الملخص باللغة العربية

أجريت التجربة على (108) من القداد (الهامستر) السليمة و البالغة جنسياً، في مخبر التشريح المرضي في كلية الطب البيطري بجامعة حماة عام 2018 م، بهدف دراسة التأثير الوقائي لكل من العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ على الأعراض الإكلينيكية و التغيرات التشريحية المرضية لكل من القلب و الكبد و الطحال و الكلية و الخصية , المبيض، و معرفة تأثيرها أيضاً على المعايير الدموية و البيوكيميائية بعد الحقن البريتوني بالأدوية المضادة للسرطان (دوكسوروبيسين و سيسبلاتين) عند القداد.

استخدم في هذه التجربة حيوانات القداد السيمة صحياً و التي تراوحت أعمارها بين 3.5–4 أشهر (بالغة جنسياً)، و أوزانها بين 70–80 غرام. قُسِّمت حيوانات التجربة إلى (9) مجموعات في كل مجموعة (12) قداداً (6 ذكور و 6 إناث)، وفق الشكل الآتي: المجموعة 1 (الشاهد)، المجموعة 2 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان ضمن التجويف البريتوني دون تجريعها فموياً أي مادة)، المجموعة 3 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان ضمن التجويف البريتوني+ تجريع العسل فموياً)، المجموعة 4 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان ضمن التجويف البريتوني+ تجريع فيتامين هـ فموياً)، المجموعة 5 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان ضمن التجويف البريتوني+ تجريع الجنسينغ فموياً)، المجموعة 6 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان ضمن التجويف البريتوني+ تجريع العسل وفيتامين هـ فموياً)، المجموعة 7 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان ضمن التجويف البريتوني+ تجريع العسل و الجنسينغ فموياً)، المجموعة 8 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان ضمن التجويف البريتوني+ تجريع الجنسينغ و فيتامين هـ فموياً)، المجموعة 9 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان ضمن التجويف البريتوني+ تجريع العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ فموياً).

استمرت التجربة مدة 6 أسابيع بعد الحقن البريتوني لمضادات السرطان، تم خلالها دراسة الأعراض الإكلينيكية (اضطرابات الوزن و تساقط الشعر و تراجع الشهية و الإسهالات)، و أُخِذَت عينات الدم من الضفيرة الوريدية الوحشية للعين في نهاية الأسبوع 3 و 6، و ذلك لقياس أهم المعايير الدموية (خضاب الدم و الهيماتوكريت و تعداد الكريات الحمر و تعداد الكريات البيض و تعداد الصفيحات الدموية) بالطريقة اليدوية، إضافةً إلى قياس نشاط الأنزيمات (CK–MB، AST، ALT) و (creatinine) في مصل الدم بالطريقة الآلية، و من ثم تم تشريح القداد في نهاية الأسبوع 6 لدراسة التغيرات التشريحية المرضية العيانية و المجهرية للأعضاء المستهدفة بالدراسة (القلب و الكبد و الطحال و الكلية و الخصية و المبيض). أدى الحقن البريتوني بالأدوية المضادة للسرطان عند القداد إلى العديد من الأعراض الإكلينكية كفقدان الوزن و الإسهال و الهيجان و فقدان الشهية و تساقط الشعر، أما التغيرات التشريحية المرضية فكانت على شكل تأذي و تخريب الأنسجة في الأعضاء المدروسة، تميز بفقدان بنيتها و هيكليتها الأساسيين، بينما كانت التغيرات الدموية على شكل انخفاض في مستوى المعايير الدموية المدروسة، بينما كانت التغيرات البيوكيميائية على شكل ارتفاع في مستوى نشاط الأنزيمات المدروسة في مصل الدم، مما يدل على التأثيرات السمية للأدوية المضادة للسرطان على الأعضاء المختلفة في الجسم (نقي العظم و القلب و الكبد و الكلية).

الملخص باللغة العربية

أظهرت نتائج الدراسة بأن التجريع الفموي للعسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ أدى إلى التقليل من حدة الأعراض الإكلينكية، و من الناحية التشريحية المرضية فقد ساهم التجريع الفموي لتلك المواد الحاوية على مضادات الأكسدة منفردةً أو مجتمعةً في الحفاظ على البنية النسيجية للأعضاء المدروسة و الحد من انخفاض المعايير الدموية، و كذلك الحد من ارتفاع مستوى الأنزيمات في مصل الدم لدى حيوانات التجربة، و بالتالي نوصي بالتجريع الفموي لكل من العسل والجنسينغ وفيتامين هـــ أثناء العلاج بمضادات السرطان.

English Summary

The experiment was conducted on (108) healthy and adult hamsters to study the preventive effects of Honey, Ginseng and Vitamin E on clinical symptoms, histopathological changes of the Heart, Liver, Spleen, Kidney, Testis and Ovary and also know its effect on blood and biochemical parameters, after peritoneal injection of anticancer agents (Doxorubicin and Cisplatin).

The healthy hamsters were between 3.5 to 4 months (sexually adult) old, and their weight was between 70-80 grams. The experimental animals were divided into (9) groups and each one contained (12) animals (6 males and 6 females). Group1 was assigned as control and all other groups were peritoneally injected with the anticancer agents. G2 did not receive any substances. The other groups were given orally substances as follows; G3 was given hony, G4 was given vitamin E, G5 was given ginseng, G6 was given Honey and vitamin E, G7 was given Honey and ginseng, G8 was given ginseng and vitamin E and G9 was given honey, ginseng and vitamin E.

During the experiment which lasted six weeks, clinical symptoms (weight disorders, hair loss, appetite and diarrhea) were recorded. Blood samples which collected at week 3 and 6, were tested off the most important blood Parameters (Hemoglobin, hematocrit, erythrocyte count, leukocyte count and platelet count), level activity of enzymes (CK-MB, AST, ALT, creatinine) in the serum. At the end of the experiment gross and histological changes of the target organs were evaluated including heart, liver, spleen, kidney, Testis and ovary.

Peritoneal injection with anti-cancer agents led to many clinical symptoms such as weight loss, diarrhea, agitation, loss of appetite and hair loss. in addition to histo-pathological changes including damage and destruction of tissues in the studied organs. These changes characterized by obvious loss of basic normal tissue structures. In addition to that there was decrease in the level of the all blood parameters such as RBC, WBC, platlet. On the other hand, the biochemical enzyme parameter levels in blood serum were increased as aseen in G2, There was indication that administration of anticancer agents led to the toxicity effects on various organs of the body (Bone marrow Heart, Liver, Kidney).

This research showed that oral administration of Substances containing antioxidants such as Honey, Ginseng and Vitamin E reduced the severity of clinical symptoms, and Pathologically oral administration of materials container on antioxidants individaly or combination participate in preserve tissue structure of the studied organs, reduction in low level blood Parameters and reduction in high serum enzymes. It is concluded that Substances containing antioxidants such as the honey, Ginseng and Vitamin E are highly recomened to use during cancer treatment by anticancer chemotherapy agents.

– الفصل الأول –

المقدمة

Introduction

1- المقدمة Intruduction:

لايزال مرض السرطان يشكل تهديداً خطيراً لصحة الإنسان، و قد أشار تقرير منظمة الصحة العالمية الأخير إلى أن السرطان أصبح السبب الرئيسي الثاني للوفاة في جميع أنحاء العالم، و أشارت التقارير المقدمة إلى وفاة 1 من كل 6 حالات للمرضى المصابين بالسرطان في عام 2015 م بحسب منظمة الصحة العالمية. و يقدر أن الحالات الجديدة للسرطان سيرتفع بسرعة في السنوات الأخيرة، و من المتوقع أن تصل معدلات الإصابة به إلى حوالي 24 مليون في عام 2035 م [84].

تُصاب الحيوانات أيضاً بالأورام في جميع أنحاء العالم، و التي تتشابه إلى حد كبير مع الأورام التي تصيب الإنسان من حيث الصفات التشريحية المرضية و السلوك البيولوجي [106]، و لاحظ العلماء ابتداءً من النصف الثاني من القرن الثامن عشر وجود تشابه كبير بين علم الأورام في الطب البشري و الطب البيطري [271]، و قد أشارت الدراسات التي أجريت عام 1937 م إلى وجود تشابه كبير في الأورام الذاتية الحيوانية و البشرية [70].

و أشار التصنيف النسيجي الدولي للأورام الذي نشرته منظمة الصحة العالميةWorld Health Organization (WHO) عام 1970 م بأن الأورام التي تصيب الكلاب و القطط هي النماذج الأقرب للأورام البشرية [33]، و قد بدأ البحث عن تطوير الأدوية المضادة للسرطان المستخدمة في المجال البيطري، انطلاقاً من التشابه الكبير بين الأورام البشرية و الحيوانية [330].

و قد تم اعتماد القوارض كنموذج حيواني ليشكل نقطة انطلاق من أجل تطوير الأدوية المضادة للسرطان عند الإنسان و الحيوان، نظراً للتشابه الكبير بينهما من حيث استقلاب و انتشار و إطراح الأدوية المضادة للسرطان [98].

يعتبر العلاج الكيميائي للسرطان هو العلاج الأكثر شيوعاً، إلاَّ أن الشغل الشاغل أثناء العلاج الكيميائي هو حدوث العديد من الآثار الجانبية الناتجة عنه [368]، و هنا كان لابد من إيجاد آليات مساعدة للتقليل من الآثار الجانبية الناتجة عن العلاج الكيميائي. فقد أظهرت بعض المنتجات الطبيعية نتائج واعدة في التخفيف من الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي [260].

حيث أنه لابد من الربط ما بين نجاعة العلاج الكيميائي للخلايا السرطانية، و بنفس الوقت حماية الخلايا السليمة من الآثار السمية للعلاج الكيميائي [217].

و ضمن هذا الإطار تتجه الدراسات الحديثة إلى استخدام المواد الطبيعية الحاوية على مضادات الأكسدة بالتزامن مع العلاج الكيميائي للحد من الآثار السمية لهذه الأدوية من خلال الحد من تأثير الجذور الحرة، و من ميزة مضادات الأكسدة الطبيعية أنها تعمل على تحفيز التمثيل الغذائي الطبيعي في الخلايا السرطانية و تنظيم الجينات الكابتة للورم و تحفيز المناعة، كذلك فإن هذه المنتجات الطبيعية تسيطر على التعبير الزائد للأنزيمات الأيضية Metabolic enzymes (ME) و عوامل نمو الورم Tumor growth factors (TGF) في الخلايا السرطانية [174].

كذلك فإن لمضادات الأكسدة الطبيعية القدرة على السيطرة على العوامل الضارة لل DNA في الخلايا السرطانية و تنظيم نسخ الحمض النووي في الأورام [305]، و من إيجابيات مضادات الأكسدة الطبيعية بأنها تخفف من الإجهاد التأكسدي الناجم عن العلاج الكيميائي و الذي قد يؤثر على الخلايا الطبيعية، و تقلل من تطور الآثار الجانبية وكذلك تحسين الاستجابة الشاملة للعلاج الكيميائي [56].

و لذلك هدفت الدراسة إلى:

1- **معرفة تأثير حقن القداد بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين (Doxorubicin) و سيسبلاتين (Cisplatin) ضمن التجويف البريتوني.**
2- **معرفة مدى الفائدة من تجريع المواد الطبيعية (العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ) عن طريق الفم منفردةً أو مجتمعة أثناء العلاج الكيميائي.**
3- **دراسة المعايير الدموية و البيوكيميائية خلال مرحلتين في منتصف و نهاية التجربة.**
4- **دراسة الأعراض الإكلينيكية خلال فترة التجربة.**
5- **دراسة التغيرات التشريحية المرضية العيانية و المجهرية لكل من القلب و الكبد و الطحال و الكلية و الخصية و المبيض.**

– الفصل الثاني –

سرد الأبحاث

Literature Review

2- سرد الأبحاث Literature Review:

2-1- تعريف السرطان:

جاء مصطلح السرطان من الكلمة اليونانية Carcinoma و Carcinos وهي تعني السلطعون، و التي استخدمها الطبيب اليوناني أبقراط (360- 740 قبل الميلاد)، ليصف فيها الأورام المتقرحة و الأورام غير المتقرحة [289].

يمكن اعتبار السرطان من أكثر الأمراض تعقيداً، حيث أصبح من أخطر المشاكل الصحية في القرن 21، فهو يأتي في المرتبة الثانية من حيث الخطورة بعد أمراض القلب و الأوعية الدموية، كأحد مسببات الوفاة و خاصة في الدول النامية [84]، و أشارت بعض الدراسات إلى أن جميع أنواع السرطانات لها جذور وراثية، و تتضمن تشكل القرح بالتزامن مع حدوث القصور الخلوي [289]، و عادةً ما يبدأ تشكل السرطان في البداية على شكل ورم صلب قد يكون ورم حميد في البداية [307]، لكن حدوث الحالة السرطانية (الخبيثة) يكون عادةً نتيجة بعض العوامل كالاستعداد الوراثي و الإشعاعات و بعض العوامل الكيميائية [352].

عندما يصل الورم إلى حد معين قد تجد بعض خلاياه طريقها إلى الدورة الدموية و بالتالي تنبث إلى أجزاء أخرى من الجسم، لتُشَكِّلَ فيها أورام و هذا مايعرف باسم الورم الخبيث (السرطان) [289].

أشارت إحدى الدراسات إلى أن السرطان يحدث عندما تبدأ بعض الخلايا في الجسم بالنمو خارج نطاق نظام السيطرة الخلوية، و تبدأ هذه الخلايا بالنمو و تكرار الانقسام و تشكيل خلايا جديدة غير طبيعية، و قد تنتقل بعض أنواع الخلايا السرطانية عبر الدورة الدموية أو اللمفاوية إلى أجزاء أخرى من الجسم، و تدعى هذه العملية بالانبثاث، و تبدأ الخلايا السرطانية عندها بالتكاثر في العضو الذي وصلت إليه، و يمكن القول بأن الخلايا السرطانية تتطور ابتداءً من خلايا طبيعية نتيجة اضطراب الحمض الريبي النووي منقوص الأوكسجين DNA فيها، و في معظم الحالات يتم إصلاح DNA المتخرب ضمن الخلايا الطبيعية، إلاَّ أن اضطراب DNA في الخلايا السرطانية لايتم إصلاحه، و يمكن أن يصبح DNA المتخرب قابل للانتقال من الآباء إلى الأبناء، و هذا ما يعزز فرضية انتقال السرطان وراثياً [307].

2-2- أسباب حدوث السرطان:

أشار Warburg عام 1956 م، إلى أن السبب الرئيسي في حدوث السرطان هو اضطراب في استقلاب الطاقة ضمن الخلية نتيجة نقص الأوكسجين مما يهيئ لحدوث السرطان [340]، حيث أن الخلايا التي تتعرض لنقص الأوكسجين يحدث داخلها اضطراب في الاستقلاب اللازم لتوفير الطاقة الضرورية بشكل رئيسي مما يؤدي

لتراكم حمض اللبن ضمن الخلايا مما يهيئ لحدوث البيئة الحامضية المكروية المميزة للورم Microenvironment، و كذلك فإن حدوث الالتهاب يزيد من فرصة تطور الخلايا السرطانية التي تتميز بخصائصها الاستقلابية الشاذة مما يفسر صعوبة علاج هذه الخلايا و التي تظهر بشكل مفاجئ في الجسم [340].

أشارت بعض البيانات الوبائية إلى أن الأشخاص الذين أصيبوا بالسرطان بفعل العوامل الوراثية كانت نسبتهم أقل من 5% من المجموع العام لمرضى السرطان، و أنَّ معظم أنواع السرطانات كانت نتيجة أنماط الحياة الخاصة كالنظام الغذائي و السمنة حيث كانت نسبتهم 30%، و بعض السرطانات كانت نتيجة التدخين حيث بلغت النسبة 30% و العوامل المهنية كانت نسبتها 5% و العادات اليومية كانت نسبتها 5% و عوامل الإنجاب حيث بلغت نسبتها 5% [55].

2-3- ميزات الخلايا السرطانية:

اقترح كل من Hanhan و Weinberg بأن الخلايا السرطانية تتميز بثمان صفات أساسية و هي [109]:

1- الحفاظ على النشاط التكاثري.
2- الخروج عن آلية تثبيط النمو.
3- مقاومة موت الخلايا.
4- استمرارية النسخ.
5- إمكانية تشكل الأوعية الدموية.
6- نشاط الغزو و الانبثاث.
7- إعادة برمجة تمثيل الطاقة.
8- التخلص من التدمير المناعي.

و يعود سبب ظهور هذه الصفات المميزة للخلايا السرطانية لعدم استقرارها جينياً مما يؤدي إلى زيادة إمكانية حدوث التحولات النسخية [109].

2-4- تشخيص السرطان:

يتم تشخيص الإصابة بالسرطان عادةً من خلال ملاحظة بعض التغيرات المرضية التي تظهر على أحد الأعضاء باستخدام الأشعة السينية (X-Ray)، أو الأشعة المقطعية Computerized Tomography (CT)،

و بعدها يتم تأكيد التشخيص من خلال أخذ عينات أو خزعات نسيجية من العضو المصاب ليتم دراستها في مخبر التشريح المرضي [48].

2-5- علاج السرطان:

هناك العديد من الطرق المستخدمة لعلاج السرطان و أهمها العلاج الكيميائي [254] و العلاج الجراحي [135] و العلاج الإشعاعي [52] و العلاج المشترك [172].

2-5-1- العلاج الجراحي:

كان العلاج الجراحي مستخدماً كعلاج أساسي في مجال السرطان لعدة سنوات قبل ظهور أنواع العلاجات الأخرى، حيث كان يستخدم كعلاج منفرد للسرطان قبل تطور العلاج الإشعاعي و الكيميائي، و اللذان باتا يُستخدمان مع العلاج الجراحي وفق بروتوكولات محددة، و مع تطور الطرق الأخرى لعلاج السرطان، لم تعد الطريقة الجراحية هي الطريقة المفضلة لعلاج الأورام الصلبة، و خاصة في حالات السرطانات المنتشرة [87].

