



مجلة المختار للعلوم  
مجلد ( 28 )، العدد (02)، السنة (2013) 96-117  
جامعة عمر المختار، البيضاء، ليبيا  
رقم ايداع دار الكتب: 2013\280\ابنغازي

## دراسات فيسيولوجية ونسجية على تأثير الهيدروكورتيزون على كبد الأرنب

زينب على شعيب الحداد<sup>1</sup>، عبد السلام موسى بوالحاج<sup>1</sup> وسعد محمد الغريابوي<sup>1</sup>

<sup>1</sup> قسم علم الحيوان، كلية العلوم، جامعة عمر المختار، البيضاء، ليبيا، بريد الكتروني: [aabdraba@yahoo.com](mailto:aabdraba@yahoo.com)

DOI: <https://doi.org/10.54172/mjsc.v28i2.161>

### الملخص

استهدفت هذه الدراسة اختبار تأثير عقار الهيدروكورتيزون سكينيات الصوديوم على كلاً من بعض انزيمات الكبد ومستوى الجلوكوز في الدم وكذلك على التركيب النسيجي للكبد في الأرنب البيضاء. شملت التجربة على 30 أرنب من الذكور بوزن يتراوح ما بين 1500-2500 جرام، وتم تقسيمها إلى 4 مجاميع ضابطة وأخرى معاملة بالدواء لفترات زمنية مختلفة؛ وذلك على حسب مدة الحقن.

بعد معاملة الأرنب بعقار الهيدروكورتيزون بجرعة 10 مجم/كجم بشكل يومي لمدة أسبوع وأُسبوعين لوحظ على الأرنب كثرة التبول، كما لوحظ بالعين المجردة بعد نبح الحيوان انتفاخ في المثانة البولية واحتقان بالكبد وازدياد كمية النسيج الدهني حول الكبد والكلى في المجموعة المعاملة بالتدريج. حدثت زيادة غير معنوية في أوزان الأرنب المعاملة لمدة أسبوعين والمعاملة بالتدريج، ولكن المعاملة الفجائية سجلت انخفاض غير معنوي في أوزان الأرنب مقارنة بوزنها قبل الحقن.

أظهرت نتائج الاختبارات البيوكيميائية للمصل وجود ارتفاع معنوي في مستوى الجلوكوز في الأرنب المعاملة لمدة أسبوع، إلا أن المعاملة لمدة أسبوعين لم تؤدي إلى زيادة معنوية. ولم تتغير المعايير في المعاملة الفجائية مقارنة بالمجموعة المعاملة لمدة أسبوعين ولكنها رجعت إلى المعدلات الطبيعية بعد المعاملة التدريجية.

تاريخ الاستلام: فبراير 12، 2013؛ تاريخ القبول: مايو 14، 2013.

© الباحث (الباحثون) هذا المقال المجاني يتم الوصول إليه من خلال رخصة المشاع الإبداعي CC BY-NC 4.0

أدت المعاملة لمدة أسبوع وأسبوعين إلى حدوث ارتفاع معنوي في مستوى إنزيم الأسبارتات أمينو ترانس فيريز، إنزيم الألبانين أمينو ترانس فيريز وإنزيم الفوسفاتيز القاعدي. وظلت هذه الانزيمات مرتفعة في المعاملة الفجائية والتدرجية مثل المعاملة لمدة أسبوعين.

وعلى مستوى الفحص النسيجي أظهرت أبعاد الأرناب المعاملة لمدة أسبوع 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 سيتوبلازم بعض الخلايا الكبدية. وكانت هذه التغيرات المرضية أكثر وضوحاً في الأرناب التي نجت بعد أسبوعين من المعاملة كما حدث اتساع في أشباه الجيوب الدموية الكبدية. وفي الأرناب التي تم إيقاف معاملتها فجأة ظلت الأوردة المركزية متسعة ولكن خفت حدة الاحتقان وحدة تحلل كريات الدم الحمراء كما قل اتساع أشباه الجيوب الدموية وكذلك ظهور فجوات في الخلايا الكبدية. أما بالنسبة للأرناب التي تم إيقاف المعاملة فيها تدريجياً فقد عادت الأوردة المركزية إلى حجمها الطبيعي ولكنها ظلت ممثلة بالكريات الدموية الحمراء المتحللة. كما عادت أشباه الجيوب الدموية إلى حجمها الطبيعي ولكن ظلت الفجوات منتشرة في الخلايا الكبدية مع انخفاض كميتها وحجمها. أظهر الفحص النسيجي الكيميائي انخفاض درجة تفاعل الخلايا الكبدية مع صبغة حمض شيف البيرويدي في الأرناب المعاملة في كلا المجموعتين. كما قلت حبيبات الجليكوجين انتشاراً في سيتوبلازم الخلايا الكبدية في الأرناب المعاملة.

## Abstract

The aim of This study was to test the effect of The drug hydrocortisone sodium succinate on blood picture, serum components and liver tissues in white rabbits. The experiment included 30 male Rabbits ranged between 1500-2500g.. They were divided into 4 control and treated groups, for different periods of time, depending on the duration of injection.

After treatment of the rabbits with a hydrocortisone dose of 10 mg/kg daily for one week and two weeks frequent urination was observed. Swelling of The urinary bladder and congestion of liver was also noticed after slaughtering of the animal. An increase in the amount of adipose tissue around the liver and kidneys in the gradually treated group was observed. Treatment of rabbits with the drug for a week did not lead to change in the weights. Non significant increase occurred in the weights of rabbits treated for two weeks and treated gradually, but in sudden treated group a non significant decrease in rabbits weights was recorded in comparison with their weights before injection.

The treatment for a week and two weeks led to a significant increase in the levels of the following liver enzymes: aspartate amino transferase (AST), alanin amino transferase (ALT) and alkaline phosphatase enzymes (ALP). The values of these enzymes remained high in both suddenly and gradually treated groups similar to that of the two weeks treated group.

Results of biochemical tests showed significant increase in the level of glucose in rabbits treated for a week, but the treatment for two weeks did not lead to a significant increase. In the suddeny treated group, The parameters did not change than that present in the two weeks treated rabbits. While, In the gradually treated group, the blood glucose level returned to the normal value.

The histological examination of the livers of rabbits treated for a week revealed congestion and dilatation of central veins. Also in some sections there was hemolysis within the central veins. The same group also showed that there were intracytoplasmic vacuoles in some liver cells. In two weeks treated rabbits these pathological changes became more obvious, in addition, dilataion of hepatic sinusoids occurred.

In rabbits in which the treatment was stopped suddenly; the central veins remained dilated, but the congestion and hemolysis were decreased. The dilataion of hepatic sinusoids and vacuolation of hepatocytes were also decreased. As for the rabbits that their treatment was gradually stopped most of the central veins returned to their normal size, but remained full of hemolytic erythrocytes. Hepatic sinusoids also returned to their normal size, but the intracytoplasmic vacuoles remained distributed in the liver cells with a reductioin in their quantity and size.

Histochemical examination showed decreased reactivity of liver cells with periodic acid Schiff (PAS) stain in both groups. There was also a decrease in the distribution of glycogen granules in the hepatocytes of the treated rabbits; were most of the cell parts appeared devoid of these granules.

**مفتاح الكلمات:** هيدروكورتيزون، Hydrocortisone، الكبد، Liver، انزيمات الكبد، Liver Enzymes، الارانب، Rabbits، الجلوكوكورتيكويدات، Glucocorticoids.

