وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة القادسية / كلية التربية
قسم علوم الحياة للدراسات المسائية

تاثير عقار البردنزولون بعض المعايير الفسلجية في الجرذان البيض

بحث مقدم إلى عمادة كلية التربية / قسم علوم الحياة
كجزء من متطلبات نيل شهادة البكالوريوس علوم في علوم الحياة

من إعداد الطالب

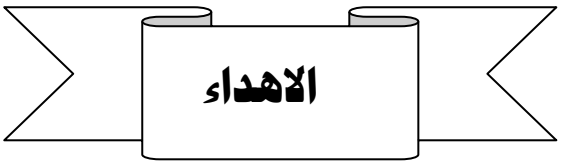
مرتضى غسان مظفر

بأشراف

أ. م . د. احمد جاسم حسن

الخلاصة

أجريت هذه الدراسة لمعرفة تأثير عقار البردنزولون على بعض المعايير الدمية والكيموحيوية في الجرذان البيض، إذ أجريت التجربة على 12 أرانب بيض قسمت عشوائيا الى ثلاث مجموعات (المجموعة الأولى ضمت 4 أرانب جرعت ماء الشرب الاعتيادي طيلة مدة التجربة ومثلت مجموعة سيطرة (C)، المجموعة الثانية ضمت 4 حيوانات جرعت عقار البردنزولون بجرعة 5 ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة مدة التجربة البالغة اسبوعين ومثلت المعاملة الاولى T1 و المجموعة الثالثة ضمت 4 حيوانات جرعت عقار البردنزولون بجرعة 10 ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة مدة التجربة البالغة اسبوعين ومثلت المعاملة الثانية T2 ، إذ جمعت العينات الدم وبواقع خمس مل من كل حيوان حفظت في أنابيب حاوية على مادة مانعة للتخثر وبعد تحليل النتائج إحصائيا، أظهرت نتائج الدراسة الى حصول ارتفاع معنوي في عدد كريات الدم الحمر وتركيز الهيموكلوبين وحجم الكرية المرصوص وعدد خلايا الدم البيض ونسبة الخلايا العدلة، بينما شهدت نسبة الخلايا اللمفية والوحيدة انخفاض معنوي في المعاملة الثانية والاولى مقارنة مع السيطرة، ومن هذا نستنتج ان التأثيرات عقار البردنزولون تزداد بزيادة الجرعة.


الاهداء

الشكر والتقدير

المقدمة

يعد البردنزولون من الأدوية الستيرويدية القشرية Corticosteroid والذي يستخدم لعلاج مجموعة واسعة من الاضطرابات الالتهابية الحادة والمزمنة، بما في ذلك التهاب المفاصل والربو وأمراض الحساسية والتهاب الكبد وتضخم الغدة الكظرية الخلقي، الذئبة الحمامية الجهازية وبعض الأمراض الدموية والمعدية والقلبية والجلدية والعصبية وأمراض التمثيل الغذائي والجهاز الهضمي، فضلا عن الأمراض الخبيثة والعديد من الإمراض الالتهابية (Kaiser and Kley 2002).

تم أول تصنيع تجاري للبردنزولون 1955 في مختبرات شركة شيرنغ بلو من قبل آرثر نوبيل والذي وجد انه يمكن أكسدة الكورتيزون ميكروبيولوجيا الى البردنزولون عن طريق بكتريا Corynebacterium simpex (Wainwright, 2011).

تم إدخال الكلايكورتيزونات لأول مرة في أربعينيات القرن العشرين وأصبحت فئة من الأدوية موصوفة على نطاق واسع. والكورتيزون هي فئة من المواد الكيميائية التي تشمل هرمونات الستيرويد المنتجة بشكل طبيعي في قشرة الغدة الكظرية من الفقاريات ونظائرها من هذه الهرمونات التي يتم تصنيعها في المختبرات، تشارك الكورتيكوستيرويدات في مجموعة واسعة من العمليات الفسيولوجية، بما في ذلك استجابة الإجهاد، والاستجابة المناعية، وتنظيم الالتهاب، والتمثيل الغذائي للكربوهيدرات، وهدم البروتين، ومستويات المعادن في الدم، والسلوك .هم بعض من الأدوية الأكثر شيوعا لإدارة المرضى الذين يمرون بمواقف عصيبة مثل الجراحة (Gibson and Ferguson) . 2004