يهدف العلاج الجراحي إلى الوقاية من انتشار السرطان، من خلال الاستئصال الجراحي للأورام، و أهم الأمثلة عن العلاج الجراحي للسرطان هو استئصال القولون الكلي عند المرضى الذين يعانون من داء السلائل الغدومية بدون أعراض ظاهرة، أو استئصال البنكرياس الكلي عند المرضى الذين يعانون من داء الأورام الحليمية المخاطية متعدد البؤر القنوي في البنكرياس مع مناطق من خلل التنسج و زراعة الكبد في حالات تليُّف الكبد المتقدمة و التي من الممكن أن تتطور إلى حالة سرطان الكبد [225]، و كذلك يستخدم العلاج الجراحي لاستئصال الأورام الموضعية، و بالتالي القضاء على الورم الرئيس و العقد اللمفاوية الموضعية المجاورة و هذا الأمر ضروري لإتمام العلاج [39].

2-5-2- العلاج الإشعاعي:

يكون العلاج الإشعاعي إما كجزء من العلاج الجذري أو لتخفيف الألم و الأعراض الأخرى المرافقة لعلاج السرطان، و يتطلب العلاج الإشعاعي للسرطان تخطيطاً مطولاً و دراسة معمقة للمريض و مشافي مختصة، إضافةً إلى أطباء مختصين و فيزيائيين و فنيين [272].

يواجه العلاج الإشعاعي للسرطان العديد من الصعوبات المتعلقة بالبنية التحتية اللازمة لإتمام هذا العلاج، و الأجهزة المتطورة، و التي تتطلب ميزانية كبيرة، و ينبغي أن يترافق العلاج الإشعاعي من استخدام الكمبيوتر و التقنيات الحديثة فنيين [272].

2-5-3- العلاج المناعي:

يعتمد مبدأ العلاج المناعي للسرطان على إعطاء اللقاحات للثوي، و ذلك لتحفيز الجهاز المناعي لديه لرفض السرطان، و قد كان هذا هدف علماء مناعة الأورام في القرن العشرين، من خلال إعطاء بعض العوامل المحفزة للجهاز المناعي حتى يكتسب الجسم مناعة خارجية المنشأ، من خلال إعطاء الأضداد أو الخلايا اللمفاوية للثوي (المناعة السلبية). لكن المشكلة الأهم التي تواجه هذا النوع من العلاج هو أن معظم مستضدات الخلايا السرطانية (البروتينات السطحية في الخلايا الورمية) تُحَفِّزْ الجهاز المناعي لكن بشكل ضعيف، و منها المستضدات الجنينية Alpha-fetoprotein و مستضد السرطانة المضغية Carcinoembryonic. إن عملية تقديم المستضد إلى الجهاز المناعي أمر بالغ الأهمية، و تختلف الاستجابة المناعية بإختلاف قدرتها على رفض الورم، و على النقيض الآخر قد تنتج الخلايا السرطانية مواداً ذات آثار قمعية للجهاز المناعي، و تُظهر بعض الخلايا السرطانية مقاومة لنظام الموت المبرمج [115].

2-5-4- العلاج الجيني:

هو عبارة عن تقنية متطورة تهدف إلى التلاعب في المادة الوراثية، مما يؤدي إلى إحداث تغيير في هيكل الجينات أو التعبير الجيني. إن نقص أنزيم أدينوزين ديامیناز Adenosin Deaminase (AD) هو أول مرض وراثي تم تطبيق العلاج الجيني عليه [34]، من خلال إجراء بعض التعديلات على الجين المسؤول عنه و كذلك تغيير وظيفة اللمفاويات التائية، و بناءً عليه فإن تطوير المعلومات حول الآفات الوراثية في الخلايا السرطانية سمح بتطوير العلاج الجيني كوسيلة جديدة للتدخل ضد السرطان، و التي تستهدف مستوى تعبير الجينات، و يتميز العلاج الجيني بأن له القدرة على تحقيق مستوى خصوصية أكبر من طرق العلاج التقليدية للسرطان [97].

2-5-5- العلاج الهرموني:

يعتبر التحكم بالغدد الصم هو الأساس في العلاج الهرموني للسرطان خاصة سرطان الثدي و سرطان البروستات النقيل، ففي حالات سرطان الثدي يمكن استخدام العلاج بمضادات الأستروجين عند النساء بعد انقطاع دورة الطمث عند تشخيص الأورام النقيلة، من خلال إثبات وجود مستقبلات الإستروجين Estrogen receptor (ER) أو مستقبلات البروجسترون progesterone receptor (PR) في الخزعات المأخوذة من الأورام، أو عند ظهور مستقبلات غير معروفة، أما إذا لم تحتوي الأورام على مثل هذه المستقبلات فلا يمكن استخدام العلاج الهرموني لأن الاستجابة لهذا العلاج لا تكون معروفة النتائج عادة [248].

يعتبر سرطان البروستات هو الورم البشري الأول الذي تم علاجه هرمونياً، حيث استخدم العلاج الهرموني في هذا النوع من السرطان في المراحل المتقدمة من الورم و ذلك منذ ستة عقود، و يعتمد مبدأ العلاج الهرموني

للسرطان على تثبيط الأندروجين من خلال زيادة نسبة الهرمون المطلق للهرمون الملوتن Luteinizing-hormone-releasing hormone (LHRH) أو من خلال الاستئصال الجراحي للخصية، حيث أظهر المرضى المصابون بسرطان البروستات النقيل استجابة أولية للعلاج باستخدام مضادات الأندروجين من خلال تراجع الأعراض، لكن العلاج الهرموني لا يؤدي إلى الشفاء الكامل من سرطان البروستات، و في كثير من الحالات تصبح الأورام مقاومة للعلاج بمضادات الأندروجين، و أشارت العديد من الدراسات إلى أهمية العلاج بمضادات البروجسترون في علاج سرطان الرحم النقيل مع تحسين إمكانية بقاء المرضى على قيد الحياة [248].

2-5-6- العلاج الكيميائي:

بدأ استخدام العلاج الكيميائي للسرطان منذ العام 1943 م بعد ملاحظة نقص عدد الكريات البيض عند العسكريين الذين تعرضوا لغاز الخردل، بعد انفجار سفينة حربية في ميناء باري، و تم استخدام أحد العوامل المؤلكلة عن طريق الوريد، و التي أعطت نتائج مثيرة للاهتمام لكنها قصيرة الأمد لدى المرضى الذين يعانون من سرطان الغدد اللمفاوية و سرطان الدم، و بعدها تم استخدام عوامل أخرى مثل حمض الفوليك و مثبطات البيريميدين، لكن الأمر الذي أعقب استخدام هذه العوامل هو تشكل مقاومة تجاه الأدوية المضادة للسرطان و ذلك عند استخدام تلك المضادات بشكل مفرد، لذلك بدأ الاعتماد على تقنية مزج العديد من الأدوية المضادة للسرطان مع بعضها البعض بين عامي 1950-1960 م [73].

و بعدها تم اكتشاف العديد من الأدوية المضادة للسرطان الجديدة مثل نبتة العناقية القلوية Vinca و مادة الأنثراسكلين المستخلصة من بعض الفطور و الأدوية المضادة للسرطان الحاوية على البلاتين، و يتم استخدام العلاج الكيميائي حالياً في علاج العديد من أنواع السرطانات مثل السرطانات المختلفة عند الأطفال و سرطانات الخلايا المُنتِشَة (سرطان الجهاز التناسلي الذكري) و سرطان الغدد اللمفاوية (اللمفوما) و سرطان الثدي و سرطان القولون، و يمكن إعطاء الأدوية المضادة للسرطان قبل العلاج الجراحي لتسهيل استئصال الورم و منع انبثاثه، أو بعد استئصال الورم جراحياً للحد من خطر الانتكاس من جديد [59] و [191].

تؤثر العديد من الأدوية المضادة للسرطان إما وحدها أو بالمشاركة مع أدوية أخرى في علاج السرطانات، و يواجه العلاج الكيميائي صعوبة تتمثل بحدوث الانتكاس بعد الانتهاء من العلاج، و ذك نتيجة حدوث مقاومة لدى المريض تجاه بعض الأدوية المضادة للسرطان، لذلك يجب التركيز على استزراع الخلايا الورمية المقاومة لبعض الأدوية المضادة للسرطان، و بالتالي إمكانية زيادة الجرعات الكيميائية لهذه الخلايا، أو استخدام بعض أنواع الأدوية المضادة للسرطان التي لا تلقى مقاومة من هذه الخلايا السرطانية [313].

و تُعزى مقاومة الخلايا السرطانية لبعض الأدوية المضادة للسرطان عادةً إلى حدوث تَحوُّر أو تغيير في جينات هذه الخلايا، نتيجة تكرار استخدام هذه المضادات أو نتيجة الخلل في التمثيل الغذائي، و بالتالي الخلل في تراكيز المواد الكيميائية داخل الخلايا و الخلل في البروتينات الأنزيمية و البنيوية التي ترتبط بها الأدوية المضادة للسرطان، لتسبب بذلك السمية الخلوية، و بالتالي حدوث المقاومة الجينية المتعددة للأدوية Multi-drug resistance gene (MDR1) [112].

و أشارت التجارب و المعلومات المتراكمة عن الأدوية المضادة للسرطان، بأن فعالية خلط أو مزج الأدوية المضادة للسرطان مع بعضها البعض أكبر من فعالية الأدوية المضادة للسرطان نفسها عند استخدامها بشكل مفرد، و كذك فإن مقاومة السرطانات للأدوية المضادة للسرطان المفردة أكبر من مقاومة الأدوية المضادة للسرطان المشتركة [211].

يعتبر العلاج الكيميائي أحد أهم أنواع العلاجات المستخدمة في مكافحة السرطان، و يجب تحديد الأولويات في العلاج الكيميائي قبل تطبيق هذا العلاج، لضمان تحقيق النسبة العظمى من الفائدة، و تشمل الأولويات إجراءات الوقاية كل من التثقيف الصحي و التشخيص المبكر، و قد نشرت منظمة الصحة العالمية مؤخراً توصياتها المتعلقة باستخدام الأدوية المضادة للسرطان، و كذلك فقد حددت القائمة الأساسية للأدوية المضادة للسرطان [297].

تعتبر المشكلة الرئيسة مع الأدوية الكيميائية المضادة للسرطان هي السمية غير المرغوب بها والتي تطال الأنسجة الطبيعية، و من المعروف أن الأدوية المضادة للسرطان تمارس تأثيرها من خلال تحفيز موت الخلايا المبرمج أو قطع دورة الخلية في الخلايا السرطانية النشطة و بالتالي تثبيط انقسامها، و لكن للأسف لا يمكن تحييد الخلايا الطبيعية عن هذه التأثيرات أيضاً [151].

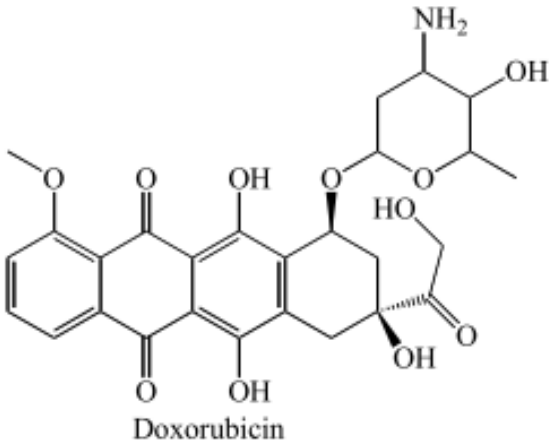
و قد طرأت الكثير من التطورات على الأدوية المضادة للسرطان مع مرور الوقت، مما أدى إلى نتائج أفضل في مكافحة الأورام و المساعدة على الحفاظ على حياة المرضى، و لكن الأمر السلبي الذي يُرافق العلاج الكيميائي هو وجود العديد من الآثار الجانبية غير المرغوب بها [298].

2-6- مضاد السرطان (دوكسوروبيسين Doxorubicin):

تعتبر الأنثراسيكلينات (Anthracyclines) من أكثر الأدوية المضادة للسرطان استخداماً، فقد كانت عماد الأدوية المضادة للسرطان لعدة عقود، و قد أثبتت بروتوكولات العلاج الحاوية على الأنثراسيكلينات فعالية كبيرة في معدل الاستجابة و زيادة احتمالية البقاء على قيد الحياة [47].

تم عزل الأنثراسيكلينات الأولية في بداية الستينات من الصباغ المنتج من جراثيم المتسلسلة النادرة (Streptomyces) peucetius جنس الجراثيم الشبيهة بالفطريات، و سمي عندها دوكسوروبيسين Doxorubicin (DOX) [224].

يمتلك هذا الدواء جزيئات سكرية و جزيئات لاسكرية، حيث تتكون الجزيئات السكرية من حلقة تتراسيكلينية مع مجموعة كينون و هيدروكينون مجاورة، إضافة إلى بديل الميثوكسي و السلسلة الجانبية القصيرة مع مجموعة الكاربونيل، إضافةً إلى سكر داونوزامين Daunosamine المرتبط برابطة غليكوزيدية لواحدة من الحلقات، و يتكون من جزيء (3–amino–2,3,6–trideoxy–fucosyl)، و تنتهي السلسلة الجانبية لدوكسوروبيسين بالكحول الأساسي صورة (1) [224].



صورة (1): بنية جزيء مضاد السرطان دوكسوروبيسين [224]

يعتبر دوكسوروبيسين أحد أهم الأدوية المضادة للسرطان التابعة لزمرة الأنثراسيكلين، و يستخدم لعلاج أورام الدم و الأورام الخبيثة الصلبة، و تعود أهميته ذلك إلى فعاليته العالية في علاج هذه الأورام [288]، و مع ذلك يعاب عليه تسببه ببعض الآثار السمية ككبت نقي العظم و السمية القلبية [283] و التهابات الجهاز الهضمي و تساقط الشعر [136]، و كذلك يسبب دوكسوروبيسين السمية الكبدية و السمية الكلوية و السمية التناسلية و السمية العصبية [274] و [283].

2-6-1- الجرعة الموصى بها من دوكسوروبيسين:

إن الجرعة الموصى بها من دوكسوروبيسين بحسب النشرة الدوائية المرفقة مع هذا العقار تبلغ 60-75 مغ/م^2 من مساحة سطح الجسم، بدلالة الجرعة المعطاة للفرد البالغ، كجرعة مفردة عن طريق الوريد و يمكن تكرارها بفاصل زمني 21 يوم [114] و [279].

2-6-2- طريقة حساب مساحة سطح الجسم بالمتر المربع (م2):

يتم حساب مساحة سطح الجسم عند الإنسان أو الحيوان باستخدام **معادلة موستلر (Mosteller)** [105] و [234] و [314].

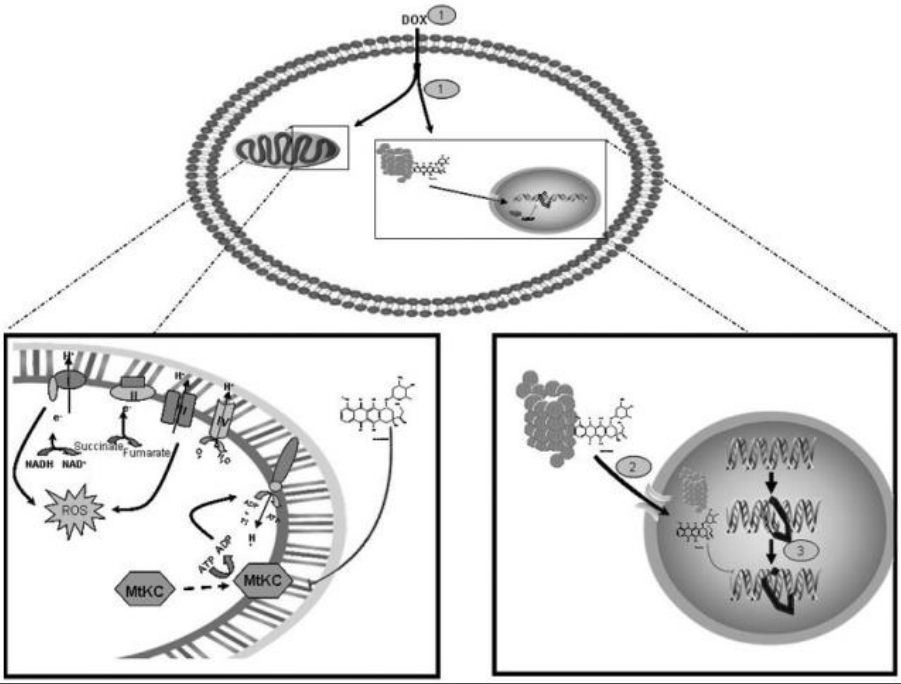
$$\text{مساحة سطح الجسم (m2)} = \sqrt{\frac{\text{height(cm)} \times \text{weight(kg)}}{3600}}$$

2-6-3- استخدام دوكسوروبيسين كمضاد للسرطان:

يعتبر دوكسوروبيسين أحد أقوى و أهم الأدوية المضادة للسرطان، إما لوحده أو بالمشاركة مع الأدوية الأخرى، و يعتبر هذا المضاد من الأنواع ذات النشاط واسع الطيف، و يستخدم عادةً في علاج الأورام الصلبة بما فيها سرطان الثدي و سرطان القنوات الصفراوية و سرطان البروستات و سرطان الرحم و سرطان المبيض و سرطان المريء و سرطان المعدة و سرطان الكبد و السرطانات العظمية، إضافةً إلى الأورام الدموية و سرطانات الأنسجة اللينة و ساركوما كابوزي (الساركوما النزفية مجهولة السبب)، و كذلك لوكيميا الأرومة النقوية الحادة و لوكيميا الأرومة اللمفاوية الحادة و ورم ويلمز (ورم يصيب الكلية عند الأطفال) [40].

