

التغيرات التشريحية المرضية المرافقة لاستخدام الديكساميثازون على الأنسجة اللمفاوية عند دجاج اللحم

دعاء الشيخ هاني الكردي (*) د. واصف الوسوف (**). د. طلة وليد قنبر (***)

(الإيداع: 11 آيار 2022 ، القبول: 8 آب 2022)

الملخص :

يهدف البحث إلى دراسة التغيرات التشريحية المرضية بعد إعطاء عقار الديكساميثازون على الأنسجة اللمفاوية (التوتة - جراب فابريشيا) عند دجاج اللحم، فقد استخدم في هذه الدراسة (80) طائراً قسمت إلى أربع مجموعات تضم كل واحدة منها (20) طائراً حيث تمثل المجموعة الأولى مجموعة الشاهد. حُققت المجموعات الثلاث الأخرى في عضلة الصدر بالديكساميثازون ابتداءً من عمر عشرة أيام ولمدة ثلاثة أيام متتالية وبجرعات ثابتة لكل مجموعة بلغت (0.5-1-2.5) ملغ/كغ على الترتيب، ومن ثم جمعت العينات النسيجية من الأعضاء اللمفاوية، و ثبتت العينات بمحلول الفورمالين المتعادل 10% وحضرت العينات بطريقة الإدماج بالبرافين وعملت شرائح نسيجية وصبغت بالهيماتوكسيلين والأيوزين. وجُعِلت تغيرات تشريحية مرضية عيانياً في جراب فابريشيا والتوتة بشكل عام، باستثناء وجود احتقان في فص واحد من فصوص التوتة في المجموعة الثالثة التي أعطيت الجرعة 1 ملغ/كغ بعد (72) ساعة من الحقن. في حين أظهرت المقاطع النسيجية لجراب فابريشيا زيادة التمثول الخلوي المبرمج في الخلايا اللمفاوية بالإضافة للنزف والاحتقان بين الجريبات اللمفاوية في التوتة في المجموعة الثالثة والرابعة التي أعطيت (1 - 2.5) ملغ على التوالي وبشكل أوضح بعد (72) ساعة من الحقن ولوحظ أيضاً في التوتة زيادة الموت الخلوي المبرمج في الخلايا اللمفاوية بعد (72) ساعة.

الكلمات المفتاحية: الديكساميثازون ، دجاج اللحم ، التوتة ، جراب فابريشيا ، التغيرات التشريحية المرضية .

(*) طالبة دراسات عليا (ماجستير) : اختصاص التشريح المرضي - قسم التشريح المرضي - كلية الطب البيطري - جامعة حماة .

(**) دكتور التشريح المرضي - قسم التشريح المرضي - كلية الطب البيطري - جامعة حماة .

(***) دكتور علم الأدوية والسموم - قسم وظائف الأعضاء - كلية الطب البيطري - جامعة حماة .

Pathological changes associated with using Dexamethasone on lymphoid tissues in broiler chicken.

Doaa Adham Alshikh Hani ALkurdi . *Dr . Wasef alWassouf ** Dr . T.W.Kanbar ***

(Received:11 May 2022 , Accepted: 8 August 2022)

Abstract:

The research aims to study the pathological changes post administration of dexamethasone on the lymphoid tissues (thymus–bursa of Fabricius) in broiler chickens. (80) birds were included in this study, divided into four groups, each of which includes (20) birds, where the first group represents the control group. It reached (0.5–1–2.5) mg/kg, respectively, samples were fixed in buffered formalin solution 10% embedded in paraffin , histologic section 4 microns were made and stained with Hematoxline – Eosin .

No observed pathological changes Macroscopic in the Bursa of Fabricia pouch and the thymus in general, except for the presence of congestion in one lobe of the thymus in the third group that was given the dose of 1 mg/kg (72) hours after the injection.

The histological sections of the Bursa of Fabricius showed Increased of apoptosis in the lymphoid cells in addition hemorrhage and congestion between the lymphoid follicles in the thymus in the third and fourth group that were given (1–2.5)mg respectively, and clearly (72) hours of the injection.It was also noted in the thymus Increased of the apoptosis after (72) hours.

Key words: Dexamethasone , Broiler chickens , The Thymus , Bursa of Fabricius , Pathological changes .

*Postgraduate student (Master) –Veterinary pathology – Department of Pathology – Faculty of Veterinary Medicine – Hama University.