أول ما استعمل في أوربا وبعدها استعمل في شمال وجنوب امريكا وهو يتايض في الكبد ويتحول من البريدنيزون Prednisone الى شكله الفعال البردنزولون Prednisolone والتي تكمن فعاليته التي تشبه بقية الكورتيزونات، اذ يرتبط بمستقبلات القشرانيات الكلوكوزية الموجودة في البلازما وبهذا تكون معقد ينتقل بدورة الى النوية لينجذب الى عناصر تعرف عناصر استجابة الكورتيزون(GRES) Glucocorticoid response elements موجودة بشكل منظمات متعاقبة على الجين التي تبدأ بالتشفير والاستنساخ لتكون الانترلوكينات معلمة جديدة قادرة على إحداث التوسط المناعي(Taylor *et al*., 2005).

اذ تركز عمله في الجسم بارتباطه مع مستقبلات القشرنايات الكلوكوزية اذ يلعب دور بذلك في ايض الكلوكوز والذي يكون جزء مهم من التغذية الاسترجاعية التي تقوم به المناعة في الجسم في تقيلي الالتهابات (Pelt, 2011)

لعل من ابرز ما يلاحظ عند تناول البردنزولون لمدد طويلة مستمرة او متقطعة هو زيادة الوزن الذي يزداد فجأة عن تناول اقل جرعة وهو 5 ملغم في اليوم. إن احتمال حدوث هذا التأثير الجانبي لا يزيد حتى بعد زيادة الجرعة على المرضى الذين عولجوا بالبردنزولون بجرعات أقل من 7.5 ملغم/ يوم لأكثر من 60 يوم.

على الرغم من أن زيادة الوزن مع إعادة توزيع الدهون في الجسم لا يعد تأثيرًا جانبيًا خطيرًا، إلا أنه غالباً ما يتم الإبلاغ عنه من قبل المرضى على أنه عبء .(قد تكون زيادة الشهية أيضًا عاملاً مهمًا في زيادة الوزن(Curtis *et al.*, 2006).

إن استخدام الجلوكوكورتيكويد ومنه البردنزولون بشكل مكثف لعلاج الحالات السريرية مثل الالتهابات، والربو، وقمع المناعة تنشأ عنها آثار غير مرغوب فيها مثل وجود الكلوكوكورتيكويد الزائد، بما في ذلك تثبيط عمل الأنسولين على استلاب الجلوكوز (Liu *et al.*, 2001) وهزال العضلات وضعفها، إن الانخفاض في كتلة العضلات يعني أن الكورتيزون يغير التوازن بين تخليق البروتين وهدمه ،على الرغم من أن الآليات الدقيقة التي تؤدي الى ذلك لم يتم توضيحها بشكل كامل.

وقد أظهرت الدراسات في القوارض أن جرعة عالية من كلايكورتيكود يزيد من انهيار البروتين في العضلات الهيكلية من خلال تعزيز التعبير ونشاط مكونات مسارات ايض البروتين (Wang *et al.*, 1999).

عادةً ما يؤدي العلاج بالكورتيكوستيرويدات لفترة طويلة إلى زيادة الوزن وإعادة توزيع الأنسجة الدهنية التي تؤدي إلى ميزات مرض Cushingoid السمنة المفرطة، وزيادة الأنسجة الدهنية في الوجه [أي ، وجه القمر] ، والأنسجة الدهنية الظهارية، .أظهرت دراسة استقصائية شملت 167 من مستخدمي GC على المدى الطويل (متوسط الجرعة المقابلة لبريدنيزون = 16 ± 14 ملغم / يوم لمدة 60 يومًا) أن زيادة الوزن هي الأكثر شيوعًا للاكتشاف الذاتي (70٪) (Da Silva *et al.*, 2005).