2-6-4- آلية عمل دوكسوروبيسين كمضاد للسرطان:

عزت العديد من الدراسات آلية عمل دوكسوروبيسين DOX من خلال قدرته على اقتحام الحمض الريبي النووي منقوص الأوكسجين DNA و الولوج ضمن حلزونه، و/أو الارتباط برابطة تساهمية مع البروتينات الداخلة في نسخ و مضاعفة DNA، صورة (2) [224].



صورة (2): آلية عمل مضاد السرطان دوكسوروبيسين [224]

مما يؤدي إلى تثبيط الحمضين النوويين DNA و RNA و تثبيط تخليق البروتينات مما يؤدي في النهاية إلى موت الخلية [119]، ففي الآونة الأخيرة وجد Ashley و Poulton عام 2009 م باستخدام طريقة جديدة اعتمدا فيها على DNA باستخدام صبغة الحمض النووي التألقية (Pico Green)، بأن الأنثراسيكلينات ترتبط بـ DNA و كذلك ترتبط بالحمض النووي الموجود في المتقدرات Mitochondrial DNA (mtDNA) [119].

و أشارت بعض الدراسات إلى أن دوكسوروبيسين يدخل الخلايا السرطانية عن طريق الانتشار البسيط، و يرتبط مع البروتوزوم (مجموعة كبيرة من المعقدات البروتينية) في الهيولى، ثم يرتبط دوكسوروبيسين مع البروتوزوم الفرعي رقم 20 مشكلاً بروتوزوم دوكسوروبيسين المعقد، و الذي يدخل إلى النواة عبر المسام النووية في عملية تعتمد على ATP، و أخيراً ينفصل دوكسوروبيسين عن البروتوزوم ويرتبط مع DNA نتيجة انجذابه العالي له [163].

2-6-5- الآثار الجانبية لدوكسوروبيسين:

2-6-5-1- تأثير دوكسوروبيسين على القلب:

اكتسبت التأثيرات السمية لدوكسوروبيسين على العضلة القلبية اهتماماً كبيراً منذ اكتشاف هذا العقار عام 1969 م، و بداية استخدامه السريري في أوائل العام 1970 م [342]، و يمكن أن تكون التأثيرات السمية لمضاد السرطان دوكسوروبيسين على العضلة القلبية حادة أو مزمنة [180]، و ذَكَرَت الكثير من الدراسات أن التأثيرات

الحادة لدوكسوروبيسين على العضلة القلبية يمكن السيطرة عليها، و غالباً ماتكون عكوسة، و تكون نسبة حدوثها حوالي 11% لدى المرضى الذين يتلقون العلاج، و تحدث هذه التأثيرات في غضون فترة زمنية قصيرة، و تشمل التأثيرات الحادة لدوكسوروبيسين عدم انتظام ضربات القلب و انخفاض ضغط الدم، إضافة إلى تغير في تخطيط كهربية القلب، و قد تزول هذه التغيرات بمجرد توقف العلاج [331].

و أشار Von Hoff و آخرون إلى أن التأثيرات السمية المزمنة لدوكسوروبيسين على العضلة القلبية تحدث عند حوالي 1.7% من المرضى الذين يتلقون العلاج، و أنَّ نسبة الوفيات تبلغ حوالي 50% نتيجة السمية المزمنة لدوكسوروبيسين، و تعتمد التأثيرات السمية المزمنة الناتجة عن العلاج بدوكسوروبيسين على الجرعة المعطاة، و قد تنتهي بحدوث فشل القلب الاحتقاني Congestive heart failure (CHF) [338].

و أشار Sun و آخرون في دراسة تجريبية قاموا بها على فئران التجارب عام 2001 م، و التي تم علاجها تجريبياً بدوكسوروبيسين لمدة 7 أسابيع إلى حدوث تضخم القلب [308]، حيث أن العلاج بعقار دوكسوروبيسين يحفز تضخم ألياف العضلة القلبية عند الفئران حديثة الولادة [327]، إضافة إلى حدوث تغيرات مرضية في أوردة العضلة القلبية [219]، و كذلك حدوث تغيرات في بنية ألياف العضلة القلبية عند الفئران كوذمة النسيج الخلالي و التنكس الفجوي في العضلة القلبية، إضافة إلى حالة التنكس و النخر [355]، و كذلك لوحظ وجود تغيرات في المتقدرات تشمل التفجي و تخريب الغشاء الهيولي و انحلال المتقدرات [60].

2-6-5-2- تأثير دوكسوروبيسين على الكبد:

يستقبل الكبد عقار دوكسوروبيسين أثناء العلاج به، و يحدث في الكبد تراكم و استقلاب تراكيز عالية من هذا العقار [179]، و بالتالي فمن المتوقع أن يكون الكبد من أكثر الأعضاء تضرراً بعقار دوكسوروبيسين [102]، حيث يعاني مانسبته 40% من مرضى السرطان الذين يتلقون العلاج بدوكسوروبيسين من إضطرابات كبدية بعد الانتهاء من العلاج [353].

يتميز الكبد بقدرته على التجدد من خلال تشكيل خلايا كبدية جديدة بدل الخلايا المصابة بالنخر، و قد أشار Kassner و آخرون عام 2008 إلى أن دوكسوروبيسين قادر على إيقاف دورة حياة الخلية الكبدية مثبطاً بذلك قدرتها على التجدد الذاتي [148]، و على الرغم من هذا التأثير السمي لدوكسوروبيسين على الخلايا الكبدية، يبدو أن السبب الأبرز لتأثير عقار دوكسوروبيسين على الخلايا الكبدية هو حدوث الإجهاد التأكسدي للخلايا الكبدية، و الذي ينتج عن زيادة إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية Reactive oxygen species (ROS)، و يُعتبر الكينون النصفي (Semiquinon) أكثرها شيوعاً، و الذي يتفاعل مع الأوكسجين مُنتِجَاً الأوكسجين و الماء الأوكسجيني، أما السبب الآخر فهو أكسدة فوسفات ثنائي نكليوتيد النيكوتين و الأدنين Nicotinamide

Adenine Dinucleotide Phosphate (NADP)، و الذي يحدث بشكل طبيعي في الخلايا لكن بمستويات قليلة، إلا أن مستوياته تتزايد استجابةً للتحفيز خارج الخلوي كالعلاج بدوكسوروبيسين [148].

و قد اشارت بعض الدراسات إلى أن إنتاج ROS الناجم عن دوكسوروبيسين يؤدي إلى زيادة نشاط أكسدة الدهون (Perpxidation) و انخفاض مستوى أنزيم سوبر أوكسيد ديسميوتاز Superoxide dismutase (SOD) و أنزيم الكاتلاز Catalase (CAT) و أنزيم غلوتاثيون بيروكسيداز Glutathione peroxidase (GPx)، إضافة إلى تخريب الحمض النووي و انخفاض مستويات الأحماض الأمينية: غلوتاميك و سيستين و غلايسين، و كذلك نقص مستوى فيتامين هـ (V.E)، وهذا ما يفسر التأثير السمي لدوكسوروبيسين على الخلايا الكبدية [255].

تضعف وظيفة المتقدرات Mitochonderia عند العلاج بدوكسوروبيسين، و التي ربما تكون السبب المهيء لحدوث الإجهاد التأكسدي للخلايا الكبدية أثناء العلاج بهذا العقار، كما يؤدي العلاج بدوكسوروبيسين إلى حدوث تغيرات مرضية في الخلايا الكبدية كحدوث فجوات في المتقدرات و كذلك حدوث التورم الغيمي و التفجي و اضطراب الأنوية في الخلايا الكبدية [129].

تعتمد آلية الخلايا الكبدية في التخلص من السموم من خلال ربط هذه السموم مع بعض البروتينات مثل

P-glycoprotein، مما يساهم في الحفاظ على التوازن الكيميائي و يقلل من تراكيز الأدوية و السموم داخل الخلايا الكبدية، لكن هذه الآلية تتطلب وجود كميات كبيرة من الطاقة، حيث تكون كمية الطاقة عند العلاج بدوكسوروبيسين قليلة عادةً، لأنه يقلل من نسبة الأدينوزين ثلاثي الفوسفات Adenosine triphosphate (ATP)، و يزيد نسبة أدينوزين أحادي الفوسفات Adenosine monophosphate (AMP) و الفوسفات غير العضوي Inorganic phosphate (Pi) داخل الخلايا [117].

2-6-5-3- تأثير دوكسوروبيسين على الطحال:

أظهرت إحدى الدراسات التجريبية التي أجريت حول تأثير دوكسوروبيسين على الطحال، بأن الآفات كانت متوزعة بشكل كبير بحيث شملت استنزاف اللب الأبيض في الطحال و انخفاض كبير في عدد اللمفاويات بالتزامن مع تغلظ و تفكك الأنوية، إضافةً إلى حدوث التليف بنسبة كبيرة في نسيج الطحال، أما اللب الأحمر فقد ظهر فيه احتقان شديد و زيادة عدد الكريات الحمر التالفة، إضافةً إلى وجود صباغ الهيموسيدرين بلون بني [262].

و أشارت دراسة تجريبية أخرى تم فيها علاج حيوانات التجارب بعقار دوكسوروبيسين، إلى انخفاض وزن و حجم الطحال و قلة عدد اللمفاويات فيه [309]، حيث يعود السبب في انخفاض وزن الطحال إلى استنزاف اللمفاويات

التائية و البائية في الطحال و انخفاض كتلة اللب الأحمر و الأبيض [89]، إضافةً إلى تكاثر الألياف الضامة في نسيج الطحال و زيادة سماكة محفظة الطحال [149].

2-6-5-4- تأثير دوكسوروبيسين على الكلية:

إن آلية التأثير السمي لدوكسوروبيسين في الكلية غير مفهومة تماماً، لكن بعض الدراسات أشارت إلى أن الآلية الأرجح لتأثير دوكسوروبيسين على الكلية تتمثل من خلال تشكيل معقد (الأنثراسكلين- الحديد) و الذي يُوَلِّدُ الجذور الحرة و التي تلعب الدور الأبرز في الآفات التأكسدية في الكلية [64].

حيث أكد Fromenty و Pessayre بأن دوكسوروبيسين يدخل المتقدرات فينتج عن ذلك تشكيل الجذور الحرة ROS و التي تسبب تلف الحمض النووي الخاص بالمتقدرات Mitochondrial DNA (mtDNA) مما يؤدي إلى اضطراب المتقدرات، و بالتالي سرعة تلف النفرونات الكلوية، و قد أكد Okuda و آخرون على أن السمية الكلوية لدوكسوروبيسين كانت مرتبطة بتكوين الجذور الحرة ROS، و أن دوكسوروبيسين كان مسؤولاً عن انخفاض نشاط المتقدرات، من خلال زيادة نشاط أنزيم سينثاز Synthase و الغليسريدات الثلاثية، و هو أمر شائع الحدوث في الحالات التي تتميز بضعف السلسلة التنفسية [93].

و أشارت دراسات أخرى بأن أكسدة الأحماض الدهنية Lipid peroxidation و انخفاض مستويات مضادات الأكسدة الطبيعية (فيتامين هـــ و الغلوتاثيون GSH) يمكن أن تكون السبب وراء اعتلال الكلى الناتج عن العلاج بدوكسوروبيسين [200]، مما يؤدي إلى زيادة سماكة محفظة بومان و تشكل قوالب متعددة البؤر في النبيبات الكلوية و التصاق الكبيبات الكلوية مع محفظة بومان [265]، و أشار Rook و آخرون إلى أن أنزيم تحويل الأنجيوتنسين angiotensin converting enzyme (ACE) ساهم في تلف الأنسجة الكلوية الناتج عن العلاج بدوكسوروبيسين [280].

و لاحظ باحثون آخرون بأن زيادة نشاط أنزيم تحويل الأنجيوتنسين (ACE) هو المسؤول عن التهاب النسيج الخلالي الكلوي و حدوث التليف، مما يؤثر سلباً على عمل الكلى من حيث انخفاض معدل الترشيح الكلوي [239]، و اقترح Zheng و آخرون بأن حدوث الاعتلال الكلوي الناتج عن التسمم بدوكسوروبيسين يعود إلى خلل في أحد الجينات [365].

و بالرغم من كل الفرضيات السابقة، تشير دراسات أخرى إلى أن التعرض المباشر لدوكسوروبيسين هو المسبب الرئيس لحدوث الاعتلال الكلوي، بغض النظر عن التمثيل الغذائي للأدوية الأخرى [62].

2-6-5-5- تأثير دوكسوروبيسين على الخصية:

يترافق العلاج بدوكسوروبيسين بحدوث آثار جانبية سامة على العديد من الأنسجة بما فيها نسيج الخصية [7]، و يتجلى تأثير دوكسوروبيسين على ذكور الفئران من خلال توقف إنتاج النطاف، مما قد يؤدي إلى حدوث العقم المؤقت أو الدائم [354].

إن آلية تأثير دوكسوروبيسين على الخصية غير واضحة بشكل دقيق، لكن معظم الدراسات أشارت إلى أن الآلية المسؤولة عن تأثير دوكسوروبيسين على الخصية هي الإجهاد التأكسدي [21] و موت الخلايا المبرمج [296]، و تترافق السمية التي يسببها دوكسوروبيسين في الخصية بحدوث انخفاض كبير في مستوى هرمون التستوستيرون في مصل الدم، إضافةً إلى حدوث نخر في النبيبات المنوية عند ذكور الفئران المعالجة بدوكسوروبيسين، حيث أن هرمون التستوستيرون يمتلك أهمية كبيرة في تكوين الحيوانات المنوية، و كذلك صيانة التركيب المورفولوجي و الفيزيولوجيا الطبيعية للنبيبات المنوية [294].

و أشار Meistrich و آخرون في دراسة أجروها عام 1990 م على ذكور فئران تم علاجها بدوكسوروبيسين، بأن هذا العقار أدى إلى انخفاض إنتاج الحيوانات المنوية بشكل كبير، إضافة إلى تنكس الخلايا المولدة للنطاف في العديد من النبيبات المنوية و حدوث نخر في خلايا سرتولي [215]، و كذلك انخفاض قطر النبيبات المنوية نتيجة موت الخلايا المولدة للنطاف (Germ cells) [336].

و قد تعود آلية تأثير دوكسوروبيسين على نسيج الخصية من خلال إنتاج الجذور الحرة و كبت الأنزيمات المضادة للأكسدة في الأنسجة المختلفة [21]، و في دراسة تجريبية قام بها Lenzi و آخرون عام 2002 م تم فيها علاج ذكور الفئران بدوكسوروبيسين، تبين فيها أن هذا العقار أدى إلى أكسدة الدهون الموجودة في الخصية، حيث أن غشاء الخلايا المولدة للنطاف غني بالأحماض الدهنية غير المشبعة [182].

2-6-5-6- تأثير دوكسوروبيسين على المبيض:

أشارت إحدى الدراسات إلى حدوث سمية مبيضية نتيجة العلاج بدوكسوروبيسين، تتمثل بانقطاع دورة الطمث و اضطراب في مستوى الهرمونات الأنثوية [164]، إضافة إلى حدوث اضطراب في الخلايا السليفة الحبيبية (أرومة الخلايا الجريبية) Pregranulosa cell، مما يؤدي إلى تخريب الجريبات في المبيض [212]، إضافة إلى ضرر الأوعية الدموية في المبيض و حدوث التليف المبيضي [213].

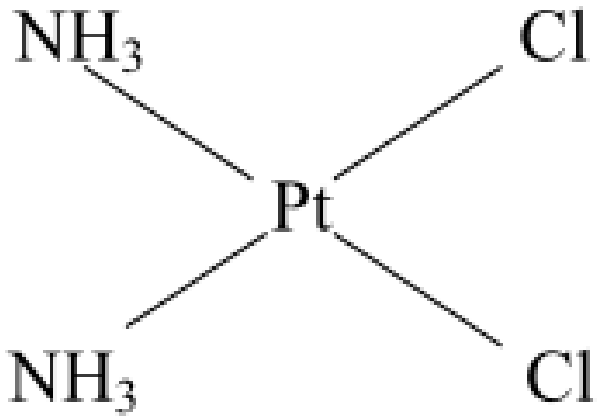
يلعب دوكسوروبيسين دوراً هاماً في حث موت الخلايا المبرمج Apoptosis في الجريبات [311]، و أشارت إحدى الدراسات إلى أن تأثير دوكسوروبيسين في المبيض يتمثل بحدوث تلف و تخريب الأوعية الدموية

في المبيض نتيجة حدوث التليف في السدى القشري للمبيض [213]، و أثبتت دراسة تجريبية تم إجراؤها على إناث الفئران حدوث انخفاض في حجم و وزن المبيضين بعد العلاج بدوكسوروربيسين، إضافة إلى حدوث وذمة و تحوصل و تكيس الجريبات المبيضية بسبب نقص التروية الدموية [334]، إضافة إلى انخفاض في مستوى هرمون الإستروجين في مصل الدم [247] و تليف الأوعية الدموية في قشرة المبيض و حدوث الموت المبرمج للخلايا المبطنة للأوعية الدموية، و الذي قد يحدث نتيجة تشكل الجذور الحرة [349]، إضافةً إلى حدوث التليف و قلة الجريبات [334].

2-7- مضاد السرطان (سيسبلاتين Cisplatin):

يرمز لمضاد السرطان سيسبلاتين بالرمز Cis [Pt(NH3)2CL2] أو بالرمز (CDDP)، و يُعتبر من أقوى الأدوية المضادة للسرطان. يُعتبر اكتشاف سيسبلاتين بالاعتماد على البلاتين الثاني (II) و مركبات أخرى حاوية على المعادن خطوة هامة في علاج أنواع السرطان المختلفة، كسرطان الأنسجة الرخوة و سرطان العظام و سرطان العضلات، إضافةً إلى سرطان الدم و الأوعية الدموية [66].

يتكون مركب سيسبلاتين من ذرة بلاتين محاطة بجزيئين من الكلوريد و جزيئين من النتروجين صورة (3)، و قد تم تخليق سيسبلاتين بطريقة Malmo لتخليق المواد المشعة من النظير (Pt 191) [16].



صورة (3): بنية جزيء مضاد السرطان سيسبلاتين [16].

