرمون _ مستقبل) لداخل النواة، والتي يتم نقل الرسالة بعد ذلك إلى نواة الخلية حيث ترتبط بعناصر استجابة محددة على الحمض النووي DNA، ثم بعد ذلك يتم تنشيط زيادة تركيب (RNAs) نوعي مسؤول عن الاستجابة السكرية (Chitturi and Farrell, 2013).

2-4- الحركية الدوائية للديكساميثازون Pharmacokinetics of Dexamethasone:

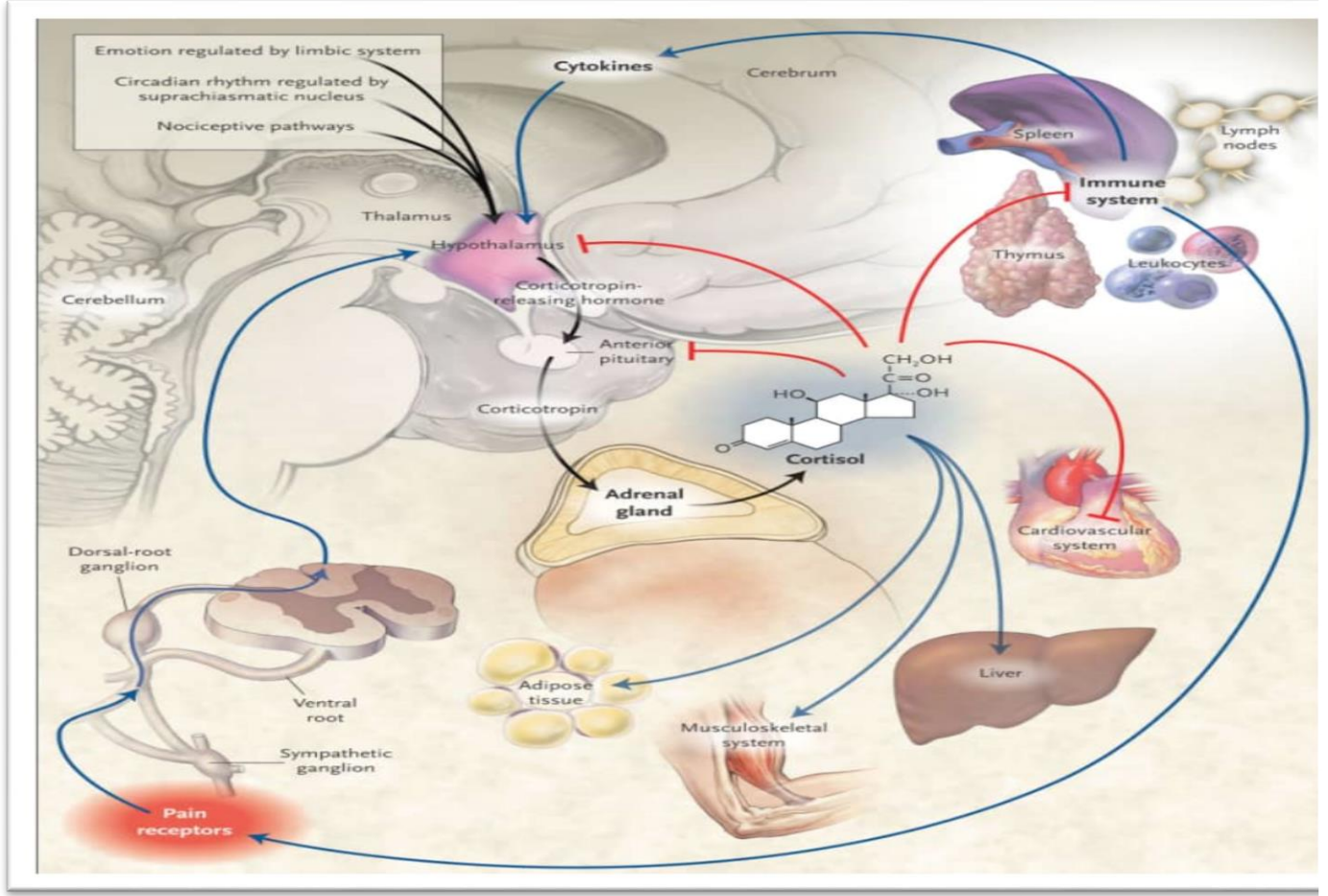
الستيروئيدات القشرية لا تُخزن في الكبد وإنما تُركب وتُفرز باستمرار ويتم استقلابها بواسطة الستيوكروم (P450) داخل الكبد، وهناك اختلافات زمنية في قوة هذه العملية إذ أن تركيز الكورتيزول في البلازما سيكون عادةً في الساعة الثامنة صباحاً أعلى منه عند الساعة الرابعة ظهراً (Teo *et al.*, 2012)، يعد امتصاص الستيروئيدات المعطاة فمويًا سريعاً أكثر من (90%) من القشرانيات السكرية ترتبط بالبروتينات البلازمية، النسبة العظمى مع الغلوبولين الرابط للستيروئيد القشري والباقي مع الألبومين (Wahlen *et al.*, 2018).

يتراوح نصف العمر الحيوي لغالبية الستيروئيدات ما بين (1 - 3) ساعات ويحدث التأثير البيولوجي الأعظمي بعد (2 - 8) ساعات، يعطى عادةً (2 - 3) مرات يومياً، تُستقلب على نحو رئيسي في الكبد ويُفرغ بعضها بدون تبدل عن طريق الكلية، ويطول العمر النصف حيوي في الإصابات الكبدية والكلوية ويقصر بالتحريض الإنزيمي إلى مدى قد يكون هام سريريًا، يُسمح

التطبيق الموضعي (الجلد، الرئتين، المفاصل) بالامتصاص الذي قد يكون كافياً لحدوث التأثيرات المرجوة (Filp *et al.*, 2016) .

تبلغ الجرعة العلاجية الموصى بها من الديكساميثازون (DEX) للدواجن أقل من (2 ملغ/كغ) من وزن الجسم (Ritchie and Harrison, 1994)، يبلغ التوافر الحيوي للديكساميثازون عند الدجاج حوالي (1) لتر/ كيلوغرام بوزن الجسم (Grady *et al.*, 2010)، وهذا يشير إلى اختراق معتدل للدواء في الأنسجة في الدجاج والكلاب، التوافر البيولوجي للديكساميثازون بعد الحقن العضلي هو (100%)، كما أشارت الأبحاث التي أجريت على التوافر البيولوجي للدواء الأولي من الديكساميثازون عن نفس القيمة للأبقار أي بنسبة (100%) وأقل القيم للكلاب (40%)، ولا تزال أسباب هذا الاختلاف بين الماشية والكلاب غير واضحة (Toutain *et al.*, 1983) .

يؤثر الكورتيزول على استقلاب السكريات لتحفيز إنتاج الجلوكوز من الأحماض الأمينية أو الأحماض الدهنية (عملية استحداث السكر) في العديد من الخلايا، وتحويل الجلوكوز إلى غليكوجين في الكبد، يعمل الكورتيزول أيضاً على تخزين الشحم في النسيج الدهني تحت الجلد وتفكيك البروتينات في العضلات (Mescher, 2018).



الصورة رقم (2): استقلاب الديكساميتازون

(Turk and Cidlowski, 2004)

2-5- التأثيرات المرضية للديكساميتازون والستيرويدات القشرية السكرية:

يمكن إعطاء الستيرويدات القشرية السكرية بالمعالجة عن طريق الفم أو حقناً عضلياً، أو حقناً وريدياً، أو حقناً ضمن النخاع الشوكي أو موضعياً ضمن المفصل، أو عبر الجلد، أو عن طريق القصبات، أو على شكل قطرات عينية (Elsonosy *et al.*, 2017).

يعتبر الإجهاد الذي يحدثه استخدام الستيرويدات القشرية (الديكساميتازون) أحد العوامل الرئيسية التي تهيئ لأمراض الدواجن والديكساميتازون عقار مثبط للمناعة (Shini *et al.*, 2010)، ونظراً لقرب مادة الديكساميتازون من الستيرويدات القشرية الطبيعية (يعمل نفس عمل الكورتيزول

الطبيعي) فقد كان من المفترض أن تحدث هذه المادة تأثيرات مماثلة للتركيز المرتفع للستيروئيدات القشرية السكرية، وأن تؤدي إلى إشارات مرتبطة بالتوتر (Calefi et al., 2016).

عادة ما تظهر آثار سلبية متعددة للستيروئيدات القشرية عند إعطائها بجرعات علاجية متعددة، تتراوح بين كبت خفيف للمحور النخامي، تحت المهاد إلى أعراض خطيرة، مثل ترقق الجلد، الفرفرية، الشعرانية الخفيفة، تأخر التئام الجروح هو أحد الآثار الجانبية الخطيرة المحتملة لاستخدام القشرانيات السكرية وتقليل تصنيع الكولاجين وتأخر التئام الجرح والحد من عامل نمو الكيراتين بعد إصابة الجلد وهشاشة العظام و احتباس السوائل ضمن الجسم (سمنة كاذبة) (Drozdowicz and Bostwick, 2014) بالإضافة لتأثيراتها على الجملة القلبية الوعائية حيث تسبب ارتفاع في التوتر الشرياني مع عدم انتظام في ضربات القلب كما أنها قد تؤدي في النهاية إلى قصور قلب احتقاني، ويعتمد خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية على الجرعة (Long, 1977).

كما تؤثر على وظائف الجهاز الهضمي بشكل مباشر وغير مباشر، يبدو إن الكورتيزون لا يبدل بشكل صحيح إنتاج أيونات الهيدروجين والببسينوجين لكنه ينقص من تكوين المخاط، وتزيد الستيروئيدات من مخاطر أمراض الجهاز الهضمي مثل التهاب المعدة والقرحة المعدية ونزيف الجهاز الهضمي (Piper et al., 1991).

تأثير الكورتيزون على الدم كان واضح حيث يعتبر تركيز الستيروئيدات القشرية في الدم مؤشراً معروفاً للإجهاد لدى الدجاج، وقد تمت دراسة الديكساميتازون بشكل جيد كمحفز لكبت المناعة ولاسيما فيما يتعلق بانخفاض مقاومة المرض (Rose, 1970)، وذكره العديد من الباحثين منهم (Gordn et al., 1951، Gordn, 1955)، حيث تسبب الستيروئيدات القشرية انخفاضاً في

الحمضات والخلايا القاعدية والخلايا الوحيدة والخلايا اللمفاوية عن طريق إعادة توزيعها من الدورة الدموية إلى الأنسجة اللمفاوية، كما تزيد الستيروئيدات السكرية من الهيموغلوبين وكريات الدم الحمراء والصفائح الدموية والكريات البيض متعددة النوى (Wahlen *et al.*, 2018)، توجد آراء متضاربة بشأن تأثير الكورتيزول على نقي العظم (Baker and Ingle , 1948)، على الرغم من التغيرات في التكوين الخلوي لنقي العظم بعد العلاج بالكورتيزون هناك القليل من الدراسات التي توضح التأثير المباشر لهذه الهرمونات في تكاثر خلايا نقي العظم (Fautrez *et al.* , 1960).

أن الإجهاد التجريبي أثر على إفراز الهرمونات الستيروئيدية وأدى إلى زيادة تركيزها في البلازما (Hillman, 1945) بالإضافة لانخفاض وزن أعضاء الجهاز اللمفاوي (Vicuna *et al.* , 2015).

وفي دراسة أجراها (Chen and Romsos, 1955)، لمعرفة تأثير الديكساميتازون على بعض معايير الدم والكبد في الدجاج حيثُ استخدمَ في هذه الدراسة ستة طيور بالغَة قُسمت إلى ثلاث مجاميع، وتم معاملتها بمركب الديكساميتازون وبجرعة قدرها (0.3) ملغ/كغ وبتركيز (0.5) ملغ/كغ وتم التجريب يومياً ولمدة (30) يوم وبمعدل مرة واحدة باليوم وقد بينت النتائج حصول انخفاض معنوي في تركيز الكولسترول، أظهرت المقاطع النسيجية في الكبد ظهور ارتشاح الخلايا اللمفاوية حول الأوردة المركزية وبعض القنوات الصفراوية ونخر في جدران الأوعية وتوسع البعض منها مع وجود خلايا متنكسة ونزف دموي .

2-6- تأثير الستيروئيدات القشرية السكرية على الخلايا:

تحث الستيروئيدات القشرية السكرية على الموت المبرمج للخلايا اللمفاوية غير الناضجة والخلايا البائية عند الدواجن (Selye, 1936)، وقد أشار (Hussar *et al.*, 2011) إلى أن الديكساميثازون ينشط مسار موت الخلايا المبرمج في التوتة عند الجرذان.

موت الخلايا المبرمج (Apoptosis): هو موت الخلايا الذي يتم تحفيزه بواسطة برنامج منظم بإحكام حيث تقوم الخلايا التي من المقرر أن تموت بتنشيط الإنزيمات الداخلية التي تحلل الحمض النووي الجينومي للخلايا والبروتينات النووية و الهيلولية، تنقسم الخلايا الاستماتية إلى أجزاء مرتبطة بغشاء البلازما، تسمى الأجسام الاستماتية والتي تحتوي على أجزاء من الهيلولى و النواة في حين أن الغشاء البلازمي لا يزال سليماً، يتم تغيير مكوناته السطحية لإنتاج إشارات للخلايا البلعمية ونتيجة لذلك يتم التهام الخلية الميتة وأجزائها بسرعة، قبل تسرب

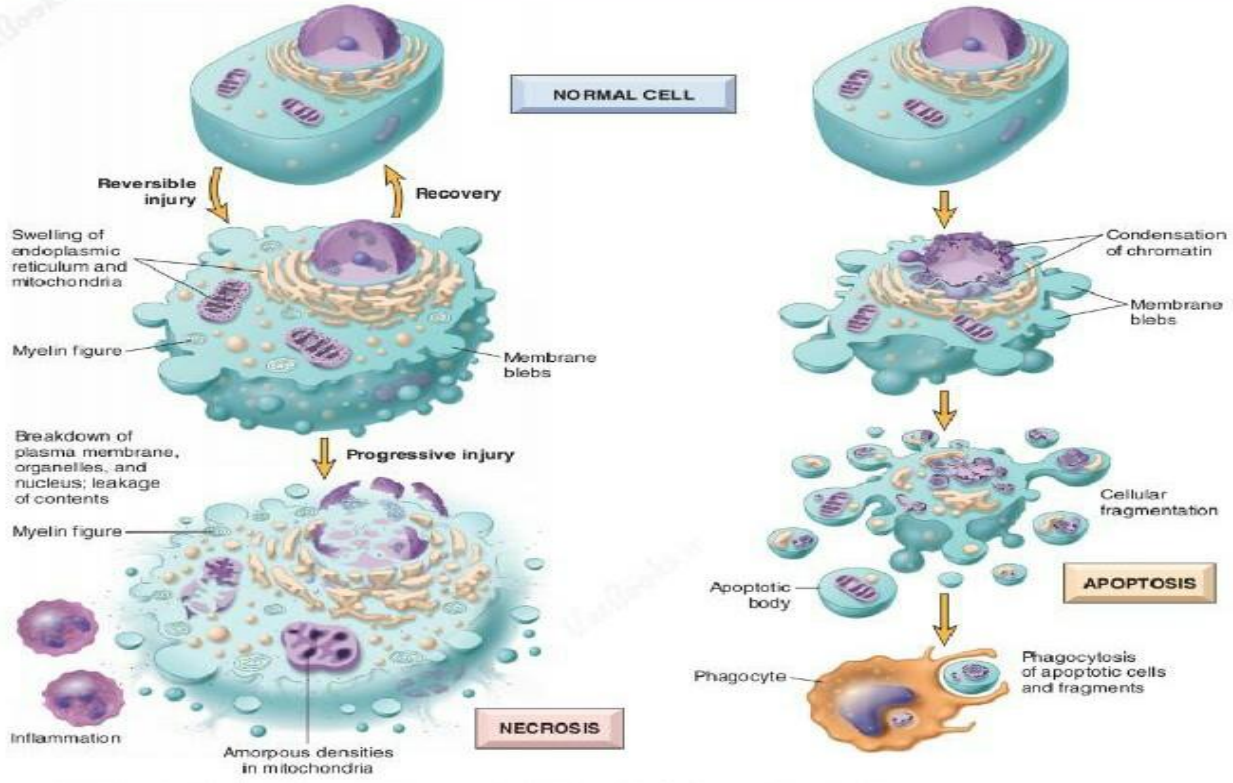
المحتويات وبالتالي الاستماتة لا تثير رد فعل التهابي (Nagata, 2018)

تم التعرف على موت الخلايا لأول مرة في عام (1972) من خلال المظاهر الشكلية المميزة للأجزاء المرتبطة بغشاء الخلية، التي تسمى موت الخلية المبرمج، يتم التحكم فيها من خلال عمل عدد صغير من الجينات وهي مطلوبة للتوليد الطبيعي للخلايا وبالتالي، فإن موت الخلايا المبرمج هو آلية فريدة من نوعها لموت الخلايا، متميزة عن النخر في العديد من الجوانب أهمها أن الموت المبرمج لا يحدث استجابة مناعية، كما أن النخر يحصل على مستوى مجموعة خلوية بينما يحصل الموت الخلوي المبرمج على مستوى خلايا مفردة ويتصف الموت الخلوي المبرمج في الخلايا اللمفاوية على شكل انكماش وتغلظ وتفتت الخلية اللمفاوية وتبقى على شكل أجسام محاطة بغشاء خلوي ويتم بلعمتها بواسطة البلاعم، يحدث موت الخلايا في

سياقين أولهما كعملية فيزيولوجية طبيعية، وثانيهما هو آلية فيزيولوجية مرضية سببها فقدان الخلايا نتيجة العديد من الأمراض المختلفة (Nagata, 2018) .

يحدث الموت الخلوي المبرمج بسبب العديد من العوامل فقد يحدث نتيجة افتقاد الخلية لأحد العناصر الهامة واللازمة لاستمرار حياتها أو نتيجة لتلف الدنا (DNA) أو المعاملة بعقاقير ذات سمية خلوية أو بالتعرض للأشعة أو فقد إشارات البقاء أو الإجهاد التأكسدي، كل هذه العوامل قد تؤدي الى موت الخلايا المبرمج الذي يحدث كنتيجة لاستجابة الخلايا للإشارات الداخلية و خارجية المنشأ (Lopus and Panda, 2006).