إن استخدام الكورتيكوستيرويدات على المدى الطويل يتم تجنبه عمومًا ، نظرًا لمخاطر حدوث مضاعفات حادة خطيرة مثل العدوى ، والانسداد التناسلي الوريدي، والكسر ، فضلاً عن الأمراض المزمنة مثل داء السكري ، والتضخم ، وهشاشة العظام ، وغيرها ملامح من أعراض كوشينغ علاجية المنشأ. في الواقع، الستيرويدات القشرية هي واحدة من الأسباب الأكثر شيوعا للدخول إلى المستشفى للأحداث السلبية المرتبطة بالمخدرات ، (Weiss *et al.*, 2011).

باتت التأثيرات المضادة للالتهاب في الكلايكورتيكويد أنها ذات قيمة كبيرة في علاج أمراض مثل الربو والتهاب المفاصل ورفض الأعضاء في الزرع .ومع ذلك ، فإن الآثار الجانبية بعد الاستخدام المطول لها في تركيزات pharmacologic تحد من إمكانات جرعات المدى الكامل والاستخدام على المدى الطويل (.(Schacke *et al.*, 2002) اثنين من التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعا والمضعف من العلاج الكلايكورتيكويد هي عدم تحمل الجلوكوز التي يمكن أن تؤدي إلى أو تفاقم مرض السكري الموجود مسبقا والتأثيرات على العظام التي يمكن أن تتطور مع مرور الوقت إلى هشاشة العظام الناجم عن الكلايكورتيكويد ينتج عن معالجة الكلايكورتيكويد تأثيرات عديدة في استقلاب الجلوكوز (Vegiopoulos A & Herzig, 2007; van Raalte et al., 2009). من المعروف أن الكلايكورتيكويد تمنع إفراز الأنسولين ، وتسبب في انهيار الدهون الثلاثية في الأنسجة الدهنية ، وتقليل امتصاص الغلوكوز بوساطة الأنسولين في العضلات الهيكلية وزيادة إنتاج الجلوكوز في الكبد عن طريق زيادة إنتاج الجلوكوز. ليس من المستغرب أن يصاب مرض السكري الذي يسببه الكلايكورتيكويد بشكل شائع سريريا وقد تم توثيقه في عدة دراسات لمرضى زرع الأعضاء أو أمراض الكلى، مع وقوع يتراوح بين 2 و 53 ٪ (Montor *et al.*,2002). تم الكشف عن التغييرات في تحمل الجلوكوز عن طريق اختبار تحمل الجلوكوز الفموي (OGTT) في غضون ساعات من العلاج (6). ومع ذلك ، لم يتم إجراء دراسات لفحص التأثيرات المعتمدة على الجرعات من GCs ، وعلى وجه الخصوص تأثيرات جرعة واحدة تعتمد على جرعة.

المواد وطرائق العمل

حيوانات التجربة

في هذا البحث تم استخدم (12) ارنباً محلياً بأعمار وأوزان متقاربة والتي تم تربيتها في غرفة خاصة في حديقة منزل الباحث مجهزة بساحبة هواء ومدفئة زيتية وضبطت درجة حرارة الغرفة مابين (23–25) م° وتم تقديم العلف لها متمثلاً بالعلف الأخضر (الجت، والخس) اضافة الى الجزر والشعير

تصميم الدراسة

قسمت الحيوانات عشوائياً الى ثلاث مجموعات متساوية ضمت كل مجموعة اربعة حيوانات، وقد عوملت الحيوانات على النحو التالي:

1–مجموعة السيطرة: جرعت ماء الشرب الاعتيادي طيلة مدة التجربة البالغة أسبوعين.

2–مجموعة المعاملة الأولى : جرعت ماء الشرب الحاوي على عقار البرزنولون بجرعة 5 ملغم/كغم من وزن الجسم.

3–مجموعة المعاملة الثانية : جرعت ماء الشرب الحاوي على عقار البرزنولون بجرعة المضاعفة 10 ملغم/كغم من وزن الجسم.