**Doctor of Pathology – Department of Pathology – Faculty of Veterinary Medicine– Hama University.

***Doctor of Pharmacology and Toxicology – Department of Physiology– Faculty of Veterinary Medicine– Hama University.

1 - المقدمة Introduction:

تُعد هذه الدراسة هي الأولى من نوعها في الجمهورية العربية السورية والتي تُلقي الضوء على التغيرات التشريحية المرضية الناتجة عن إعطاء الديكساميثازون على الأنسجة للمفاوية عند الدواجن ، حيث ظهرت في الفترة الأخيرة بعض الأدوية المُعدة للحقن عند الدواجن والتي تحتوي على عقار الديكساميثازون لعلاج حالات الالتهابات و قد يؤدي الاستخدام غير المدروس لهذا العقار إلى آثار كبيرة على الجسم وبالأخص على الأنسجة للمفاوية كون هذا العقار مثبط مناعي بالإضافة للكثير من الآثار الجانبية الضارة مثل ارتفاع ضغط الدم واحتباس الصوديوم وبالإضافة لتأثيراته على الأعضاء الأخرى (Zimmerman, 1999) .

وقد تمكن العلماء في منتصف الخمسينيات من القرن الماضي من تحضير مركبات صناعية للستيرويدات القشرية لها فاعلية مشابهة لفعالية الهرمونات الطبيعية التي تفرزها خلايا قشرة الغدة الكظرية والتي بلغت أكثر من (50) مركب ستيرويدي . يُعد الديكساميثازون هرمون ستيرويدي صناعي طويل المفعول مُشابه بعمله تماماً للهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) الذي يُفرز من قشرة الكظر استجابةً للإجهاد أو انخفاض مستوى الهرمونات القشرية السكرية حيث تعمل الستيرويدات القشرية عند الارتباط مع مستقبلاتها داخل الخلايا والتي يتم نقلها بعد ذلك إلى نواة الخلية حيث ترتبط بعناصر استجابة محددة على الحمض النووي وبالتالي تنشط الجينات التي تتوسط الاستجابة السكرية (Chitturris and Farrell, 2013).

2- هدف البحث Research purpose :

دراسة التغيرات التشريحية المرضية المرافقة لاستخدام الديكساميثازون في التوتة وجراب فابريشيا عند الدواجن.

3- مواد وطرائق العمل Material and Methods:

3-1 حيوانات التجربة Experimental Animals:

1- تم تربية (80) من صيصان دجاج اللحم من عمر يوم واحد في الحظيرة التابعة لكلية الطب البيطري في جامعة حماة.

قسمت حيوانات التجربة إلى (4) مجموعات كل مجموعة تضم عشرين صوص

❖ تم إعطائها مركب الديكساميثازون عن طريق الحقن بعضلات الصدر ابتداءً من اليوم العاشر ولمدة ثلاثة أيام متتالية كما هو موضح في الجدول رقم (1):

الجدول رقم (1): مجموعات التجربة.

G4	G3	G2	G1	
حقناً عضلياً يومياً	حقناً عضلياً يومياً	حقناً عضلياً يومياً	-	طريقة الإعطاء
ملغ/كغ/2.5	ملغ/كغ/1	ملغ/كغ/0.5	شاهد	الجرعات

3-2 - جمع العينات :

من أجل دراسة التغيرات المرضية و المجهريّة تم ذبح خمسة طيور من كل مجموعة على أربع مراحل للذبح بعد (6) ساعات من الحقن الأول ثم كل (24) ساعة .

3-3- سجلت التغيرات المرضية والعيانية الملاحظة على الطيور :

تم تشريح حيوانات التجربة وتسجيل التغيرات المرضية العيانية ومن ثم أخذت عينات من التوتة وجراب فابريشيا للدراسة النسيجية.

3-4- دراسة التغيرات التشريحية المرضية : ذبحت طيور من مجموعات الحقن العضلي لمركب الديكساميثازون ، ثم أخذت عينات من (التوتة و جراب فابريشيا) للدراسة النسيجية وبعد ذلك :

1_ وضعت في الفورمالين المتعادل 10% ثم أخضعت العينات للإدماج بالشمع وحضرت مقاطع نسيجية بسماكة (4 _ 6) ميكرون .

2 _ صبغت المقاطع النسيجية بالهيماتوكسلين والإيوزين .