النخر (Necrosis): هو عملية مرضية تنتج عن الإصابة الشديدة، تشمل الأسباب الرئيسية للنخر فقدان إمدادات الأكسجين (نقص التروية) و التعرض للسموم الميكروبية والحروق وغيرها من أشكال الإصابات الكيميائية والجسدية والحالات غير العادية التي يتسرب فيها البروتينات النشط من الخلايا وتلف الأنسجة المحيطة، تؤدي كل هذه المحفزات إلى تلف لا يمكن إصلاحه للعديد من المكونات الخلوية، يتميز النخر بتشويه البروتينات الخلوية وتسرب المحتويات الخلوية من خلال الأغشية التالفة والالتهاب الموضعي والهضم الإنزيمي للخلية المصابة بشكل مميت (Galluzzi et al., 2017)، وتنتج الخلايا الالتهابية المزيد من إنزيمات البروتين ويؤدي الجمع بين البلعمة والهضم الإنزيمي عادة إلى إزالة الخلايا النخرية، التسرب المرتبط بالنخر للبروتينات داخل الخلايا من خلال أغشية البلازما التالفة وفي نهاية المطاف إلى الدورة الدموية هو الأساس لاختبارات الدم التي تكشف عن إصابة الخلايا الخاصة بالأنسجة (Green, 2019) .



الصورة رقم (3)

توضح الفرق بين الموت الخلوي المبرمج، والنخر (Kumar *et al.*, 2021).

7-2- الجوانب النسيجية:

1-7-2- جراب فابريشيا Bursa of Fabricius

هو عضو لمفاوي رئيسي موجود عند الطيور فقط، ويتكون جدار جراب فابريشيا (BF) من طبقة مصلية رقيقة خارجية وطبقة عضلية ملساء وسطى وغشاء مخاطي داخلي الغشاء المخاطي لديه العديد من الطيات أو الثنيات حوالي (12-15) التي تملأ التجويف وتشكل الجزء الأكبر من سمك الجدار، سطح الطيات أملس مغطى بالخلايا الظهارية العمودية المطبقة الكاذبة، تحتوي كل طية على عدة جريبات لمفاوية متعددة الأضلاع إلى بياضوية مفصولة بطبقة رقيقة من النسيج الضام الغني بالكولاجين، يقسم كل جريب إلى قشرة ولب تحتل طبقة

من الخلايا الظهارية غير المتميزة محيط اللب، الذي يتم فصله عن القشرة بواسطة طبقة قشرية رقيقة يتم تبطين الجراب بواسطة ظهارة عمودية مطبقة كاذبة باستثناء قمة كل حوصلة والتي تغطيها خلايا عمودية بسيطة، تكون القشرة داكنة بسبب احتوائها على الخلايا للمفاوية الصغيرة واللب شاحب كما توجد البلاعم في كل من القشرة واللب (**Bacha and Bacha, 2012**).

2-7-2-التوتة Thymus:

تتوضع على جانبي الرقبة عند الطيور في ارتباط وثيق مع الوريد الوداجي، عادة ما تكون هناك سبعة فصوص على كل جانب من الرقبة يمتد الطرف الخلفي ليكون على مقربة من الغدة الدرقية (Cheville, 1970)، تحتوي التوتة على محفظة من نسيج ضام يخترق متن التوتة ويقسمها إلى فصيصات غير كاملة بحيث تتواصل القشرة مع اللب في الفصيصات المتجاورة يحتوي كل فصيص على منطقة داكنة محيطية تسمى القشرة ومنطقة شاحبة مركزية تسمى اللب، تحتوي القشرة على خلايا لمفاوية صغيرة أكثر من اللب لذا فهي تتلون باللون الداكن، تحتوي القشرة على تجمعات كثيفة لإرومات الخلايا للمفاوية التائية تسمى أيضاً خلايا توتية وبلاعم في نسيج سدوي مكون من خلايا شبكية ظهارية، يحتوي اللب على شبكة خلوية من خلايا ظهارية شبكية والقليل من تجمعات خلايا لمفاوية تائية متميزة وأجسام هاسال وهي صفة مميزة لهذه المنطقة حيث تتكون من خلايا ظهارية شبكية تنتظم بشكل مركزي وتمتلئ هيولاهـا بخيوط كيراتينية، يوجد أيضاً خلايا العضلات الهيكلية تسمى أيضاً (الخلايا العضلية) هي خلايا مستديرة أو بيضاوية الشكل ولها لبيفات عضلية مخططة هيولية تحيط بالنواة وهذه الخلايا وظيفتها غير معروفة، تحاط الشريينات والشعيرات الدموية بقشرة التوتة بغمد من الخلايا ظهارية شبكية مسطحة تتصل بارتباطات سادة (Mescher, 2018).

2-7-3- الكبد Liver:

يحتوي الكبد في الطيور على فصين أيمن وأيسر الجزء الأمامي من كل فص يحيط بقمة القلب، وينقسم الفص الأيسر عند الدجاج إلى جزء جانبي ، وجزء وسطي، يتكون السطح الخارجي للكبد من طبقة رقيقة من النسيج الضام (Sasaki et al., 2000)، يتلقى الدم عن طريق الوريد البابي الذي ينشأ من أوردة المعدة والطحال والأمعاء التي تشكل (70-80%) من كمية الدم الواردة إليه، بينما يشكل الدم الوارد عن طريق الشريان الكبدي (20-30%)، يعتبر الكبد غدة ذات إفراز خارجي يتمثل بإفراز الصفراء، وداخلي يتمثل في إفراز بروتينات البلازما (الألبومين)، تشكل الفصيصات الوحدات البنوية والوظيفية للكبد، يحتوي كل فصيص على (3-6) مسافات بابية في محيطه ووريد مركزي في مركزه، تتوضع المسافات البابية في محيط الفصيصات تحتوي على نسيج ضام فيه وريد (فرع من الوريد البابي) وشرين (فرع من الشريان الكبدي) وقناة ذات ظهارة مكعبة (فرع من الجهاز القنوي الصفراوي) ، وهي بنى تدعى الثالث البابي، تتكون الصفائح الكبدية المتفارقة مع بعضها من خلايا كبدية تشبه أحجار القرميد في الجدار، تنتظم بشكل شعاعي حول الوريد المركزي تحتوي المسافات بين صفائح الخلايا المركزية على جملة وعائية مجهرية تدعى (الجيبانات)، تتفصل الخلايا البطانية عن الخلايا الكبدية المتوضعه أسفل منها بصفحة قاعدية رقيقة غير مستمرة، وفراغ ضيق جداً يدعى الفراغ حول الجيباني (فراغ ديس)، يوجد في الجيبانات الكبدية بالإضافة إلى الخلايا البطانية نوعان من الخلايا وهي خلايا كوبفر وخلايا خازنة للشحوم، الخلايا الكبدية متعددة السطوح لها (6) سطوح أو أكثر قطرها (20-30 ميكرون) ذات هيولى حامضة لاحتوائها على عدد كبير من المتقدرات، تحتوي الخلايا الكبدية على نواة أو نواتين كروية الشكل فيها نوية (Mescher, 2018) .

الكبد يعمل على تنقية السموم الضارة من الدم كما أنه مهم لموازنة مستويات البروتينات والكوليسترول والسكريات وعلاوة على ذلك يستخدم الكبد لإنتاج الصفراء المساعدة في هضم الطعام بشكل عام (Giantin *et al.*, 2009).

2-8- الجوانب التشريحية المرضية الناتجة عن إعطاء الستيروئيدات القشرية السكرية:

إنَّ النشاطات الستيروئيدية للغدة الكظرية لا تقتصرُ فقط على أنواع الثدييات، ولكنَّ تنطبق أيضاً على الدجاج، وقد حظيت الغدة الكظرية باهتمام الكثير من الباحثين، وذلك منذ زمن بعيد (Savino and Dardenne, 1995)، أن جراب فابريشيا والتوتة عند الدجاج تملك جميع الإنزيمات والعوامل المساعدة اللازمة لإنتاج الستيروئيدات القشرية (Vonboehmer, 1994).

يتأثر تطور الخلايا اللمفاوية بشدة من المستضدات الذاتية حيثُ تُلاحظ الخلايا اللمفاوية التائية في التوتة والخلايا البائية في جراب فابريشيا المقابلة لنقي العظم في الانسان والفئران (Watteyn *et al.*, 2013).

أنَّ التوتة تحتوي على ميزات الغدد الصماء وأن الخلايا الظهارية للتوتة (TEC) تمتلك أنزيمات ضرورية لإنتاج القشرانيات السكرية (Vacchio and Ashwell, 1997)، إن لهذه الهرمونات العديد من التأثيرات على الجسم وعلى الأنسجة اللمفاوية وعلى تجمع اللمفاويات بالإضافة لوجود اختلاف في الحساسية للستيروئيدات بين الأعضاء المختلفة وبين الحيوانات المختلفة، حيث تعتبر الفئران والجرذان حيوانات حساسة للستيروئيدات القشرية بينما خنزير غينيا مقاوم لها (Reinhardt *et al.*, 1944)، ولاحظ (Dougherty, 1952) وجود اختلاف في الحساسية للستيروئيدات بين الأعضاء المختلفة على سبيل المثال أدى استخدام الكورتيزون عند القوارض إلى اختفاء تام تقريباً للتوتة في حين أن التأثير على الطحال والعقد اللمفاوية كان أقل بكثير وأن

الستيروئيدات القشرية تُسببُ تضخم الأنسجة اللمفاوية بدرجات متفاوتة تتناسبُ مع جرعة وطبيعة الستيروئيد، إن الجرعات الكبيرة المفردة تؤدي إلى تخريب واضح في الخلايا اللمفاوية لقشرة التوتة، وأشار (Simpson *et al.*, 1943)، إلى استجابة الأنسجة اللمفاوية لهرمونات الغدة الكظرية (ACTH) بشكل عام، عند الفئران والكلاب والأرانب والإنسان حيث تظهر جميعها استجابة مميزة لهرمونات الغدة الكظرية، عندما يتم استئصال الغدة الكظرية من الحيوانات فإن (ACTH) لا تؤثر على الأنسجة اللمفاوية لكن الستيروئيدات القشرية مثل الكورتيزول تعمل عمل الغدة الكظرية وأن الجرعات العالية من الستيروئيدات القشرية ينتج عنها ضمور التوتة وليس فقط الأنسجة اللمفاوية ، وبين (Compton *et al.*, 1991) في دراسته أن استخدام الستيروئيدات القشرية السكرية عند الدجاج بجرعة (2ملغ/كغ) سينتج عنه تخريب في الأنسجة اللمفاوية مثل التوتة و جراب فابريشيا ، وكما أكد (Mehaisen *et al.*, 2017) ، إلى إن وظيفة الأعضاء اللمفاوية بما في ذلك التوتة و جراب فابريشيا تتراجع عند العلاج بالستيروئيدات القشرية، حيث يتم تخريب الخلايا اللمفاوية للقشرة في التوتة والغدد اللمفاوية مما يؤدي إلى ضمور قشري (Cannizzo *et al.*, 2010) .

وأشار (Schacke *et al.*, 2002) إن تأثير الستيروئيدات القشرية السكرية على المحور الوطائي النخامي الكظري عبر التنشيط المزمن لهذا المحور يؤدي إلى ضمور قشر الكظر وعدم القدرة على إفراز الكورتيزول، بينما وجدَ (Cohen, 1970) ، في دراسته أن تأثير الستيروئيدات القشرية على الأنسجة اللمفاوية في خنزير غينيا تؤدي إلى التخريب الخلوي بعد أسبوع أو أسبوعين، حيث كان تأثير الستيروئيدات القشرية طويل المفعول أدى إلى ضمور قشرة التوتة بالإضافة إلى الانخفاض في وزنها .

أشارت العديد من الدراسات إلى التغيرات الشكلية في الأنسجة للمفاوية التي يُسببها الكورتيزون ونظائره عند الفئران (Bjørnboe *et al.*, 1951) ، أن جميع الستيروئيدات القشرية السكرية تؤثر على تثبيط الاستجابة المناعية ومن خلال دراسة الوقت اللازم لحدوث هذا التأثير كان أطول وقت عند الحقن الأول بعد (6-8) ساعة عند الفئران (Hellig and Waldek., 1974) .

وفي دراسة (Khansari *et al.*, 1990) التي أجراها على الدجاج من أجل تقييم التأثيرات الفيزيولوجية للإجهاد من خلال إضافة الكورتيزون لماء الشرب حيث لوحظ امتصاص سريع للمهرمون والتوزيع في مجرى الدم، وكان تركيز الكورتيزون مرتفع في البلازما فور بدء العلاج وتم فحص الأعضاء الحساسة للكورتيزون ومقارنة التغيرات مع الإجهاد الفيزيولوجي حيث وُجِدَ أن امتصاص الكورتيزون يقلل من نمو الجسم والطحال، ويخفض من تكوين الأجسام المضادة إضافة إلى انخفاض استجابة الغدة الكظرية وعند إعطاء الكورتيزون عن طريق الفم لوحظ انخفاض وزن الطحال وهذا أكد على حساسية الأعضاء للكورتيزون .

وقد أشار (Hellig and Waldek., 1974)، في إحدى الدراسات التي أجريت على الفئران من أجل الدراسة النسيجية لتأثير الكورتيزون على الاستجابة المناعية حيث تم جمع الأعضاء (طحال ، توتة ، عقد لمفاوية) خلال فواصل زمنية مختلفة، وتبين أن (3) حقنات (4 ملغ/كغ) من الكورتيزون خلال فترات (24) ساعة لها تأثير أكثر حدة من استخدام (3) حقنات (1 ملغ/كغ) في نفس المدة حيث أظهرت التوتة استنزافاً سريعاً بالخلايا للمفاوية وقد أظهر الطحال والعقد للمفاوية تخرب الخلايا للمفاوية .

وقد أشار الباحث (Dougherty and White, 1945) وزملائه في دراستهم على الكبد عند الفئران ظهور فجوات كبيرة غير منتظمة في خلايا الكبد عند إعطاء مركب الديكساميتازون بجرعة مقدارها (1 ملغ/كغ)، وتفاقم هذا التأثير بجرعة (4 ملغ/كغ) خاصةً بفترة بعد (24) ساعة عند

بعض العينات كانت نوى العينات محاطة بشكل كامل بفجوات كبيرة وغير منتظمة وعلى الأرجح كانت بسبب تراكم الغليكوجين لذلك يتم وصف هذه الظاهرة كإفراغ الغليكوجين بتأثير مماثل للكورتيزون على الكبد.

وقد تبين أن الكورتيزون يُعرض عدد من أنزيمات الكبد عند الفئران (Rosen and Nicol., 1964) ، وإن السيطرة على تخليق البروتينات للإنزيمات التي يتأثر نشاطها بالستيرويدات القشرية حيثُ تبين أن المعالجة بالكورتيزون تؤدي إلى زيادة أربعة أضعاف في نشاط الإنزيمات الكبدية خلال ثلاث ساعات حسب (Civen and Knox., 1959) .

وفي إحدى الدراسات التي أجريت على الأرانب البيضاء حيث استخدم فيها عقار هيدروكورتيزون الصوديوم من أجل اختبار تأثير هذا العقار على كل من أنزيمات الكبد ومستوى الجلوكوز وكذلك على التركيب النسيجي للكبد حيث شملت التجربة (30) أرنباً من الذكور وأعطى هيدروكورتيزون بجرعة مقدارها (10) ملغ/كغ بشكل يومي لمدة أسبوع ، و أسبوعين حيثُ أظهرَ الفحص النسيجي لأكباد الأرانب التي ذبحت بعد أسبوع من الحقن توسع في الأوردة المركزية واحتقانها بالدم وفي بعض المقاطع صاحب هذا الاحتقان تحلل كريات الدم الحمراء داخل الأوردة المركزية كما أظهرت نفس المجموعة وجود فجوات داخل هيولى بعض الخلايا الكبدية، وكانت هذه التغيرات أشد وضوحاً في الأرانب التي ذبحت بعد أسبوعين حيث زادت شدة الاحتقان والاتساع في الأوردة المركزية (Ali et al., 2000) .

ولاحظ الباحث (Itoh, 1977)، التأثيرات الكبيرة على الكبد، خاصة عند إعطاء الستيرويدات القشرية السكرية لفترة طويلة عند الإنسان وجرعات أعلى من العلاجية حيث يمكن أن تؤدي إلى تضخم الكبد، وتتكس دهني أو داء السكري.

وقد ربط الباحثان (Andrews and Walker., 1999)، بين المستويات المرتفعة من الستيروئيدات القشرية بشكل مزمن وتطور الكبد الدهني حيث تساهم الستيروئيدات القشرية السكرية بالمتكس الدهني عند الأرناب، يمثل أيضاً تطور الكبد الدهني تأثيراً جانبياً للعلاج الجهازى طويل الأمد أثناء العلاج المضاد للالتهاب (Schacke *et al.*, 2002).

الفصل الثالث:

المواد وطرائق العمل:

Chapter Three:

Material and Methods:

3-المواد وطرائق العمل Material and Methods:

3-1-حيوانات التجربة Experimental Animals:

- أُجري البحث على (100) طير من دجاج اللحم، تم الحصول عليها من أحد المفاقد في محافظة حماة وهي بعمر يوم واحد وتم إيوؤها وتربيتها في ظروف التربية الحقلية.
- قُسمت حيوانات التجربة إلى (5) مجموعات كل مجموعة تضم (20) صوصاً.

3-2-المواد المستخدمة في إجراء الدراسة:

- ❖ **مركب الديكساميثازون:** تم الحصول على مركب ديكساميثازون الصوديوم بشكل عبوة (100ml) حاوية على الديكساميثازون بتركيز 1%، معدة للحقن العضلي أو تحت الجلد أو التسريب الوريدي كما هو موضح بالصورة رقم (4) .



الصورة (4)

مركب الديكساميثازون.

❖ **تحديد الجرعة:** تم تحديد الجرعة المعطاة (0.5-1-2.5 ملغ/كغ) اعتماداً على متوسط الجرعات العلاجية عند حيوانات التجارب (الفئران-الأرانب) ومقارنة بالوزن (Mokra *et al.*, 2009) واعتماداً أيضاً على الدراسات التي أجريت على الدواجن لمعرفة تأثير الديكساميتازون على الجهاز المناعي تم مضاعفة الجرعة (Isobet, 1992).