التضحية بالحيوانات وسحب الدم

في نهاية التجربة تم تخدير الحيوانات بواسطة الكلوروفورم وجمعت عينات الدم عن طريق طعنة القلب Intracranial puncture بواسطة محقنة طبية سعة 5 مل حين ووضع 5 مل من الدم في أنابيب خاصة تحتوي على مادة EDTA لإجراء الفحوصات الدمية.

المعايير الدمية

العدد الكلي لكريات الدم الحمر($X 10^{12}$ /لتر)

تم حساب العدد الكلي لكريات الدم الحمر باستخدام شريحة عد كريات الدم الحمر الهيموسايتوميتر Hemocytometer Chamber Number الموصوفة من قبل Coles (1980)، إذ تم سحب نموذج الدم للعلامة 0.5 المؤشرة على الماصة وتم تخفيف العينة باستخدام محلول هايمز Hyme's Solution وذلك بسحب المحلول المخفف الى العلامة 101 ليكون معامل التخفيف200 مرة، وبعد تجانس العالق الخلوي، تم إهمال القطرات الأولى ثم وضعت قطرة من الدم المخفف على الشريحة لغرض عد كريات الدم الحُمر في خمسة مربعات متوسطة باستخدام العدسة الشيئية (X40)، إذ تم حساب عدد كريات الدم الحُمر وفق المعاملة الآتية :

عدد كريات الدم الحمر الكلي ($X10^{12}$/لتر) = عدد كريات الدم الحمر في 5 مربعات × 10000

تقدير مستوى خضاب الدم (غم /100مل) Hemoglobin Level Determination

تم حساب تركيز خضاب الدم باستخدام طريقة Cyanomethemoglobin الموصوفة من قبل Coles(1980)، تم في هذا الفحص استخدام نماذج الدم الحاوية على مانع التخثر. أضيف 5 مل من محلول درابكن Drabkin's Solution (الملحق-3) إلى انبوبة اختبار معقمة وجافة ثم سحبت عينة من الدم إلى العلامة 20 في ماصة سالي Sahli's pipette وافرغ الدم في انبوبة الاختبار الحاوية على كاشف درابكن ليصبح معامل التخفيف 251 مرة وبعد المزج الجيد باستخدام نفس الماصة وبعد مرور 5 دقائق لغرض ضمان إتمام التفاعل، تمت قراءة نتائج الكثافة الضوئية في جهاز المطياف الضوئي بموجب الخطوات الآتية :

1. تم تصفير الجهاز بكاشف درابكن على طول موجي 540 نانومتر.

2. سجلت قراءة خضاب الدم القياسي المجهز من شركة Merck الألمانية.

3. سجلت قراءة الرائق في النموذج المضاف إليه الكاشف، ثم طبقت المعادلة الآتية لغرض تحديد كمية خضاب الدم :

$$\text{تركيز الخضاب (غم/100مل)} = \frac{\text{تركيز الخضاب القياسي}}{\text{قراءة الخضاب القياسي}} \times 251 \times \frac{\text{قراءة النموذج}}{1000}$$

حجم الكريات المرصوص (%) Packed Cell Volume (PCV)

تم قياس حجم الكريات المرصوص باستخدام طريقة الأنابيب الشعرية Capillary Method، فقد تم سحب نماذج الدم في أنابيب شعرية حاوية على مادة مانعة للتخثر EDTA، وبعد ملئ ثلثي الأنبوبة أغلقت إحدى نهايتيها بواسطة الطين الاصطناعي ووضعت في جهاز الطرد المركزي الدقيق Microhematocrite Centrifuge بحيث يكون الطرف المفتوح إلى الخارج لمدة 10 دقائق بسرعة5000 دورة/دقيقة وبعد ذلك تم قياس حجم الكريات المرصوص (%) بواسطة المسطرة الخاصة لهذا الغرض Hematocrite Reader (Hillman & Ault, 2002).