3 _ وثقت التغيرات المرضية باستخدام مجهر (NIKON) وكاميرا مجهرية .

4- النتائج Result:

4-1- الأعراض العيانية المشاهدة على الطيور قبل الذبح:

- ✓ مجموعة الشاهد: لم يُلاحظ أي تغيرات على الطيور خلال فترة التجربة.
- ✓ المجموعة الثانية (0.5 ملغ) : لم يُلاحظ وجود أي تغيرات على الطيور خلال فترة التجربة.
- ✓ المجموعة الثالثة (1ملغ) : لم يُلاحظ وجود أي تغيرات على الطيور خلال فترة التجربة.
- ✓ المجموعة الرابعة (2.5 ملغ) : لوحظ أعراض عصبية وارتعاشات بعد (15 دقيقة) من الحقن الأول حيث نفق اثنان من الطيور في اليوم الثاني ، والثالث من الحقن سجلت الأعراض و كانت (تشنجات ، ارتعاشات) قد زالت.
- ✓ كما لوحظ زيادة الوزن عند كل المجموعات المعالجة مقارنة مع مجموعة الشاهد.

4-2- الأعراض المشاهدة على الطيور بعد الذبح:

لم يُلاحظ أي تغير عياني بالفحص العياني للأنسجة للمفاوية على مجموعات الدراسة باستثناء وجود احتقان في فص واحد من فصوص التوتة في المجموعة الثالثة بعد (72) ساعة من الحقن الاول (الجدول رقم 2).

الجدول رقم (2): التغيرات المرضية و العيانية الملاحظة على الطيور.

مجموعات التجربة				التغيرات الحاصلة
G4	G3	G2	G1	
لا يوجد	عند عينتين من المجموعة ساعة من الحقن 72 بعد الأول	لا يوجد	لا يوجد	تغير لوني (عياني) في التوتة
في كل عينات المجموعة بعد (دقيقة) من الحقن الأول 15	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	أعراض عصبية
نفق اثنان من المجموعة	لا يوجد	لا يوجد	لا يوجد	نفوق
يوجد في أربع عينات من المجموعة في كل مراحل التجربة	يوجد في اثنان من المجموعة في المرحلة الثالثة والرابعة من التجربة	لا يوجد	لا يوجد	احتقان الاوعية الدموية (مجهري) في التوتة
ساعة 24 في كل العينات بعد من الحقن الاول	ثلاث عينات من 24 المجموعة بعد ساعة من الحقن الاول	اثنان في المجموعة بعد ساعة من 48 الحقن الاول	لا يوجد	الموت المبرمج في التوتة
في ثلاث عينات من المجموعة بعد ساعة من الحقن 24	في عينتين من المجموعة ساعة من 24 بعد الحقن الأول	لا يوجد	لا يوجد	نزف في التوتة
في أربع عينات من المجموعة بعد ساعة من الحقن الأول 24	في ثلاث عينات بعد ساعة من الحقن 24 الاول	في عينتين بعد ساعة من 48 الحقن الاول	لا يوجد	الموت المبرمج في الجراب

التغيرات التشريحية العيانية للمرحلة الرابعة (72 ساعة من الحقن) :



الشكل رقم (1): جراب فابريشيا لمجموعة الشاهد في المرحلة الرابعة الشكل رقم (2): جراب فابريشيا للمجموعة الرابعة



الشكل رقم (3): التوتة لمجموعة الشاهد في المرحلة الرابعة الشكل رقم (4): التوتة للمجموعة الثالثة

يشير السهم لوجود احتقان في الأنسجة للمفاوية

الأشكال (1 - 4): التغيرات التشريحية العيانية للمرحلة الرابعة (72 ساعة من الحقن)

4-3- التغيرات المجهرية :

المجموعة الأولى (مجموعة الشاهد):

لم يُلاحظ أي تغير مرضي على التوتة أو الجراب خلال فترة التجربة كلها.