3-3- تصميم التجربة Design the experiment:

وُضعت الطيور في وحدة أبحاث كلية الطب البيطري، تم إتباع نظام غذائي تجاري متوازن، قُسمت إلى (5) مجموعات، حيث ضمت كل مجموعة (20) طيراً وعملت كالتالي:

❖ **المجموعة الأولى (الشاهد):** عددها (20) طيراً قدم لها خلطة علفية متوازنة وتُركت بدون حقن طيلة فترة التجربة.

❖ **المجموعة الثانية:** عددها (20) طيراً حُقنت مركب الديكساميتازون في عضلة الصدر وجرعة مقدارها (0.5 ملغ/كغ) يومياً، من اليوم الأول للتجربة (عند بلوغ الطيور عمر عشرة أيام) وحتى اليوم الثالث من التجربة (أي الحقن من عمر 10 أيام حتى اليوم 13).

❖ **المجموعة الثالثة:** عددها (20) طيراً حُقنت مركب الديكساميتازون في عضلة الصدر وجرعة مقدارها (1 ملغ/كغ) يومياً، من اليوم الأول للتجربة (عند بلوغ الطيور عمر عشرة أيام) وحتى اليوم الثالث من التجربة (أي الحقن من عمر 10 أيام حتى اليوم 13).

❖ **المجموعة الرابعة:** عددها (20) طيراً حُقنت مركب الديكساميتازون في عضلة الصدر وجرعة مقدارها (2.5 ملغ/كغ) يومياً، من اليوم الأول من التجربة (عند بلوغ الطير عمر عشرة أيام)، حتى اليوم الثالث من التجربة (أي الحقن من عمر 10 أيام حتى اليوم 13).

❖ **المجموعة الخامسة:** عددها (20) طيراً أُعطيت مركب الديكساميتازون عن طريق ماء الشرب وجرعة مقدارها (1 ملغ /ليتر) يومياً، من اليوم الأول من التجربة (عند بلوغ الطير عمر عشرة أيام)، حتى اليوم (العشرين) من التجربة.

3-4 - طرق جمع العينات:

ذبحت خمسة طيور من مجموعات الحقن العضلي لمركب الديكساميتازون على أربع مراحل كما هو موضح بالجدول رقم (1) وذبحت أيضاً أربعة طيور من مجموعات ماء الشرب على خمس مراحل كما هو موضح بالجدول رقم (2)، ذلك لدراسة التغيرات التشريحية المرضية على الأنسجة اللمفاوية والكبدية:

المرحلة الأولى	المرحلة الثانية	المرحلة الثالثة	المرحلة الرابعة
بعد (6) ساعات من الحقن	بعد (24) ساعة من الحقن الأول	بعد (48) ساعة من الحقن الأول	بعد (72) ساعة من الحقن الأول

جدول رقم (1)

المرحلة الأولى	المرحلة الثانية	المرحلة الثالثة	المرحلة الرابعة	المرحلة الخامسة
بعد (6) ساعات من بداية التجربة	بعد (48) ساعة من بداية التجربة	بعد (72) ساعة من بداية التجربة	في اليوم العاشر من بدء التجربة	في اليوم العشرين من بدء التجربة

جدول رقم (2)

وُصفت التغيرات المرضية العيانية الملاحظة على الطيور في الأنسجة للمفاوية والكبدية، ثم أُخذت عينات من (التوتة - الكبد - جراب فابريشيا) للدراسة النسيجية، بعد ذلك وُضعت في محلول الفورمالين المتعادل (10 %) مباشرة.

3-5- طرق دراسة التغيرات التشريحية المرضية النسيجية:

حُضرت العينات للفحص النسيجي من خلال الغسل والإدماج بالبارافين، تم عمل شرائح نسيجية بسماكة (4-6) ميكرون من العينات (التوتة - الكبد - جراب فابريشيا) بالطريقة التقليدية باستخدام جهاز **Microtome**، وتلوينها بصبغة الهيماتوكسلين والأيوزين للفحص النسيجي العام وتم صباغة عينات الكبد بكاشف (PAS) للكشف عن الغليكوجين، دُرست التغيرات المرضية باستخدام مجهر وكاميرا **Nikon**.

3-6- التحليل الإحصائي Statistical Analysis:

تم تحليل النتائج باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (IBM SPSS STATISTICS) بالإصدار 24 حيث تم مقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة ما بين مجموعات التجربة فيما بينها عن طريق اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، وتم مقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة ما بين الأزمنة المدروسة فيما بينها عن طريق اختبار T ستودنت للعينات المزدوجة، Paired-Samples T-Test حيث اعتُبرت الفروقات معنوية وذلك عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) $(P < 0.05)$.

الفصل الرَّابِع:

النَّتَائِج:

Chapter Four:

Results:

4 - النتائج:

4-1- الأعراض المرضية المشاهدة على الطيور (قبل الذبح):

المجموعة الأولى (الشاهد):

لم تُلاحظ تغييرات مرضية على الطيور خلال فترة التجربة.

المجموعة الثانية (0.5 ملغ/كغ):

لم تُلاحظ تغييرات مرضية على الطيور خلال فترة التجربة.

المجموعة الثالثة (1 ملغ/كغ):

لم تُلاحظ تغييرات مرضية على الطيور خلال فترة التجربة.

المجموعة الرابعة (2.5 ملغ/كغ):

شُوهدت أعراض عصبية تمثلت بارتعاشات بعد (15 دقيقة) من الحقن الأول حيث نفق طائران من الطيور، كانت الأعراض العصبية عبارة عن (تشنجات، ارتعاشات) لكن هذه الأعراض زالت في اليوم الثاني والثالث من التجربة.

المجموعة الخامسة (1 ملغ /لتر مع ماء الشرب):

لم تُلاحظ وجود أية تغييرات مرضية على الطيور خلال فترة التجربة.

4-2- دراسة التغيرات التشريحية المرضية (بعد الذبح):

4-2-1- دراسة التغيرات التشريحية المرضية العيانية:

المجموعة الأولى (الشاهد): لم يلاحظ عند فحص الأنسجة اللمفاوية والكبدية حصول أية

تغييرات عيانية مرضية على الأنسجة لدى جميع طيور مجموعة الشاهد.



الصورة (6)

صورة عيانية لجراب فابريشيا لمجموعة الشاهد.



الصورة (5)

صورة عيانية للكبد لمجموعة الشاهد.



الصورة (7)

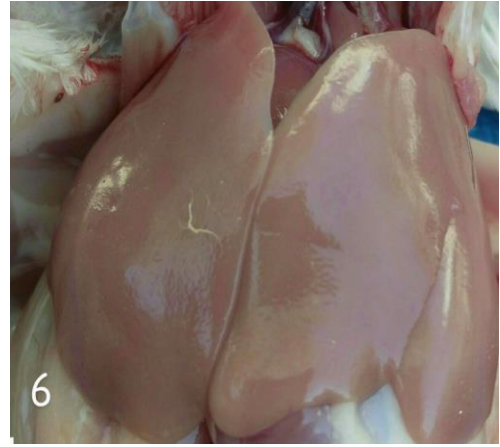
صورة عيانية للتوتة لمجموعة الشاهد.

المجموعة الثانية (0.5 ملغ/كغ): عند فحص الأنسجة الكبدية في المرحلة الأولى من التجربة لم يلاحظ حصول أية تغييرات عيانية مرضية على مستوى الأنسجة الكبدية المدروسة، لكن لوحظ وجود احتقان (Congestion) بسيط في أطراف الكبد في المرحلة الثانية من التجربة، استمر هذا الاحتقان حتى نهاية فترة التجربة، لم تلاحظ تغييرات عيانية مرضية في الأنسجة اللمفاوية في جميع مراحل الدراسة.



الصورة (9)

صورة عيانية للكبد بعد (24) ساعة من الحقن
الأول يلاحظ الاحتقان في أطراف الكبد



الصورة (8)

صورة عيانية للكبد بعد (6) ساعات من الحقن الأول



الصورة (11)

صورة عيانية للكبد بعد (72) ساعة من
الحقن الأول نلاحظ الاحتقان بأطراف الكبد



الصورة (10)

صورة عيانية للكبد بعد (48) ساعة من الحقن الأول



الصورة (13)



الصورة (12)

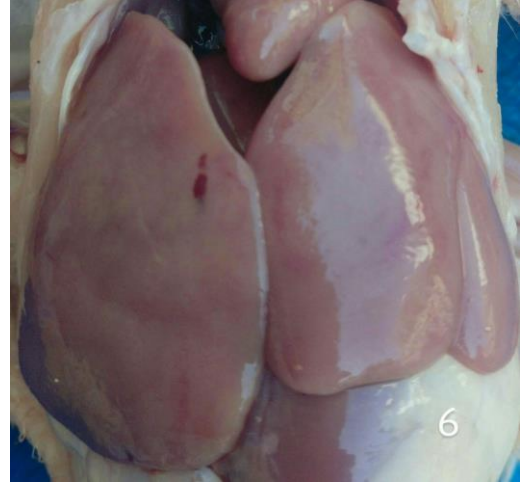
صورة عيانية للتوتة بعد (72) ساعة من الحقن الأول صورة عيانية لجراب فابريشيا بعد (72) ساعة من الحقن الأول

المجموعة الثالثة (1ملغ/كغ): عند فحص الانسجة الكبدية في المرحلة الأولى من التجربة لم تلاحظ تغييرات عيانية مرضية على مستوى الانسجة الكبدية المدروسة، لكن تم ملاحظة حصول احتقان (congestion) بسيط في أطراف الكبد كما هو موضح بالصور (14-15-16-17)، أما بالنسبة للانسجة اللمفاوية لم تلاحظ أية تغييرات على مستوى الأعضاء المدروسة في المرحلة الأولى والثانية والثالثة من التجربة، لكن لوحظ وجود احتقان في فص واحد من فصوص التوتة في المرحلة الرابعة من التجربة الصور (18-19).



الصورة (15)

صورة عيانية للكبد بعد (24) ساعة من الحقن
الاول يلاحظ الاحتقان في أطراف الكبد.



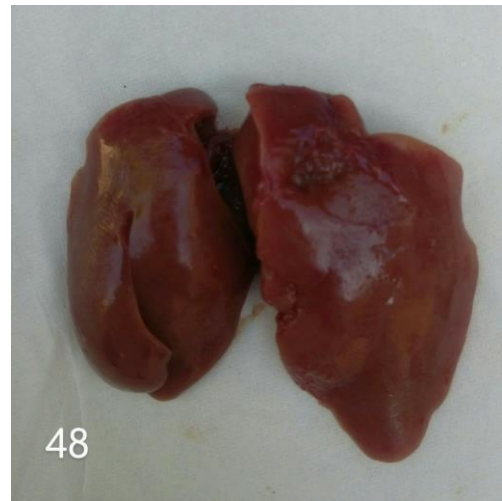
الصورة (14)

صورة عيانية للكبد بعد (6) ساعات من الحقن
الأول



الصورة (17)

الكبد في المرحلة الرابعة من التجربة



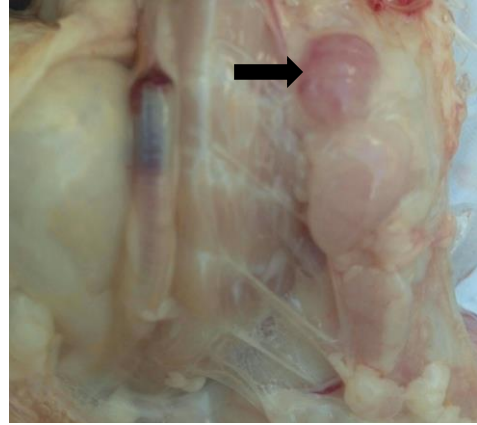
الصورة (16)

الكبد في المرحلة الثالثة من التجربة



الصورة (19)

جراب فابريشيا في المرحلة الرابعة



الصورة (18)

صورة عيانية للتوتة في المرحلة الرابعة

يلاحظ احتقان (السهم الأسود) أحد الفصوص

المجموعة الرابعة (2.5 ملغ/كغ): عند فحص الانسجة الكبدية في المرحلة الأولى من التجربة لم

تلاحظ أية تغييرات عيانية مرضية على مستوى الانسجة الكبدية المدروسة، لكن تم ملاحظة

احتقان متوسط الشدة في الكبد في المرحلة الثانية والثالثة من التجربة (20-21-22-23)،

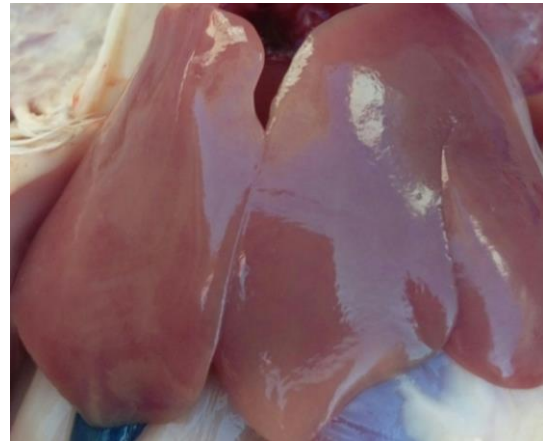
واحتقان شديد في المرحلة الرابعة من التجربة، أما بالنسبة للأعضاء اللمفاوية لم يلاحظ أية

تغييرات عيانية مرضية في جميع مراحل الدراسة كما هو موضح بالصورتين (24-25).



الصورة (21)

الكبد في المرحلة الثانية



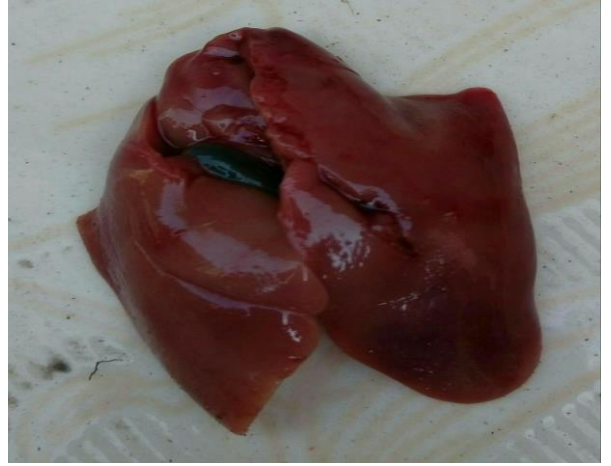
الصورة (20)

الكبد في المرحلة الأولى



الصورة (23)

الكبد في المرحلة الرابعة



الصورة (22)

الكبد في المرحلة الثالثة



الصورة (25)

جراب فابريشيا في المرحلة الرابعة



الصورة (24)

الانسجة للمفاوية في المرحلة الرابعة

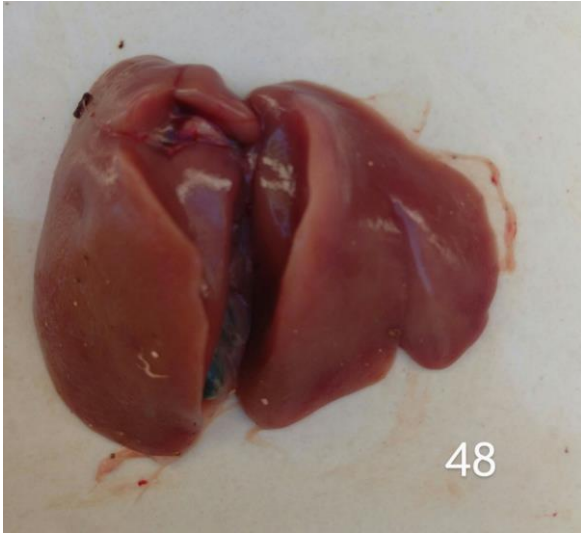
المجموعة الخامسة (1ملغ /ليتر مع ماء الشرب): عند فحص الانسجة الكبدية في المرحلة الأولى

والثانية والثالثة والرابعة من التجربة لم يلاحظ حصول أي تغييرات عيانية مرضية على مستوى

الانسجة الكبدية المدروسة، لكن تم ملاحظة حدوث بهتان في أطراف الكبد في المرحلة الخامسة

من التجربة، أما بالنسبة للأعضاء اللمفاوية لم يلاحظ حدوث أي تغييرات مرضية عيانية في جميع

مراحل الدراسة.



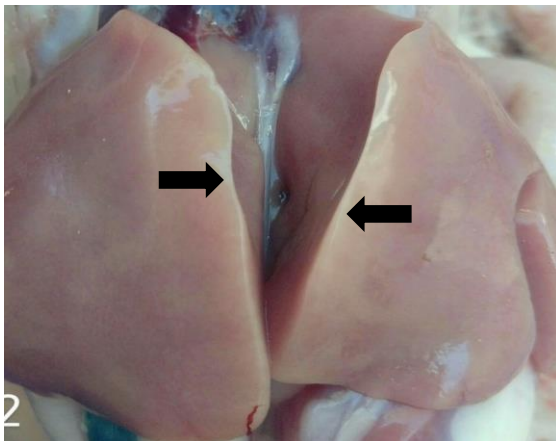
الصورة (27)

الكبد في المرحلة الثالثة.



الصورة (26)

الكبد في المرحلة الأولى



الصورة (29)

الكبد في اليوم العشرين تشير الأسهم إلى البهتان اللوني



الصورة (28)

الكبد في اليوم العاشر من التجربة.



الصورة (31)

جراب فابريشيا في المرحلة الرابعة



الصورة (30)

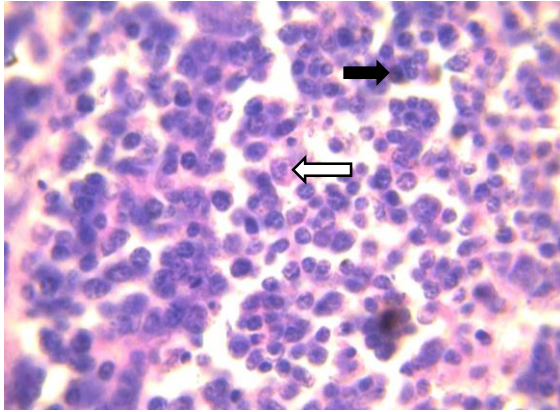
الانسجة اللمفاوية في المرحلة الرابعة

4-2-2- دراسة التغيرات التشريحية المرضية المجهرية:

المجموعة الأولى (الشاهد): لم تلاحظ عند فحص الأنسجة اللمفاوية، والكبدية أي تغييرات

مرضية على الانسجة لدى جميع طيور مجموعة الشاهد، كما هو موضح في الصورة رقم

(32-33).