تم اكتشاف سيسبلاتين عام 1960 م، الأمر الذي أدى إلى انطلاق حقبة جديدة في علاج السرطان [49]، و قد استنتج العالم Alfred Werner بنية سيسبلاتين عام 1960 م و ذلك بحسب [66].

ثم اكتشف Rosenberg و زملاؤه أن سيسبلاتين ينتج عن التحليل الكهربائي للقطب البلاتيني، و في وقت لاحق نجحت نفس المجموعة في اختبار تأثير المعقدات البلاتينية على السرطان عند الجرذان [281].

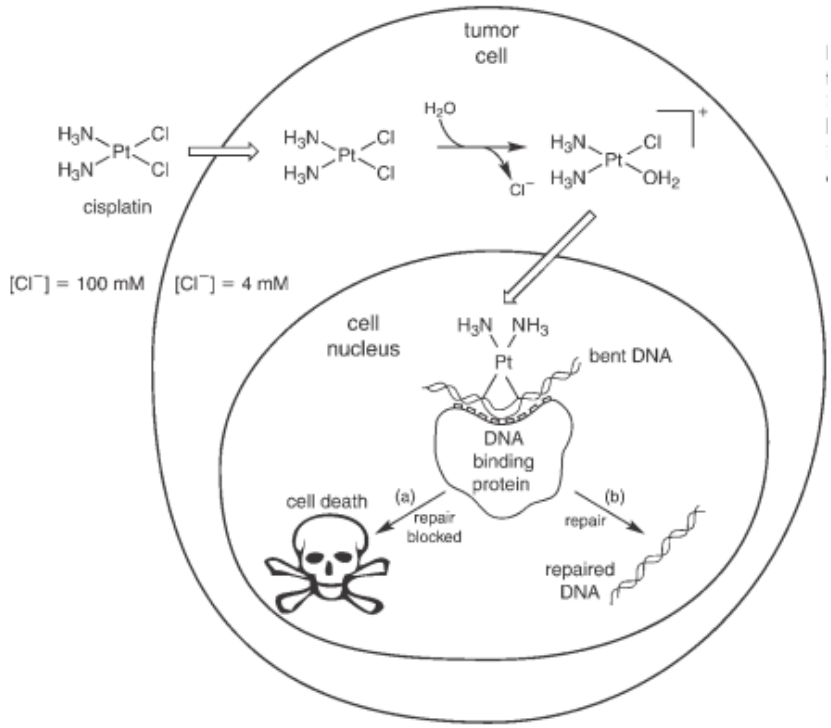
تم تطبيق سيسبلاتين لأول مرة على مريض مصاب بالسرطان عام 1971 م و ذلك بحسب [176]، و أصبح هذا العقار متاحاً للاستخدام العلاجي لأول مرة عام 1978 م، حيث أظهر هذا العقار مستوى عالي من النشاط المضاد للأورام، و بالتالي تم إجراء العديد من الأبحاث الموسعة في مجال صناعة الأدوية لإيجاد أنواع جديدة من الأدوية المضادة للسرطان غير الحاوية على البلاتين في تركيبها، و التي تتميز بنشاط عالي في مكافحة السرطان و ذات تأثيرات جانبية أقل [176] و [252].

و قد تم إثبات الفعالية العالية لسيسبلاتين تجاه العديد من أنواع الأورام الصلبة أيضاً، لكن الكفاءة العالية لهذا العقار تترافق بالعديد من الآثار الجانبية السامة للأعضاء المختلفة [49].

و أشارت العديد من الدراسات إلى شيوع استخدام العلاجات المركبة للسرطان باستخدام سيسبلاتين مع الأدوية الأخرى المضادة للسرطان، الأمر الذي يعطي نتائج أكثر إيجابية في مكافحة السرطان، حيث أن المشاركة ما بين الأدوية المضادة للسرطان له أثر تآزري في مكافحة السرطان [66].

2-7-1- آلية عمل سيسبلاتين:

انصَبَّ الجهد في السنوات الأخيرة على توضيح الآليات الكامنة وراء حدوث السرطان، و مع تطور التقنيات التي توضح الاضطرابات في وظائف الخلية، و قد زادت المعلومات حول الآليات الجزيئية و الفيزيولوجية و المرضية للسرطان، و يعتمد مبدأ الأدوية المضادة للسرطان حول منع مسارات التمثيل الغذائي اللازمة للانقسام الخلوي كتخريب DNA [66]، و يعمل سيسبلاتين على مقاومة السرطان من خلال العمل على حث الموت المبرمج للخلايا و ذلك من خلال تفعيل مسارات نقل الإشارة المختلفة، و يقوم هذا العقار بتثبيط تخليق و إصلاح DNA، الأمر الذي قد يؤدي إلى توقف دورة الخلية في الطور G1 أو الطور S أو الطور G2-M و بالتالي حث الموت المبرمج [66]، و أشار Eastman عام 1999 إلى أن سيسبلاتين يمارس تأثيراته المضادة للسرطان من خلال تفاعله مع DNA، مما يؤدي إلى حدوث الموت المبرمج للخلايا، صورة (4) [75].



صورة (4): آلية عمل مضاد السرطان سيسبلاتين [75]

2-7-2- الجرعة الموصى بها من سيسبلاتين:

إن الجرعة الموصى من عقار سيسبلاتين بحسب النشرة الدوائية المرفقة مع العقار تبلغ 60-75 مغ/ م^2 من مساحة سطح الجسم، بدلالة الجرعة المعطاة للفرد البالغ، كجرعة مفردة عن طريق الوريد و يمكن تكرارها بفاصل زمني 21 يوم [134].

2-7-3- استخدام سيسبلاتين كمضاد للسرطان:

تستخدم الأدوية المضادة للسرطان الحاوية على البلاتين بما فيها سيسبلاتين للقضاء على الخلايا السرطانية في العديد من أنواع السرطانات، بما فيها سرطان المبيض و سرطان المثانة و سرطان الرأس و العنق و سرطان الرئة و سرطان الثدي و سرطان عنق الرحم و سرطان المعدة و سرطان البروستات، و كذلك الأورام اللمفاوية بما فيها ورم هودجكين و الورم الأرومي العصبي و الورم النخاعي المتعدد و الورم الميلانيني و ورم الظهارة المتوسطة [361].

2-7-4- الآثار الجانبية لسيسبلاتين:

2-7-4-1- تأثير سيسبلاتين على القلب:

أثبتت العديد من الدراسات إلى حدوث تغيير في مخطط كهربية القلب نتيجة العلاج بسيسبلاتين، بما في ذلك إطالة الفاصل الزمني QT أثناء العلاج بسيسبلاتين، إضافةً إلى اعتلال عضلة القلب و أحياناً حدوث قصور القلب الاحتقاني [152]، و أشارت دراسات أخرى إلى أن تأثير العلاج بسيسبلاتين على ألياف العضلة القلبية يتمثل بحدوث أكسدة الأحماض الدهنية في الغشاء الخلوي لهذه الألياف، مما يؤدي إلى تسرب أنزيمات نازعة هيدروجين اللاكتات Lactate dehydrogenase (LDH) و الكرياتين كيناز Creatine kinase (CK) من ألياف العضلة القلبية، إضافةً إلى حدوث التنكس و خاصة التنكس الفجوي و نخر العضلة القلبية و توضع الألياف الضامة فيها، إضافةً إلى احتقان الأوعية الدموية [11].

2-7-4-2- تأثير سيسبلاتين على الكبد:

تم إيلاء القليل من الاهتمام للسمية الكبدية الناتجة عن العلاج بسيسبلاتين، لكن في بعض الدراسات التجريبية التي تم فيها علاج الفئران بعقار سيسبلاتين، تبين زيادة أكسدة الأحماض الدهنية في الكبد و تغيير حالة الثيول (الجذر SH) في الأنسجة مع التغييرات المترافقة في مضادات الأكسدة الأنزيمية، و كذلك انخفاض مستويات الغلوتاثيون و انخفاض مستويات أنزيمات الغلوتاثيون بيروكسيداز و غاما غلوتاميل ترانس ببتيداز و الكاتلاز، و كذلك يزداد مستوى السيتوكروم P_{450}، بينما ينخفض مستوى السيتوكروم b_5، و هكذا فإن تغير حالة مضادات الأكسدة الأنزيمية، تترافق مع زيادة أكسدة الأحماض الدهنية في الكبد، الأمر الذي يثبت دور هذه الأنزيمات في مكافحة الإجهاد التأكسدي الناتج عن الجذور الحرة [273]، و أشار Van- Bezooilen عام 1990 م إلى أن العلاج بسيسبلاتين أدى إلى اضطرابات شكلية و وظيفية في الخلايا الكبدية تمثلت بحدوث تغير في شكل الأنوية التي فقدت شكلها الكروي المعتاد و حدوث اضطراب الكروماتين داخلها، إضافةً إلى تحوصل الشبكة الهيولية الداخلية [332].

و أشارت دراسة أخرى إلى حدوث التفجي في الخلايا الكبدية و احتقان الجيبانات الكبدية و زيادة عدد خلايا كوبفر و اضطراب البنية الشعاعية الحبلية الطبيعية للخلايا الكبدية و حدوث تغلظ النوى مما يشير إلى حدوث موت الخلايا المبرمج بعد العلاج بسيسبلاتين [78]، إضافةً إلى وضوح صباغ الليبوفيوسين في بعض الخلايا الكبدية، و زيادة نسبة الألياف الضامة في نسيج الكبد [199].

إن التخريب الذي يطرأ على الخلايا الكبدية بفعل سيسبلاتين سوف يؤدي إلى زيادة نشاط الأنزيمات الكبدية في مصل الدم، و خاصة أنزيم ALT و هو أنزيم موجود في هيولى الخلايا الكبدية و تحديداً في المتقدرات، إضافة إلى زيادة نشاط أنزيم AST [364].

2-7-4-3- تأثير سيسبلاتين على الطحال:

أشارت العديد من الدراسات إلى حدوث بعض الآثار السمية على الأعضاء اللمفاوية بما فيها الطحال، حيث تمثلت التغيرات المرضية المرافقة للعلاج بسيسبلاتين في نسيج الطحال بزيادة نسبة الألياف الضامة في الطحال و زيادة نشاط العديد من الخلايا الالتهابية و خاصةً وحيدات النوى و الخلايا البلازمية و الحمضات و العدلات، و هو دليل على حدوث رد فعل وقائي للطحال نتيجة الأذية الناتجة عن العلاج بهذا العقار [58]، و أشارت إحدى الدراسات التجريبية التي تم فيها تطبيق سيسبلاتين على الفئران، إلى أن تأثير هذا العقار على نسيج الطحال تمثل بترسب صباغ الهيموسيدرين في اللب الأحمر، و يعود السبب وراء ذلك إلى موت الكريات الحمر بعد العلاج بهذا المضاد و بلعمتها بواسطة البلاعم [119].

2-7-4-4- تأثير سيسبلاتين على الكلى:

يعتبر عقار سيسبلاتين سام للكلى [230]، حيث أشارت إحدى الدراسات التجريبية الحديثة إلى دور اللمفاويات التائية كوسيط في حدوث السمية الكلوية [190]، و في دراسة تجريبية أخرى أجريت على الفئران أثبتت دور سيسبلاتين في حدوث الفشل الكلوي الحاد [209]، و أشار Ardelean و آخرون في دراسة أجروها عام 2002 م، إلى أن العلاج بسيسبلاتين ترافق مع حدوث نخر الكبب و النبيبات الكلوية [115]، مما يؤدي إلى إعاقة الترشيح الكلوي، و بالتالي تحفيز الخلايا الموجودة في مسراق الكلية Mesangial cells بواسطة الأنجيوتنسين مما يؤدي إلى قلة تدفق الدم في الكبيبات الكلوية [86].

و أشارت آراء أخرى إلى أن السمية الكلوية الناتجة عن العلاج بسيسبلاتين تنتج من خلال حثه على حدوث الموت المبرمج للخلايا و بالتالي حدوث النخر الكلوي [369]، إضافةً إلى تأثيره على الأوعية الدموية الكلوية [193] و إحداث نخر الكبيبات الكلوية [173] و تتطور الإصابة في النبيبات الكلوية نتيجة الإجهاد التأكسدي [54]، بفعل العديد من أنواع الأوكسجين التفاعلية Reactive oxygen species (ROS) و أنواع النتروجين التفاعلية nitrogen oxygen species (RNS) [268].

2-7-4-5- تأثير سيسبلاتين على الخصية:

يتمثل تأثير سيسبلاتين على نسيج الخصية من خلال انخفاض عدد النطاف [71] و تثبيط خلايا ليدج التي تفرز هرمون التستوستيرون [335]، حيث تعود الاضطرابات الهرمونية التي تحدث عند ذكور الفئران المعالجة بسيسبلاتين إلى نخر و تخريب خلايا ليدج [350].

إن الموت المبرمج للخلايا يضمن موت عدد محدد من الخلايا الجنسية أو المنتشة Germ cells و التي يمكن أن تدعمها خلايا سرتولي [101]، و التي يتم تحفيزها في مناطق محددة من الظهارة المنوية، فهي التي تتحكم بعدد النطاف المُنتَجة [303]، ففي الحالة الفيزيولوجية الطبيعية يحافظ الموت المبرمج للخلايا على توازن عدد الخلايا في الخصية، و هو المسؤول عن ارتفاع فقدان الخلايا الجنسية Germ cells في الظهارة المنوية، و بالتالي يزداد معدل حدوث الموت المبرمج للخلايا الجنسية نتيجة الحرمان من الهرمون الذكري بفعل العلاج بسيسبلاتين [363].

2-7-4-6- تأثير سيسبلاتين على المبيض:

لاتزال الآلية الدقيقة لتأثير الأدوية المضادة للسرطان في نسيج المبيض غير واضحة تماماً [30]، فهي تعتمد على نوع العقار و على نوع الخلايا [360]، و تعتبر خلايا السدى و خلايا الركام المبيضي هي الأكثر تأثراً في نسيج المبيض بعد العلاج بالأدوية المضادة للسرطان و خاصة العوامل المُؤَلكِلة و التي تمارس تأثيرها المباشر على البويضات [249]، فقد أظهرت بعض الدراسات التأثير المخرب لسيسبلاتين على البيوض [159].

و أظهرت نتائج الدراسة التي قام بها Yucebilgin و آخرون عام 2004 م و التي تم فيها تطبيق سيسبلاتين تجريبياً عند إناث الفئران، بأن هذا العقار أثَّر سلباً على نسيج المبيض حيث أصابه الضعف، إضافةً إلى حدوث اضطرابات في الدورة الودقية Estrous cycle و زيادة الموت المبرمج للخلايا في الجريبات المبيضية و بالتالي انخفاض عدد الجريبات المفرزة للهرمون المضاد لمولر Anti- Mullerian Hormone (AMH) [359].

و أوضح Deavall بأن التأثيرات الجانبية السمية لسيسبلاتين في نسيج المبيض تتجلى من خلال إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) من خلال أكسدة الأحماض الدهنية، إضافةً إلى تخريب المتقدرات و تخريب DNA [61]، و أشارت نتائج دراسة تجريبية أخرى تم فيها علاج إناث الفئران بسيسبلاتين، إلى أن هذا العقار أدى إلى حدوث تفجي في خلايا المبيض و نخر الخلايا اللوتينية و احتقان شديد في الأوعية الدموية في المبيض [80].

2-8- العلاج الكيميائي للأورام المختلفة عند الحيوانات:

غالباً ما يتم تشخيص الأورام السرطانية عند الحيوانات في العيادات البيطرية [242]، و قد كشفت دراسات استقصائية في النرويج أنه في بعض سلالات الكلاب بلغت نسبة النفوق بسبب السرطان حوالي 3%، و يعاني حوالي 30% من الكلاب حول العالم من الأورام السرطانية في مرحلة ما من حياتها [32] و [242]، و قد وجد Mikkelsen و Lund في دراسة أجرياها عام 1999 م في الدانمارك أن نسبة 11% من الكلاب تموت بسبب السرطانات [220].

تعتبر الحيوانات الأليفة في الدول المتقدمة كفرد من أفراد الأسرة، لذلك زادت مطالب المجتمع في هذه الدول، لتطوير الوسائل الطبية و التقنيات العلاجية لعلاج هذه الحيوانات، و التي تصاب بالأورام السرطانية [329].

يعتبر العلاج الإشعاعي و العلاج الجراحي و العلاج الكيميائي هي السبل المتاحة في المجال البيطري لعلاج السرطانات المختلفة عند الحيوانات في الوقت الحاضر، و يتم حالياً تجريب طريقة جديدة للعلاج و هي العلاج الضوئي الديناميكي (Photodynamic) و العلاج الجيني لتطبيقها في هذا المجال [118] و [218].

إن اختيار نوع العلاج الملائم للسرطان يعتمد على طبيعة الورم و انتشاره، و تعتبر الطريقة الكيميائية هي الطريقة الأنسب لعلاج الأورام الشائعة عند الحيوانات كسرطان الغدد اللمفاوية Malignant Lymphoma، فهي تساعد في إطالة مدة بقاء الحيوانات المعالجة على قيد الحياة بزيادة 300-365 يوم [316]، أما بالنسبة للحيوانات التي تعاني من الأورام غير اللمفاوية فإن فترة بقاء هذه الحيوانات على قيد الحياة أقل بمعدل 159 يوماً من الأورام اللمفاوية [107].

يعتبر العلاج الكيميائي هو الطريقة الأكثر شيوعاً لعلاج السرطانات البيطرية المختلفة، فهو يساعد في الحد من انتشار الأورام و خاصة الأورام اللمفاوية، و كذلك يساعد في زيادة فترة بقاء الحيوانات المعالجة على قيد الحياة، خاصة في الأورام النقيلة مثل السرطانة العظمية Osteosarcoma [345] و السرطانة اللمفاوية Lymphosarcoma و ابيضاض الدم Leukemia، و العديد من الأورام الخبيثة عند الكلاب و القطط [245]، إضافةً إلى سرطان الثدي Mammary gland carcinoma [337].