العدد الكلي لخلايا الدم البيض (10^9X/لتر) Total Count of Leukocytes

تم حساب العدد الكلي لخلايا الدم البيض بحسب طريقة Dacie & Lewis (1984) فقد تم سحب الدم إلى العلامة 0.5 باستخدام الماصة الخاصة لخلايا الدم البيض وأكمل الحجم بحسب المحلول المخفف (Thoma's Solution) (الملحق–4)، وبعد المزج الجيد، تم وضع قطرة من الدم المخفف على الشريحة الخاصة لحساب خلايا الدم Hemocytometer، إذ تم حساب الخلايا البيض في المربعات الركنية الأربعة من الشريحة. واستخدمت المعادلة الآتية في الحساب :

$$\text{عدد الخلايا}(x10^9/\text{لتر}) = \frac{\text{عدد الخلايا المحسوبة}}{4} \times 20 \times 10$$

العد التفريقي لخلايا الدم البيض Differential Count of Leukocytes

تم وضع قطرة الدم المسحوبة باستعمال ماصة خاصة لهذا الغرض على بعد 1 سم من حافة شريحة زجاجية نظيفة وسُحبت القطرة بحافة شريحة زجاجية أخرى موضوعة بزاوية مقدارها 45 باتجاه حافة الشريحة الأخرى حتى تتكون مسحة دموية متجانسة السمك وبعدها تركت الشريحة الزجاجية حتى

جفت وصبغت باستخدام صبغة اللشماين Leishman's Stain (الملحق–5)، لمدة 1–2 دقيقة ثم خففت بالماء المقطر وتركت لمدة 8–10 دقيقة بعدها غسلت بالماء الجاري وجففت في الهواء لتكون جاهزة للفحص، تم فحص الشرائح باستعمال العدسة الزيتية Immersion Oil وتم حساب النسبة المئوية لكل نوع من أنواع الخلايا البيض، ثم استخرجت النسبة المئوية لكل نوع من أنواع الخلايا البيض (Dacie & Lewis, 1984).

التحليل الإحصائي

أخضعت النتائج للتحليل الإحصائي بهدف معرفة الفروق المعنوية بين المعاملات إذ استخدم اختبار F على مستوى احتمال 5% وباستخراج اقل فرق معنوي LSD(الراوي وخلف الله، 2000).

النتائج والمناقشة

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي المبينة في الجدول (1) ارتفاع معنوي **(P>0.05)** في معدل عدد كريات الدم الحمر وتركيز الهيموكلوبين وحجم الكرية المرصوص في مجموعة المعاملة الثانية مقارنة مع السيطرة والمعاملة الأولى التي شهدت هي الأخرى ارتفاعاً لم يصل الى درجة المعنوية مقارنة مع السيطرة ويمكن أن تعزى الزيادة الملحوظة في الحيوانات المعاملة الى ان الستيرويدات القشرية ومنها البرزنولون تزيد من خضاب الدم ومحتوى الخلايا الحمراء في الدم، ربما عن طريق تثبيط بلعمة كريات الدم الحمر، ويتجلى هذا التأثير من خلال حدوث كثرة الحمر في داء كوشينغ وفقر الدم المعتدل في مرض أديسون(**Pountain *et al.*, 1993**).

كما وجد في الأطفال الذين يعانون من سرطان الدم الحاد زيادة في الخلايا الشبكية وزيادة كبيرة في تركيز الهيموجلوبين بعد العلاج بريدنيزون وقد لوحظ بان تلك الزيادة لا ترتبط زيادة الهيموكلوبين مع التغيرات في نشاط إرثروبويتين في المصل .ومن المتوقع أن هذا التحفيز لإنتاج الخلايا الحمراء قد يكون تأثيرًا مباشرًا للستيروئيدات على الخلايا السليفة لكريات الدم الحمراء.**(Michael *et al.*, 1986)**.