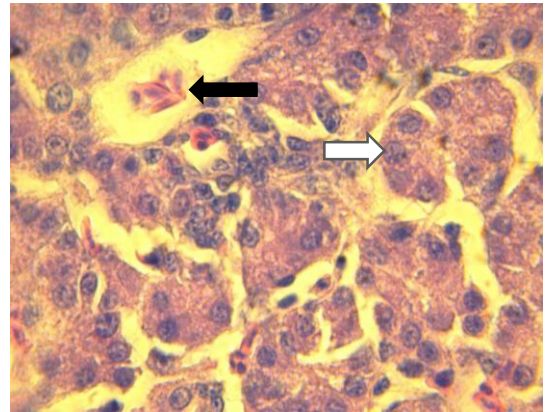
الصورة (33)

مقطع نسيجي التوتة يلاحظ فيه

الخلايا اللمفاوية الناضجة (السهم الأسود)

والخلايا الشبكية الظهارية (السهم الأبيض)

(H&E×100)



الصورة (32)

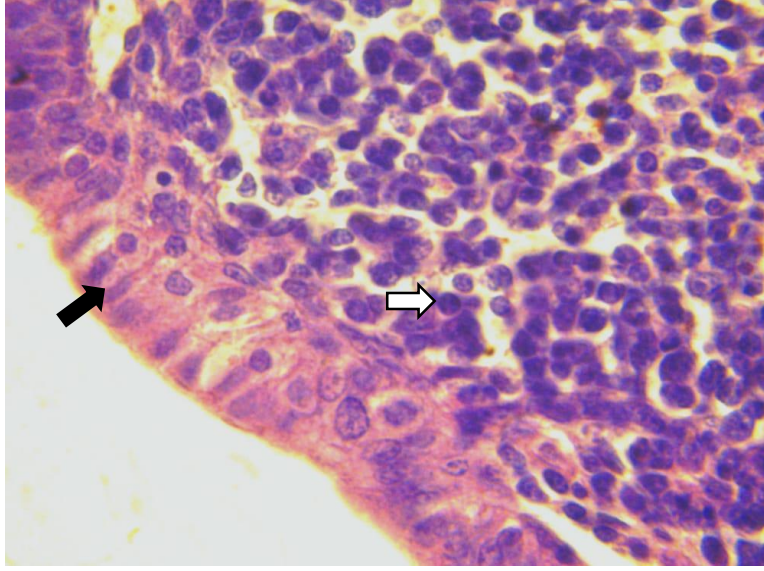
مقطع نسيجي في الكبد يلاحظ فيه

الوريد المركزي والخلايا الكبدية الطبيعية

يشير السهم الأسود إلى الوريد المركزي

والسهم الأبيض إلى الخلايا الكبدية

(H&E×100)



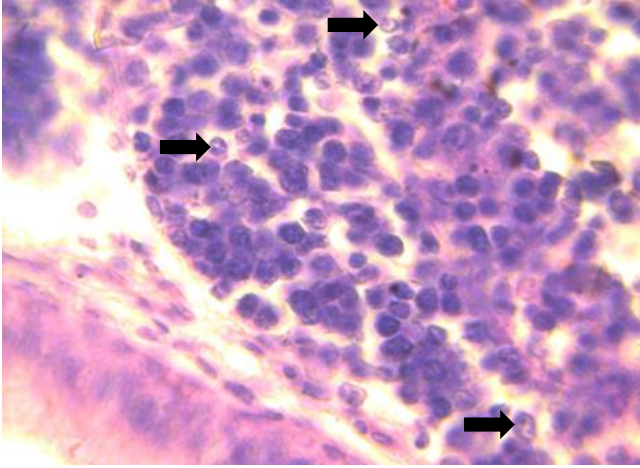
الصورة (34)

مقطع نسيجي في جراب فابريشيا يلاحظ فيه
الظهارة العامودية المطبقة الكاذبة (السهم الأسود) والخلايا اللمفاوية (السهم الأبيض)
(H&E×100)

المجموعة الثانية (0.5 ملغ/كغ):

عند فحص الأنسجة اللمفاوية لوحظ حصول موت خلوي مبرمج (Apoptosis) بسيط (-20
10خلية ميتة) في منطقة القشرة في التوتة في المرحلة الثالثة والرابعة من التجربة كما هو موضح
بالصورة رقم (35) للمرحلة الرابعة حيث كان هذا الموت جلياً من خلال تغلظ الأنوية (Pyknosis)
ووجود الاجسام الاستماتية، ولوحظ الموت الخلوي المبرمج أيضاً في جراب فابريشيا بشكل بسيط
(20-10خلية ميتة) في الخلايا اللمفاوية القشرية في المرحلة الثالثة والرابعة من التجربة كما هو
موضح في الصورة رقم (36) للمرحلة الرابعة.

وعند فحص الانسجة الكبدية لوحظ حصول احتقان بسيط في الوريد المركزي للكبد في المرحلة
الثانية من التجربة كما هو موضح بالشكل رقم (37) واستمر حتى نهاية التجربة كما هو بالموضح
بالصورة رقم (38) بالإضافة لوجود ارتشاح خلوي.



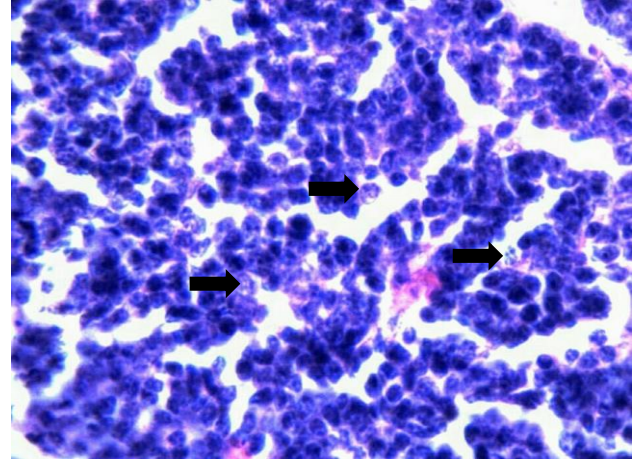
الصورة (36)

مقطع نسيجي في جراب فابريشيا يلاحظ فيه

موت خلوي مبرمج تشير الأسهم باللون

الأسود إلى الأجسام الأستماتية

(H&E×100)



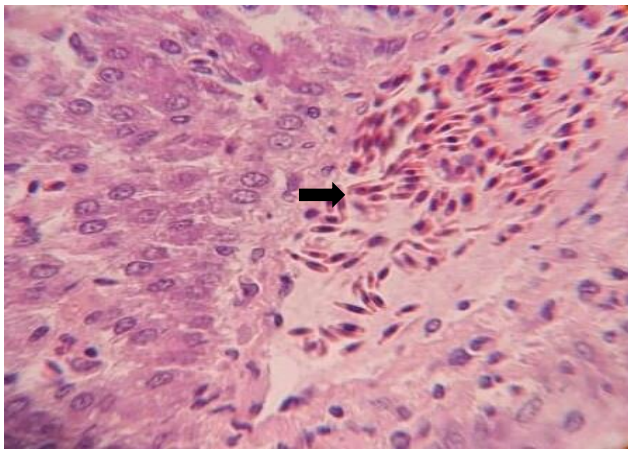
الصورة (35)

مقطع نسيجي في التوتة يلاحظ فيه

موت خلوي مبرمج تشير الأسهم باللون الأسود

إلى تحلل للأتوية ووجود بقايا خلوية

(H&E×100)



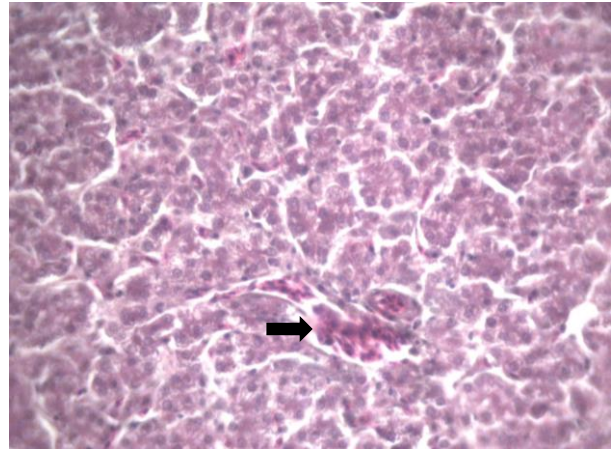
الصورة رقم (38)

مقطع نسيجي في الكبد يلاحظ فيه تبغ

في الشريان الكبدي

يشير السهم باللون الأسود إلى الاحتقان

(H&E×100)



الصورة رقم (37)

مقطع نسيجي في الكبد يلاحظ فيه احتقان

في الوريد المركزي

يشير السهم باللون الأسود إلى الاحتقان

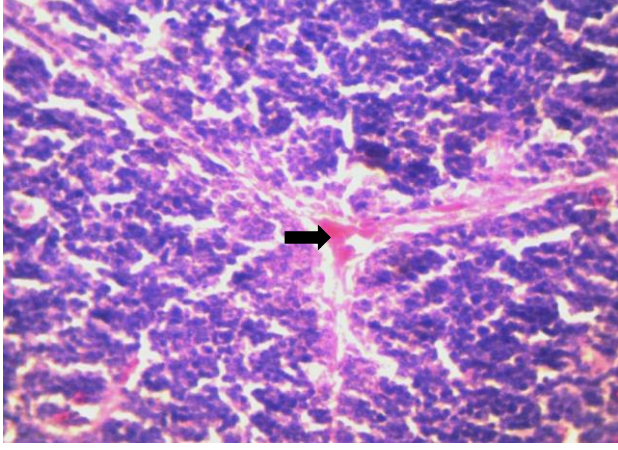
(H&E×40)

المجموعة الثالثة (1ملغ/كغ):

عند فحص الأنسجة اللمفاوية (التوتة) لم يلاحظ حصول أية تغييرات مرضية في المرحلة الأولى من التجربة ، لوحظ وجود نزف (Hemorrhage) في التوتة في المرحلة الثانية من التجربة واستمر حتى نهاية التجربة ، وكذلك احتقان الأوعية الدموية في المرحلة الثالثة والرابعة من التجربة وحتى نهاية التجربة كما هو موضح في الصور رقم (40) للمرحلة الثالثة، لوحظ عليها أيضا الموت الخلوي المبرمج في الخلايا اللمفاوية في منطقة القشرة بشكل بسيط (10-20 خلية ميتة) في المرحلة الثانية من التجربة وكان بشكل متوسط (20-40 خلية ميتة) في المرحلة الثالثة كما هو موضح بالصورة رقم (39) في المرحلة الرابعة من التجربة .

عند فحص الأنسجة اللمفاوية (جراب فابريشيا) لوحظ وجود موت خلوي مبرمج بسيط (10-20 خلية ميتة) في الخلايا اللمفاوية للقشرة كما هو موضح في الصور رقم (41-42) للمرحلة الثانية والثالثة على التوالي.

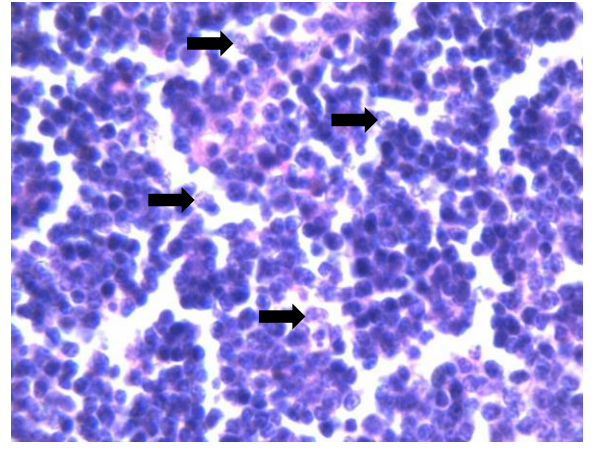
عند فحص الانسجة الكبدية لوحظ وجود ارتشاح خلوي (مستغيرات حول الوريد المركزي) في المرحلة الثانية من التجربة كما هو موضح بالصورة رقم (43).



الصورة (40)

مقطع نسيجي في التوتة يلاحظ فيه
احتقان كما يشير السهم
باللون الأسود

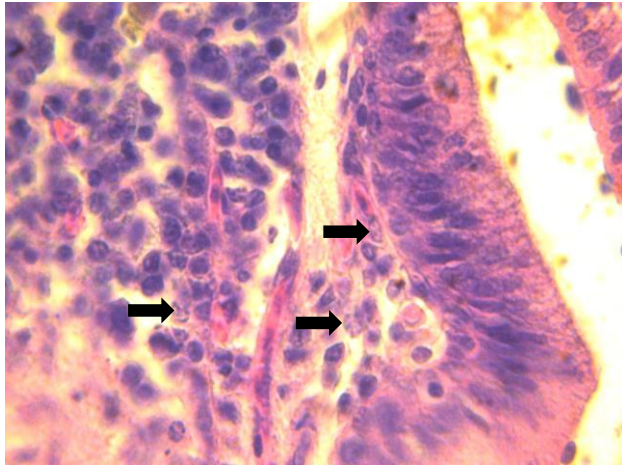
(H&E×40)



الصورة (39)

مقطع نسيجي في التوتة يلاحظ فيه
موت خلوي مبرمج
الأسهم باللون الأسود
تشير إلى الموت الخلوي المبرمج

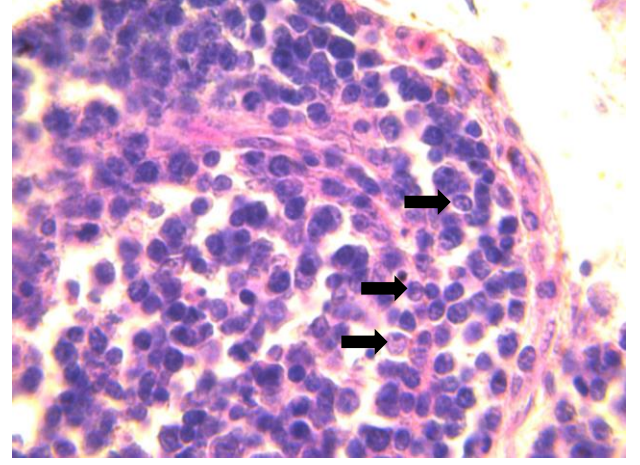
(H&E×100)



الصورة (42)

مقطع نسيجي في جراب فابريشيا يلاحظ فيه
موت خلوي (الأسهم السوداء) مبرمج

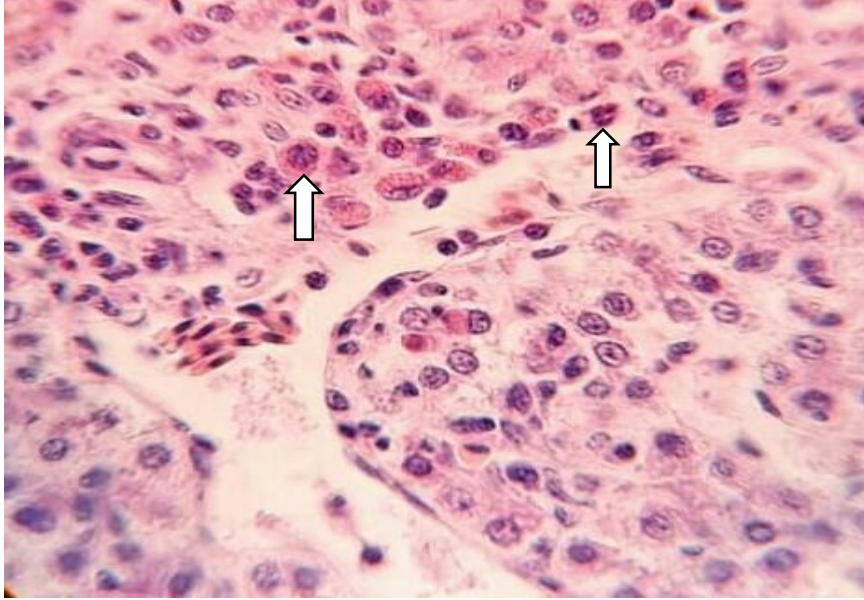
(H&E×100)



الصورة (41)

مقطع نسيجي في جراب فابريشيا يلاحظ فيه
موت خلوي مبرمج
تشير الأسهم إلى تحلل الأنوية وموت الخلايا

(H&E×100)



الصورة (43)

مقطع نسيجي في الكبد يلاحظ فيه زيادة بسيطة في
المستعيرات حول الوريد المركزي (الأسهم البيضاء)

بالمقارنة مع الشاهد

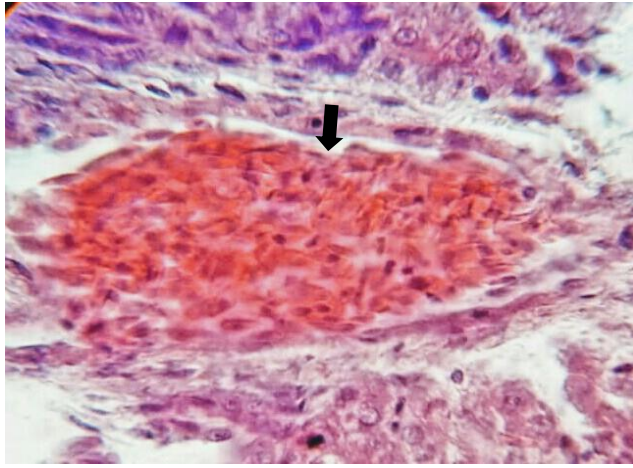
(H&E×100)

المجموعة الرابعة (2.5 ملغ/كغ):

عند فحص الأنسجة اللمفاوية (التوتة) لم تلاحظ تغيرات نسيجية مرضية في المرحلة الأولى من التجربة، لوحظ وجود نزف (Hemorrhage) و احتقان الشعيرات الدموية في التوتة في المرحلة الثانية من التجربة واستمر حتى نهاية التجربة ، كما لوحظ الموت الخلوي المبرمج بشكل متوسط (20-40 خلية ميتة) في الخلايا اللمفاوية لمنطقة القشرة في المرحلة الثانية والثالثة من التجربة كما هو موضح بالصور رقم (46-47) للمرحلة الثانية والثالثة على التوالي وموت شديد (اكثر من 40 خلية ميتة) في المرحلة الرابعة حيث لوحظ تحلل الخلايا وتشكل الاجسام الاستماتية في كل من منطقة القشرة واللب .

عند فحص الأنسجة اللمفاوية (جراب فابريشيا) لوحظ وجود موت خلوي مبرمج واضح في الخلايا اللمفاوية القشرية في المرحلة الثانية من التجربة وحتى نهاية التجربة كما هو موضح في الصور رقم (48-49) للمرحلة الثالثة والرابعة على التوالي.