المجموعة الثانية (0.5 ملغ/كغ):

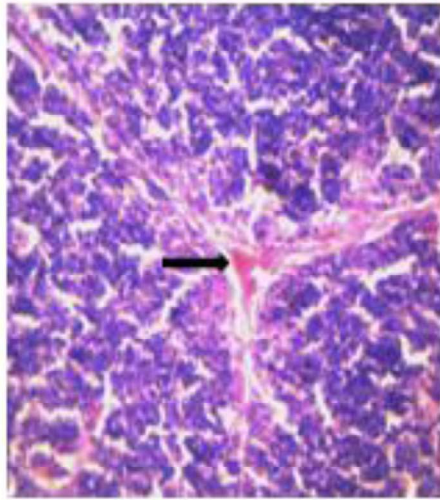
لوحظ موت الخلايا للمفاوية المبرمج في التوتة والجراب بعد (48) ساعة من الحقن الأول كما هو موضح في الشكل رقم (8) والجدول رقم (2).

المجموعة الثالثة (1 ملغ/كغ):

التوتة: لم يلاحظ أي تغير مرضي في المرحلة الأولى من التجربة بعد (6) ساعات من الحقن الأول. بينما لوحظ وجود نزف بين الخلايا للمفاوية بعد الحقن (24) ساعة واستمر حتى نهاية التجربة بالإضافة لملاحظة الاحتقان في الأوعية الدموية بعد (48) ساعة من الحقن الأول وحتى نهاية التجربة كما هو موضح في الشكل رقم (5 و 6). إما بالنسبة للخلايا للمفاوية لوحظ عليها الموت الخلوي المبرمج بعد (24) ساعة من الحقن الأول. الجراب: لوحظ الموت الخلوي المبرمج بعد (24) ساعة من الحقن الأول كما هو موضح في الشكل رقم (7) والجدول رقم (2).

المجموعة الرابعة (2.5 ملغ/كغ):

التوتة: لم يُلاحظ أي تغير مرضي في المرحلة الأولى من التجربة بينما لوحظ وجود نزف بين الخلايا واحتقان في الأوعية الدموية في المرحلة الثانية من التجربة بعد الحقن الأول بـ (24) ساعة واستمر حتى نهاية التجربة. بالإضافة للموت الخلوي المبرمج بعد (24) ساعة من الحقن الأول. الجراب: لوحظ الموت الخلوي المبرمج بعد (24) ساعة من الحقن الأول، كما هو موضح في الجدول رقم (2).

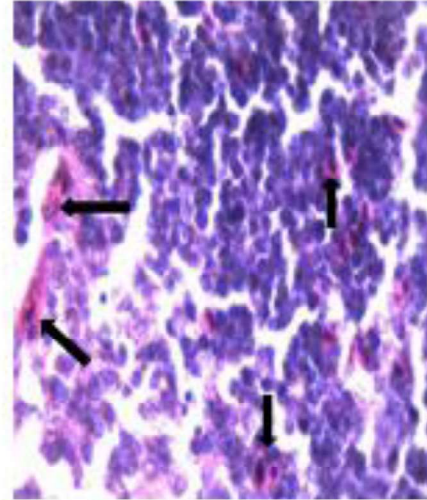


الشكل رقم (6) :

مقطع نسيجي في التوتة للمجموعة

الثالثة يشير السهم إلى احتقان الشعيرات الدموية

(الصبغة H & E × 40)

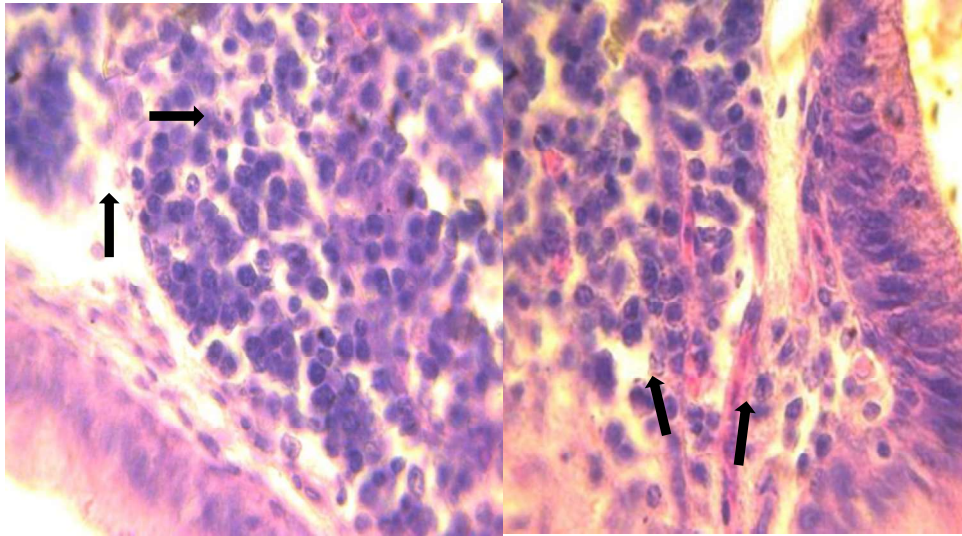


الشكل رقم (5) :