الجدول (1) يبين تأثير عقار البزونزل على بعض المعايير الدموية

المجاميع	كريات الدم الحمراء كرية/لتر	تركيز الهيموكلوبين غم/100مل	حجم الكرية المرصوص %
C	**0.22± 6.55** b	***0.11±14.11** b	**0.02±42.11** b
T1	**0.32±7.01** **b**	**0.12±15.55** **b**	**0.01±43.21** **b**
T2	**0.32±7.64** **a**	**0.12±16.66** **a**	**0.01±47.21** **a**

- **الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي**
- **C: تمثل مجموعة السيطرة جرعت ماء الشرب الاعتيادي طيلة مدة فترة التجربة البالغة أسبوعين.**

T1: مجموعة المعاملة الأولى جرعت عقار البرزنولون بجرعة 5 ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة مدة فترة التجربة البالغة أسبوعين.

T2: مجموعة المعاملة الأولى جرعت عقار البرزنولون بجرعة 10 ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة مدة فترة التجربة البالغة أسبوعين..

أما الجدول(2) فقد أظهرت نتائجه ارتفاع معنوية(**P>0.05**) في العدد الكلي لخلايا الدم البيض والنسبة المئوية للخلايا العدلة في المعاملة الثانية عند مقارنتها مع السيطرة والمعاملة الأولى التي أظهرت هي الأخرى ارتفاعاً معنوياً مقارنة مع السيطرة وانخفاض معنوي في الخلايا اللمفية والوحيدة في المعاملة الثانية عند مقارنتها مع السيطرة والمعاملة الأولى وقد اتفقت هذه النتائج مع ما توصل اليه كل من(**Kauh *et al.*, 2012 Shoenfeld *et al.*, 1981**).

اذ إن الكورتيزون يؤثر على أعداد الخلايا البيضاء اذ يؤدي العلاج بالجلوكوكورتيكويد إلى زيادة الخلايا البيض العدلة في الدم نتيجة لزيادة معدل الدخول من النخاع وانخفاض معدل الإزالة من الأوعية الدموية على النقيض من ذلك، فإن الخلايا الليمفاوية، الحمضات، أحادية الخلايا، و تنخفض في العدد بعد إعطاء الجلوكوكورتيكويد تؤدي جرعة واحدة من الكورتيزول إلى انخفاض بنسبة 70٪ في الخلايا الليمفاوية وانخفاض بنسبة 90٪ في الخلايا الوحيدة التي تحدث من 4 إلى 6 ساعات بعد المعالجة وتستمر لحوالي 24 ساعة .بعد ذلك ترتفع أعداد الخلايا من 24 إلى 72 ساعة بعد العلاج (**Pountain *et al.*, 1993**) يُعتقد أن الانخفاض في الخلايا الليمفاوية، وحيدات ، والحمضات هو نتيجة لإعادة توزيع هذه الخلايا، على الرغم من أن بعض الخلايا الليمفاوية تخضع أيضًا لموت الخلايا المبرمج المستحث بالجلوكوكورتيكويد. تكون اللمفاويات التائية أكثر حساسية إلى

الاستموات التي يسببها جلايكورتيكود من الخلايا الليمفاوية **B** ، والخلايا السكانية الفرعية **-T** تختلف في حساسية جلايكورتيكود الخاصة بهم .يحدث نقص في الخلايا القاعدية بواسطة آلية غير معروفة

الجدول (2) يبين تأثير عقار البزونزل على بعض العد الكلي والتفريقي لخلايا الدم البيض

المجاميع	خلايا الدم البيض (خلية/ ملم3)	خلايا العدلة (٪)	خلايا الحمضة (٪)	خلايا القعدة (٪)	خلايا اللمفية (٪)	خلايا الوحيدة (٪)
C	0.12±7.21	70.21±55.38	3.21±2.24	1.30±1.22	15.33±30.01	0.95±11.15
T1	0.16±8.11 *	0.33±60.11 *	3.99±1.22	061.±1.02	11.46±28.10 *	*5.64±9.55
T2	0.51±8.99 *	1.22±64.12 *	3.99±2.88	061.±1.1	11.46±25.11 *	*5.64±6.79

- **الأرقام تشير الى المعدل ± الخطأ القياسي**
- **C: تمثل مجموعة السيطرة جرعت ماء الشرب الاعتيادي طيلة مدة فترة التجربة البالغة أسبوعين.**

T1: مجموعة المعاملة الأولى جرعت عقار البرزنولون بجرعة 5 ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة مدة فترة التجربة البالغة أسبوعين.