عند فحص الانسجة الكبدية لوحظ وجود احتقان واضح في الأوردة المركزية المرحلة الثانية والثالثة من التجربة كما هو موضح في الصورة رقم (44) واحتقان شديد في المرحلة الرابعة من التجربة كما هو موضح في الصورة رقم (45).

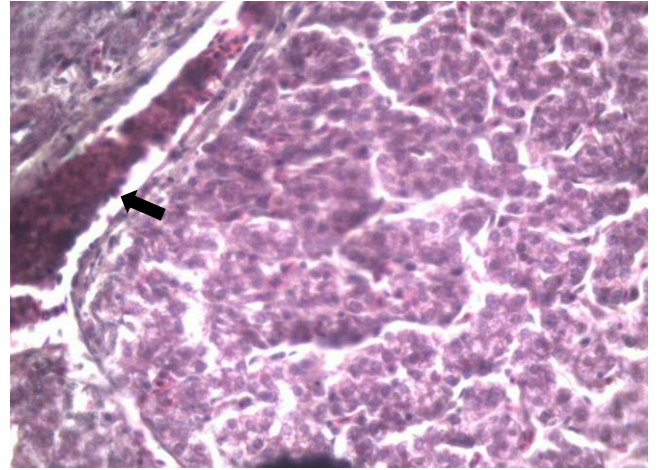


الصورة (45)

مقطع نسيجي في الكبد يلاحظ فيه احتقان

في الوريد المركزي (السهم الأسود)

(H&E×100)



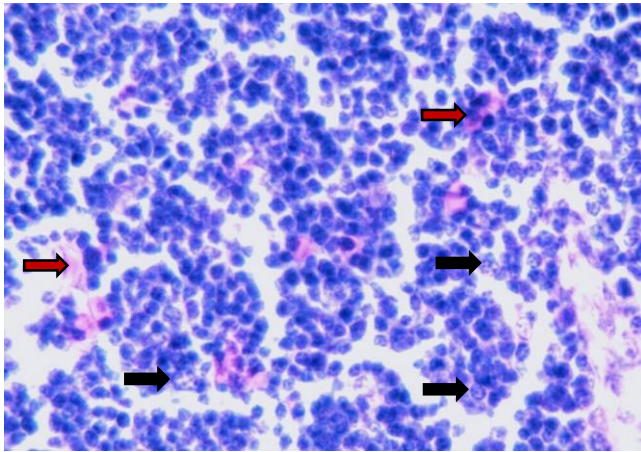
الصورة (44)

مقطع نسيجي في الكبد يلاحظ فيه

احتقان في الوريد المركزي

يشير السهم باللون الأسود إلى الاحتقان

(H&E×40)



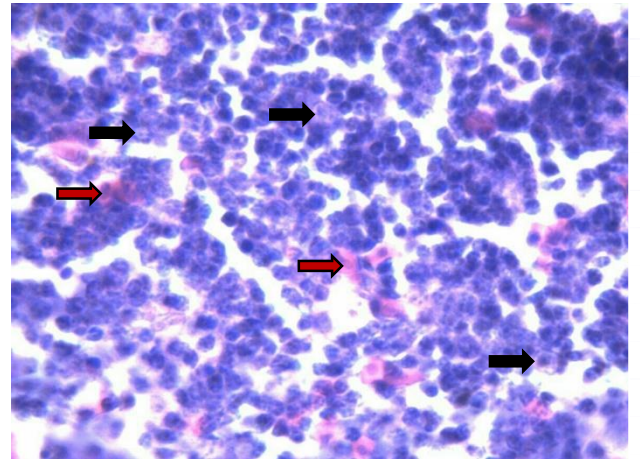
الصورة (47)

مقطع نسيجي في التوتة يلاحظ فيه نزف دموي

(الأسهم الحمراء) وموت خلوي مبرمج

(الأسهم السوداء)

(H&E×100)

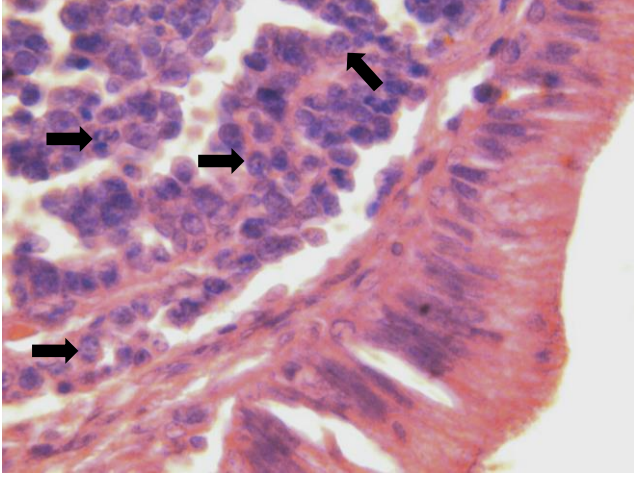


الصورة (46)

مقطع نسيجي في التوتة يلاحظ فيه موت خلوي

مبرمج (الأسهم السوداء) ونزف (الأسهم الحمراء)

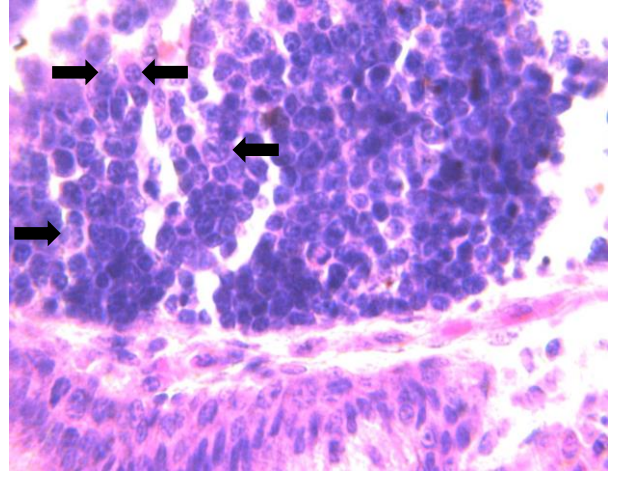
(H&E×100)



الصورة (49)

مقطع نسيجي في جراب فابريشيا يلاحظ فيه موت خلوي مبرمج (الأسهم السوداء)

(H&E×100)



الصورة (48)

مقطع نسيجي في جراب فابريشيا يلاحظ فيه موت خلوي مبرمج ووجود أجسام استماتية (الأسهم السوداء)

(الأسهم السوداء)

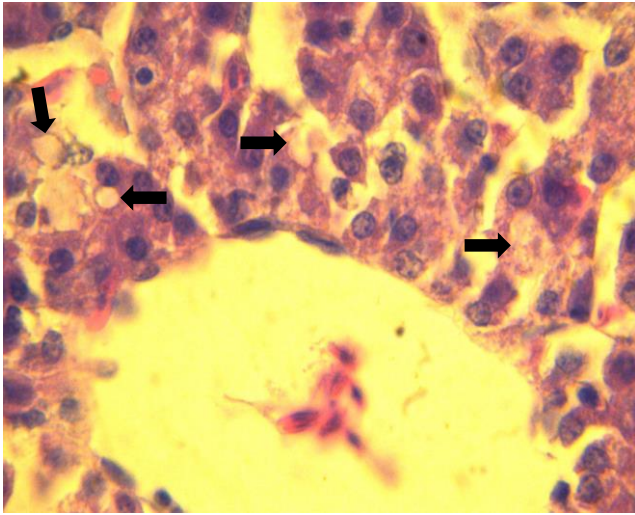
(H&E×100)

المجموعة الخامسة (1ملغ /ل مع ماء الشرب):

عند فحص الأنسجة اللمفاوية (التوتة) لم تلاحظ تغييرات مرضية في المرحلة الأولى و الثانية من التجربة، لوحظ وجود نزف في التوتة في المرحلة الثالثة من التجربة واستمر حتى نهاية التجربة، وكذلك لوحظ احتقان الشعيرات الدموية في المرحلة الثالثة من التجربة وحتى نهاية التجربة، لوحظ عليها أيضاً موت خلوي مبرمج بسيط (20-10 خلية ميتة) في الخلايا اللمفاوية لمنطقة القشرة في المرحلة الثانية والثالثة من التجربة وكان الموت الخلوي المبرمج واضح (أكثر من 40 خلية ميتة) في المرحلة الرابعة والخامسة حيث تمثل بانتشار الاجسام الاستماتية لمنطقة اللب مع قلة الكثافة الخلوية في التوتة كما هو موضح في الصورة رقم (52) للمرحلة الخامسة.

عند فحص الأنسجة اللمفاوية (جراب فابريشيا) لوحظ وجود موت خلوي مبرمج بسيط في الخلايا اللمفاوية خلال فترة التجربة كما هو موضح في الصور رقم (53-54).

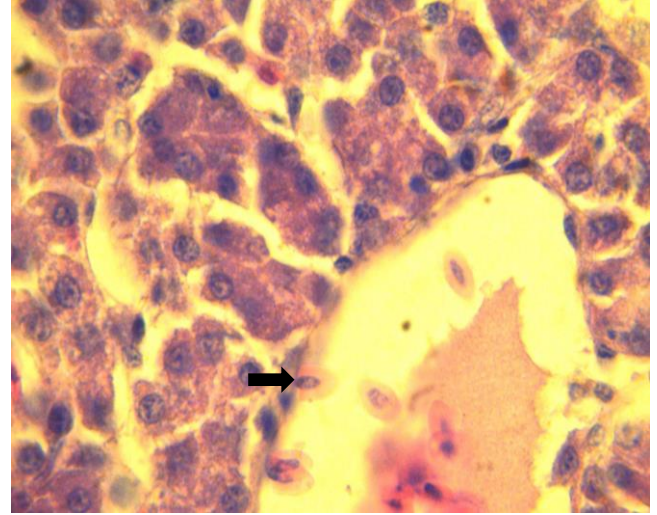
عند فحص الانسجة الكبدية لم يلاحظ أية تغيير في النسيج كما هو موضح في الصورة رقم (50) للمرحلة الرابعة من التجربة، بينما لوحظت بعض الفجوات ومن المرجح أنها دلالة على التنكس الدهني في بعض الخلايا الكبدية في المرحلة الخامسة كما هو موضح في الصورة رقم (51).



الصورة (51)

مقطع نسيجي في الكبد يلاحظ تنكس
شحمي (الأسهم السوداء) في بعض
الخلايا

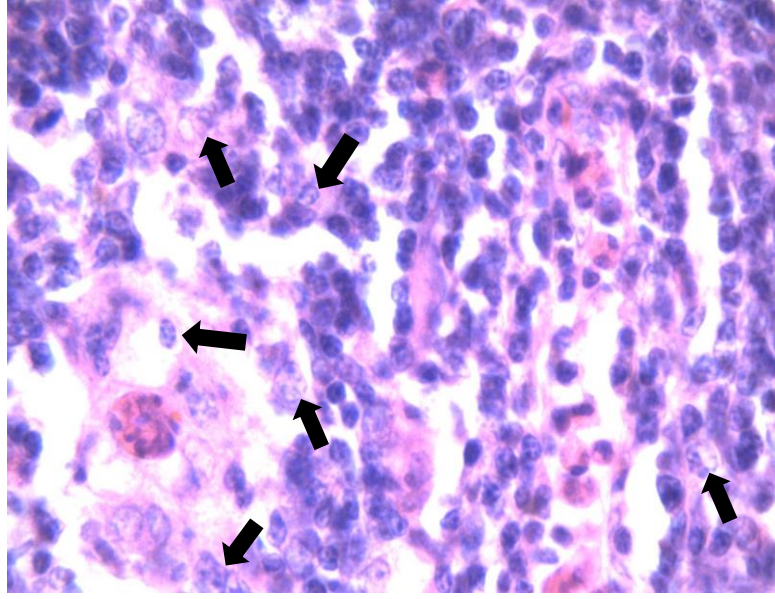
(H&E×100)



الصورة (50)

مقطع نسيجي في الكبد
يشير السهم الأسود
إلى الوريد المركزي

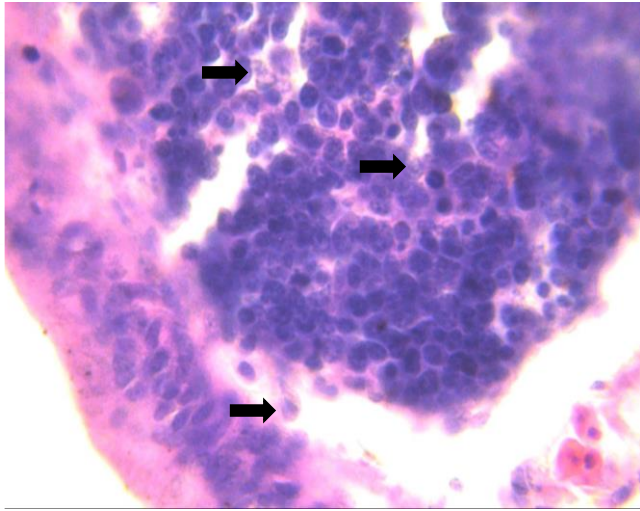
(H&E×100)



الصورة (52)

مقطع نسيجي في التوتة يلاحظ فيه موت خلوي ووجود أجسام أستماتية (الأسهم السوداء)

(H&E×100)

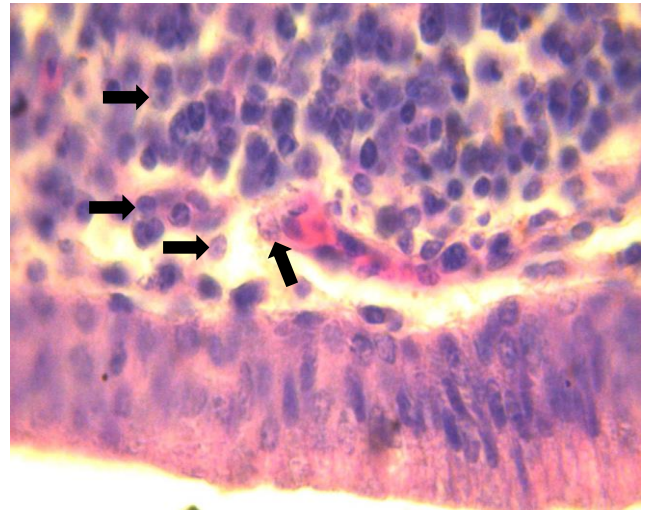


الصورة (54)

مقطع نسيجي في جراب فابريشيا يلاحظ فيه

موت خلوي مبرمج (الأسهم السوداء)

(H&E×100)



الصورة (53)

مقطع نسيجي في جراب فابريشيا يلاحظ فيه

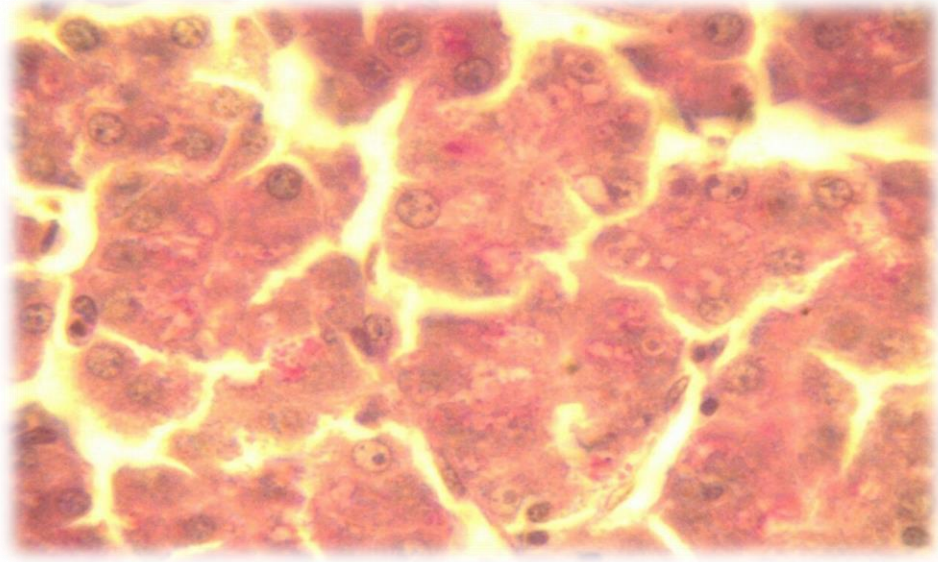
موت خلوي مبرمج (الأسهم السوداء)

(H&E×100)

التغيرات المجهرية على الكبد الناتجة عن استخدام كاشف (PAS):

تم أخذ عينات من الكبد وإجراء الصباغة بكاشف (PAS) من أجل الكشف عن الغليكوجين في خلايا الكبد حيث يعطي اللون الأحمر عند الصباغة بهذا الكاشف.

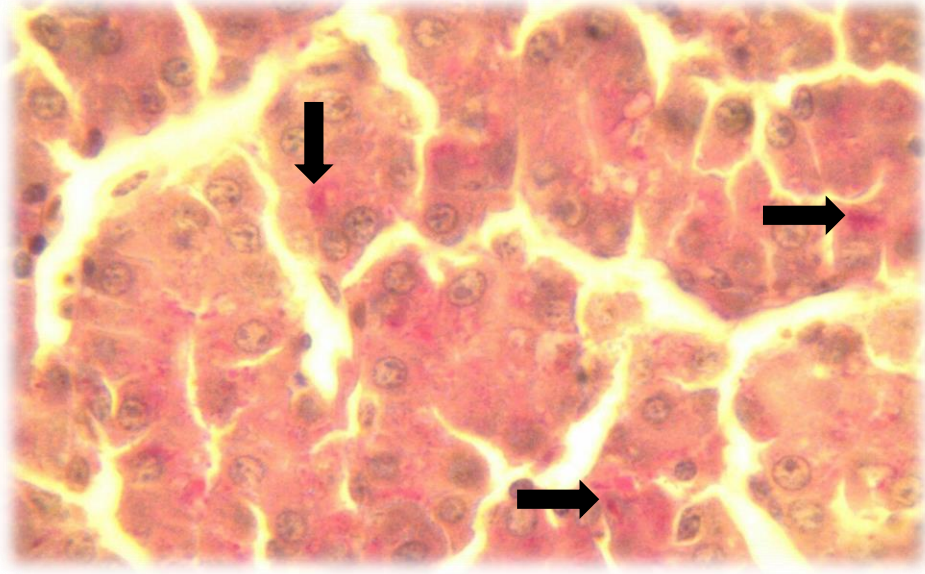
لُوحظ وجود التفاعل الإيجابي المتمثل بتوضع حبيبات الغليكوجين في هيولى الخلايا الكبدية باللون الأحمر عند المجموعة الثانية والثالثة في المرحلة الثالثة والرابعة من التجربة مقارنةً مع مجموعة الشاهد الصورة (55)، والصور رقم (56-57) للمجموعة الثانية والثالثة على التوالي في المرحلة الرابعة من التجربة، أما بالنسبة للمجموعة الرابعة فقد لوحظ وجود التفاعل الإيجابي (تلون الغليكوجين بلون أحمر في هيولى الخلايا الكبدية) في المرحلة الثانية من التجربة واستمر حتى نهايتها كما هو موضح بالصورة رقم (58) للمرحلة الرابعة، أما بالنسبة لمجموعة ماء الشرب فكان التفاعل الإيجابي في المرحلة الخامسة من التجربة كما هو موضح بالصورة (59).