يترافق العلاج بعقار دوكسوروبيسين بالعديد من الآثار الجانبية السامة للأعضاء المختلفة، و التي تحدث عن طريق تنشيط الجذور الحرة [210]، ففي أحد الاستبيانات التي أُجريت في عيادة جامعة أوترخت، و التي تم فيها دراسة السجلات الخاصة لبعض الكلاب و القطط المصابة بالسرطان و التي كانت تتلقى العلاج الكيميائي منذ

العام 1997 م، حيث شملت هذه الدراسة 91 من الكلاب و القطط، و قد أظهرت هذه السجلات بأن سرطان الغدد اللمفاوية عند الكلاب و القطط قد تم التعامل معها باستخدام واحد أو اثنين من البروتوكولات المتبعة في العلاج الكيميائي، و كذلك سرطان الغدد اللمفاوية عند القطط والتي عولجت باستخدام بروتوكول معين يضم عدة من الأدوية المضادة للسرطان [269].

و في دراسة أُجريت على بعض الكلاب التي كانت تعاني من السرطانة الوعائية Hemangiosarcoma فقد عولجت من خلال حقنها بست جرعات وريدية من دوكسوروبيسين بمعدل 30 مغ/ م^2 بفاصل زمني 3 أسابيع [161].

بالرغم من أهمية دوكسوروبيسين و سيسبلاتين في علاج الأورام المختلفة عند الكلاب و القطط [232] و [286]، إلاَّ أن استخدام هذين العقارين يترافق مع العديد من الآثار السمية في العديد من الأعضاء و خاصة على العضلة القلبية [208]، و قد وصفت دراسات أخرى الآثار السمية المرافقة لعلاج السرطانات عند الكلاب و القطط باستخدام دوكسوروبيسين و سيسبلاتين، و التي تمثلت بحدوث الحساسية الجلدية و زيادة إفراز اللعاب و التقيؤ و فرط التبول و الخمول و اضطراب نظم القلب و الكبت المناعي [233] و [244].

2-9- الأهمية الوقائية و العلاجية للعسل و الجينسينغ و فيتامين هـــ:

2-9-1- العسل Honey:

2-9-1-1- مكونات العسل:

1- السكريات:

تعتبر السكريات مكوناً رئيسياً للعسل، حيث تشكل نسبة 95% من المادة الجافة للعسل، و تعتبر السكريات البسيطة كالفركتوز (32.56- 38.2%) و الجلوكوز (28.54- 31.3 %) هي السكريات الأساسية في العسل، و تنتج عن التحلل المائي للسكريات المتعددة، إلى جانب ذلك فقد تم اكتشاف 25 سكر آخر في العسل، و يتم امتصاصها بسهولة عبر الجهاز الهضمي [235]، و تعتبر سكريات الجلوكوز و الفركتوز هي السكريات البسيطة الوحيدة في العسل، و تتشكل السكريات الثنائية و الثلاثية انطلاقاً منها [170].

تعطي السكريات البسيطة للعسل طعمه الحلو و الخصائص المسترطبة Hygroscopic و قيمة الطاقة و غيرها من الخصائص الفيزيائية [344].

2- الماء:

يعتبر الماء ثاني المركبات من حيث الأهمية، و تبلغ نسبة الماء في العسل حوالي 17.2% [132].

3- الأحماض العضوية:

تشكل الأحماض العضوية نسبة 0.57% من العسل، و هي المسؤولة عن حموضة العسل، و تساهم إلى حد كبير في طعمه المميز [250]، و تعتبر أحماض الغلوكونيك و الخليك و البوتيريك و السيتريك و الماليك و الفورميك و السكسينيك و اللاكتيك و بيروغلوتاميك، إضافةً إلى الأحماض غير العضوية كالأحماض الفوسفورية و حمض الهيدروكلوريك هي أهم الأحماض المكونة للعسل [344].

4- المعادن و العناصر النادرة:

يتراوح تركيز المعادن في العسل بين 0.1-1 %، و يعتبر البوتاسيوم هو المعدن الأساسي في العسل، يليه الكاليسيوم و المغنزيوم و الصوديوم و الكبريت و الفوسفور، و تشمل العناصر النادرة في العسل كل من الحديد و النحاس و الزنك و المنغنيز [175].

5- الفيتامينات:

تم العثور على العديد من الفيتامينات في العسل و أهمها فيتامين ث (C) و الثيامين (B1) و الريبوفلافين (B2) و حمض النيكوتينيك و البيريدوكسين (B6) و حمض البانتوثينيك (B5) [250].

6- البروتينات:

يحتوي العسل على البروتينات بنسبة 0.1-0.5% [317]، و وفقاً لأحد التقارير الحديثة فإن محتوى العسل من البروتين يختلف باختلاف نوع العسل [346].

7- الأنزيمات:

يحتوي العسل على مجموعة متنوعة من الأنزيمات مثل الإنفرتاز Invertase و الأوكسيداز Oxidase و الأميلاز Amylase و الكاتلاز Catalase، و تعتبر أنزيمات الإنفرتاز (السكراز) و الأميلاز (دياستاز) و غلوكوز أوكسيداز هي الأنزيمات الرئيسة في العسل [250].

إن أنزيم غلوكوز أوكسيداز يُنتِج بيروكسيد الهيدروجين و الذي يعطي العسل الخصائص المضادة للميكروبات، أما أنزيم إنفرتاز فإنه يُحَوِّل السكروز إلى فركتوز و سكروز، أما سكري الديكسترين و المالتوز فيتم

إنتاجها من سلاسل النشاء الطويلة بواسطة نشاط أنزيم الأميلاز، أما أنزيم الكاتلاز فيساهم في تفكيك الماء الأوكسجيني [27].

2-9-1-3- الأهمية الوقائية و العلاجية للعسل:

شاع استخدام العسل كدواء شعبي في العديد من الثقافات حول العالم و لفترة طويلة في العصور القديمة، لكن استخدامه في الطب كان محدود نظراً لعدم وجود دراسات علمية كافية عنه، إلاَّ أنه في السنوات الأخيرة بدأ العسل يأخذ حيزاً مهماً في المجال الطبي و العلاجي [170].

تم إثبات أهمية العسل كمضاد للبكتريا [72]، فهو يلعب دوراً هاماً في تثبيط نمو العديد من الجراثيم الهوائية Aerobes و اللاهوائية Anaerobes، إيجابية و سلبية الغرام [229]، حيث يحتوي العسل على مواد ذات تأثير فعال ضد الكائنات الحية الدقيقة الممرضة و غير الممرضة كالجراثيم و الخمائر و الفطور، حتى ضد الجراثيم المقاومة للمضادات الحيوية، و يكون تأثير العسل المضاد للجراثيم إما كابح أو قاتل للجراثيم بحسب التركيز المستخدم [203].

و تبعاً ل Mohapatra و آخرون فإن العسل لعب دوراً هاماً ضد الجراثيم إيجابية الغرام كالمكورات العنقودية الذهبية *Staphylo aureus* و العصويات الرقيقة *Bacillus subtilis* و العصوية الشمعية *Bacillus cereus* و المكورات المعوية البرازية *coccus faecalis* و المكيرات الصفراء *Micrococcus luteus*، إضافةً إلى الجراثيم سلبية الغرام كالإشريكية القولونية *Escherichia coli* و الزائفة الزنجارية *Psedumonas aeruginosa* و السالمونيلة التيفية *Salmonella typhi* [229].

و كذلك يتميز العسل بخاصيته المضادة للأكسدة، و التي تم تسليط الضوء عليها في الآونة الأخيرة، و ذلك مع زيادة الطلب على مضادات الأكسدة في الغذاء، و قد أصبح العسل من أكثر مضادات الأكسدة شعبيةً في العالم [155]، و يعود هذا النشاط المضاد للأكسدة إلى عدد من المواد التي يحتويها العسل كأنزيم غلوكوز أوكسيداز glucose oxidase و أنزيم الكاتلاز catalase و حمض الأسكوربيك ascorbic acid و الفلافونيدات flavonoids و الأحماض الفينولية phenolic acid و مشتقات الكاروتينات carotenoid derivatives و الأحماض العضوية organic acid و منتجات تفاعل ميلارد millard reaction products و الأحماض الأمينية amino acid و البروتينات [104] و [171].

تعتبر الفينولات هي مضادات الأكسدة الرئيسة في العسل مثل الكيرسيتين Quercetin و هيسبيريتين hesperetin و الكيرسين cyrsin و منتجات تفاعل ميلارد و التي تسمى الميلانويدينات melanoidins [104].

2-9-1-4- جرعة العسل الموصى بها:

أشارت العديد من الدراسات والمراجع الصيدلانية العالمية إلى أن الجرعة الموصى بها صحياً من العسل 800-1200 ملغ/ كغ وزن حي في اليوم [37] و [314].

2-9-1-5- دور العسل في التخفيف من الآثار الجانبية للأدوية المضادة للسرطان:

2-9-5-1- دور العسل في التخفيف من الآثار الجانبية لعقار دوكسوروبيسين:

تسبب الطريقة التقليدية لعلاج السرطان العديد من الآثار الجانبية السلبية المرافقة للعلاج، و تسعى الأبحاث الحديثة لإيجاد طرق للتخفيف من الآثار الجانبية لمضادات السرطان، و يُعتقد أن 95% من حالات السرطان مرتبطة بالبيئة و أسلوب حياة الفرد [13]، مما يبرر الدور الغذائي المحتمل في حدوث السرطان [131].

و قد زاد الاهتمام في السنوات الأخيرة في البحث عن عوامل كيميائية أو صناعية مشتقة من الغذاء و المنتجات الطبيعية للتخفيف من الآثار الجانبية للأدوية المضادة للسرطان [13]، ففي إحدى الدراسات التجريبية تبين أن إعطاء العسل عن طريق الفم أثناء العلاج الكيميائي للسرطان ساهم في التخفيف من الآثار الجانبية للأدوية المضادة للسرطان [88]، و في دراسة تجريبية أخرى على حيوانات مصابة بالسرطان تبين أن إعطاء العسل عن طريق الفم أثناء العلاج الكيميائي ساهم في التخفيف من الآثار السمية لدوكسوروبيسين على الكبد و الكلى [277]، إضافة إلى دوره في التخفيف من السمية الحادة للقلب عند الفئران نتيجة المفعول المضاد للأكسدة و المضاد للالتهاب و الذي يتميز به العسل [202].

2-9-5-2- دور العسل في التخفيف من الآثار الجانبية لعقار سيسبلاتين:

إن للعسل دور وقائي هام تجاه سيسبلاتين، و يتمثل هذا الدور في أن إعطاء العسل عن طريق الفم أثناء العلاج بهذا العقار يساهم في التخفيف من الالتهاب الكلوي الناتج عن العلاج، حيث يساهم العسل في التخفيف من نسبة تسرب الكريات البيض مع البول، و يُعتَقَدُ أن هذا التأثير الذي يتميز به العسل يعود إلى احتواءه على المركبات الفينولية [104]، ففي إحدى الدراسات التجريبية التي تم تطبيقها على الفئران المصابة بالسرطان و المعالجة بعقار سيسبلاتين، تبين ارتفاع تعداد الكريات الحمر Red Blood Cells (RBC) و ارتفاع تعداد الكريات البيض White Blood Cells (WBC) و ارتفاع تعداد الصفيحات الدموية Platelets (PLT) و ارتفاع معدل خضاب الدم Hemoglobin (Hb) و ارتفاع متوسط الخضاب الكريوي Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH) عند الحيوانات التي تم إعطاؤها العسل عن طريق الفم أثناء العلاج بسيسبلاتين، بشكل أكبر من تلك المعالجة بهذا الدواء دون إعطائها العسل [147].

و أشار Ali و Al-Moundhri عام 2006 م إلى أن العسل يقوم بحماية الكلى من الآثار السمية الناتجة عن العلاج بسيسبلاتين، خاصةً و أن الكلى هي المسؤولة عن إطراح هذا العقار من الجسم، و تتمثل الآثار الجانبية الكلوية الناتجة عن سيسبلاتين بحدوث أذيات ناتجة عن تخزين هذا الدواء في الأنبوب المعوج الداني، حيث يتراكم هذا الدواء في الكلى بشكل انتقائي بشكل أكبر من الأعضاء الأخرى [10]، و اشار El-Denshary و آخرون في دراسة أجروها عام 2012 م إلى أن إعطاء العسل أثناء العلاج بسيسبلاتين ساهم في التخفيف من المؤشرات الحيوية لإصابة الكلى في مصل الدم [76]، و أشارت نتائج إحدى الدراسات التجريبية النسيجية إلى أن إعطاء العسل لحيوانات التجربة المعالجة بعقار سيسبلاتين قبل و أثناء العلاج، أدى إلى انخفاض حدة التغيرات المرضية في نسيج الكلية لدى هذه الحيوانات، مقارنةً بالحيوانات المعالجة بهذا العقار لوحده و دون تجريعها العسل، حيث لوحظ انخفاض حدة التليف و انخفاض حدة التهاب النسيج الخلالي الكلوي و نخر الكبيبات الكلوية [124].

2-9-2- الجنسينغ *Panax Ginseing*:

تعتبر عشبة الجنسينغ أحد أنواع جنس نبات Panax (C.A. Mayer Araliaceae)، و تعتبر هذه العشبة من أكثر أنواع الأعشاب انتشاراً و استخداماً في مناطق شرق آسيا، حيث يعود الموطن الأصلي لهذه العشبة إلى دول شرق آسيا و خاصة كوريا و الصين، و لها تاريخ طبي يقدر بخمسة آلاف سنة. تم إعطاء هذا الجنس اسم Panax من قبل العالم الروسي C.A. Mayer، و كلمة Panax مشتقة من الكلمة اليونانية pan و تعني الكل، وAxos و تعني علاج، أما اسم النوع Ginseing فهو مشتق من اللغة الصينية من كلمة Rensheng و تعني الإنسان، حيث تم تشبيه جذور هذه العشبة بجسم الإنسان [241].

2-9-2-1- مكونات الجنسينغ:

تعتبر مادة الجنسينوسيدس Ginsenosides و التي تعتبر من أهم أنواع الصابونينات Saponins، هي المكونات النشطة الرئيسية في عشبة الجنسينغ، حيث تحتوي هذه العشبة أكثر من ثلاثين نوعاً من الجنسينوسيدس [25]، و تمارس الجنسينوسيدس تأثيرها من خلال العديد من الآليات، و اقترحت إحدى الدراسات بأن لهذه المادة تأثير خاص يختلف باختلاف النسيج أو العضو [236].

و قد أشار Attele و آخرون عام 1999 إلى أن عشبة الجنسينغ تحتوي على العديد من المكونات كالصابونين و الزيوت و الفيتوستيرول و الكربوهيدرات و السكريات و الأحماض العضوية و البيتيدات و الفيتامينات و المعادن (الحديد و النحاس والزنك)، إضافةً إلى العديد من الأنزيمات [22].

2-9-2-2- الأهمية الوقائية و العلاجية للجنسينغ:

يعتبر الجنسينغ دواء عشبي واسع الانتشار [278]، و قد تم استخدامه كمكون أساسي في العديد من الوصفات الطبية عند الصينيين منذ آلاف السنين [343]، و لاتزال هذه العشبة تحتل مكانةً بارزةً في قائمة الأدوية العشبية الأكثر مبيعاً على مستوى العالم حتى أيامنا هذه [36].

أشارت أحد التقارير إلى أن أكثر من ستة ملايين أمريكي يستهلكون هذه العشبة بانتظام، لما لها من تأثير إيجابي على الأداء المعرفي و المهارات الذهنية في الجسم [302]، و يستخدم الجنسينغ عادةً كمقوي عام و منشط يساعد الجسم على مقاومة التأثيرات السلبية للعوامل الفيزيائية و الكيميائية و البيولوجية [241]، و تساعد هذه التأثيرات المُحَسِّنَة والمُنشِّطَة في تعزيز الأداء البدني كالوظيفة الجنسية و الحيوية العامة و مقاومة التوتر و الضغط العصبي و المساهمة في مقاومة الأمراض من خلال تعزيز وظائف الجسم الطبيعية، إضافةً إلى تأخير ظهور علامات الشيخوخة [246].

2-9-2-3- جرعة الجنسينغ الموصى بها:

أشارت العديد من الدراسات و المراجع الصيدلانية العالمية إلى أن الجرعة الموصى بها صحياً من مستخلص جذور الجنسينغ الكوري الأحمر 200 ملغ/ كغ وزن حي في اليوم [29] و [314].

2-9-2-4- دور الجنسينغ في التخفيف من الآثار الجانبية للأدوية المضادة للسرطان:

2-9-2-4-1- <u>دور الجنسينغ في التخفيف من الآثار الجانبية لعقار دوكسوروبيسين:</u>

ثبت في السنوات الأخيرة الدور الإيجابي للجنسينغ في التخفيف من الآثار السلبية للأدوية المضادة للسرطان [28]، و أشارت إحدى الدراسات إلى فعالية مستخلص الجنسينغ في التخفيف من الجرعة المطلوبة للأدوية المضادة للسرطان [185].

و أشار Kang و آخرون إلى فعالية الجنسينغ الإيجابية في التخفيف من الآثار الجانبية الضارة للأدوية المضادة للسرطان، ففي دراسة مخبرية و دراسات أخرى على الجسم الحي تم إثبات فعالية الجنسينغ في التخفيف من سمية دوكسوروبيسين [143].

حيث أن الجنسينغ يساهم في التخفيف من آثار فشل القلب الناجم عن العلاج بدوكسوروبيسين عند الفئران [357]، و أشارت دراسة أخرى إلى فعالية الجنسينغ في التخفيف من السمية الجينية الناتجة عن عقار

دوكسوروبيسين، حيث تساهم عشبة الجنسينغ في تثبيط حدوث الطفرات الناتجة عن العلاج الكيميائي بعقار دوكسوروبيسين [63].