## 1. المقدمة

إن كثرة استخدام العقاقير الستيرويدية في علاج العديد من الأمراض الحادة والمزمنة، أصبح من الأمور الشائعة. وحيث أن معظم هذه الأمراض دائمة التكرار وتستوجب العلاج بشكل يومي ولفترات طويلة وممتكرة؛ لذا كان من الضروري التعرف على الآثار الجانبية لهذه العقاقير، ومن هنا تم اقتراح مشروع هذا البحث لدراسة تأثير هذه العقاقير على التركيب النسيجي للكبد ووظائفه الحيوية ومدى ارتباط ذلك بمستوى الجلوكوز في الدم. وقد تم اختيار عقار هيدروكورتيزون سكسينات الصوديوم كمثال لهذه العقاقير.

الجلوكوكورتيكويدات Glucocorticoids هي مجموعة هرمونات إسترويدية أهمها هرمون الكورتيزول Cortisol وتؤثر أساساً على تمثيل الكربوهيدرات، ومن هنا جاءت التسمية (خليل، 2005). ووظائف الهيدروكورتيزون الرئيسية هو رفع مستوى الجلوكوز في الدم من خلال تخليق الجلوكوز Gluconeogenesis؛ وهو اصطناع الكبد للجلوكوز من مصادر غير سكرية مثل الأحماض الأمينية والأحماض الدهنية، والمساعدة في أيض البروتينات والكربوهيدرات (Lipworth, 1999). كما تساعد هذه الهرمونات في تمكين الفرد من مقاومة الأنواع المختلفة من الضغوط Stresses والصدمات التي يتعرض لها (خليل، 2012). ويتم هدم الهرمونات الإسترويدية أساساً في الكبد ويحدث الهدم كذلك في الكلية وتفرز معظم النواتج في البول (خليل، 1997).

والهيدروكورتيزون هو جلوكوكورتيكويد صناعي يستخدم على نطاق واسع لعلاج العديد من الأمراض (El Shennawy and Abo El Wafa, 2011). في الوقت الحالي لا يعرف سوى القليل عن آثار العلاج بالجلوكوكورتيكويدات على وظائف الكبد (Abraham *et al.*, 2005). وحيث أن المراجع المتاحة والدراسات السابقة على تأثير الهيدروكورتيزون على التركيب النسيجي للكبد قليلة جداً، لذلك فإن الدراسة الحالية تهدف إلى إلقاء الضوء على مثل هذه التأثيرات على أنسجة هذا العضو في نكور الأرانب البالغة من حيث:

1. دراسة تأثير عقار هيدروكورتيزون سكسينات الصوديوم على وظائف الكبد.
2. دراسة التأثيرات النسيجية المرضية التي قد تنتج من استخدام هذا العقار على الكبد وعلاقة ذلك بمستوى الجلوكوز في الدم.
3. معرفة مدى ارتباط الأثر الضار لهذا العقار بطول الفترة الزمنية للمعاملة.

## 2. مواد وطرق البحث

### حيوانات التجارب

استخدمت في هذه الدراسة نكور الأرانب البيضاء Newzealand white Rabbits حيث تم تربية الأرانب لفترة قبل بدء الدراسة لغرض التأقلم على الظروف البيئية الجديدة وضمان خلوها من أي أمراض.

### العقار المستخدم

هيدروكورتيزون سكسينات الصوديوم Hydrocortisone sodium succinate هو مادة صلبة متجانسة بيضاء اللون عديم الرائحة، وهو شديد الذوبان في الماء والكحول. ويوجد في أمبولات 100 vials ملليجرام، 250 ملليجرام، 500 ملليجرام، 1000 ملليجرام (Ali *et al.*, 2000).

### تحديد الجرعة المستخدم

تم حقن الأرانب بعد تحديد أوزانها بجرعة 10 مجم/كجم (10 mg / kg) عن طريق الحقن العضلي ولفترات زمنية مختلفة، وهي جرعة تعادل الجرعة التي يتعاطاها انسان وزنه 70 كجم.

### تصميم التجربة

أدخلت الأرانب التجريبية بوزن يتراوح ما بين 1500 - 2500 جرام، وشملت هذه التجربة عدد 30 أرنب، تم تقسيمها الى مجاميع ضابطة وأخرى معاملة بالدواء لفترات زمنية مختلفة. المجموعة الأولى: 10 أرناب وقسمت إلى مجموعة ضابطة Control 5 أرناب وحقنت يومياً بماء مخصص للحقن Water for injection، ومجموعة معاملة 5 أرناب وقد وتم حقنها يومياً بالهيدروكورتيزون وذبحت بعد 7 أيام من بداية المعاملة. المجموعة الثانية: 10 أرناب وقسمت إلى مجموعة ضابطة Control 5 أرناب ، ومجموعة معاملة 5 أرناب حقنت يومياً بالهيدروكورتيزون وذبحت بعد 14 يوم من بداية المعاملة. المجموعة الثالثة: 5 أرناب وتم حقنها يومياً بالهيدروكورتيزون لمدة 14 يوم ثم تركت 6 أيام بدون حقن ثم ذبحت. المجموعة الرابعة: 5 أرناب وتم حقنها يومياً بالهيدروكورتيزون لمدة 14 يوم ثم حقنت تدريجياً بجرعات تنازلية وهي 7½ مجم لمدة يومين ، ثم 5 مجم لمدة يومين ثم 2½ مجم لمدة يومين ثم الذبح.

#### الفحص السريري

بعد تحديد وزن الأرناب قبل وبعد عملية الحقن وملاحظة أي أعراض سريرية قد تظهر عليها طوال فترة التجربة تم قتلها بطريقة الذبح وتجميع الدم في أنابيب خاصة كما تم استخراج الكبد.

#### فحص مصل الدم

تم أخذ 2 مل من الدم في أنبوبة لاحتوي على مضاد للتخثر وترك حتى التجلط ووضعت في جهاز الطرد المركزي (Scientific-1020 Centurion) بسرعة 2500 د/ق لمدة 15 دقيقة للحصول على المصل ثم أخذت العينات لمعمل التحاليل حيث أجريت بها الاختبارات التالية:

#### فحص الجلوكوز في الدم

باستخدام جهاز (Beckman Glucose Analyzer 2) وباستخدام مجموعة كواشف من شركة بيكمان الإيرلندية (Beckman Ireland).

#### فحص بعض إنزيمات الكبد

تم قياس معدل إفراز بعض إنزيمات الكبد بواسطة جهاز الطيف الضوئي (Spectrophotometer) المصنع من قبل شركة (Linear) حيث استخدمت الكواشف الخاصة بقياس تركيز الإنزيمات المصنعة من قبل الشركة، وأخذت القراءة بالوحدة لكل لتر.

إنزيم الأسبارتات أمينو ترانس فيريز (AST) Aspartate aminotransferase (AST) تبعاً لطريقة Bogusz, (1968)

إنزيم الألبان أمينو ترانس فيريز (ALT) Alanin aminotransferase (ALT) تبعاً لطريقة Bogusz, (1968)  
إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) Alkaline Phosphatase باستخدام طريقة Deutch Gesellschaft Fur Klinische Chemie ( DGKC ) استناداً إلى عفيفي، (2002)

#### الفحص النسيجي و النسيجي الكيميائي

الفحص النسيجي و النسيجي الكيميائي (Histological and histochemical examination) وفيه تم أخذ قطع من الكبد ووضعت فوراً في المثبتات النسيجية التالية:- مثبت فورمالين 10% Formalin . محلول بوان (Bouin's fluid)، محلول زنكر (Zenker's fluid) ، محلول سوزا (Susa fluid).  
تم تمرير العينات في المحاليل الكحولية التصاعديّة ثم الترويق و التشفيف بالزليلين ثم طمرت العينات في شمع الديرافين المنصهر وصبت في قوالب الشمع ثم قطعت بجهاز التقطيع الشمعي (Microtome) إلى شرائح رقيقة بسمك 4-6 ميكرون وثبتت على شرائح زجاجية تم صبغها بالصبغات التالية :

1. صبغة الهيماتو كسلين والايوسين (H&E) Harries haematoxyline and eosin الغرض الدراسة العامة.
2. صبغة كروسمون ثلاثي الكروم (Crossmon trichorom) لإظهار الألياف الكولاجينية باللون الأخضر والألياف العضلية الملساء باللون الأحمر.
3. صبغة حمض شيف البيريودي (PAS) Periodic acid Schiff للكشف عن المواد عديدة السكريات المخاطية المتعادلة حيث تأخذ اللون الأحمر القرمزي.
4. صبغة بست كارمين (Best's Carmine) للكشف عن الجليكوجين حيث يأخذ اللون الأحمر.