مقطع نسيجي في التوتة للمجموعة الثالثة

تشير الاسهم إلى النزف

(الصبغة H & E × 100)



الشكل رقم (8):

مقطع نسيجي في جراب فابريشيا
عند المجموعة الثانية
تشير الأسهم إلى خلايا لمفاوية في
مرحلة الموت المبرمج
(الصبغة $H \& E \times 100$)

الشكل رقم (7):

مقطع نسيجي في جراب فابريشيا
عند المجموعة الثالثة بعد 48 ساعة
تشير الأسهم إلى خلايا لمفاوية في مرحلة
الموت المبرمج الملاحظ من خلال تحلل النواة
(الصبغة $H \& E \times 100$)

5- المناقشة

5-1- التغيرات العيانية الملاحظة:

لوحظ في الدراسة زيادة الوزن عند الدجاج المعالج حيث من المعروف أن الهرمونات الستيرويدية تُسبب احتباس السوائل في الجسم وقد تبين أن هذه السمنة ناتجة من التحفيز المفرط لاستهلاك الغذاء بحيث يصبح إنتاج الدهون في بعض الأنسجة أسرع من كلها (Negi, 2009), وقد تبين بعد ذبح الطيور والفحص العياني للأنسجة للمفاوية بأن حجمها طبيعي وهذا ما يتعارض مع (Collier *et al.*, 1998) الذي أشار إلى أن استخدام الكورتيزون يؤدي إلى انخفاض الوزن لكل من التوتة والجراب عند الدجاج المعالج بجرعة (2mg) من الكورتيزون خلال ثلاث أيام .

كما لوحظ على الدجاج أعراض عصبية وارتعاشات بعد الحقن الأول بمدة (15 دقيقة) عند المجموعة الرابعة التي تم حقنها بجرعة (2.5 ملغ/كغ) حيث نفق اثنان من طيور المجموعة ويعزى ذلك للصدمة الناتجة عن الحقن وشدة الارتعاشات العصبية .

لوحظ أيضاً احتقان فص واحد في التوتة عند المجموعة الثالثة التي أعطيت (1 ملغ/كغ) ونعزي ذلك لارتفاع الضغط في الأوعية الدموية الناتج عن إعطاء الديكساميثازون مترافق مع عامل ثانوي بسبب تركز الاحتقان في فص واحد من فصوص التوتة ولم يلاحظ أي تغير عياني على باقي الفصوص في هذه المجموعة أو على المجموعات ذات الجرعات الأعلى .

5-2- التغيرات المجهرية:

لوحظ في دراستنا الحالية موت الخلايا المبرمج (apoptosis) في كل من التوتة والجرب عند الدجاج المعالج بالديكساميثازون وخاصة في الجرعات العالية وفي المراحل المتقدمة من التجربة حيث يحتاج الموت المبرمج لمدة لا تقل عن (36) ساعة من التعرض ل (5µm) من الديكساميثازون على الأنسجة للمفاوية حسب (Waters et al., 1991). يحدث الموت الخلوي بالخر (Necrosis) عندما تصاب الخلية بأذية معينة أو عندما يتوقف الدم عنها وبالتالي حرمانها من الأوكسجين ويمثل الانتفاخ سمة واضحة في حال النخر حيث تنتفخ الخلية بكاملها وتتمزق وتحدث هذه التأثيرات لأن الإصابة تمنع الخلية من ضبط التوازن الخاص بها نتيجة الخلل في مضخة الصوديوم والبوتاسيوم ويترافق النخر مع حدوث استجابة مناعية وينتهي بتحلل الخلايا.