و في دراسة تجريبية تم إجراؤها على الفئران من خلال إعطائها مستخلص الجنسينغ أثناء العلاج الكيميائي بدوكسوروبيسين، تبين من خلال هذه التجربة فعالية عشبة الجنسينغ في تحسين عدد و سرعة الحيوانات المنوية لدى ذكور الفئران المعالجة [183]، و كذلك فقد ساهم الجنسينغ في تحسين عملية تخليق DNA و البروتينات في الخصية [351]، إضافةً إلى زيادة مستوى هرمون التستوستيرون testosterone و الهرمون اللوتيني Luteinizing hormone (LH) [183].

و وجد Min و زملاؤه أن الجنسينغ أثبت فعاليته في حماية عضلات الحجاب الحاجز من سمية دوكسوروبيسين [222]، إضافةً إلى الدور الهام لهذه العشبة في حماية الكبد و الكلى من سمية الأدوية المضادة للسرطان، و وكذلك دورها في زيادة تعداد الكريات البيض و الصفيحات الدموية [50]، و كذلك فإن لعشبة الجنسينغ دور هام في تعزيز المناعة بشكل مباشر أثناء العلاج الكيميائي للسرطان [295]، كذلك فإن الجنسينغ يزيد من مستوى تعبير السيتوكينات مثل عامل النخر الورمي ألفا Tumor necrosis factor alpha (TNF-α) و إنترلوكين 1 بيتا Interleukin-1 beta (IL1β) و إنترلوكين 6 Interleukin-6 (IL-6) و عامل الخلية الجذعية Stem Cell Factor (SCF) و العامل المحرض للمستعمرات Granulocyte-Macrophage (GM-CSF) Colony-Stimulating Factor [295].

و أشار Zhu و زملاؤه إلى فعالية عشبة الجنسينغ في حماية ألياف العضلة القلبية من نقص الأكسجة في حالات الأكسدة و حمايتها من اضطراب تركيز الكاليسيوم في هيولاها، و كذلك حمايتها من نقص التروية الدموية [369].

2-9-2-4-2- دور الجنسينغ في التخفيف من الآثار الجانبية لعقار سيسبلاتين:

تساهم عشبة الجنسينغ في التخفيف من السمية الكلوية الناتجة عن علاج السرطان بسيسبلاتين و ذلك في الخلايا الظهارية للنبيبات الكلوية في الكلية المستزرعة [26]، و يعتبر الجنسينغ و بشكل خاص الصابونينات الموجودة فيه ذات خصائص مضادة للأكسدة في الأنسجة المختلفة، سواءً كان ذلك في الجسم الحي أو في الدراسات المخبرية [125]، لذلك فإن لعشبة الجنسينغ دور هام في الحماية من السمية السمعية و المتمثلة بفقدان السمع و الضعف الدهليزي و الضرر القوقعي نتيجة العلاج بعقار بسيسبلاتين [158] و [319].

و أشارت إحدى الدراسات إلى أن إعطاء مستخلص الجنسينغ أثناء العلاج الكيميائي بسيسبلاتين ساهم في التخفيف من تسرب الأنزيمات الكبدية إلى مصل الدم نتيجة التأثير السلبي لهذا العقار على الخلايا الكبدية، من خلال مساهمة الجنسينغ في حماية الغشاء الهيولي للخلايا الكبدية [323].

و في دراسة تجريبية أجريت على القوارض لوحظ ارتفاع معدل اليوريا و الكرياتينين و حمض اليوريك في مصل الدم عند مجموعات التجربة المعالجة بمضاد السرطان سيسبلاتين لوحده مقارنةً مع المجموعات التي تم إعطاؤها مستخلص الجنسينغ فموياً أثناء العلاج الكيميائي بسيسبلاتين [201]، و كذلك فقد انخفض مستوى الألبومين و البروتين الكلي في مصل الدم عند الفئران المعالجة بسيسبلاتين لوحده، بشكل أكبر من الفئران التي تم تجريعها مستخلص الجنسينغ فموياً أثناء العلاج الكيميائي بسيسبلاتين، و كذلك لوحظ ارتفاع مستوى الكولسترول و البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة Low-density lipoprotein (LDL) عند الفئران المعالجة بسيسبلاتين لوحده مقارنة مع الفئران التي تم إعطاؤها مستخلص الجنسينغ فموياً أثناء العلاج بسيسبلاتين [69]، و أشارت إحدى الدراسات إلى فعالية الجنسينغ في التخفيف من شدة الإصابة الكلوية الناجمة عن العلاج بسيسبلاتين [356].

2-9-3- فيتامين هـ (Vitamine E):

2-9-3-1- مصادر فيتامين هـ:

تعتبر الزيوت النباتية و المكسرات و البذور و صفار البيض و بعض الفواكه و الخضروات و الأسماك و المحار من أهم الأغذية الحاوية على فيتامين هـ [38].

2-9-3-3- الأهمية الوقائية و العلاجية لفيتامين هـ:

تم اكتشاف فيتامين هـ عام 122 م، و لكن أهميته الغذائية لم تكتشف إلا بعد مرور 40 عاماً، و بعدها أصبح من أهم العناصر الغذائية للحيوان و الإنسان [85]، و يعتبر فيتامين هـ من أهم مضادات الأكسدة في أنسجة الجسم، و هو خط الدفاع الأول تجاه أكسدة الدهون Fat Peroxidation، و كذلك حماية أغشية الخلايا من تأثير الجذور الحرة، و حماية الدهون المتعددة غير المشبعة الموجودة في الغشاء الخلوي، مما يساهم في الحفاظ على هيكلية و وظيفة الخلايا، إضافةً إلى دوره الهام في تعزيز الاستجابة المناعية و تنظيم تكدس الصفيحات الدموية عن طريق تثبيط نشاط أنزيمات الأكسدة الحلقية و بالتالي يقلل من إنتاج البروستاغلاندين [126]، و يعتبر ألفا توكوفيرول هام جداً للوقاية من العديد من الأمراض كالاعتلال العصبي و فقر الدم الانحلالي [324].

يعتبر فيتامين هـــ أحد أقوى مضادات الأكسدة و ذلك من خلال دوره الفعال في تثبيط تشكل أنواع الأوكسجين التفاعلية و التي يتم إطلاقها من خلال أكسدة الدهون و إطلاق الجذور الحرة [45]، حيث يتوضع فيتامين هـــ في المقام الأول ضمن الأغشية الخلوية و يمارس دوره في حمايتها، و بالتالي لهذا الفيتامين تأثير كابح قوي ضد أكسدة الدهون fat peroxidation [121]، و كذلك فإنه يساهم في حماية الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة الموجودة في الفوسفوليبيدات في الغشاء الخلوي و البروتينات الدهنية الموجودة في مصل الدم [326].

2-9-3-4- جرعة فيتامين هـــ الموصى بها:

أظهرت العديد من الدراسات الصيدلانية بأن الجرعة المثلى لفيتامين هـ تبلغ 400 وحدة دولية/ كغ من وزن الجسم في اليوم [92] و [189].

2-9-3-5- دور فيتامين هـــ في التخفيف من الآثار الجانبية للأدوية المضادة للسرطان:

2-9-3-5-1- <u>دور فيتامين هـــ في التخفيف من الآثار الجانبية لعقار دوكسوروبيسين:</u>

أشارت العديد من الدراسات إلى الارتباط الوثيق بين العلاج الكيميائي للسرطان و حدوث الإجهاد التأكسدي، و انخفاض مستوى مضادات الأكسدة المختلفة في مصل الدم لدى المرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي، و الذي يؤدي إلى حدوث العديد من الآثار الجانبية الضارة و خاصةً التي تطال DNA في الأنسجة السليمة [74]، فقد أظهرت الفئران التي تم علاجها بدوكسوروبيسين زيادة مستوى نشاط عامل النخر الورمي Tumor necrosis factor (TNF) في العضلة القلبية، بينما أظهر تجريع فيتامين هـ أثناء العلاج بدوكسوروبيسين تحسن وظائف العضلة القلبية [299].

يعتبر تروبونين القلب Troponin I (cTnI) مؤشر نوعي و حساس لإصابة العضلة القلبية، فقد أظهر حقن الفئران بدوكسوروربيسين و تجريع فيتامين هـ انخفاض مستوى التروبونين القلبي في مصل الدم بشكل أكبر من الفئران المعالجة بدوكسوروبيسين دون تجريع فيتامين هـــ [139]، كذلك لوحظ انخفاض نشاط أنزيمي كرياتين فوسفو كيناز Creatine phosphokinase (CPK) و لاكتات ديهايدروجيناز Lactate dehydrogenase (LDH) في مصل الدم بعد إعطاء فيتامين هـــ، نتيجة دور فيتامين هـ في كسر سلسلة الجذور الحرة [130].

أشارت العديد من الدراسات إلى فعالية المكملات الغذائية الحاوية على فيتامين هـــ في الحد من السمية الكبدية الناتجة عن العلاج الكيميائي بعقار دوكسوروبيسين [306].

يعتبر إعطاء المركبات الحاوية على مضادات الأكسدة من الاستراتيجيات الواعدة للحد من الإجهاد التأكسدي و بالتالي تخفيف أو منع الآثار الجانبية للعلاج الكيميائي [276]، و يعتبر فيتامين هـــ أحد أهم مضادات الأكسدة التي تعمل على مقاومة الإجهاد التأكسدي الذي يصيب DNA نتيجة العلاج بعقار دوكسوروبيسين [41].

2-9-3-5-2- دور فيتامين هـــ في التخفيف من الآثار الجانبية لعقار سيسبلاتين:

تم إثبات دور فيتامين هـ في منع حدوث الطفرات في الجسم الحي أو في المختبر، و هنا تكمن أهميته في الحد من حدوث الطفرات الوراثية الناتجة عن العلاج بعقار سيسبلاتين عند الفئران و خاصةً في خلايا نقي العظم و الخلايا المولدة للنطاف [53]، و قد أشارت العديد من الدراسات إلى أهمية فيتامين هـ في التخفيف من السمية الكلوية و السمية السمعية الناتجة عن العلاج بسيسبلاتين [14] و [282].

و علاوةً على ذلك فقد أشارت البيانات التي تم الحصول عليها من إحدى الدراسات بأن العلاج بعقار سيسبلاتين أدى إلى انخفاض معدلات مضادات الأكسدة في مصل الدم نتيجة الإجهاد التأكسدي [341]، و قد أظهرت نتائج بعض الدراسات الحديثة التي أجريت حول العلاج بعقار سيسبلاتين إلى انخفاض مستوى السمية السمعية و السمية الكلوية و السمية الدموية عند الحيوانات التي تم تجريعها مضادات الأكسدة أثناء العلاج الكيميائي [282].

و أظهرت نتائج دراسة أخرى بأن تناول فيتامين هـ كان له دور هام في الحد من السمية الجينية الناتجة عن العلاج بسيسبلاتين، حيث أظهر العلاج بسيسبلاتين مستوى كبير جداً من الانحرافات الصبغية و حدوث بعض التشوهات في رؤوس الحيوانات المنوية بعد 35 يوم من العلاج [142]، و قد أظهر فيتامين هـ فعالية وقائية تجاه السميات المختلفة لعقار سيسبلاتين، سواءً كان ذلك في الدراسات المخبرية أو على مستوى الجسم الحي، من خلال قدرته على كسر سلسلة الجذور الحرة [128]، و كذلك فإن إعطاء فيتامين هـ للمرضى المعالجين بسيسبلاتين كان له دور وقائي من السمية العصبية الناتجة عن هذا العقار [258] و [35]، حيث يلعب فيتامين هـــ دوره في الحد من الآثار السمية لعقار سيسبلاتين من خلال تثبيط إنتاج أنواع الأوكسجين التفاعلية [315].

– الفصل الثالث –

مواد البحث و طرائقه

Materials and Methods

3- مواد البحث و طرائقه Materials and Methods:

3-1- الأدوية المضادة للسرطان:

3-1-1- دوكسوروبيسين Doxorubicin:

تم استخدام عقار دوكسوروبيسين نمساوي المنشأ ذو التركيز 50 مغ/25 مل على هيئة هيدروكلوريد دوكسوروبيسين (Doxorubicin hydrochloride) من إنتاج شركة (EbewePharma co. Austria)، صورة (5).

3-1-2- سيسبلاتين Cisplatin:

تم استخدام عقار سيسبلاتين نمساوي المنشأ ذو التركيز 50 مغ/50 مل من إنتاج شركة (EbewePharma co. Austria)، صورة (6).

صورة (5): عقار دوكسوروبيسين المستخدم في التجربة

صورة (6): عقار سيسبلاتين المستخدم في التجربة

3-2- تحديد الجرعة:

3-2-1- عقار دوكسوروبيسين:

تم تحديد جرعة دوكسوروبيسين المُعَدَّة للحقن ضمن التجويف البريتوني InPeritonium و ذلك استناداً إلى الجرعة الموصى بها ضمن النشرة الدوائية المرفقة مع هذا العقار و التي تراوحت بين 60-75 مغ/ م^2 من مساحة سطح الجسم، بدلالة الجرعة المعطاة للفرد البالغ عند الإنسان، كجرعة مفردة و يمكن تكرارها بفاصل زمني 21 يوم [264] و [300].

3-2-2- عقار سيسبلاتين:

تم تحديد جرعة سيسبلاتين المُعَدَّة للحقن ضمن التجويف البريتوني و ذلك استناداً إلى الجرعة الموصى بها ضمن النشرة الدوائية المرفقة مع هذا العقار و التي تراوحت بين 60-75 مغ/ م^2 من مساحة سطح الجسم، بدلالة الجرعة المعطاة للفرد البالغ عند الإنسان، كجرعة مفردة و يمكن تكرارها بفاصل زمني 21 يوم [134].

3-2-3- حساب مساحة سطح الجسم بالمتر المربع:

3-2-4- تم قياس أطوال و أوزان حيوانات التجربة، صورة (7) و(8).

صورة (7) و(8): طريقة قياس أبعاد الجسم لحساب مساحة الجسم

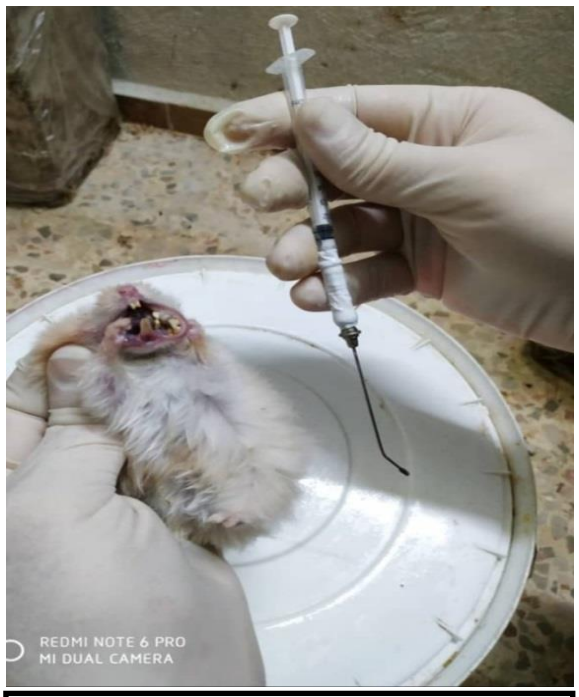
من ثم تم حساب كمية الجرعة الكيماوية، اعتماداً على **معادلة موستلر Mosteller** [105] و [234] و [314]:

$$\text{مساحة سطح الجسم (م}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{height(cm)} \times \text{weight(kg)}}{3600}}$$

3-3- المواد الطبيعية المُجَرَّعَة عن طريق الفم:

3-3-1- العسل:

تم الحصول على العسل من رابطة النحالين السوريين مرفقاً بشهادة تحليل مخبري تثبت مطابقته للمواصفات القياسية السورية و عدم تعرضه للغش، من أجل تجريعه فموياً لحيوانات التجربة، صورة (9) و (10)، تم حل العسل بالماء المقطر بتركيز 10% بحيث كانت جرعة العسل المعطاة 800-1200 مغ/ كغ من وزن الجسم وبشكل يومي [37] و [314].



صورة (9): طريقة التجريع الفموي

صورة (10): العسل المستخدم في التجربة

3-3-2- فيتامين هـــ (Vitamine E) :

تم الحصول على فيتامين هـــ (Vitamine E) المائي و المنتج من قبل شركة BASF الألمانية، صورة (11)، و معه شهادة تحليل مخبري تثبت مطابقته للمواصفات القياسية، من أجل تجريعه فموياً لحيوانات التجربة، تم حل الفيتامين بالماء المقطر بتركيز 10%، بحيث كانت جرعة فيتامين هـــ المعطاة 400 وحدة دولية/ كغ وزن جسم وبشكل يومي [92] و [189].

صورة (11): فيتامين هـــ المستخدم في التجربة

3-3-3- عشبة الجنسينغ الأحمر الكوري *Panax ginseng* :

تم الحصول على جذور الجنسينغ الكوري الأحمر *Panax ginseng* من أحد مراكز الأعشاب في مدينة دمشق، صورة (12)، حيث تم في البداية غسل الجذور بالماء المقطر و من ثم جُفِّفَتْ في الظل لمدة ثلاثة أيام، و بعدها تم طحنها بالخلاط الكهربائي حتى الحصول على بودرة ناعمة، حُفِظَت في زجاجات عقيمة و عاتمة مانعة للضوء ضمن البراد بحرارة 4 م ° لحين الاستخدام، و من ثم تم حلها بالماء المقطر بتركيز 2.5% و تجريعها فموياً بحسب الجرعة الموصى بها (200 مغ/كغ وزن حي/ يومياً) [29] و [314].

صورة (12): جذور الجنسينغ الكوري الأحمر المستخدم في التجربة

3-4- حيوانات التجربة:

أُجريت التجربة على حيوانات القداد (الهامستر) السليمة (غير المصابة بالسرطان)، و البالغة جنسياً حيث تراوحت أعمارها بين 3.5-4 أشهر، أما الوزن فقد تراوح بين 70-80 غرام، تم الحصول عليها من عيادات الحيوانات الأليفة في مدينة حماة، و تم وضعها ضمن أقفاص معدنية تم الحصول عليها من كلية الطب البيطري في جامعة حماة، و خضعت هذه الحيوانات لظروف مخبرية من دورة ضوئية انقسمت إلى 12 ساعة ضوء و 12 ساعة ظلام، و بدرجة حرارة 25±3 م °، و ذلك ضمن مخبر التشريح المرضي التابع لكلية الطب البيطري في جامعة حماة [46].