وقد تم حفظ وتمرير العينات وصبغها إليها استناداً إلى (Crossmon, 1937 and Bancroft and Gamble 2002). و تم تغطية الشرائح بغطاء زجاجي Cover slide بعد وضع قطرات من مادة كندا بلسم Canada balsam ثم تم فحص وتصوير الشرائح النسيجية المصبوغة بواسطة المجهر الضوئي المصنوع من قبل شركة Olympus والمزودة بألة تصوير نوع (Olympus, CAMEDIA C-7070).

#### التحليل الإحصائي

أدخلت البيانات لجهاز الحاسوب حيث تم تحليلها إحصائياً باستخدام برنامج (Minitab 13) وذلك عن طريق تحليل التباين باتجاه واحد (ANOVA) One way Analysis of Variance (ANOVA) (Ott 1984).

### 3. النتائج

#### الفحص السريري

بعد معاملة الأرانب بعقار الهيدروكورتيزون بجرعة 10 مجم/كجم بشكل يومي لمدة أسبوع وأُسبوعين لوحظ على الأرانب كثرة التبول، كما لوحظ بالعين المجردة بعد ذبح الحيوان انتفاخ في المثانة البولية واحتقان بالكبد (شكل 1) مقارنة بالمجموعة الضابطة (شكل 2).



شكل 2. صورة ضوئية لأرنب بالمجموعة الضابطة يوضح اللون الطبيعي للكبد وعدم انتفاخ المثانة البولية.



شكل 1. صورة ضوئية لأرنب معاملة لمدة أسبوعين يوضح احتقان الكبد وانتفاخ المثانة البولية.

يبين الجدول 1، تأثير الهيدروكورتيزون على وزن الجسم، حيث تبين أن معاملة الأرانب بالعقار أدت إلى عدم التغير في أوزان الأرانب المعاملة لمدة أسبوع ( $0.17 \pm 1.72$ ) مقارنة بوزنها قبل الحقن ( $0.19 \pm 1.74$ )، كما

حدث زيادة في أوزان الأرنب ولكن لم تصل الي مستوى المعنوية في الأرنب المعاملة لمدة أسبوعين (0.63±2.14) مقارنة بوزنها قبل الحقن (0.71±1.64).  
كما سجل الجدول 2، المعاملة الفجائية انخفاض في الوزن ولكن ليس بالمعنوية (0.37±1.63) مقارنة بوزنها قبل الحقن (0.83±1.99)، ولكن لوحظ زيادة الأوزان ولكن ليس بالزيادة المعنوية في الأرنب المعاملة بالتدرج (0.289±2.11) مقارنة بوزنها قبل الحقن (0.53±1.77).

جدول 1. تأثير عقار الهيدروكورتيزون على وزن الجسم في الأرنب مقاساً بالكيلو جرام.

العينة	عدد المعاملات (N)	المتوسط ± الانحراف القياسي S.D ± X	الفروق المعنوية عند 0.05
المجموعة الضابطة	5	0.19 ± 1.74	a
معاملة لمدة أسبوع	5	0.179 ± 1.72	a
المجموعة الضابطة	5	0.719 ± 1.64	a
معاملة لمدة أسبوعين	5	0.63 ± 2.14	a

- الحروف المختلفة تعني وجود فروق معنوية عند مستوى احتمالية 0.05.
- الحروف المتشابهة تعني عدم وجود فروق معنوية.

جدول 2. تأثير عقار الهيدروكورتيزون على وزن الجسم بعد الايقاف التدريجي والفجائي في الأرنب مقاساً بالكيلو جرام.

العينة	عدد المعاملات (N)	المتوسط ± الانحراف القياسي S.D ± X	الفروق المعنوية عند 0.05
المجموعة قبل الحقن	5	0.531 ± 1.77	a
المعاملة التدريجية	5	0.289 ± 2.11	a
المجموعة قبل الحقن	5	0.838 ± 1.99	a
المعاملة الفجائية	5	0.372 ± 1.63	a

مستوى الجلوكوز في المصل



يوضح الجدول (3) مستوى جلوكوز المصل في الأرناب المعاملة بالهيدروكورتيزون مقاساً بالمليجرام لكل 100 مل من الدم، حيث تم ملاحظة وجود ارتفاع معنوي في الأرناب المعاملة لمدة أسبوع (28.5±141.2) مقارنة بالمجموعة الضابطة (6.3±114.4)، إلا أن المعاملة لمدة أسبوعين لم تؤدي الي زيادة معنوية (19.9±120.9) مقارنة بالمجموعة الضابطة (7.6±113.0). في حين أن المعاملة التدرجية والفجائية عادت الي معدلها الطبيعي .

الجدول 3. يبين تأثير الهيدروكورتيزون على عدد كريات الدم الحمراء (RBC) مقاسة بالمليون كرية لكل ملليمتر مكعب من الدم بعد معاملة الأرناب بالهيدروكورتيزون لمدة أسبوع وأسبوعين. من هذا الجدول يتبين أن عدد كريات الدم الحمراء RBC ارتفع بشكل معنوي ( $P < 0.05$ ) في الأرناب المعاملة لمدة أسبوع (0.69±5.95) مقارنة بالعدد الموجود في ارناب المجموعة الضابطة (0.35±4.30)، كما أن المعاملة لمدة أسبوعين بالهيدروكورتيزون أدت الي ارتفاع معنوي في عدد كريات الدم الحمراء (0.92±5.37) مقارنة بالمجموعة الضابطة (0.16±4.0).

**جدول 3.** تأثير عقار الهيدروكورتيزون على مستوى الجلوكوز في مصل الأرناب مقاساً بالمليجرام / 100 مل من الدم.

العينة	عدد المعاملات (N)	المتوسط ± الانحراف القياسي S.D ± X	الفروق المعنوية عند 0.05
المجموعة الضابطة	5	6.338 ± 114.40	a
معاملة لمدة أسبوع	5	28.501 ± 141.20	b
المجموعة الضابطة	5	7.681 ± 113.00	a
معاملة لمدة أسبوعين	5	19.944 ± 120.90	a

إنزيم الأسبارتيت أمينو ترانس فيريز (AST)

يتضح من الجدول (4) حدوث ارتفاع معنوي في مستوى هذا الإنزيم بعد أسبوع من المعاملة (16.5±77.4) مقارنة بالمجموعة الضابطة (6.14±37.2)، كما أدت المعاملة لمدة أسبوعين إلي حدوث ارتفاع معنوي كبير (48.3±107.1) مقارنة بالمجموعة الضابطة (8.19±37.8).