الصورة (55)

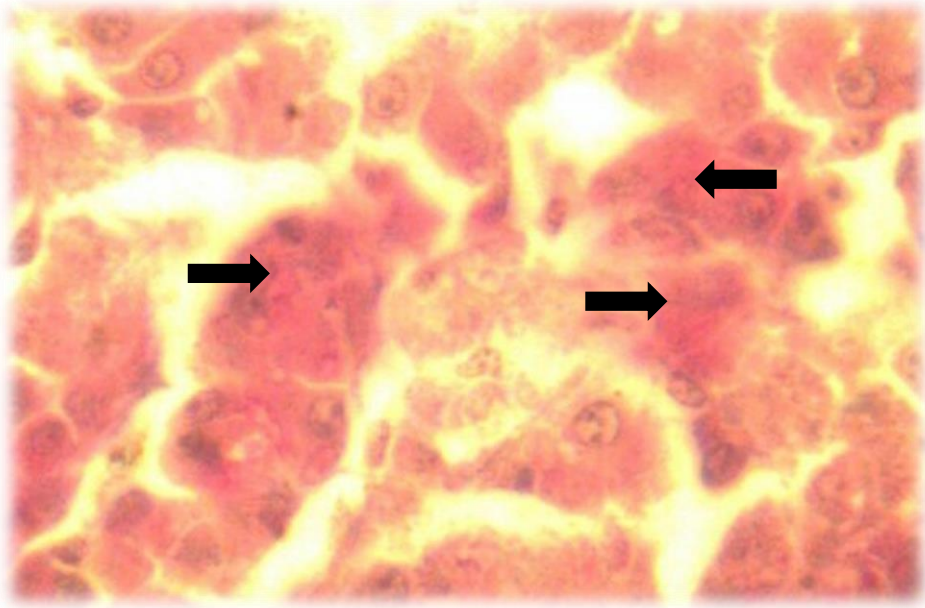
مقطع نسيجي في الكبد مجموعة الشاهد

(PAS×100)



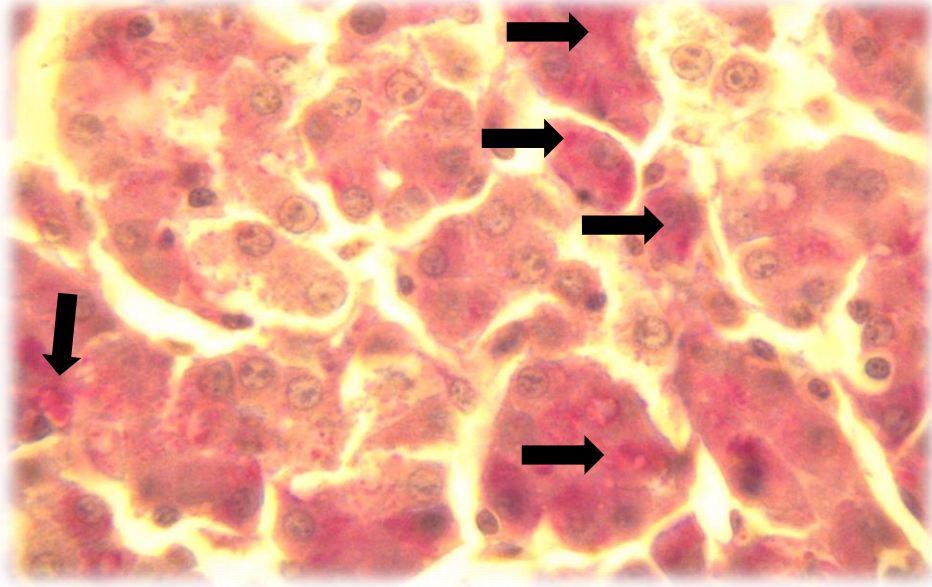
الصورة (56)

مقطع نسيجي في الكبد للمجموعة الثانية يلاحظ فيها حبيبات الغليكوجين باللون الأحمر (الأسهم السوداء) في هيولى الخلايا الكبدية (PAS×100)



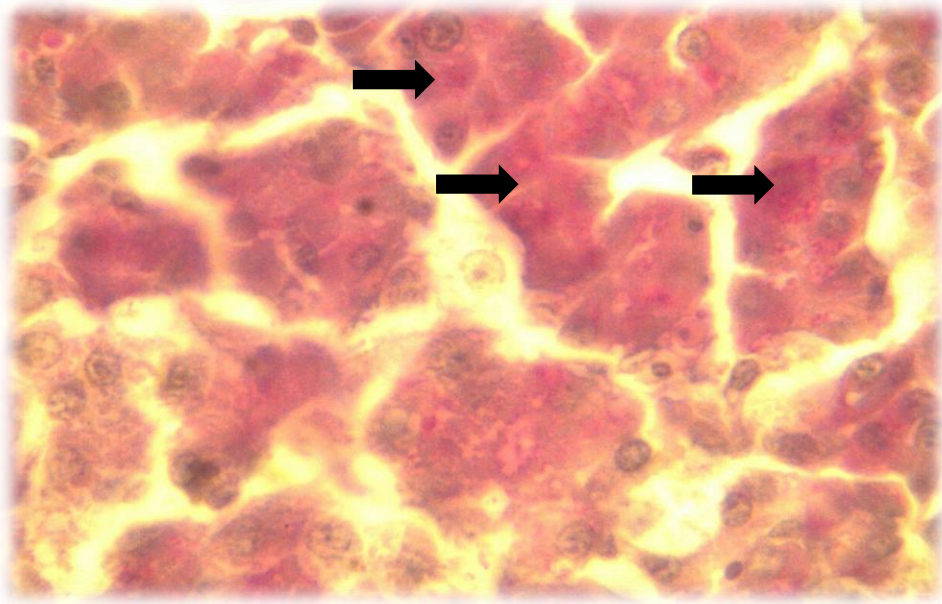
الصورة (57)

مقطع نسيجي في الكبد للمجموعة الثالثة يلاحظ فيها التفاعل الإيجابي مع الكاشف ظهور حبيبات الغليكوجين باللون الأحمر (الأسهم السوداء)، (PAS×100)



الصورة (58)

مقطع نسيجي في الكبد للمجموعة الرابعة يوضح حبيبات الغليكوجين (الأسهم السوداء)،
(PAS×100)



الصورة (59)

مقطع نسيجي في الكبد للمجموعة الخامسة في اليوم العشرين من التجربة يلاحظ حبيبات
الغليكوجين (الأسهم السوداء)، (PAS×100)

4-2-3- الطريقة المعتمدة في تصنيف شدة الموت الخلوي في التوتة:

جدول رقم (3): يوضح طريقة تصنيف شدة الموت الخلوي المبرمج في التوتة عند مجموعات الدراسة اعتماداً على عد الخلايا الميتة في الساحة المجهرية (تكبير $\times 100$) مقارنةً مع الشاهد:

زمن أخذ العينة	(6) ساعات	(24) ساعة من الحقن الأول	(48) ساعة من الحقن الأول	(72) ساعة من الحقن الأول
المجموعة الأولى	-	-	-	-
المجموعة الثانية	-	-	عند ثلاث عينات بشكل بسيط (A)	عند ثلاث عينات بشكل بسيط (A)
المجموعة الثالثة	-	عند ثلاث عينات بشكل بسيط (A)	عند أربع عينات بشكل متوسط (B)	عند أربع عينات بشكل متوسط (B)
المجموعة الرابعة	-	عند أربع عينات بشكل متوسط (B)	عند أربع عينات بشكل متوسط (B)	عند أربع عينات بشكل شديد (C)

الجدول | 3 |

تدل الرموز: (A) تغير بسيط (10-20 خلية ميتة)، (B) تغير متوسط (40-20 خلية ميتة)، (C) تغير شديد (أكثر من 40 خلية ميتة).

جدول رقم (4): يوضح طريقة تصنيف شدة الموت الخلوي المبرمج في التوتة عند مجموعة ماء الشرب في هذه التجربة.

زمن أخذ العينة	(6) ساعات من بداية التجربة	(48) ساعة من بداية التجربة	(72) ساعة من بداية التجربة	اليوم العاشر من التجربة	اليوم العشرون من التجربة
المجموعة الخامسة	-	عند عينتين بشكل بسيط (A)	عند عينتين بشكل بسيط (A)	عند (5) عينات بشكل شديد (C)	عند (5) عينات بشكل شديد (C)

الجدول | 4 |

تدل الرموز: (A) تغير بسيط (10-20 خلية ميتة)، (B) تغير متوسط (40-20 خلية ميتة)، (C) تغير شديد (أكثر من 40 خلية ميتة).

4-3- التحليل الإحصائي:

4-3-1- دراسة التغيرات التشريحية المرضية (الموت الخلوي المبرمج في التوتة) في

مجموعات التجربة:

جدول رقم (5): يبين تأثير مركب الديكساميتازون (الموت الخلوي المبرمج في التوتة) في

مجموعات التجربة خلال فترة التجربة:

الموت الخلوي المبرمج في التوتة				
زمن أخذ العينة	(6) ساعات من الحقن الأول	(24) ساعة من الحقن الأول	(48) ساعة من الحقن الأول	(72) ساعة من الحقن الأول
المجموعات	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري
المجموعة الأولى	0 ± 0 a	0 ± 0 a	0 ± 0 a	0 ± 0 a
المجموعة الثانية	0 ± 0 a	0 ± 0 a	0.40 ± 0.55 b	0.40 ± 0.55 b
المجموعة الثالثة	0 ± 0 a	0.40 ± 0.55 b*	0.60 ± 0.55 c**	0.60 ± 0.55 c**
المجموعة الرابعة	0 ± 0 a	0.60 ± 0.55 c*	0.60 ± 0.55 dc*	0.80 ± 0.55 d**

تدل الرموز a, b, c, d على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة 5% في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الخمسة فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA) في البرنامج الإحصائي SPSS 24 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة الاحتمالية ($P < 0.05$)، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة 5% عند المقارنة بين الأزمنة الأربعة المدروسة في حال اختلافها ضمن نفس السطر وفي نفس المجموعة.

جدول رقم (6): يبين تأثير مركب الديكساميتازون (الموت الخلوي المبرمج في التوتة) في المجموعة الخامسة خلال فترة التجربة:

الموت الخلوي المبرمج في التوتة					
المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	المجموعات
0.80+0.55 ED	0.80+0.55 D	0.40+0.55 BC	0.40+0.55 B	0+0 A	المجموعة الخامسة

تدل الرموز A,B,C,D,E فتدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة 5% عند المقارنة بين الأزمنة الخمسة المدروسة في حال اختلافها ضمن نفس السطر وفي نفس المجموعة ، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA) ، في البرنامج الإحصائي SPSS 24 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P<0.05$).

أظهرت النتائج كما موضح في الجدول رقم (5) أن حقن مركب الديكساميتازون بجرعة مقدارها (0.5 ملغ /كغ) يومياً في عضلة الصدر، أدى إلى حصول تغييرات معنوية ($P<0.05$)، حيث أدى إلى حدوث موت خلوي مبرمج بسيط في التوتة لدى صيصان المجموعة الثانية في المرحلة الثالثة والرابعة، وذلك مقارنة مع صيصان المجموعة الأولى (الشاهد)، ضمن نفس المراحل المدروسة.

كما نلاحظ أن حقن مركب الديكساميتازون بجرعة مقدارها (1ملغ /كغ) يومياً في عضلة الصدر، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P<0.05$)، أدى إلى موت خلوي مبرمج بسيط في التوتة لدى

صيصان المجموعة الثالثة في المرحلة الثانية وموت خلوي مبرمج متوسط في المرحلة الثالثة والرابعة، وذلك مقارنة مع صيصان المجموعة الأولى (الشاهد)، ضمن نفس المراحل المدروسة. نلاحظ أيضاً أن حقن مركب الديكساميثازون بجرعة مقدارها (2.5 ملغ /كغ) يومياً في عضلة الصدر، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P<0.05$)، حيث أدى إلى حدوث موت خلوي مبرمج متوسط في صيصان المجموعة الرابعة في المرحلة الثانية والثالثة وموت خلوي شديد في المرحلة الرابعة من التجربة، وذلك مقارنة مع صيصان المجموعة الأولى (الشاهد)، ضمن نفس المراحل المدروسة.

كذلك أظهرت النتائج كما موضح في الجدول رقم (6) إن إعطاء الديكساميثازون بجرعة مقدارها (1ملغ /ل) يومياً مع ماء الشرب، أدى إلى حصول زيادة معنوية ($P<0.05$)، أدى إلى حدوث موت خلوي مبرمج بسيط في التوتة لدى صيصان المجموعة الخامسة في المرحلة الثانية والثالثة وموت خلوي شديد في المرحلة الرابعة والخامسة من التجربة، وذلك مقارنة مع صيصان المجموعة الأولى (الشاهد)، ضمن نفس المراحل المدروسة.

4-3-2- دراسة التغيرات التشريحية المرضية (تفاعل باس في الكبد) في مجموعات التجربة:

جدول رقم (7): يبين تأثير مركب الديكساميثازون (تفاعل باس في الكبد) في مجموعات التجربة خلال فترة التجربة:

تفاعل (باس) ارتفاع التفاعل				
زمن أخذ العينة	6 ساعات من الحقن الأول	24 ساعة من الحقن الأول	48 ساعة من الحقن الأول	72 ساعة من الحقن الأول
المجموعات	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي \pm الانحراف المعياري
المجموعة الأولى	0 \pm 0 a	0 \pm 0 a	0 \pm 0a	0 \pm 0a
المجموعة الثانية	0 \pm 0 a	0 \pm 0 a	0.40 \pm 0.55 b*	0.40 \pm 0.55 b*
المجموعة الثالثة	0 \pm 0 a	0.60 \pm 0.55 b*	0.60 \pm 0.55 c*	0.60 \pm 0.55 c*
المجموعة الرابعة	0 \pm 0 a	0.60 \pm 0.55 cb*	0.60 \pm 0.55 cd*	0.60 \pm 0.55 cd*

تدل الرموز a, b, c, d على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة 5% في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الأربعة فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA) ، في البرنامج الإحصائي SPSS 24 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة الاحتمالية ($P < 0.05$) ، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة 5% عند المقارنة بين الأزمنة الأربعة المدروسة في حال اختلافها ضمن نفس السطر وفي نفس المجموعة.

جدول رقم (8): يبين تأثير مركب الديكساميثازون (تفاعل باس في الكبد) في المجموعة الخامسة خلال فترة التجربة:

تفاعل (باس) ارتفاع التفاعل					
المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي ± الانحراف المعياري
080 ± 0.55 ED	0.80 ± 0.55 D	0.40 ± 0.55 CB	0.40 ± 0.55 B	0 ± 0 A	المجموعة الخامسة

تدل الرموز A,B,C,D,E فتدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة احصائية عند مستوى الدلالة 5% عند المقارنة بين الأزمنة الخمسة المدروسة في حال اختلافها ضمن نفس السطر وفي نفس المجموعة، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA) ، في البرنامج الإحصائي SPSS 24 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P < 0.05$).

أظهرت النتائج كما موضح في الجدول رقم (7) أن حقن مركب الديكساميثازون بجرعة مقدارها (0.5 ملغ /كغ) يومياً في عضلة الصدر، أدى إلى حصول تغييرات معنوية ($P < 0.05$)، بالنسبة لتفاعل باس في الكبد لدى صيصان المجموعة الثانية في المرحلة الثالثة والرابعة من التجربة، وذلك مقارنة مع صيصان المجموعة الأولى (الشاهد)، في جميع مراحل التجربة.

كما نلاحظ أن حقن مركب الديكساميثازون بجرعة مقدارها (1ملغ /كغ) يومياً في عضلة الصدر، أدى إلى حصول تغييرات معنوية ($P < 0.05$)، بالنسبة لتفاعل باس في الكبد لدى صيصان المجموعة الثالثة في المرحلة الثانية والثالثة والرابعة، وذلك مقارنة مع صيصان المجموعة الأولى (الشاهد)، في جميع المراحل المدروسة .

نلاحظ أيضاً أن حقن مركب الديكساميثازون بجرعة مقدارها (2.5 ملغ /كغ) يومياً في عضلة الصدر، أدى إلى حصول تغييرات معنوية ($P<0.05$)، بالنسبة لتفاعل باس في الكبد لدى صيصان المجموعة الرابعة في المرحلة الثانية والثالثة والرابعة، وذلك مقارنة مع صيصان المجموعة الأولى (الشاهد)، في جميع مراحل التجربة.

كذلك أظهرت النتائج كما موضح في الجدول رقم (8) إن إعطاء الديكساميثازون بجرعة مقدارها (1ملغ /ل) يومياً مع ماء الشرب، أدى إلى حصول تغييرات معنوية ($P<0.05$)، بالنسبة لتفاعل باس في الكبد لدى صيصان المجموعة الخامسة في المرحلة الرابعة و الخامسة من التجربة، وذلك مقارنة صيصان المجموعة الأولى (الشاهد)، ضمن نفس المرحلة المدروسة.

الفصل الخامس:

المناقشة:

Chapter Five:

Discussion:

5 - المناقشة Discussion:

إن أغلب الدراسات التي أجريت حول تأثير الهرمونات الستيرويدية قد اعتمدت على حيوانات مختبرية، وبعض أنواع حيوانات المزرعة كالأغنام والأبقار، إلا أن الدواجن لم تحظى بالاهتمام الكافي من قبل الباحثين لذلك فقد ارتكزت التجربة الحالية على دراسة التغيرات النسيجية المرضية للديكساميتازون على الأنسجة اللمفاوية والكبدية عند دجاج اللحم.