تُرِكَت الحيوانات لمدة أسبوعين للتأقلم قبل البدء بالتجربة، حيث وُضِعَت في أقفاص معدنية، بحيث وُضِعَ كل حيوان في حجرة خاصة به، و كانت هذه الحجرة مزودة بمعلف و مشرب نظيفين، و اسْتُعْمِلَت العليقة المركزة الخاصة بالدجاج في تغذية الحيوانات المخبرية.

3-5- تصميم التجربة:

تمت التجربة على مدار 6 أسابيع، اسْتُخْدِمَ فيها 108 حيوانات تجربة من القداد أو الهامستر، و كانت عبارة عن 54 ذكر+ 54 أنثى، تم تقسيمها إلى 9 مجموعات صورة (13)، تكونت كل مجموعة منها من 6 ذكور+ 6 إناث، وفق الشكل الآتي:

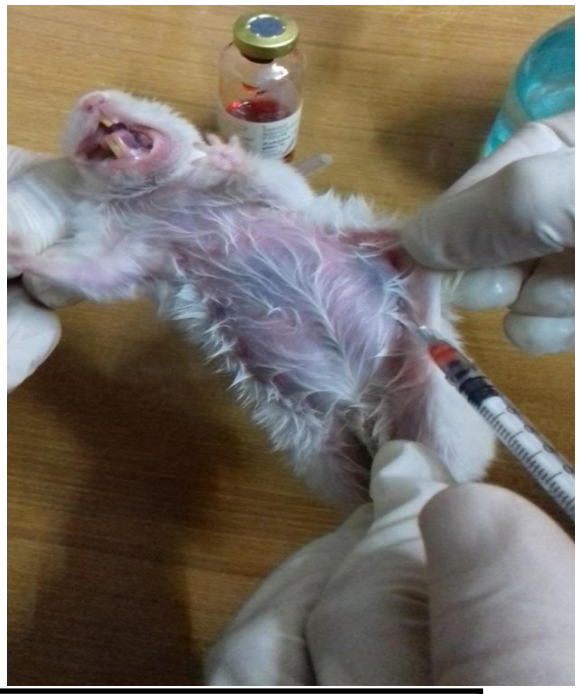
1- **المجموعة الأولى (G1):** مجموعة الشاهد السلبي Control، حُقِنَتْ أفراد هذه المجموعة بجرعتين من المحلول الفيزيولوجي الملحي المُعَقَّم (NaCL 9.0%) ضمن التجويف البريتوني Intraperitoneal injection، حيث كانت الجرعة الأولى عند بداية التجربة و الجرعة الثانية في نهاية الأسبوع الثالث.
2- **المجموعة الثانية (G2):** مجموعة الشاهد الإيجابي، حُقِنَتْ أفراد هذه المجموعة بجرعتين منفصلتين من الأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين ضمن التجويف البريتوني، و كان الفارق الزمني بين الجرعتين 21 يوم، حيث كانت الجرعة الأولى عند بداية التجربة و الجرعة الثانية في نهاية الأسبوع الثالث، دون تجريعها أي مادة عن طريق الفم.
3- **المجموعة الثالثة (G3):** حُقِنَتْ أفراد هذه المجموعة بجرعتين منفصلتين من الأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين ضمن التجويف البريتوني، و كان الفارق الزمني بين الجرعتين 21 يوم، و تم تجريعها العسل فموياً بدءاً من اليوم الأول للتجربة و بشكل يومي.
4- **المجموعة الرابعة (G4):** حُقِنَتْ أفراد هذه المجموعة بجرعتين منفصلتين من الأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين ضمن التجويف البريتوني، و كان الفارق الزمني بين الجرعتين 21 يوم، و تم تجريعها فيتامين هـــ فموياً بدءاً من اليوم الأول للتجربة و بشكل يومي.
5- **المجموعة الخامسة (G5):** حُقِنَتْ أفراد هذه المجموعة بجرعتين منفصلتين من الأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين ضمن التجويف البريتوني، و كان الفارق الزمني بين الجرعتين 21 يوم، و تم تجريعها الجنسينغ فموياً بدءاً من اليوم الأول للتجربة و بشكل يومي.
6- **المجموعة السادسة (G6):** حُقِنَتْ أفراد هذه المجموعة بجرعتين منفصلتين من الأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين ضمن التجويف البريتوني، و كان الفارق الزمني بين الجرعتين 21 يوم، و تم تجريعها العسل+ فيتامين هـــ فموياً بدءاً من اليوم الأول للتجربة و بشكل يومي.

7- **المجموعة السابعة (G7):** حُقِنَتْ أفراد هذه المجموعة بجرعتين منفصلتين من الأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين ضمن التجويف البريتوني، و كان الفارق الزمني بين الجرعتين 21 يوم، و تم تجريعها العسل+ الجنسينغ فموياً بدءاً من اليوم الأول للتجربة و بشكل يومي.

8- **المجموعة الثامنة (G8):** حُقِنَتْ أفراد هذه المجموعة بجرعتين منفصلتين من الأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين ضمن التجويف البريتوني، و كان الفارق الزمني بين الجرعتين 21 يوم، و تم تجريعها الجنسينغ+ فيتامين هـــ فموياً بدءاً من اليوم الأول للتجربة و بشكل يومي.

9- **المجموعة التاسعة (G9):** حُقِنَتْ أفراد هذه المجموعة بجرعتين منفصلتين من الأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين ضمن التجويف البريتوني، صورة (14) و (15)، و كان الفارق الزمني بين الجرعتين 21 يوم، و تم تجريعها العسل+ الجنسينغ+ فيتامين هـــــ فموياً بدءاً من اليوم الأول للتجربة و بشكل يومي.

صورة (13): توزيع حيوانات التجربة إلى 9 مجموعات



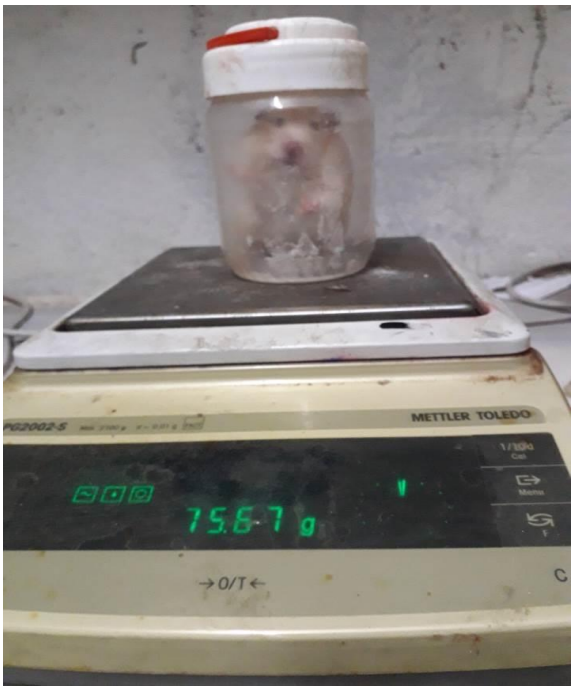
صورة (14) و (15): طريقة الحقن البريتوني لمضادات السرطان

3-6- دراسة الأعراض الإكلينيكية Clinical symptoms:

تمت مراقبة الأعراض الإكلينيكية الظاهرة على حيوانات التجربة خلال مدة التجربة (6 أسابيع)، و تم التركيز على الأعراض الإكلينيكية الظاهرة على الحيوانات خلال الأسبوع الثالث و الأسبوع السادس، و من أهم الأعراض الإكلينيكية التي تمت دراستها:

3-6-1- وزن الجسم:

تم مراقبة التغيرات في أوزان الحيوانات من خلال قياس وزن جميع حيوانات التجربة، صورة (16)، في المجموعات المختلفة خلال ثلاث مراحل: الوزن الابتدائي عند بداية التجربة (W0) و الوزن في نهاية الأسبوع الثالث (W3) و الوزن في نهاية الأسبوع السادس عند نهاية التجربة (W6).



صورة (16): طريقة وزن حيوانات التجربة

3-6-2- تساقط الشعر Hair Loss:

تمت دراسة و تسجيل الملاحظات حول تساقط الشعر و تحديد أماكن التساقط و درجات التساقط خلال مراحل التجربة المختلفة.

3-6-3- دراسة الأعراض العامة General Symptoms:

و التي تشمل جميع الأعراض التي قد تظهر على حيوانات التجربة على مستوى الجهاز الهضمي أو العصبي أو الأجهزة و الأعضاء الأخرى، وكذلك مراقبة نشاط و حيوية الحيوانات خلال فترة التجربة.

3-7- التغيرات التشريحية المرضية Histopathological changes:

تم تشريح الحيوانات بعد انتهاء التجربة في نهاية الأسبوع السادس، لدارسة كل من التغيرات العيانية و المجهرية، و ذلك بعد إجراء التخدير الإنشاقي باستخدام الإيثر، صورة (17) و (18)، وذلك وفقاً لـ [333].

صورة (17): التخدير الإنشاقي لحيوانات التجربة

صورة (18): تشريح حيوانات التجربة

3-7-1- التغيرات العيانية Macroscopic changes:

شُرِّحَت الحيوانات في نهاية التجربة و تم استخراج الأعضاء المستهدفة بالدراسة (القلب و الكبد و الطحال و الكلية و الخصية و المبيض)، ومن ثم تم فحصها و دراستها وتسجيل التغيرات العيانية الظاهرة عليها، و كذلك وزن تلك الأعضاء و حساب نسبة تلك الأعضاء إلى وزن الجسم وفق المعادلة [17]:

$$\% \text{ وزن العضو} = \frac{\text{وزن العضو}}{\text{وزن الجسم}} \times 100$$

3-7-2- التغيرات المجهرية Microscopic changes:

أُخِذَت العينات النسيجية من الأعضاء المستهدفة بالدراسة، و تم تثبيتها في الفورمالين المتعادل 10%، و تم بعدها تحضير الشرائح النسيجية و التي صُبِغَت بصبغة الهيماتوكسيلين و الأيوزين بطريقة luna لعام 1968 م، و تم دراستها تحت المجهر الضوئي [194].

3-8- المعايير الدموية:

سُحِبَتْ عينات الدم مرتين من حيوانات التجربة من الضفيرة الوريدية الوحشية للعين باستخدام الأنابيب الشعرية، صورة (19) و(20). المرة الأولى في نهاية الأسبوع 3 من التجربة و المرة الثانية في نهاية التجربة، لإجراء الاختبارات الدموية بالطريقة التقليدية اليدوية و ذلك في مخبر الفيزيولوجيا الخاص بكلية الطب البيطري بجامعة حماة و مخبر المعهد التقاني البيطري في جامعة حماة، حيث تم إجراء الاختبارات التالية:

3-8-1- قياس قيم خضاب الدم Hemoglobin concentration (Hgb):

تم استعمال جهاز مقياس خضاب الدم (Hemoglobin Meter) و محلول درابكن بوصفه محلول تخفيف لتقدير تركيز خضاب الدم في عينة الدم [304].

3-8-2- قياس قيم حجم الدم المكدوس (الهيماتوكريت) Hematocrit (Hct):

استعملت الأنابيب الشعرية (Capillary Tubes) و جهاز الطرد المركزي الدقيق (Microhematocrite) و مقياس مكداس الدم (Hematocrite Reader) لقياس النسبة المئوية لحجم الدم المكدوس [43].

3-8-3- تعداد الكريات الحمر Red Blood Cells (RBCs):

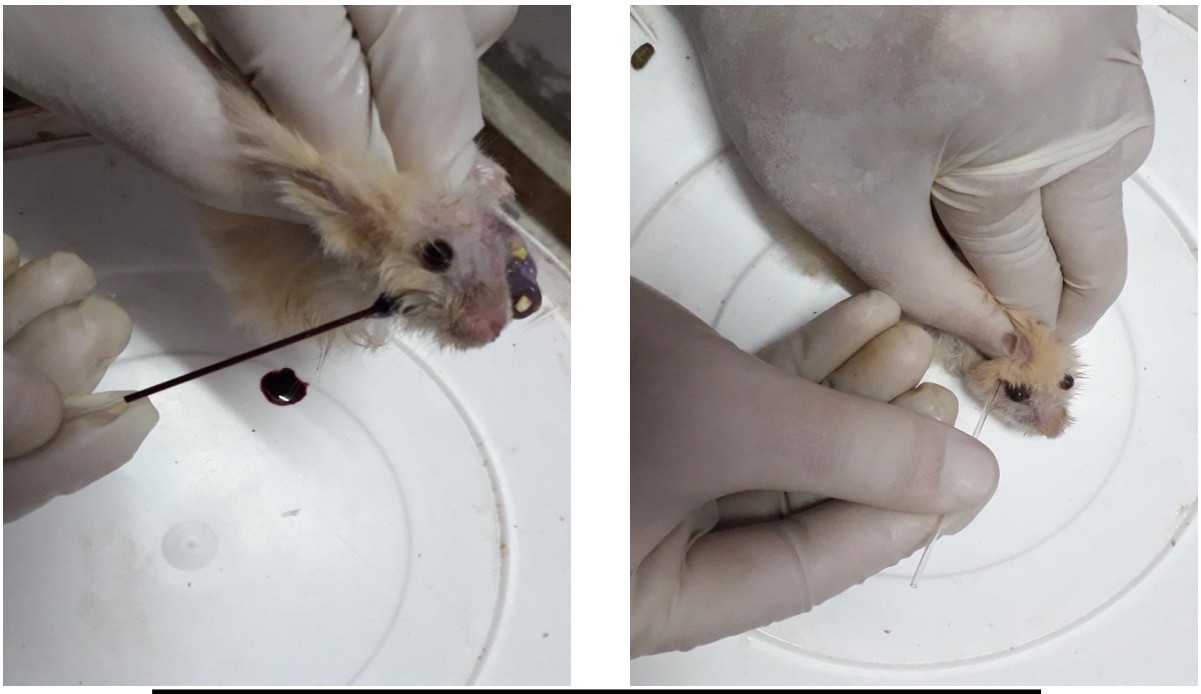
استخدمت طريقة عداد خلايا الدم نيوباور (Neubauer counting chamber) و محلول التخفيف المتعادل (Isotonic diluting fluid) لحساب عدد كريات الدم الحمر [43].

3-8-4- تعداد الكريات البيض White Blood Cells (WBCs):

استخدمت طريقة عداد خلايا الدم نيوباور (Neubauer counting chamber) و محلول التخفيف (Turkey's Fluid) لحساب عدد كريات الدم البيض [43].

3-8-5- تعداد الصفيحات الدموية Platelets (PLT):

استخدمت طريقة عداد خلايا الدم نيوباور (Neubauer counting chamber) و محلول التخفيف (أوكسالات الأمونيوم) لتحديد عدد الصفيحات الدموية [304].



صورة (19) و(20): طريقة سحب الدم من الضفيرة الوريدية الوحشية للعين

3-9- الاختبارات البيوكيميائية Biochemical tests:

سُحِبَتْ عينات الدم لإجراء الاختبارات البيوكيميائية و ذلك في نهاية فترة التجربة، من خلال سحب الدم من الوريد الوحشي للعين بنفس الطريقة التي ذكرت سابقاً، حيث تم إجراء الاختبارات بالطريقة الآلية باستخدام جهاز **(Prietest)**، و كانت أهم الاختبارات البيوكيميائية التي تم إجراؤها:

3-9-1- قياس نشاط المماكب القلبي لأنزيم فوسفو كيناز الكرياتين Creatine Phosphokinase kinase Myocardial band (CPK-MB).

3-9-2- قياس نشاط أنزيم ناقلة أمين الألانين Alanine Amino Transferase (ALT).

3-9-3- قياس نشاط أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات Aspartate amino transferase (AST).

3-9-4- قياس معدل الكرياتينين Creatinine.

حيث تم إجراء هذا الاختبارات باستخدام كواشف التحليل الجاهزة **(Kits)** من شركة **(Biosystems)** الإسبانية.

3-10- التحليل الإحصائي Statistical analysis:

تم استخدام اختبار T ستودنت للعينات المستقلة (Two Samples T Test)، للمقارنة بين المتوسطات الحسابية لمجموعات التجربة مع مجموعة الشاهد G1، حيث اعتبرت الفروق معنوية عند مستوى الاحتمالية **(P<0.05)**، حيث تدل الأحرف a،b،c على وجود فروق معنوية في حال اختلافها ضمن نفس العمود و نفس الأسبوع على وجود فروق معنوية، باستخدام البرنامج الإحصائي SPSS النسخة 20.

– الفصل الرابع –

النتائج

Results

4- النتائج Results:

4-1- الأعراض الإكلينيكية Clinical symptoms:

4-1-1- وزن الجسم Body Weight:

• الوزن في بداية التجربة أو الوزن الابتدائي (W0):

تم قياس أوزان حيوانات التجربة في جميع المجموعات، حيث كان هناك تجانس نوعاً ما في أوزان حيوانات التجربة وتراوحت بين 70-80 غ، حيث كان متوسط وزن المجموعة G1 (74.47 g)، المجموعة G2 (78.66 g)، المجموعة G3 (77.69 g)، المجموعة G4 (77.26 g)، المجموعة G5 (77.05 g)، المجموعة G6 (78.18 g)، المجموعة G7 (78.93 g)، المجموعة G8 (75.69 g)، المجموعة G9 (78.13 g)، الجدول رقم 1 و المخطط البياني رقم 1.