**جدول 4.** تأثير عقار الهيدروكورتيزون على مستوى تركيز إنزيم الأسبارتيت أمينو ترانس فيريز (AST)

في مصل الأرناب مقاساً بالوحدة / لتر من الدم.

الفروق المعنوية عند 0.05	المتوسط $\pm$ الانحراف القياسي S.D $\pm$ X	عدد المعاملات (N)	العينة
a	6.14 $\pm$ 37.2	5	المجموعة الضابطة
b	16.53 $\pm$ 77.4	5	معاملة لمدة أسبوع
a	8.19 $\pm$ 37.8	5	المجموعة الضابطة
b	48.25 $\pm$ 107.1	5	معاملة لمدة أسبوعين

#### إنزيم الأئين أمينو ترانس فيريز (ALT)

يبين الجدول (5) وجود ارتفاع معنوي في مستوى الإنزيم بعد المعاملة لمدة أسبوع (12.87 $\pm$ 68.8) مقارنة بالمجموعة الضابطة (7.76 $\pm$ 35.6)، كما لوحظ أيضاً وجود ارتفاع معنوي لهذا الإنزيم في مصلى الأرنب المعاملة لمدة أسبوعين (60.79 $\pm$ 101.3) مقارنة بالمجموعة الضابطة (8.37 $\pm$ 35.8).

**جدول 5.** تأثير الهيدروكورتيزون على مستوى تركيز إنزيم الأئين أمينو ترانس فيريز (ALT) في مصلى الأرنب مقاساً بالوحدة / لتر من الدم.

الفروق المعنوية عند 0.05	المتوسط $\pm$ الانحراف القياسي S.D $\pm$ X	عدد المعاملات (N)	العينة
a	7.76 $\pm$ 35.6	5	المجموعة الضابطة
b	12.87 $\pm$ 68.8	5	معاملة لمدة أسبوع
a	8.37 $\pm$ 35.8	5	المجموعة الضابطة
b	60.79 $\pm$ 101.3	5	معاملة لمدة أسبوعين

#### إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP)

يوضح الجدول (6) وجود فرق معنوي في مستوى هذا الإنزيم في الأرنب المعاملة لمدة أسبوع (9.46 $\pm$ 71.00) مقارنة بالمجموعة الضابطة (6.65 $\pm$ 45.6)، كما أوضحت النتائج أيضاً وجود ارتفاع معنوي بعد المعاملة لمدة أسبوعين (5.02 $\pm$ 74.8) مقارنة بالمجموعة الضابطة (4.66 $\pm$ 47.4).

**جدول 6.** تأثير عقار الهيدروكورتيزون على مستوى تركيز إنزيم الفوسفاتيز القاعدي (ALP) في مصلى الأرنب مقاساً بالوحدة / لتر من الدم.

العينة	عدد المعاملات (N)	المتوسط $\pm$ الانحراف القياسي S.D $\pm$ X	الفروق المعنوية عند 0.05
المجموعة الضابطة	5	06.65 $\pm$ 45.6	a
معاملة لمدة أسبوع	5	9.46 $\pm$ 71.00	b
المجموعة الضابطة	5	04.66 $\pm$ 47.4	a
معاملة لمدة أسبوعين	5	5.02 $\pm$ 74.8	b

### الفحص النسيجي والنسيجي الكيميائي

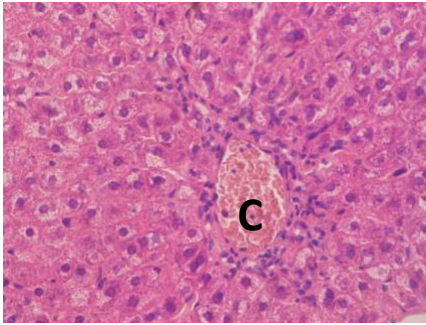
أظهر الفحص النسيجي لأرباب المجموعة الضابطة ترتيب الخلايا الكبدية (Hepatocytes) في صورة حبال أو صفائح كبدية Hepatic cords or plates. تشع هذه الحبال الكبدية حول الأوردة المركزية Central veins وتتفصل عن بعضها البعض بواسطة أشباه جيوب دموية كبدية Hepatic sinusoids (شكل 3). وفي مجموعة الأرباب التي ذبحت بعد أسبوع من حقن عقار هيدروكورتيزون لوحظ توسع في الأوردة المركزية واحتقانها بالدم Congestion and dilatation of central veins (شكل 4). وفي بعض المقاطع صاحب هذا الاحتقان تحلل كريات الدم الحمراء Haemolysis داخل الأوردة المركزية. كما أظهرت نفس المجموعة وجود فجوات داخل سيتوبلازم بعض الخلايا الكبدية Intracytoplasmic vacuoles (شكل 5). وكانت هذه التغيرات المرضية أكثر وضوحاً وأشد تأثيراً في الأرباب التي ذبحت بعد أسبوعين من المعاملة حيث ازدادت حدة احتقان واتساع الأوردة المركزية مع زيادة مدة الحقن. كما صاحب هذا الاحتقان زيادة تحلل كريات الدم الحمراء داخل الأوردة المركزية. وازدادت الفجوات الواقعة داخل الخلايا الكبدية انتشاراً داخل المتن الكبدية كما ازدادت هذه الفجوات في الحجم حيث ظهر العديد من الخلايا ممتلئة بهذه الفجوات حتى أن معظم سيتوبلازمها قد اختفى وأصبح متمركزاً حول الأنوية فقط. وعلاوة على ذلك فقد حدث اتساع في أشباه الجيوب الدموية الكبدية في هذه المجموعة (شكل 6).

أظهرت أكباد المجموعة الضابطة الانتشار الطبيعي للألياف الكولاجينية Collagen fibers حيث ظهرت هذه الألياف داخل جدر الأوعية الدموية Blood vessels، كما كونت النسيج الدعامي للمناطق البابية Portal areas وما تحتويه من أوعية دموية وقنوات صفراوية، علاوة على انتشارها داخل المتن الكبدية حول بعض أشباه الجيوب الدموية الكبدية (شكل 7). بينما أدت المعاملة سواء لمدة أسبوع (شكل 8) أو أسبوعين الى احتقان الأوعية الدموية داخل المناطق البابية بالدم.

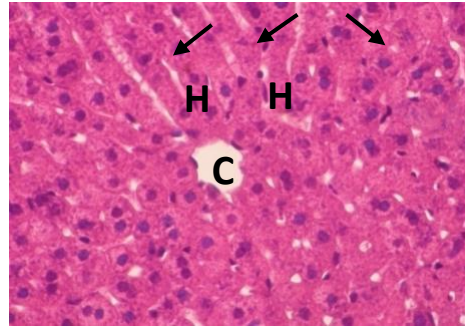
وفي الأرنب التي تم إيقاف معاملتها فجأة ظلت الأوردة المركزية متسعة ولكن خفت حدة الاحتقان وحدة تحل كريات الدم الحمراء. كما قل اتساع أشباه الجيوب الدموية وكذلك تعجي Vacuolation الخلايا الكبدية (شكل 9). أما بالنسبة للأرنب التي تم إيقاف المعاملة فيها تدريجياً فقد عادت الأوردة المركزية إلى حجمها الطبيعي ولكنها ظلت ممتلئة بالكريات الدموية الحمراء المتحللة. كما عادت أشباه الجيوب الدموية إلى حجمها الطبيعي ولكن ظلت الفجوات منتشرة في الخلايا الكبدية (شكل 10) مع انخفاض كميتها وحجمها.