5-1- التغيرات العيانية الملاحظة:

لقد تبين بعد ذبح الطيور والفحص العياني للأنسجة اللمفاوية بأن حجمها طبيعي إلا أن (Collier et al., 1998) وجد ان استخدام الكورتيزون يؤدي إلى انخفاض الوزن لكل من التوتة والجراب عند الدجاج المعالج بجرعة (2 ملغ اكغ) من الكورتيزون خلال ثلاث أيام نفس مدة تجربتنا الحالية .

كما لوحظ على الدجاج أعراض عصبية وارتعاشات بعد الحقن الأول بمدة (15دقيقة) عند المجموعة الرابعة التي تم حقنها بجرعة (2.5ملغ/كغ) حيث نفق اثنان من طيور المجموعة ويمكن أن يعزى ذلك لحدوث صدمة ناتجة عن الحقن أو شدة الأعراض العصبية(الارتعاشات)، حيث تنبه الستيرويدات السكرية الجملة العصبية المركزية الأمر الذي يؤدي إلى حدوث اختلاجات و ارتعاشات عصبية مميتة، وهذا متوافق مع ما أشار إليه الباحث (Wolkowitz et al., 1990). لوحظ أيضاً احتقان فص واحد في التوتة عند طائر واحد من طيور المجموعة الثالثة التي أعطيت (1ملغ/كغ) ويمكن أن يعزى ذلك للحساسية الفردية التي أدت لارتفاع الضغط في الأوعية الدموية الناتج عن إعطاء الديكساميتازون (Long, 1977)، حيث أن الستيرويدات القشرية لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي وقد تؤدي لارتفاع ضغط الدم (Fink and Mirkin, 1991)، لان

الاحتقان تركز في فص واحد من فصوص التوتة ولم يلاحظ أي تغير عياني مرضي على باقي الفصوص في هذه المجموعة أو في المجموعات ذات الجرعات الأعلى.

أما التغيرات العيانية التي لوحظت على الكبد فكانت عبارة عن تغيير لوني (احتقان) في المجموعة الثانية والثالثة والرابعة، بدءاً من المرحلة الثانية من التجربة واستمر حتى نهايتها، الاحتقان ناتج عن تراكم الدم بصورة سلبية داخل الأوردة ويعود ذلك بسبب التأثير الضار للستيروئيدات القشرية على عضلة القلب حيث تؤدي إلى عدم انتظام في ضربات القلب وفي الحالات المزمنة تؤدي إلى قصور قلب احتقاني وهذا ما فسره الباحث (Long, 1977)، بينما لوحظ تغير لوني (بهتان) في أطراف الكبد في المجموعة الخامسة في المرحلة الأخيرة من التجربة، وقد أكد الفحص النسيجي وجود بعض الفجوات ومن المرجح أنها عبارة عن شحميات للدهون ، ودلالةً على التتسكس الدهني، ومن المعلوم إن الكبد يصبح باهتاً ويميل لونه للأصفر عند تتسكس الخلايا الدهني ، وأكد (Itoh , 1977)، أن إعطاء الستيروئيدات لفترة طويلة وجرعات أعلى من العلاجية تؤدي إلى تضخم الكبد وحدوث تتسكس دهني، بينما وجد (Kawai et al ., 1985)، أن الستيروئيدات القشرية تؤدي إلى الكبد الدهني في أربعة أسابيع وقد أثبتت الدراسات السابقة التي أجريت على الدواجن أن الإجهاد الدوائي يمكن أن يؤدي إلى زيادة تخليق جينات الدهون الكبدية و ترسيبات الدهون في الكبد (Zhang et al., 2009)، حيث تتكون الشحوم من جديد في المقام الأول في الكبد وبعد أقل في الأنسجة الدهنية (Leveille et al., 1975) .

5-2- التغيرات المجهرية:

لوحظ في هذه الدراسة حدوث موت مبرمج للخلايا (Apoptosis) بشكل متوسط (حسب الطريقة التي تم اعتمادها في هذه الدراسة) في الخلايا اللمفاوية لقشرة التوتة في الجرعات (1ملغ/كغ) في المرحلة الثالثة والرابعة وجرعة (2.5ملغ/كغ) في المرحلة الثانية والثالثة وبشكل شديد في المرحلة الرابعة كما هو موضح بالجدول (3).

حيث امتدت مظاهر الموت الخلوي إلى الخلايا اللمفاوية في منطقة اللب ولوحظ تحلل الخلايا وظهور الأجسام الاستماتية بشكل أشد.

إما بالنسبة لمجموعة ماء الشرب فكانت التغيرات عبارة عن موت خلوي مبرمج بسيط (حسب الطريقة التي تم اعتمادها في هذه الدراسة) في الخلايا اللمفاوية لقشرة التوتة في المرحلة الثانية والثالثة وشديد في المرحلة الرابعة والخامسة من الإعطاء حيث امتد الموت الخلوي باتجاه المناطق القشرية العميقة ولب التوتة، كما هو موضح بالجدول (4).

عزى الباحث (Dougherty, 1952) ذلك لحساسية التوتة للستيروئيدات القشرية، وكذلك بسبب مدة الإعطاء و الجرعة ومنه نستنتج بأنه كلما زادت الجرعة و زادت مدة الإعطاء أدى ذلك لزيادة التغيرات المرضية الملاحظة، حيث وجد (Hedman and lundin, 1977)، أن إعطاء الميثل بريدنيزلون لخنزير غينيا أدى إلى انخفاض في وزن التوتة وانخفاض في سماكة القشرة نتيجة تخريب الخلايا اللمفاوية فيها بعد أسبوعين من الإعطاء، وأكد (Dougherty, 1952) إن الجرعات المفردة الكبيرة من الستيروئيدات القشرية السكرية تؤدي إلى تخريب واضح في الخلايا اللمفاوية لقشرة التوتة ، كما أكد (Ringertz et al., 1952) إلى آثار الستيروئيدات القشرية على التوتة ، وخاصة الاستنزاف الخلوي القريب من اللمفاويات القشرية.

في هذه الدراسة لوحظ أن الموت الخلوي المبرمج في الخلايا اللمفاوية لجراب فابريشيا حدث بشكل بسيط وقد يعزى ذلك لاختلاف حساسية الأعضاء للديكساميتازون حيث كان التخريب في التوتة أشد من الجراب حيث تشير الدراسات إلى إن حوالي (5%) فقط من الخلايا في التوتة مقاومة للستيروئيدات القشرية السكرية (Simpson *et al.*, 1943)، التوتة هي العضو الأكثر تضرراً عند إعطاء القشرانيات السكرية (Brandao, 1991)، حيث لوحظت آثار أكثر خطورة على التوتة عند الفئران المعالجة بالديكساميتازون عند مقارنتها بالأعضاء اللمفاوية الأخرى (Hussar *et al.*, 2011).

بينما لم تتوفر لدينا دراسات تتحدث عن حساسية جراب فابريشيا للستيروئيدات القشرية حيث يحتاج الموت المبرمج لمدة لا تقل عن (36) ساعة من التعرض لـ (5 μm) من الديكساميتازون على الأنسجة اللمفاوية حسب (Waters *et al.*, 1991).

كان أول من قام بتوضيح خطوات الموت المبرمج الباحث (Wyllie, 1980)، من خلال ما شاهده على خلايا الغدة الدرقية التي عُملت بهرمونات الستيروئيدات القشرية السكرية فلم يلاحظ أي انتفاخ في الخلية، ولكن الخلية الميتة انكشمت وانتهت بتشكيل (حويصلات).

وبذلك تتوافق هذه الدراسة مع دراسة الباحث (Compton *et al.*, 1991)، الذي أشار إن استخدام الستيروئيدات القشرية السكرية عند الدجاج ينتج عنها تخريب في الأنسجة اللمفاوية مثل التوتة وجراب فابريشيا.

كما لوحظ في الدراسة الحالية وجود احتقان في التوتة في (G3_ G4_ G5) وقد يكون ذلك ناتج عن تأثير الديكساميتازون من خلال تأثيره على الأوعية الدموية (الأوردة) حيث يعمل على انقباضها وتضييقها وخفض نفاذية الشعيرات الدموية، وبالتالي تراكم الدم بصورة سلبية داخل الوعاء الدموي وقد بين ذلك الباحث (Schacke *et al.*, 2002).

ولوحظ أيضاً في هذه الدراسة وجود نزف (كريات دم حمراء بين الخلايا) في التوتة بعد (24) ساعة من الحقن الأول عند (G3 _ G4)، واستمر حتى نهاية التجربة ومن المرحلة الثالثة بالنسبة لمجموعة ماء الشرب حتى نهاية التجربة، وقد نعزي ذلك لتأثير الستيروئيدات القشرية على الأوعية الدموية حيث تؤدي إلى زيادة هشاشة جُدر الأوعية الدموية المترافق مع ارتفاع سكر الدم وقد وجد (Chen and Romsosd, 1995)، من خلال دراسة أجراها على الفئران إلى حدوث نخر في جدران الأوعية وتوسع بعض منها.

أظهر الفحص النسيجي للكبد احتقان الأوردة المركزية بالدم، وخاصة في ال(G3-G4) وقد أكد الباحث (Bart et al, 2002) وزملاؤه إن شدة اتساع الأوردة يعتمد على زيادة الجرعة وطول فترة التعرض للدواء، كما لوحظ في المرحلة الثانية من التجربة وجود الخلايا الالتهابية من نوع المستعمرات حول الوريد المركزي حيث من المعلوم إن الستيروئيدات تتدخل في هجرة المستعمرات، حيث وجد (Bishop et al., 1968) زيادة العدد المطلق للمستعمرات عند استخدام الديكساميثازون، ويعود ذلك إلى زيادة معدل الكريات البيض متعددة النوى في الدم من نخاع العظم وانخفاض معدل إزالتها.

كما لوحظ في المجموعة الخامسة في المرحلة الأخيرة من التجربة وجود بعض الفجوات التي تزيح أنوية الخلايا الكبدية لتصبح طرفية التي تم تفسيرها على أنها دلالة على حدوث تنكس دهني **Fatty degeneration**، ويُعتقد أن هذا التنكس ناتج عن اضطراب أكسدة الدهون في الغشاء الخلوي للخلايا الكبدية المتأذية، الأمر الذي يؤثر في حركة الدم في الجيبانات الكبدية، ويؤدي إلى نقص الأكسجة **Hypoxia (Cam et al., 2008)**.

وحسب دراسة (Hermier, 1997) التي أظهرت فيها الفحوصات الإجمالية و المرضية النسيجية أن استخدام الكورتيزون أدى إلى تغير لون الكبد، وبداية تنكس دهني في الطيور بعد(5) أيام من

إعطاء جرعة عالية من الستيروئيدات القشرية السكرية، حيث يتطور التنكس عندما يتجاوز مستوى تخليق الأحماض الدهنية معدل الاستقلاب وعلاوة على ذلك، يعتمد على الهدم داخل الأوعية وإطلاق الدهون والتي يمكن دمجها بعد ذلك في الأنسجة الدهنية (Leveille *et al.*, 1975) كما تتفق نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراسة (Jiange *et al.*, 2008) الذي أشار أن إضافة الستيروئيدات القشرية السكرية أدت إلى زيادة الدهون في الكبد.

3-5- التغيرات المجهرية عند صباغة الكبد بكاشف (PAS):

أظهرت هذه الدراسة حبيبات الغليكوجين في خلايا الكبد، وهذا يتفق مع الدراسات المنشورة في هذا الصدد حيث أكد (Rahimi *et al.*, 2020) أن الستيروئيدات القشرية السكرية تحفز الخلايا الكبدية وتزيد من تخليق وتخزين الغليكوجين في الكبد.

وإن العلاج بالديكساميثازون يمكن أن يسبب تغيرات تعتمد على الوقت في مستويات الجلوكوز والانسولين وزيادة في إفراز الانسولين، مما يؤدي إلى ترسيب المزيد من الغليكوجين في هيولى الخلايا الكبدية بمرور الوقت (Dinis-Oliveira *et al.*, 2006).

وقد أظهر الفحص النسيجي للعينات الكبدية المصبوغة بكاشف (PAS) وجود التفاعل الإيجابي من خلال ظهور حبيبات الغليكوجين في هيولى الخلايا الكبدية باللون الأحمر، حيث يعتبر الغليكوجين مصدر متاح بسهولة للجلوكوز المخزن في هيولى الخلايا السليمة.

ولُوحظ وجود التفاعل في المرحلة الخامسة بالنسبة لمجموعة ماء الشرب، وهذا يتوافق مع (Kim and Kim, 1967)، حيث أشار إلى أن ترسب الغليكوجين يعتمد على الوقت والجرعة وإن الاستخدام المتكرر للديكساميثازون يزيد وزن الكبد و محتواه من الغليكوجين.

الفصل السادس:

الاستنتاجات:

Chapter Six:

Conclusions:

6-1- الاستنتاجات Conclusions:

- ❖ من نتائج هذا البحث يمكننا القول بأنه كلما زادت الجرعة المعطاة، وفترة الإعطاء تزداد التغيرات المرضية (احتقان- نزف - موت خلوي مبرمج) في الأنسجة اللمفاوية، ويمكن أن ينعكس هذا بشكل سلبي على مناعة الطيور.
- ❖ حدث الموت المبرمج في النسيج اللمفاوي للتوتة بشكل أشد مما حدث في النسيج اللمفاوي لجراب فابريشيا.
- ❖ يترافق إعطاء الديكساميتازون لطيور دجاج اللحم بحدوث بعض اضطرابات الاستقلاب مثل زيادة الغليكوجين في الكبد.
- ❖ أدى إعطاء مركب الديكساميتازون إلى حدوث تنكس دهني في الخلايا الكبدية عند مجموعة ماء الشرب في اليوم العشرين من بداية التجربة.

الفصل السابع:

التوصيات:

Chapter Seven:

Recommendations:

1-7 - المقترحات والتوصيات: Suggestions and Recommendations

- ❖ عدم استخدام الديكساميثازون لفترة طويلة حتى ولو كانت الجرعة صغيرة.
- ❖ استخدام الديكساميثازون عند الضرورة وبجرعة محدودة ولمدة محدودة.
- ❖ دراسة تأثير الديكساميثازون على الحالة المناعية لتطوير وخاصة لدى استخدام اللقاحات.

الفصل الثامن:

المراجع:

Chapter eight:

References:

:References العلمية 8

8-1 References:

- 1-Ali, R.J., Amlal, H., Burnham, C.E., Soleimani, M., (2000).** Glucocorticoids enhance the expression of the basolateral Na⁺: HCO₃⁻ cotransporter in renal proximal tubules. *Kidney Int*, 57:1063-1071.
- 2-Andrews, R.C., Walker, B.R., (1999).** Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *clin.Sci.(lond)*96,513-523.
- 3-Bacha, W.J., Bacha, L.M., (2012).** Color Atlas of Veterinary Histology, 3rd ed. Wiley-Blackwell: Chichester, W. Sussex. 342.
- 4-Baker, B., Ingle, D., (1948).** Growth Inhibition in Bone and Bone Marrow Following Treatment with Adrenocorticotropin (ACTH). *Endocrinology*, Volume 43, Issue 6, 1 December 1948, Pages 422-429
- 5-Bart, A.B., Portman, N., Macsueer, R.N.M., (2002).** Liver pathology. Churchill Livingstone., 828-829.
- 6-Bishop, C.R., Athens, J.W., Boggs, D.R., Warner, H.R., Cartwright, G.E., Wintrobe, M.M., (1968).** Leukokinetic studies. 13. A non-steady-state kinetic evaluation of the mechanism of cortisone-induced granulocytosis *Feb;47(2):249-60.*
- 7-BJØRNBOE, M.D., EDWARD, E., FISCHER, M.D., HERBERT, C., STOERK, M.D., (1951).** The effect of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on the concentration of circulating antibody. *exp. Med.*, 93: 37-48.
- 8-Borda-Molina, D., Seifert, J., Camarinha-Silva, A., (2018).** Current Perspectives of the Chicken Gastrointestinal Tract and

ItsMicrobiome. Computational and Structural Biotechnology Journal, 16,131–139.

9–Brandão, A.A.H., (1991). Imunossupressão experimental em camundongos. Aspectos histológicos dos órgãos linfóides após tratamento com dexametasona e inoculação de *Candida albicans*. Revista de Odontologia da. Rev. odontol. UNESP; 20(1): 9–16.

10–Calefi, A.S., Quinteiro, F.W.M., Fukushima, A.R., Cruz, D.S.G., Siqueira, A., Salvagni, F.A., Namazu, L.B., Gomes, C.O.M.S., Ferreira, A.J.P., Palermo, N.J., (2016). dexamethasone regulates macrophage and Cd4+Cd25+ cell numbers in the chicken spleen.Rev.Bras. Cienc. Avic., 18(1):93–100,

11–Cam, Y., Atasever, A., Erslan, G., Kibar, M., Atalay, O., Beyaz, L., A., Liman, B.C., (2008). *Eimeria stiedae*: Experimental infection in rabbits and the effect of treatment with toltrazuril and ivermectin. Experimental Parasitology 119: 164–172.

12–Cannizzo, F.T., Spada, F., Benevelli, R., Nebbia, C., Giorgi, P., Brina, N., Bollo, E., Biolatti, B., (2010). Thymus atrophy and regeneration followingdexamethasone administration to beef cattle. Vet. Rec., 167(9):338–43.

13–Chen, H., Romsos, D., (1995). A Single Intracerebroventricular Injection of Dexamethasone Elevates Food Intake and Plasma Insulin and Depresses Metabolic Rates in Adrenalectomized Obese (ob/ob) Mice the Journal of Nutrition, Volume 125, Issue 3, March 1995, Pages 540–545.

14–Chitturi, S., Farrell, G., (2013). Corticosteroids. Adverse effects of

hormones and hormone antagonists on the liver. Drug-Induced Liver Disease, Second Edition (pp.707-722).

15-Cheville, N.F., (1970). The influence of thymic and bursa lymphoid systems in the pathogenesis of avian encephalomyelitis. The American journal of pathology, 58: 105-125.

16-Civen, M., Knox, W. E., (1959). The independence of hydrocortisone and tryptophan inductions of tryptophan pyrrolase. J Biol .Chem. Jul;234(7):1787-90

17-Cohen, J.J., (1970). Hydrocortisone resistance of graft versus host activity in mouse thymus, spleen and bone marrow. J. Immunol. 105:1146-1150.