T2: مجموعة المعاملة الأولى جرعت عقار البرزنولون بجرعة 10 ملغم/كغم من وزن الجسم طيلة مدة فترة التجربة البالغة أسبوعين..

المصادر

Coles, E.H. (1980). **Veterinary clinical pathology**.4*th* edition.W.B.Sandars.Co.

Curtis, J. R, Westfall, A. O, Allison, J. et al.(2006). Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. Arthritis Rheum 2006; 55: 420.

Dacie, J.v. & lewis, S.m (1984). **Practical haemaology**, 6th .,ed., Edinburgh, Churchill.

Da Silva JA, Jacobs JW, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Inês LB, de Koning EJ, Buttgereit F, Cutolo M, Capell H, Rau R, Bijlsma JW. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. Ann Rheum Dis. 2006;65:285–293. doi: 10.1136/ard.2005.038638. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref

Gibson, N. and Ferguson, J. W. (2004). Steroid cover for dental patients on long-term steroid medication: proposed clinical guidelines based upon a critical review of the literature British Dental Journal . 197 (11) : 681–685.

Kaiser, H., and Kley, H.K. (2002). Cortisontherapie. Corticoid in Klinik und Praxis. 11. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, German.

Liu, Z, Jahn, LA,Long W, Fryburg DA ,Wei L , Barrett EJ 2001 Branched chain amino acids activate messenger ribonucleic acid translation regulatory proteins in human skeletal muscle, and glucocorticoids blunt this action. J Clin Endocrinol Metab 86 : 2136 – 2143

Michael D. Amylon ,Susan P. Perrlne Bertil E. Glader (1986).

Prednisone stimulation of erythropoiesis in leukemic children during remission. Amrican journal of heamatology 23-(2)179-*181= 1986*

Montori VM, Basu A, Erwin PJ, Velosa JA, Gabriel SE & Kudva YC. Posttransplantation diabetes: a systematic review of the literature. Diabetes Care 2002 25 583–592

Pelt,A. C. (2011). Glucocorticoids: effects, action mechanisms, and therapeutic uses, Hauppauge, N.Y., Nova Science, 2011, ISBN 978-1617287589 Search PubMed .

Pountain GD, Keogan MT, Hazleman BL, Brown DL. Effect of single dose compared with three days' prednisolone treatment of healthy volunteers: contrasting effects on circulating lymphocyte subsets. J Clin Pathol. 1993;46:1089–92. [PubMed] [Reference lis

Schacke H, Docke WD & Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. Pharmacology & Therapeutics 2002 96 23–43. (doi:10.1016/S0163-7258(02)00297-8)

Shoenfeld Y, Gurewich Y, Gallant LA, et al. Prednisone-induced leukocytosis. Influenced of dosage, method and duration of administration on the degree of leukocytosis. Am J Med 1981;71:773-8.

Taylor, A. L, Watson, C. J, Bradley, J.A. (2005). **Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy.** Crit Rev Oncol Hematol. 2005 Oct;56(1):23-46.

Vegiopoulos A & Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. Molecular and Cellular Endocrinology 2007 275 43–61. (doi:10.1016/j.mce.2007.05.015)

van Raalte DH, Ouwens DM & Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? European Journal of Clinical Investigation 2009 39 81–93. (doi:10.1111/j.1365-2362.2008.02067.x)

Wainwright, M. (2011).The secret of success: Arthur Nobile's discovery of the steroids prednisone and prednisolone in the 1950s revolutionised the treatment of arthritis". Chemistry in Britain. Retrieved 15 JunCrossRef CAS PubMed.

Wang, X,Jurkovitz, C , Newby, D . Price, S, R (1999). Evaluation of signals activating ubiquitin-proteasome proteolysis in a model of muscle wasting . Am J Physiol Cell Physiol 276 C1132 – C1138

Weiss AJ, Elixhauser A, Bae J, Encinosa W. Origin of adverse drug events in US hospitals, 2011. 2013. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK169247/