أظهرت الخلايا الكبدية في أرنب المجموعة الضابطة تفاعل موجب مع صبغة حمض شيف البيروأيدى PAS (شكل 11) وانخفضت درجة هذا التفاعل في أكباد الأرنب المعاملة في كلا المجموعتين؛ حيث ظهرت أجزاء من الخلايا الكبدية ممتلئة بالحببيات المتفاعلة مع هذه الصبغة بينما احتوت أجزاء أخرى على حببيات أقل، كما ظهرت بعض الخلايا خاوية من الحببيات، وشملت هذه التغيرات معظم الخلايا الكبدية (شكل 12). ولم نلاحظ تغيرات واضحة في المجموعة التي تم إيقاف المعاملة فيها فجأة أو تدريجياً.

أظهرت صبغة بست كارمن Best's carmine وجود حببيات الجليكوجين داخل معظم الخلايا الكبدية في أرنب المجموعة الضابطة (شكل 13) بينما قلت هذه الحببيات انتشاراً في سيتوبلازم الخلايا الكبدية في الأرنب المعاملة في كلا المجموعتين حيث ظهرت معظم أجزاء الخلايا خاوية من هذه الحببيات (شكل 14). ولم نلاحظ تغيرات واضحة بالنسبة لهذه الحببيات سواء في المجموعة التي تم إيقاف المعاملة فيها فجأة أو تدريجياً.

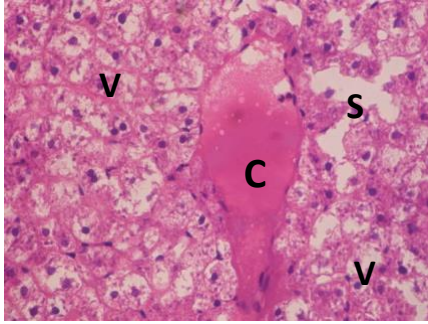


شكل 4. قطاع في كبد أرنب معاملة لمدة أسبوعين يبين توسع الوريد المركزي (C) واحتقان الدم.

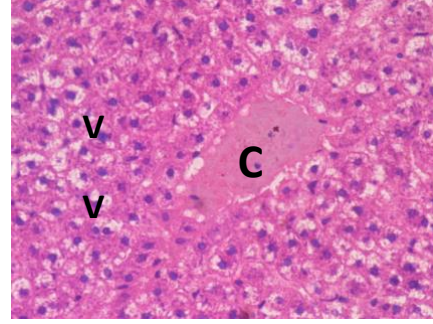


شكل 3. قطاع في كبد أرنب بالمجموعة الضابطة يوضح انتظام الخلايا الكبدية (H) في حبال حول الوريد المركزي (C). لاحظ أشباه الجيوب الدموية (Arrows) يبين الخلايا الكبدية. صبغة

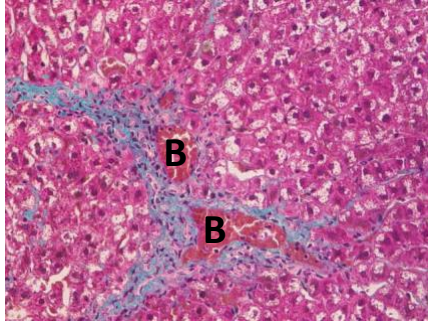
.400×(H&E)



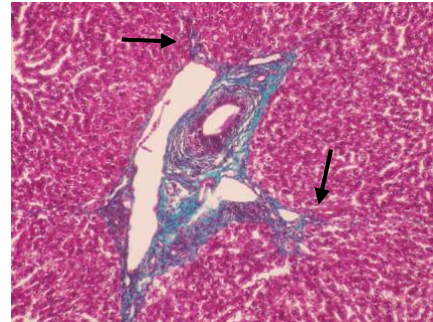
**شكل 6.** قطاع في كبد أرنب معاملة لمدة أسبوعين يوضح تحلل كريات الدم الحمراء داخل الوريد المركزي (C). لاحظ اتساع أشباه الجيوب الدموية (S) والفجوات (V) داخل الخلايا الكبدية. صبغة (H&E)  $400\times$ .



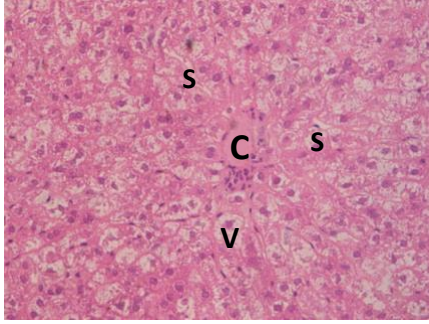
**شكل 5.** قطاع في كبد أرنب معاملة لمدة أسبوع يظهر تحلل كريات الدم الحمراء داخل الوريد المركزي (C). لاحظ الفجوات (V) داخل سيتوبلازم الخلايا الكبدية. صبغة (H&E)  $400\times$ .



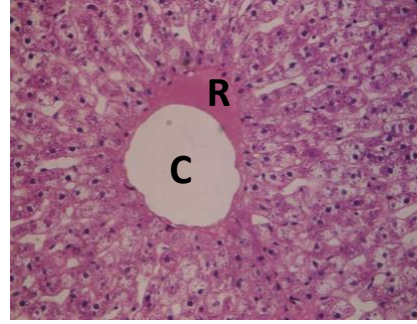
**شكل 8.** قطاع في كبد أرنب معاملة لمدة أسبوع يظهر أحتقان الأوعية الدموية (B) بالدم داخل المناطق البابية. صبغة (CTS)  $400\times$ .



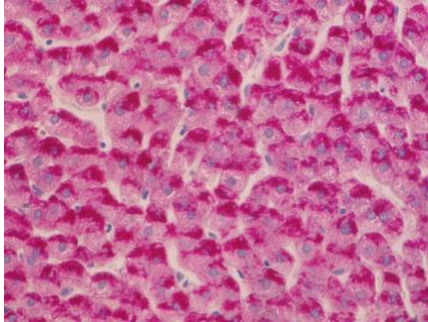
**شكل 7.** قطاع في كبد أرنب بالمجموعة الضابطة يبين الألياف الكولاجينية (أخضر) في المناطق البابية وحول بعض أشباه الجيوب الدموية (Arrows). صبغة (CTS)  $400\times$ .



**شكل 10.** قطاع في كبد أرنب تم إيقاف معاملة تدريجياً يظهر عودة الأوردة المركزية (C) إلى حجمها الطبيعي رغم احتوائها على بعض كريات الدم الحمراء المتحللة. وكذلك عودة أشباه الجيوب الدموية (S) إلى حجمها الطبيعي وقلت الفجوات (V) في الخلايا الكبدية. (H&E)×400.



**شكل 9.** قطاع في كبد أرنب تم إيقاف معاملة فجأة يوضح قلة احتقان الأوردة المركزية (C) رغم استمرار أوسعها واحتوائها على بعض كريات الدم الحمراء (R) المتحللة. وقلة أوسع أشباه الجيوب الدموية وتغجي الخلايا الكبدية. (H&E)×400.



**شكل 12.** قطاع في كبد أرنب معاملة لمدة أسبوعين يوضح انخفاض درجة التفاعل الموجب للخلايا الكبدية مع صبغة حمض شيف البيرويدي وظهور بعض الخلايا خاوية من الحبيبات المتفاعلة مع هذه الصبغة.

A

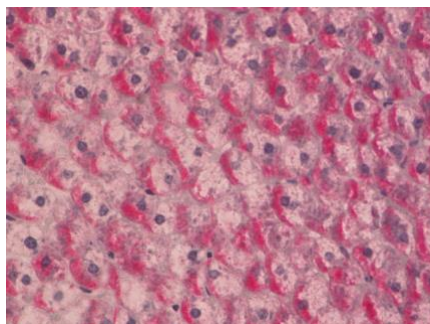
صبغة (PAS)×400.