18-Collier, S.D., Wu, W.J., Pruett, S.B., (1998). Endogenous glucocorticoids induced by a chemical stressor (ethanol) cause apoptosis in the spleen in B6C3F1 female mice. Toxicol Appl Pharmacol.148: 176-182.

19-Compton, M.M., Gibbs, P.S., Johnson, L.R., (1991). Activation of Thymocyte Deoxyribonucleic Acid Degradation by Endogenous Glucocorticoids. Poult Sci. 70:521-529.

20-Darth, A.D., Bowman, P.A., (1994). the sequential appearance of sperm abnormalities after scrotal insulation or dexamethasone treatment in bulls. Can. Vet J., 35: 93- 102.

21-Dinis-Oliveira, R.J., Duarte, J.A., Remiao, F., Sanchez N, A., Bastos, M.L., Carvalho, F., (2006). Single high dose dexamethasone treatment decreases the pathological score and increases the survival rate of paraquat-intoxicated rats. Toxicology, 227(1-2): 73-85.

22–DOUGHERTY, T.F., (1952). Effect of hormones on lymphatic tissue. *Physiol. Rev.*, 32, 379–401.

23–Dougherty, T.F., White, A., (1945). Functional alterations in lymphoid tissue induced by adrenal cortical secretion, *American Journal of Anatomy* Volume77, Issue1, Pages 81–116.

24–Drozdowicz, L.B., Bostwick, J.M., (2014). Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. *Mayo Clin. Proc.* Jun;89(6):817–34.

25–ELSNOSY, E., SHAABAN, O.M., ABBAS, A.M., GABER, H.H., DARWISH, A., (2017). Middle East Fertility Society Journal, 22: 13. erythrocytes in vivo by mouse spleen cells. *Onderstepoort J. vet. Res.*41:29–37.

26–FAUTREZ, J., VAKAET, L., VAN STRIKTHEM, N., (1960). L'actionantimitotique des steroïdes cortico–surrenaliens sur le pancreas en culture organo–typique. *Rev. Franc. Etudes Olin.*pp. 353–370.

27–Ferguson, D.C., Dirikulu, L., Hoenig, M., (2009). Glucocorticoids, mineralocorticoids and steroid synthesis inhibitors. In: *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, Ninth Ed. Wiley–Blackwell, Iowa, USA, pp. 771–802.

28–FILIP–CIUBOTARU, F., MANCIUC, C., STOLERIU, G., FOIA, L., (2016). considerații bioetice în practica binomului dascal–medic, *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.*120(1):29.

29–Fink, D.W.Jr., Mirkin, B.L., (1991). Effect of nerve growth factor on C–1300 murine neuroblastoma tumor growth and catecholamine

content in neonatally sympathectomized mice. *J. Neurosci. Res.* 28, 343–351.

30–Galluzzi, L., Kepp, O., Chan, F.K., (2017). Necroptosis. Mechanisms and relevance to disease, *Annu Rev Pathol* 12:103–130.

31–Giantin, M., Lopparelli, R.M., Zancanella, V., Martin, P.G., Polizzi, A., Gallina, G., Gottardo, F., Montesissa, C., Ravarotto, L., Pineau, T., and Dacasto, M., (2009). Effects of illicit dexamethasone upon hepatic drug metabolizing enzymes and related transcription factors mRNAs and their potential use as biomarkers in cattle. *J. Agric. Food Chem.*, 58(2): 1342–1349.

32–GORDON, A.S., (1955). Some Aspects of Hormonal Influences upon the Leukocytes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, Volume 59, Issue 5 Pages 907–927.

33–GORDON, A.S., PILIERO, S.J., LANDAU, D., (1951). The Relation of the Adrenal to Blood Formation in the Rat. *Endocrinol.* 49:497–511.

34–Grady, J.A., Davis, E.G., Kukanich, B., Sherck, A.B., (2010). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexamethasone after oral administration in apparently healthy horses. *American Journal of Veterinary Research* 71, 831–839.

35–Green, D.R., (2019). The coming decade of cell death research: five riddles, *Cell* 177:1094–1107.

36–Hedman, L.A., Lundin, P.M., (1977). The effect of steroids on the circulating lymphocyte population. I. Changes in the thoracic duct lymphocyte population of the rat after neonatal thymectomy and prednisolone treatment, *Lymphology*, Dec;10(4):185–91.

37–HELLIG, F., HERMIONE, R., WALDEK, J., (1974). Studies on the effect of cortisol on the primary immune response to sheep erythrocytes in vivo by mouse spleen cells, Onderstepoort J. vet. Res. 41, 2938.

38–Hench, P.S., Kendall, E.C., Slocumb, C.H., (1949). The effect of a hormone of the adrenal cortex (17–hydroxy–11–dehydrocorticosterone: compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis: preliminary report. Proceedings Staff Meetings Mayo Clinic 24:181–197.

39–Hermier, D., (1997). Lipoprotein metabolism and fattening in poultry. J. Nutr 127, 805–808.

40–Hillman, D.H., (1945). The effect of 11–Dehydro–17–hydrocorticosterone and 11–Dehydrocorticosterone on Lymphocytes in tissue Cultuer. Proc. Staff Meet., Mayo Clinic, 20:310–312.

41–Hirpessa, B.B., Ulusoy, B.H, Hecer, C., (2020). Hormones and hormonal anabolics: residues in animal source food, potential publichealth impacts, and methods of analysis. J. Food Qual :1–12,5065386.

42–Hussar, P., Tokin, I., Filimonova, G., Tokin, I., Hussar, U., (2011). Dexamethasone induced T lymphocyte apoptosis in different lymphoid organs. Papers on Anthropology. 20: 117–127.

43–Isobet, (1992). Avian Diseases. Vol. 36, No.3, (Jul Sep.,1992), pp.590–596.

44–Itoh, S., Igarashi, M., Tsukada, Y., Ichinoe, A., (1977). Nonalcoholic fatty liver with alcoholic hyaline after long–term glucocorticoid therapy. Acta Hepato–Gastroenterologica .24: 415–8.

45–Jiang, K.J., Jiao, H.C., Song, Z.G., Yuan, L., Zhao, J.P., Lin, H., (2008). Corticosterone administration and dietary glucose supplementation enhance fat accumulation in broiler chickens, Sep;49(5):625–31.

46–Kamal, M.T., Hashem, M.A., Al Mamun, M., Hossain, M.M., Razzaque, M.A., (2019). study of cattle fattening system in selected region of bangladesh. saarc J. Agric. 17:105–118.

47–Kawai, K., Tamaki, A., Hirohata, K., (1985). Steroid – induced accumulation of lipid in the osteocytes of the rabbit femoral head: a histochemical and electron microscopic study. J. Bone and Joint surgery., 67, (5), 755–763.

48–Khansari, D.N., Murgo, A.J., Faith, R.E., (1990). Effects of stress on the immune system. Immunol. Today May;11(5):170–5.

49–Kim, Y.S., Kim, Y., (1975). Glucocorticoid inhibition of protein synthesis in vivo and in vitro, J Biol Chem Mar 25;250(6):2293–8.

50–Kumar, V., Abbas, A.K., Aster, J.C., (2021). Robbins & Cotran pathologic basis of disease, ed 10, Philadelphia, Elsevier Saunders. 37–48.

51–Leveille, G., Romsos, D., Yeh, Y., O’Hea, E., (1975). Lipid biosynthesis in the chick. A consideration of site of synthesis, influence of diet and possible regulatory mechanisms. Poult. Sci. 54, 1075–1093,

52–Long, WF., (1977). case of elevated intraocular pressure associated with systemic steroid therapy. Am J Optom Physiol Opt. Apr;54(4):248–52.

53–Lopus, M., Panda, D., (2006). The enzophenanthridine alkaloid sanguinarine perturbs microtubule assembly dynamic through tubulin binding. A possible mechanism for its antiproliferative activity. *J. FEBS.* 273 (10): 2139–50.

54–Mehaisen, G.M., Eshak, M.G., Elkaiaty, A.M., Atta, A.M., Mashaly, M.M., Abass, A.O., (2017). Comprehensive growth performance, immune function, plasma biochemistry, gene expressions and cell death morphology responses to a daily corticosterone injection course in broiler chickens. *PloS One*, 12(2): e0172684,

55–Mescher, A.L., (2018). Organs Associated with the Digestive Tract Junqueira’s Basic Histology text and atlas.15 ed.Chapter 16. PP.235–243.

56–Mokra, D., Tonhajzerova, I., Petraskova, M., Calkovska, A., (2009). Effects of dexamethasone on cardiovascular functions in acute phase inmeconium–injured rabbits. *Pediatr Int.* Feb;51(1):132–7.

57–Mottet, A., Tempio, G., (2017). Global poultry production: current state and future outlook and challenges. *World Poult. Sci. J.*, 73(2):245.

58–Nagata, S., (2018). Apoptosis and clearance of apoptotic cells, *Annu Rev Immunol*36:489–517.

59–Piper, J.M., Ray, W.A., Daugherty, J.R., Griffin, M.R., (1991). Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann. Intern. Med.* May 01;114(9):735–40.

60–RAE, M.T., (2004). Glucocorticoid receptor–mediated regulation of MMP9 gene expression in human ovarian surface epithelial cells, *Fertility and Sterility* Volume 92, Issue 2, August 2009, Pages 703–708.

61–Rahimi, L., Rajpal, A., Ismail–Beigi, F., (2020). Glucocorticoid–Induced Fatty Liver Disease. Journal volume & issue Vol. Volume 13 pp. 1133 – 1145.

62–Ramamoorthy, S., Cidlowski, J.A., (2016). Corticosteroids: mechanisms of action in health and disease. Rheumatic Disease Clinics of North America, 42, 15–31.

63–REINHARDT, W.O., ARON, H., Li., C.H., (1944). Effect of Adrenotropic Hormone on Leukocyte Picture of Normal Rats and Dogs. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 67:19–21.

64–Rietschel, A., ROBERT, L., (2007). Fishers Contact Dermaatitis, 6/E.Hamilton, ONT: BC Decker INC. PP.256–378.

65–RINGERTZ, N., FAGREUS, A., BERGLUND, K., (1952). On the action of cortisone on the thymus and lymph nodes in mice. Acta path. microbial. scand. Suppl., 93, 44–51.

66–Ritchie, B.W., Harrison, G.J., (1994). Formulary. In: Avian Medicine: Principles and Application. Wingers Publishing, Lake Worth, Florida, USA, pp. 457–478.

67–Rose, M.E., (1970). Immunity to coccidiosis: effect of obetamethasone treatment of fowls on Eimeria mivati infection. Parasitology. Feb;60(1):137–46.

68–Rosen, F., Nicol, C.A., (1964). In Advances in Enzyme Regulation, by Weber, G. Oxford: Pergamon Press Ltd. vol.2, p.115.

69–Sapolsky, R.M., (1999). Glucocorticoids, stress, and their adverse neurological effects: relevance to aging—MacArthur studies of successful aging. *Exp. Gerontol.* 34:721.

70–Sasaki, J., Goryo, M., Okada, K., (2000). Cholangiohepatitis in chickens induced by bile duct ligations and inoculation of *Clostridium perfringens*. *Avian Pathol.* 2000 Oct;29(5):405–10.

71–Savino, W., Dardenne, M., (1995). Immune–neuroendocrine interactions. *Immunol. Today* 16(318).

72–Schäcke, H., Döcke, W.D., Asadullah, K., (2002). Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol. Ther.* Oct;96(1):23–43.

73–Schmelzeisen, R., Frölich, J.C., (2004). Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth". *European Journal of Clinical Pharmacology*44 (3),275–277.

74–Schmidt, C.J., Persia, M.E., Feierstein, E., Kingham, B., Saylor, W.W., (2009). Comparison of a modern broiler line and a heritage line unselected since the 1950s. *Poultry Science*, 88, 2610–2619.

75–Selye, H., (1936). Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. *J. Exp. pathol.* 17:234.

76–Shini, S., Huff, G.R., Shini, A., Kaiser, P., (2010).

Understanding stress–induced immunosuppression: exploration of cytokine and chemokine gene profiles in chicken peripheral leukocytes. *Poult. Sci.*, 89(4):841–51.

77–Siegel, H.S., (1995). Stress, strains and resistance. British Poultry Science.Vol 36 :3–22.

78–SIMPSON, M.E., REINHARDT, W.O., EVANS, H.M., (1943).
Similarity of Response of Thymus an Lymph Nodes to Administration of Adrenocorticotropi Hormone in the Rat. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 64(1): 135–37.

79–SPSS, (2016). SPSS/PC+ (2016). for the PC/XT. SPSS INC

**80–TEO, Y.L., SAETAEW, M., CHANTHAWONG, S., YAP, Y.S.,
CHAN, E.C., HO, H.K., CHAN, A., (2012).** Breast Cancer Res Treat, 133(2): 703.

81–Toldrá, F., Reig, M., (2016). Growth Promoters: Characteristics and Determination. Encyclopedia of Food and Health. 266–269.

82–Toutain, P.L., Alvinerie, M., Ruckebusch, Y., (1983).
Pharmacokinetics of dexamethasone and its effect on adrenal gland function in the dog. American Journal of Veterinary Research 44, 212–217.

83–Turk, R., Cidlowski, J.A., (2004). Steroid hormone action. In book: Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology (pp.115–131.e4)

84–Vacchio, M.S., Ashwell, J.D., (1997). Thymus–derived glucocorticoids regulate antigen–specific positive selection.J.Exp.Med.185(2033).

**85–VENKATA, S.K., THEJASWINI, J.C., PRUDHVI, R. M.V.,
CHANDAN, R.S., GURUPADAYYA, B.M., MRUTHUNJAYA, k.,
(2015).** World Journal of Pharmaceutical Research, 4(2):1148.

86–Vicuña, E.A., Kuttappan, V.A., Galarza–Seeber, R., Latorre, J.D., Faulkner, O.B., Hargis, B.M., Tellez, G., Bielke, L.R., (2015).

Effect of dexamethasone in feed on intestinal permeability, differential white blood cell counts, and immune organs in broiler chicks. *Poult. Sci.*, 94(9):2075–80,

87–Von Boehmer, H., (1994). Positive selection of lymphocytes. *Cell* 76(219).

88–Wahalen, k., Finkel, R., Thomas A.P., (2018). Adrenal Hormones, in: *Drugs Affecting the Endocrine System*. Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology, 6th ed., PP.365–373.

89–Waters, C.M., LITTLEWOOD, T.D., HANCOCK, D.C., MOORE, J.P., EVAN, G.I., (1991). C–myc protein expression in untransformed fibroblasts. *Oncogene*, 6, 797–805.

90–Watteyn, A., Wyns, H., Plessers, E., Russo, E., S. De Baere, Weill, J.C., Reynaud, C.A., (2013). Early B–cell development in chickens, sheep and rabbits. *Curr. Opin. Immunol.* 4:177.

91–Wolkowitz, O.M., Rubinow, D., Doran, A.R., Breier, A., Berrettini, W.H., Kling, M.A., (1990). Prednisone effects on neurochemistry and behavior. Preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*; 47:963–8.

92–Wyllie, A., (1980). Glucocorticoid–induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. *Nature* 284, 555–556.

93–Zhang, L., (2009). Transport stress in broilers: I. Blood metabolism, glycolytic potential, and meat quality. *Poult. Sci.* 88, 2033–2041.

94-Zimmerman, H.J., (1999). Corticosteroids. Drugs to treat rheumatic /musculoskeletal disease. In, Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, pp. 541.

<<<<<<<<<<<<<<<<<<>>>>>>>>>>>>>>

THE END

No macroscopic pathological changes were seen in the Bursa of Fabricius, The Thymus and liver in general, except for the presence of congestion of the liver margins 24 hours after the first injection into the intramuscular injection groups (second – third – fourth) and continued (congestion) until the end of the experiment.

after the injection, and an increase in apoptosis was also observed in the lymphoid cells of the Thymus, addition Hemorrhage and congestion in lymphoid cells groups (third – fourth) after 72hours of injection.

and an increase in apoptosis was also observed in the lymphoid cells of the Bursa of Fabricius intramuscular injection groups, (second – third – fourth).

Central vein congestion was observed in the liver in the second stage of the experiment, and continued to its end in the intramuscular injection groups (second – third – fourth), and fatty degeneration was observed in the cells in 20th day from the beginning of the experiment for the drinking water group.

Using the (PAS) reagent to detect glycogen in the liver, the reagent was observed in all groups treated with dexamethasone compared to the control group.

Reaction in the drinking water group was observed on the twentieth day, and an increase in the of the experiment represented by the placement of glycogen granules red in the hepatocyte cytoplasm.

Key words: Dexamethasone, Broiler chickens, The Thymus, Bursa of Fabricius, Liver, Pathological changes, Apoptosis, Reagent PAS.

Abstract

This research aimed to study pathological changes caused by administration of dexamethasone on lymphatic tissues (The Thymus-Bursa of Fabricius) and liver tissues in broiler chicken.

In this study, (100) birds were divided into five groups of (20) birds, where the first group represents the control group.

birds were injected with dexamethasone in the other three groups (second - third - fourth) starting from the age of ten days, and for three consecutive days, and in constant doses for each group (0.5-1-2.5) mg / kg respectively, the fifth group was given dexamethasone by drinking water (1 mg / l) for (20 days from the beginning) starting from day 10 dexamethasone is laced daily of experiment.

After the end of the experiment, the macroscopic pathological changes were observed, for the groups that received dexamethasone, samples were collected 6 hours after the injection The beginning of the experiment and then every 24 hours from the beginning of the experiment for three days, while the drinking water group lost Samples were collected after 6 hours from the beginning of the experiment, then after 48 hours, 72 hours, then day 10, and then after 48 hours.

Tissue samples were collected from the lymphatic and hepatic organs, samples were fixed in neutral formalin (10 %).

the samples were embedding in paraffin.

Paraffic sections(4-6micron) were made and stained with hematoxylin & eosin, and reagent (PAS).

Syrian Arab Republic
Hama University
Faculty of Veterinary Medicine
Department of Pathology



**Pathological Changes Associated with Using
Dexamethasone on Lymphoid and Liver Tissues of
Broiler Chicken
(Experimental Study)**

**This Thesis is Produced to Accomplish a Master
Degree in Veterinary Medicine Science**

Candidate

Vet. Doaa Adham Al Shikh Hani Al Kurdi

Under the Supervision

Dr. Wasef Al Wassouf

Dr. Talla Kanbar

1444 - 2022