إما بالنسبة للموت الخلوي المبرمج فإن الخلية تمر بعدة خطوات تبدأ بانكماش السيتوبلازما وتغلظ النواة وتنتهي بتجزؤ الخلايا إلى أجسام صغيرة وهذا ما لوحظ في دراستنا فقد لوحظ موت الخلايا دون أي استجابة مناعية وكان أول من قام بتوضيح خطوات الموت المبرمج الباحث (Wyllie, 1980) من خلال مشاهدته على خلايا الغدة الدرقية التي عوملت بهرمونات الستيروئيدات القشرية السكرية فلم يلاحظ أي انتفاخ في الخلية ولكن الخلية الميتة انكشمت وانتهت بتشكيل (حويصلات).

وبذلك تتوافق دراستنا مع (Compton et al., 1991) الذي أشار إلى إن استخدام الستيروئيدات القشرية السكرية عند الدجاج ينتج عنها تخريب في الأنسجة للمفاوية مثل التوتة وجرب فابريشيا. وبأن الستيروئيدات تحث على الموت المبرمج للخلايا للمفاوية الغير الناضجة والخلايا البائية عند الدواجن كما أشار (selye, 1936) بينما تعارضت دراستنا م (Dougherty and Whitei, 1945) الذي ذكر أن حقن الكورتيزون في الحيوانات يؤدي إلى تخريب الخلايا للمفاوية في مدة أقصاها (6) ساعات.

كما لوحظ في دراستنا الحالية وجود احتقان في التوتة في الـ(G3) والـ(G4) وقد يكون ذلك ناتج عن تأثير الديكساميثازون على توسع الأوعية الدموية حيث يعمل على قلة نفاذية الشعيرات الدموية وبالتالي تراكم الدم بصورة سلبية داخل الوعاء الدموي كما 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 الـ(G3) والـ(G4) ونعزي ذلك لزيادة الضغط الشرياني الناتج عن إعطاء الديكساميثازون

6- الاستنتاجات:

❖ يستنتج من الدراسة بأنه كلما زادت الجرعة المعطاة وفترة الإعطاء يؤدي ذلك لتغيرات مرضية على الأنسجة للمفاوية.

7- التوصيات:

- دراسة التغيرات النسيجية الكيميائية في الأعضاء المختلفة مثل (العضلات ، الكبد ، القلب) .
- دراسة مدة تأثير الديكساميثازون بالجرعات المختلفة منه .
- الحذر والعناية عند المعالجة بمضادات الالتهاب الستيروئيدية وعدم اللجوء إليها إلا عند الحاجة الماسة لما لها من تأثيرات جانبية ضارة على الأنسجة المناعية والأعضاء الأخرى.

8- المراجع العلمية References:

- 1- **Chitturi, S. and Farrell, G. C.(2013)**: Corticosteroids. Adverse effects of hormones and hormone antagonists on the liver. In, Kaplowitz N, DeLeve LD, eds. Drug-induced liver disease. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, pp. 613-4.
- 2- **Collier, S. D.; Wu, W. J. & Pruett, S. B. (1998)**: Endogenous glucocorticoids induced by a chemical stressor (ethanol) cause apoptosis in the spleen in B6C3F1female mice. Toxicol Appl Pharmacol. 148: 176–182.
- 3- **Compton, M .M.; Gibbs P.S. and Johnson L. R. (1991)**: Activation of Thymocyte Deoxyribonucleic Acid Degradation by Endogenous Glucocorticoids. Poult Sci. 70:521–529.
- 4- **Dougerty, T. F. and Whitei, A. (1945)**: Functional alterations in lymphoid tissue induced by adrenal cortical secret .
- 5- **Negi, C. S. (2009)**: Introduction to endocrinology. asoke k. ghosh, PHI learning private limited, New Delhi. Chapter nine, 144–170.
- 6- **Schäcke, H.; Döcke, W. D. and Asadullah, K. (2002)**: Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacol. Ther. Oct;96(1):23-43.
- 7- **Selye, H. (1936)**: Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and ontoxications . J . Exp . pathol. 17:234.
- 8- **Waters, C. M.; Littlewood, T. D.; Hancock, D. C.; Moore, J. P. and Evan, G. I. (1991)**: C-myc protein expression in untransformed fibroblasts. Oncogene, 6, 797-805.
- 9- **Wyllie, A. (1980)**: Glucocorticoid–induced thymocyte apoptosis is associated with endogenous endonuclease activation. Nature 284, 555–556.
- 10- **Zimmerman, H. J. (1999)**: Corticosteroids. Drugs to treat rheumatic /musculosplastic disease. In, Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, pp. 541.