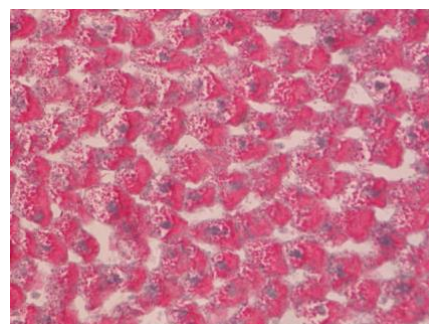
**شكل (11)** قطاع في كبد أرنب بالمجموعة الضابطة يظهر التفاعل الموجب للخلايا الكبدية مع صبغة حمض شيف البيرويدي. صبغة (PAS)×400.

? (2013)





**شكل 14.** قطاع في كبد أرنب معاملة لمدة أسبوعين يوضح اختفاء حبيبات الجليكوجين من معظم أجزاء الخلايا الكبدية. صبغة (Best, s carmine)  $\times 400$ .



**شكل 13.** قطاع في كبد أرنب بالمجموعة الضابطة يبين حبيبات الجليكوجين في معظم الخلايا الكبدية. صبغة (Best, s carmine)  $\times 400$ .

#### 4. المناقشة

لوحظ على أكباد الأرناب التي ذبحت بعد أسبوع الاحتقان حيث ظهر الكبد داكن اللون وكانت هذه التغيرات المرضية أكثر شدة في الأرناب التي ذبحت بعد أسبوعين وأيضاً الأرناب التي ذبحت بعد إيقاف العلاج فجأة. وقد تكون هذه الأعراض المرضية مرتبطة بطول مدة المعاملة، حيث لوحظ بالفحص النسيجي لأكباد الأرناب التي ذبحت بعد أسبوع من الحقن توسع في العديد من الأوعية الدموية واحتقانها بالدم. وكانت هذه التغيرات المرضية أكثر وضوحاً وأشد تأثيراً في الأرناب التي ذبحت بعد أسبوعين من المعاملة.

أشارت نتائج هذه الدراسة إلى حدوث زيادة في وزن الأرناب ولكنه غير معنوي مقارنة بالمجموعة الضابطة. من المعروف أن الهرمونات الستيرويدية تسبب احتباس السوائل في الجسم. إن الإفراز المفرط للقشرانيات السكرية يسبب مرض كوشنج (Cushing's disease) ويسبب هذا المرض التعب وفقدان كتلة العضلة نتيجة للتحويل المفرط للأحماض الأمينية إلى الجلوكوز وإعادة توزيع دهون الجسم مسبباً ما يسمى بالوجه القمري Moon Face. تم اقتراح أن هذه السمنة ناتجة من التحفيز المفرط لاستهلاك الغذاء بحيث يصبح إنتاج الدهون في بعض الأنسجة أسرع من تحللها في تلك الأنسجة (Negi, 2009). كما أن للاستيرويدات تأثير على تراكم الدهون خصوصاً في الخلايا العظمية (Kawai et al., 1985). وقد لوحظ بالعين المجردة بعد ذبح الحيوان

ازدياد كمية النسيج الدهني حول الكبد والكلى في المجموعة المعاملة بالتدرج. وأفاد (Kawai et al., 1985) أن الهرمونات الاستيرويدية تؤدي إلى الكبد الدهني Fatty liver في أربعة أسابيع.

لوحظ في هذه الدراسة ارتفاع معنوي في كل من AST و ALT و ALP بعد المعاملة لمدة أسبوع وأسبوعين، وتتفق هذه النتائج مع العديد من الدراسات السابقة التي أشارت إلى أن إعطاء جلوكوكورتيكويد عن طريق الفم أو الحقن يؤثر على وظائف الكبد، وفي هذا السياق تم تسجيل مجموعة من التغيرات المورفولوجية والبيوكيميائية للكبد والتي تتعكس وتظهر بشكل ملحوظ على المصل، وذلك بارتفاع العديد من إنزيمات الكبد، مثل ALP و ALT و AST و GGT (Solter et al., 1994)، وتبعاً لذلك فقد تم رصد زيادة تدريجية واضحة لنشاط ALP و GGT بعد المعالجة عن طريق الفم أو عن طريق الحقن، وأيضاً في أمراض الكبد (Center et al., 1992) (Rutgers et al., 1995). العلاج لفترة طويلة وبجرعات عالية بالجلوكوكورتيكويد عن طريق الفم أو الحقن يحث على زيادة أنشطة هذه الإنزيمات الكبدية (De Novo and Prasse, 1983 and Sanecki et al., 1987). وقد أكدت الدراسات السابقة أن للجلوكوكورتيكويدات الموضعية Topical دور فعال كموامل مثيرة للتغيرات في الأجهزة مثل تغيير نشاط إنزيمات الكبد (Gedde, 1992).

إن ارتفاع معدلات هذه الإنزيمات في الدم قد يكون ناتج من الزيادة في إنتاج البروتينات بصفة عامة في الكبد وتحريها في البلازما أو قد يكون ناتج من ضرر في خلايا الكبد؛ وحيث أن هذه الأنزيمات هي إحدى المؤشرات الهامة على وظائف الكبد فإن ارتفاعها عن المدى الطبيعي يعطى دلالة على حدوث خلل في نسيج الكبد (الكبيسي، 2002). وقد وجدنا في الدراسة النسيجية في هذا البحث أن هذا العقار قد تسبب في حدوث ضرر في خلايا الكبد. ولكن في الدراسة التي قام بها (Abraham et al., 2005) تم تفسير الزيادة في معدلات إنزيمات الكبد على أنها ناتجة من الزيادة في إنتاج بروتينات إنزيمات جديدة وليس من ضرر في خلايا الكبد. ومن جهة أخرى كانت هناك دراسات لمدة ثمانية أسابيع قام بها (Molano et al., 1999) والتي بحثت الآثار المترتبة على استخدام جرعات عالية جداً من الأدوية الاستيرويدية هالوتستين (فلوكس ميسترون) Halotestin (Fluxymesterone). وكانت هذه الجرعات يعادلها في الإنسان جرعة تساوي 200 ملجم تقريباً يومياً، وفي نهاية تلك الدراسة ظلت الجرذان محتقظة بمستويات إنزيمات الكبد ضمن المعدل الطبيعي.

لوحظ في دراستنا الحالية ارتفاع معنوي في مستوى الجلوكوز الدم في الأرناب المعاملة لمدة أسبوع، في حين أن المعاملة لمدة أسبوعين أدت إلى حدوث ارتفاع طفيف لم يصل إلى مستوى المعنوية. وربما يرجع هذا الارتفاع في مستوى الجلوكوز في الدم إلى تحلل الجليكوجين الكبدية إلى جلوكوز بعد إعطاء العقار. وتعضد دراستنا النسيجية الكيميائية هذا التعليل حيث أننا لاحظنا نقص وقلّة انتشار حبيبات الجليكوجين في سيتوبلازم الخلايا



الكبدية في الأرناب المعاملة في كلا المجموعتين مقارنة بالمجموعة الضابطة. وقد أكد زايد ومبارك (1995) أن إحدى تأثيرات الكورتيزول هي استهلاك مخزون الجليوكوجين في الكبد بعد تحويله لجلوكوز. كما يساعد على تحرك الأحماض الأمينية والأحماض الدهنية والجلوكوز من مخازنها لإمداد الحيوان بالطاقة التي يحتاجها لمواجهة الضغوط، كما أنه يحسن الاستجابة لهرمون النورأدرينالين (زايد وتوني، 1998). ويقلل الكورتيزول من معدل استعادة الخلايا للجلوكوز؛ وأن زيادة معدل عملية استحداث الجلوكوز وانخفاض استعادة الخلايا من الجلوكوز تؤدي إلى زيادة تركيز الجلوكوز في الدم (محيي الدين وآخرون، 1990). الكورتيزول يضاعف الإنسولين؛ مما يساهم في ارتفاع الجلوكوز في الدم، وذلك عن طريق تحفيز الكبد على استحداث الجلوكوز ويقلل من الاستهلاك السطحي للجلوكوز (المهداوي، 1993). ومن جهة أخرى فقد أفاد *Abraham et al.* (2005) أن نسبة الجلوكوز بالدم كانت ضمن النطاق الفسيولوجي الطبيعي، ولم تتأثر بالجلوكورتيكويد في أي من الحيوانات المعالجة.

تم في هذا البحث دراسة تأثير الإيقاف المفاجئ والتدريجي على قيم المعايير المدروسة في هذا البحث. إن معايير مستوى الجلوكوز في الدم لم تتغير في المعاملة الفجائية مقارنة بالمجموعة المعاملة لمدة أسبوعين ولكنها رجعت إلى المعدلات الطبيعية بعد المعاملة التدريجية. في حين أن إنزيمات الكبد ظلت مرتفعة في المعاملة الفجائية والتدريجية مثل المعاملة لمدة أسبوعين. وهذا قد يكون ناتج من الضرر الحادث في خلايا الكبد الذي تم ملاحظته في دراستنا النسيجية. تتفق هذه النتائج مع *Abraham et al.* (2005) حيث تم ملاحظة أن إنزيمات الكبد ظلت مرتفعة حتى بعد 7 أيام من إيقاف العلاج. وفي دراسة أخرى، تم المقارنة بين 16 من رياضي كمال الأجسام الذين يستخدمون الأدوية الستيرويدية مع 12 من رياضي كمال الأجسام الذين لم يستخدموا هذه الأدوية، ثم توقف الرياضيون الذين استخدموا الأدوية الستيرويدية عن أخذها لمدة ثلاثة أشهر. وقد وجد الباحثون أن إنزيمات الكبد قد عادت إلى نفس المستويات المماثلة للمستويات الموجودة في مجموعة رياضي كمال الأجسام الذين لم يستخدموا هذه الأدوية (Hartgens et al., 1996).

وعلى مستوى الفحص النسيجي للكبد لوحظ في مجموعة الأرناب التي ذبحت بعد أسبوع من تعاطي عقار الهيدروكورتيزون توسع في الأوردة المركزية واحتقانها بالدم. وفي بعض المقاطع صاحب هذا الاحتقان تحلل كريات الدم الحمراء داخل الأوردة المركزية. وكانت هذه التغيرات المرضية أكثر وضوحاً وأشد تأثيراً في الأرناب التي ذبحت بعد أسبوعين من المعاملة حيث ازدادت حدة احتقان واتساع الأوردة المركزية. كما صاحب هذا الاحتقان زيادة تحلل كريات الدم الحمراء داخل الأوردة المركزية. وقد أكد *Bart et al.* (2002) أن شدة اتساع الأوردة يعتمد على زيادة الجرعة وطول فترة التعرض. كما أوضح *Carlton and Mc Gavin* (1995) أن الاحتقان يؤدي إلى نقص الأكسجين Hypoxia ونتيجة لنقص الأكسجين والمواد الغذائية يحدث تحلل للخلايا

الكبدية Degeneration. ويؤكد هذا الافتراض أن القصور الكبدي Hepatic Failure يصاحب أحياناً بالميل للنزف وتحلل الدم داخل الأوعية الدموية (Carlton and Mc Gavin, 1995)، حيث أن الكبد يصنع نسبة كبيرة من البروتينات التي تستخدم في عملية التخثر مثل الفيبرينوجين والبروثرومبين (غايتون وهول، 1997).

أظهر الفحص النسيجي وجود فجوات داخل سيتوبلازم بعض الخلايا الكبدية مقارنة بالمجموعة الضابطة. وفي الأرنب التي ذبحت بعد أسبوعين من المعاملة ازدادت الفجوات الواقعة داخل الخلايا الكبدية انتشاراً داخل المتن الكبدي كما ازدادت هذه الفجوات في الحجم حيث ظهر العديد من الخلايا ممتلئة بهذه الفجوات حتى أن معظم سيتوبلازمها قد اختفى وأصبح متمركزاً حول الأنوية فقط. وتم تفسير زيادة الفجوات داخل سيتوبلازم الخلايا الكبدية على أنها مؤشراً على حدوث تنكس استسقائي Hydropic degeneration أو تغيرات دهنية Fatty changes أو تنكس جليكوجيني Glycogen degeneration. حيث يعود سبب عملية التنكس الجليكوجيني في الخلية إلى عدم التوازن بين عملية تكوين الجليكوجين Glycogenesis وعملية حل الجليكوجين Glycogenolysis. وتعد هذه الحالة تغيرات تراجعية غير مميّنة بالنسبة للخلايا المصابة (Carlton and Mc Gavin, 1995).

قرر (Kawai et al. 1985) أن الهرمونات الاستيرويديّة تؤدي إلى الكبد الدهني Fatty liver في أربعة أسابيع. وأوضح (Carlton and Mc Gavin 1995) أن زيادة كمية الدهون في الكبد تسمى بالكبد الدهني؛ والذي يحدث حينما يكون معدل تجمع الدهون داخل الخلايا المتضررة يفوق معدل أكسدة الأحماض الدهنية أو معدل إفراز البروتين الدهني. وأضاف نفس الباحثين أن الخلايا الكبدية يحدث لها تحلل دهني Fatty degeneration نتيجة لنقص الأكسجين Hypoxia؛ حيث يتم انتقال الدهون طبيعياً إلى الكبد من النسيج الدهني Adipose tissue وعن طريق القناة المعوية Gastrointestinal tract في صورة أحماض دهنية ليكون بروتينات دهنية Lipoproteins. وبما أننا لاحظنا في دراستنا الحالية أن الفجوات تزداد في الخلايا الكبدية، فيرجح أن تكون هذه الفجوات نتيجة التنكس الدهني. حيث أظهرت صبغة بست كارمين Best's carmine في الدراسة الحالية قلة انتشار حبيبات الجليكوجين في سيتوبلازم الخلايا الكبدية في الأرنب المعاملة في كلا المجموعتين حيث ظهرت معظم أجزاء الخلايا خاوية من هذه الحبيبات.

## 5. الخلاصة والتوصيات

من خلال هذه الدراسة التي تضمنت اختبار تأثير عقار الهيدروكورتيزون سكينات الصوديوم على كلاً من مستوى الجلوكوز في الدم وبعض انزيمات الكبد وكذلك على التركيب النسيجي للكبد في الأرنب البيضاء نجد أنه من الضروري الإشارة إلى أهم الاستنتاجات والتوصيات الآتية :

1. المعاملة بالهيدروكورتيزون في الأرنب قد أدت إلى ارتفاع معنوي في مستوى الجلوكوز وعلاوة على ذلك فقد غير نشاط العديد من الإنزيمات الكبدية ، وهذا قد يشير إلى احتمال عواقب سلبية للجلوكوكورتيكويدات؛ لذا ينبغي أن يستخدم الهيدروكورتيزون في المجالات الطبية بحذر وتحت احتياطات وقيد. ويجب موازنة الفوائد والضرر الذي يمكن أن ينتج عن ذلك في عملية الاتزان والثبات الداخلي Homeostasis في الجسم.
2. في الوقت ذاته فإن الهيدروكورتيزون قد أدى إلى تأثير واضح على التركيب النسيجي والنسيجي الكيميائي للكبد. اشتملت هذه التغيرات على تغيرات تنكسية Degenerative changes في العديد من الخلايا الكبدية لهذا العضو. وقد تنعكس هذه التغيرات على وظائف هذه الخلايا؛ مما قد يؤدي إلى نقص وعوز في أدائها وكفاءتها. وبالتالي لابد أن يوضع في الاعتبار المضاعفات التي ربما قد تنتج في وظائف بعض الأعضاء أثناء العلاج بواسطة الجلوكوكورتيكويد والتي يجب أن ينظر إليها خلال عمليات المعالجة لحماية صحة الإنسان من أثارها.
3. عقب أحداث الضغوط الخارجية يكون للجلوكوكورتيكويد آثار واسعة النطاق التي تساعد على استعادة التوازن، وبالرغم من أن إفراز الكورتيزول رداً على الضغوط هو وظيفة طبيعية فإن إفراز الكورتيزول لفترات طويلة بسبب التوتر المزمن ربما يؤدي إلى تغيرات فسيولوجية معنوية.

## المراجع

- تلفان، عناد احمد المهداوى (1993) أساسيات الكيمياء الحيوية، دار الكتب الوطنية بنغازي، الطبعة الأولى.
- زايد، عبد الله عبد الرحمن وعبد الرحمن، خوجلي مبارك (1995) علم وظائف الأعضاء العام (الفيزيولوجيا العامة)، منشورات جامعة عمر المختار، البيضاء، الطبعة الأولى، 299-378.
- زايد، عبد الله عبد الرحمن ومحمد، خلف توني (1998) علم وظائف الأعضاء الغدد الصماء والهرمونات، منشورات جامعة عمر المختار، الطبعة الأولى، 51-63.
- فتحي، عبدالعزيز عفيفي (2002) أسس علم السموم، دار الفجر للنشر والتوزيع، القاهرة، الطبعة الأولى.

محمد، مدحت حسين خليل (1997) علم الغدد الصماء، مكتبة المدينة، العين، الإمارات العربية المتحدة، جامعة الأزهر، 233-177.

محمد، مدحت حسين خليل (2005) فيسيولوجيا الحيوان، دار الكتاب الجامعي، العين، الإمارات العربية المتحدة، الطبعة الثانية، 463-429.

محمد، مدحت حسين خليل (2012) فيسيولوجيا الإنسان، دار الكتاب الجامعي، العين، الإمارات العربية المتحدة، الطبعة الأولى، 446-379.

محيي الدين، خيرالدين، وليد، حميد يوسف وسعد، حسين توحلة (1990) فسلجة الغدد الصم والتكاثر في الثدييات والطيور، دار الحكمة للطباعة والنشر، الموصل، العراق.

الكبيسي، خالد (2002) الكيمياء الحيوية - العلوم الطبية المساعدة، دار وائل للنشر والتوزيع، عمان، الأردن، الطبعة الأولى.

غايتون، أس. وهول، ج.ي (1997) المرجع في الفسيولوجيا الطبية، ترجمة صادق الهاللي، منظمة الصحة العالمية، مكتب الشرق الأوسط، الطبعة التاسعة.

Abraham, G., Gottschalk, J. and Ungemach, F.R. (2005) Evidence for ototopical gluco-corticoid – induced decrease in hypothalamic – pituitary – adrenal axis response and liver function. *Endocrinology*, 146, 3163-3171.

Ali, R.j., Amlal, H., Burnham, C.e. and Soleimani, M. (2000) Glucocorticoids enhance the expression of the basolateral  $\text{Na}^+ : \text{HCO}_3^-$  cotransporter in renal proximal tubules. *Kidney Int*, 57, 1063-1071.

Bancroft, J.D. and Gamble, M. (2002) Theory and practice of histological techniques. *Churchill Livingstone. Edinburgh. London & New York, 5th edition.*

Bart, A.B., Portman, N. and Macsueer, R.N.M. (2002) Liver pathology. *Churchill livingstone.*, 828-829.

Bogusz, M. (1968) Activity of certain enzymatic systems in agricultural workers exposed to organophosphorus insecticides. *Pol. Tyg. Lek.*, 23, (21), 787-789.

Carlton, w.w. and McGavin, M.D. (1995) Special veterinary pathology. *Philadelphia, New York, 2nd edition.*

Center, S.A., Slater, M.R., Manwarren, T. and Prymak, K. (1992) Diagnostic efficacy of serum alkaline phosphatase and  $\gamma$ -glutamyltransferase in dogs with histologically confirmed hepatobiliary disease: 270 cases (1980-1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 201, 1258-1264.

- Crossmon, G. (1937) A modification of Mallory connective tissue stain with discussion of the principle involved. *Ant. Rec.*, 69, 33-38.
- DeNovo, R.C. and Prasse, K.W. (1983) Comparison of serum biochemical and hepatic functional alterations in dogs treated with corticosteroids and hepatic duct ligation. *Am. J. Vet. Res.*, 44, 1703–1709.
- Elshennawy, W.W. and Abo El-Wafa, H.R. (2011) Histological and ultrastructural changes in mammalian testis under the effect of hydrocortisone. *J. Am. Sci.*, 7, (9), 38-48.
- Gedde, D.M. (1992) Inhaled corticosteroids: benefits and risks. *Thorax.*, 47, 404 – 407.
- Hadley, S.P., Hoffmann, W.E., Kuhlenschmidt, M.S., Sanecki, R.K. and Dorner, J.L. (1990) Effect of glucocorticoids on alkaline phosphatase, alanine aminotransferase, and  $\gamma$ -glutamyltransferase in cultured dog hepatocytes. *Enzyme.*, 43, 89–98.
- Hartgens, F., Kuipers, H., Wijnen, J.A. and Keizer, H.A. (1996) Body composition, cardiovascular risk factors and function in long-term androgenic-anabolic steroids using bodybuilders three months after drug withdrawal. *Sport Med.*, 17,(6), 429-433.
- Kawai, K., Tamaki, A. and 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.
- Lipworth, B.J. (1999) Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 59, 941–955.
- Molano, F., Saborido, A., Delgado, J., Moran, M. and Megias, A. (1999) Rat liver lysosomal and mitochondrial activities are modified by anabolic androgenic steroids. *Med. Sci. Sports Exerc.*, 31, (2), 243-250.
- Negi, C.S. (2009) Introduction to endocrinology. *asoke k. ghosh, PHI learning private limited, New Delhi. Chapter nine*, 144-170.
- Ott, L. (1984) An introduction to statistical methods and Data Analysis. *Duxburg Press, Boston, USA, 2nd edition*.
- Rutgers, H.C., Batt, R.M., Vaillant, C. and Riley, J.E. (1995) Subcellular pathologic features of glucocorticoid-induced hepatopathy in dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 56, 898–907.
- Sanecki, R.K., Hoffmann, W.E., Gelberg, H.B. and Dorner, J.L. (1987) Subcellular location of corticosteroid-induced alkaline phosphatase in canine hepatocytes. *Vet. Pathol.*, 24, 296–301.
- Solter, P.F., Hoffmann, W.E., Chambers, M.D., Schaeffer, D.J. and Kuhlenschmidt, M.S. (1994) Hepatic total  $3\alpha$ -hydroxy bile acids concentration and enzyme activities in prednisone-treated dogs. *Am. J. Vet. Res.*, 55, 1086–1092.