• الوزن في نهاية الأسبوع الثالث (W3):

أظهرت نتائج التجربة انخفاض متوسط أوزان الجسم لدى الحيوانات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1 و التي ارتفع لديها متوسط وزن الجسم في هذا الأسبوع، فبلغ متوسط الوزن في الأسبوع الثالث W3 لديها (76.88 g)، حيث بلغ متوسط وزن الجسم لدى المجموعة G2 (67.17 g)، G3 (68.46 g)، G4 (68.44 g)، G5 (69.03 g)، G6 (70.77 g)، G7 (71.18 g)، G8 (68.4 g)، G9 (71.89 g)، الجدول رقم 1 و المخطط البياني رقم 1.

• الوزن في نهاية الأسبوع السادس أو الوزن النهائي (W6):

استمر انخفاض متوسط أوزان الجسم لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G 1، و التي بلغ متوسط وزن الجسم لديها (80.16 g)، بينما بلغ متوسط وزن الجسم لدى G2 (57.18 g)، G3 (60.18 g)، G4 بمتوسط وزن (62.02 g)، G5 (61.15 g)، G6 (65.76 g)، G7 (64.89 g)، G8 (63.66 g)، G9 (66.73 g)، الجدول رقم 1 و المخطط البياني رقم 1.

و بالمقابل لدى مقارنة متوسط أوزان الجسم في الأسبوع الثالث W3 مقارنةً مع الأوزان الابتدائية W0 لوحظ وجود ارتفاع متوسط الوزن لدى مجموعة الشاهد G1 بمعدل (2.41 g)، بينما لوحظ انخفاض متوسط أوزان الجسم في الأسبوع الثالث W3 لدى جميع المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان، مقارنةً مع الأوزان الابتدائية W0، و لكن معدل هذا الانخفاض كان متفاوتاً ما بين مجموعة و أخرى، و قد كان أعلى معدل لانخفاض الوزن لدى أفراد المجموعة G2 بمعدل (11.49 g)، تليها المجموعة G3 بمعدل (9.23 g)، ثم G5 بمعدل (8.02 g)، ثم G4 بمعدل (8.82 g) ثم G7 بمعدل (7.75 g) ثم G6 بمعدل (7.41 g)، ثم G8 بمعدل (7.41 g)، و أخيراً المجموعة G9 بمعدل انخفاض وزني بلغ (6.24 g)، الجدول رقم 1 و المخطط البياني رقم 1.

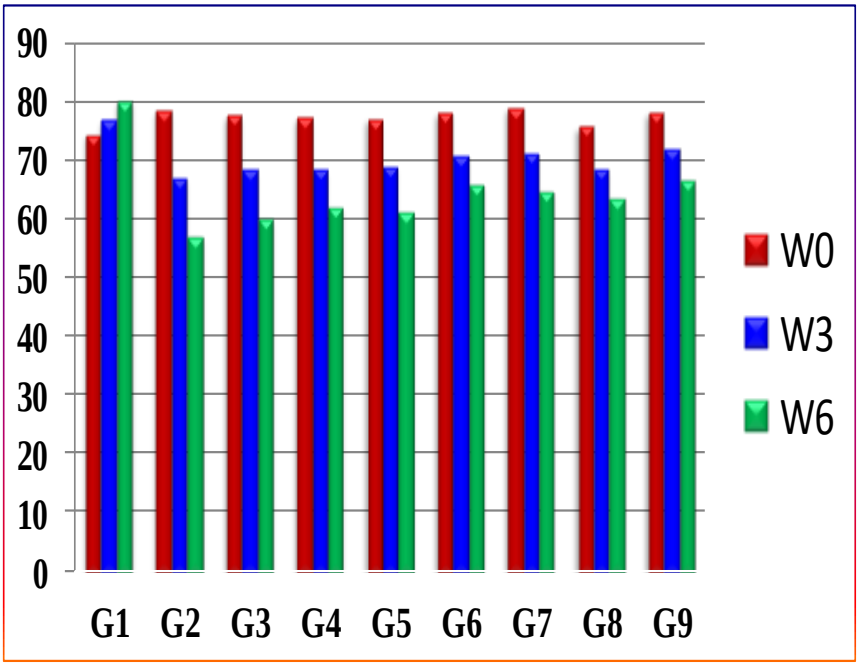
و كذلك لدى مقارنة متوسط أوزان الجسم في الأسبوع السادس W6 مقارنةً مع الأوزان الابتدائية W0، لوحظ استمرار ارتفاع الوزن لدى مجموعة الشاهد G1 بمعدل (5.69 g)، بينما لوحظ استمرار انخفاض متوسط وزن الجسم في الأسبوع السادس W6 مقارنةً مع الأوزان الابتدائية W0، لدى جميع المجموعات المرضية التي عولجت بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين، و لكن معدل انخفاض الوزن كان متفاوتاً ما بين مجموعة و أخرى، و قد سجل أعلى معدل لانخفاض الوزن لدى أفراد المجموعة G2 بمعدل (21.48 g)، تليها المجموعة G3 بمعدل (17.51 g)، ثم G5 بمعدل (15.9 g)، ثم G4 بمعدل (15.24 g) ثم G7 بمعدل (14.04 g) ثم G6 بمعدل (12.42 g)، ثم G8 بمعدل (12.03 g)، و أخيراً المجموعة G9 بمعدل انخفاض وزني بلغ (11.4 g)، الجدول رقم 1 و المخطط البياني رقم 1.

الجدول رقم 1: يُوضح معدل التغير في أوزان الجسم خلال مراحل التجربة المختلفة، لدى مجموعات التجربة (g)

المجموعات	الوزن الابتدائي W0	الانحراف المعياري	الوزن في الأسبوع الثالث W3	الانحراف المعياري	الوزن النهائي W6	الانحراف المعياري
G 1	74.47 a	0.62	76.88 a	1.32	80.16 a	1.17
G 2	78.6 b	1.11	67.17 b	1.18	57.18 b	1.35
G 3	77.69 c	1.63	68.46 c	1.38	60.18 c	1.02
G 4	77.26 c	1.59	68.44 c	0.84	62.02 c	0.76
G 5	77.05 c	0.92	69.03 c	0.82	61.15 c	0.84
G 6	78.18 c	0.98	70.77 c	0.72	65.76 c	0.79
G 7	78.93 c	0.77	71.18 c	0.84	64.89 c	1.15
G 8	75.69 c	0.99	68.40 c	1.25	63.66 c	0.74
G 9	78.13 c	0.96	71.89 c	1.19	66.73 c	1.08

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 1: يُوضح معدل التغير في أوزان الجسم خلال مراحل التجربة المختلفة، لدى مجموعات التجربة (g)



4-1-2- تساقط الشعر Hair Loss:

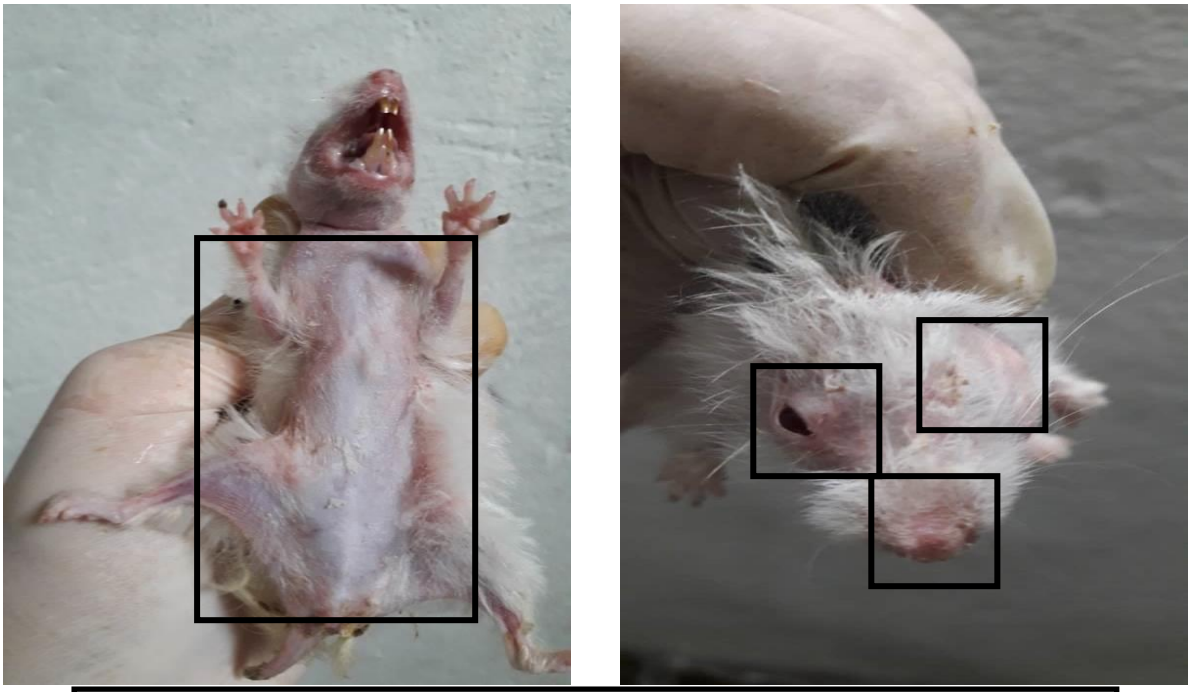
1- المجموعة الأولى G1 (مجموعة الشاهد):

كان الشعر ناعم و لماع و لم تلاحظ على أفراد هذه المجموعة أي تساقط للشعر، صورة (21).

صورة (21): الشعر الطبيعي اللماع لدى أفراد مجموعة الشاهد G1

2- المجموعة الثانية G2 (حقنت بالأدوية المضادة للسرطان دون تجريعها أي مادة فموياً):

أظهرت نتائج دراستنا بأن الأدوية المضادة للسرطان أدت إلى حدوث تساقط في الشعر عند حيوانات التجربة في هذه المجموعة، و حدث تساقط الشعر في عدة أماكن في الجسم كالبطن و الظهر و الفك السفلي و محيط العينين، مع وجود بعض التقرحات في الجلد، و بدأ تساقط الشعر مع نهاية الأسبوع الثاني، صورة (22) و (23).



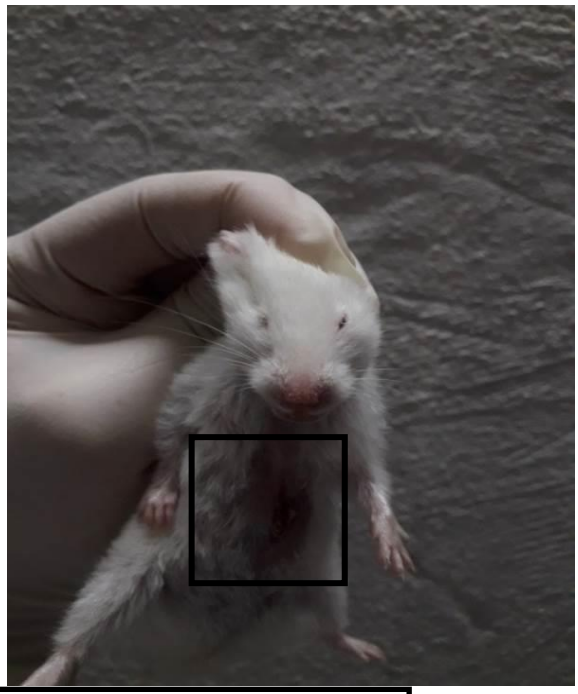
صورة (22) و(23): تساقط الشعر الشديد في نهاية التجربة لدى أفراد المجموعة G2

3- مجموعات التجربة من G3 و حتى G9 (حقنت بالأدوية المضادة للسرطان مع تجريعها العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ فموياً):

أظهرت نتائج دراستنا بأن الأدوية المضادة للسرطان أدت إلى حدوث تساقط في الشعر عند حيوانات التجربة في هذه المجموعات، حيث أن تساقط الشعر حدث في عدة أماكن في الجسم كالبطن و الظهر و الفك السفلي و محيط العينين، مع وجود بعض التقرحات في الجلد، و كذلك نلاحظ في هذه المجموعة أن تساقط الشعر بدأ مع نهاية الأسبوع الثاني، و بدأ تساقط الشعر لدى هذه المجموعات ظهر بدرجات متفاوتة، لكن مساحات تساقط الشعر لدى أفراد هذه المجموعات كانت أقل مما بدت عليه في المجموعة G2، و كان أقلها من حيث مساحات تساقط الشعر هي أفراد المجموعة G9، صورة (24) و (25) و (26) و (27) و (28) و (29) و (30) و (31) و (32) و (33) و (34) و (35) و (36) و (37).

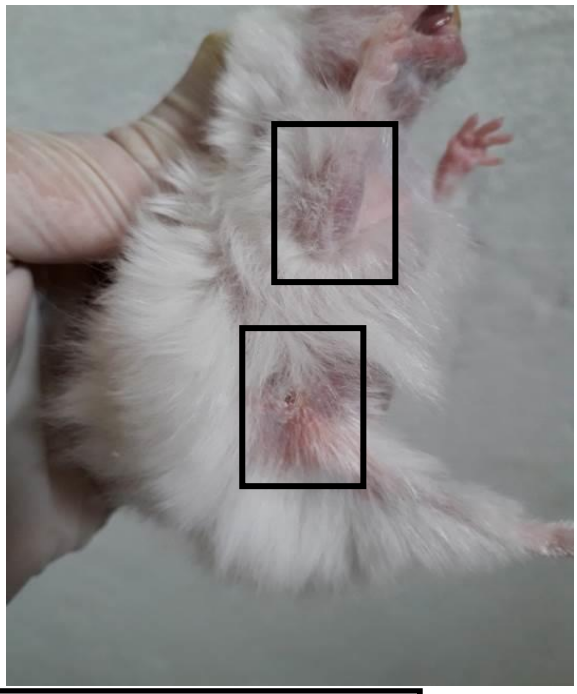
صورة (24) و(25): تساقط الشعر في نهاية التجربة لدى أفراد المجموعة G3

صورة (26) و(27): تساقط الشعر في نهاية التجربة لدى أفراد المجموعة G4

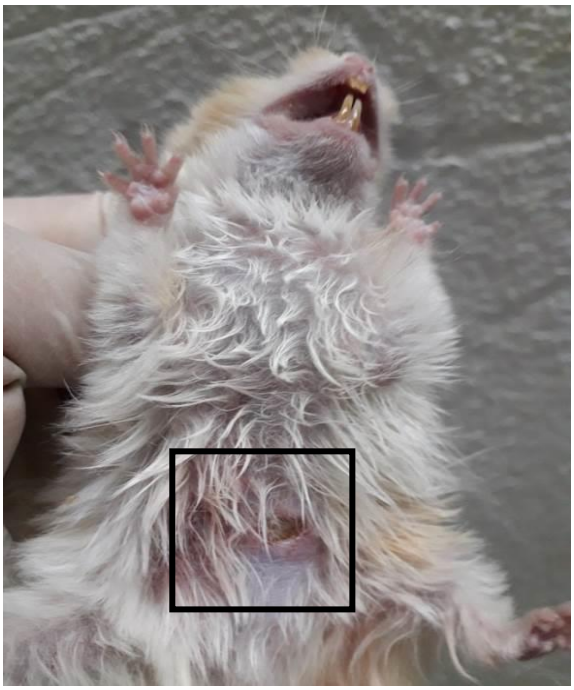


صورة (28) و(29): تساقط الشعر في نهاية التجربة لدى أفراد المجموعة G5

صورة (30) و(31): تساقط الشعر في نهاية التجربة لدى أفراد المجموعة G6



صورة (32) و(33): تساقط الشعر في نهاية التجربة لدى أفراد المجموعة G7



صورة (34) و(35): تساقط الشعر في نهاية التجربة لدى أفراد المجموعة G8

صورة (36) و(37): تساقط الشعر في نهاية التجربة لدى أفراد المجموعة G9

4-1-3- التغيرات العينية Ophthalmic Changes:

لوحظ بعد إعطاء الأدوية المضادة للسرطان لحيوانات التجربة حدوث جحوظ في العيون، إضافةً إلى بعض الالتهابات العينية و التي تفاوتت شدتها من مجموعة إلى أخرى.

1- المجموعة الأولى G1:

كان مظهر العينين لدى أفراد هذه المجموعة طبيعي لماع دون أي تغيرات مرضية، صورة (38) و (39).

صورة (38) و(39): المظهر الطبيعي للعيون G1

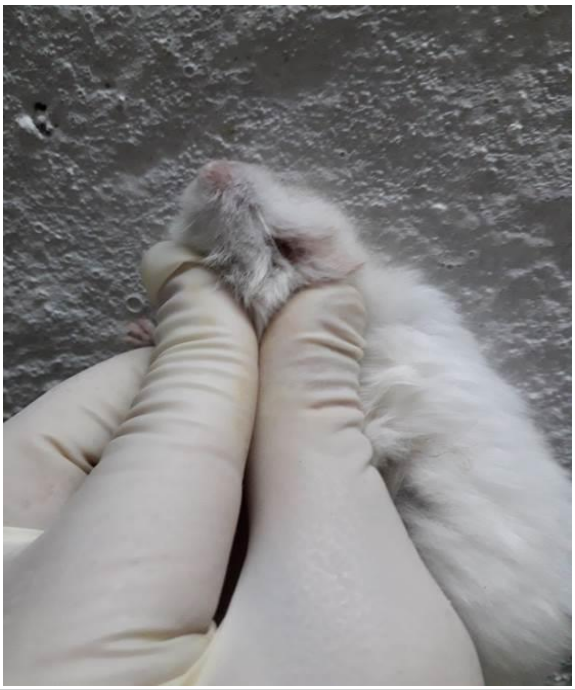
2- المجموعة الثانية G2 (حقنت بالأدوية المضادة للسرطان دون تجريعها أي مادة فموياً):

أصيبت العيون لدى حيوانات هذه المجموعة بالجحوظ، إضافةً إلى بعض الالتهابات العينية صورة (40) و(41).

صورة (40) و(41): الالتهابات العينية والجحوظ الشديد خلال التجربة لدى أفراد المجموعة G2

3- مجموعات التجربة من G3 و حتى G9 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان مع تجريعها العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ فموياً):

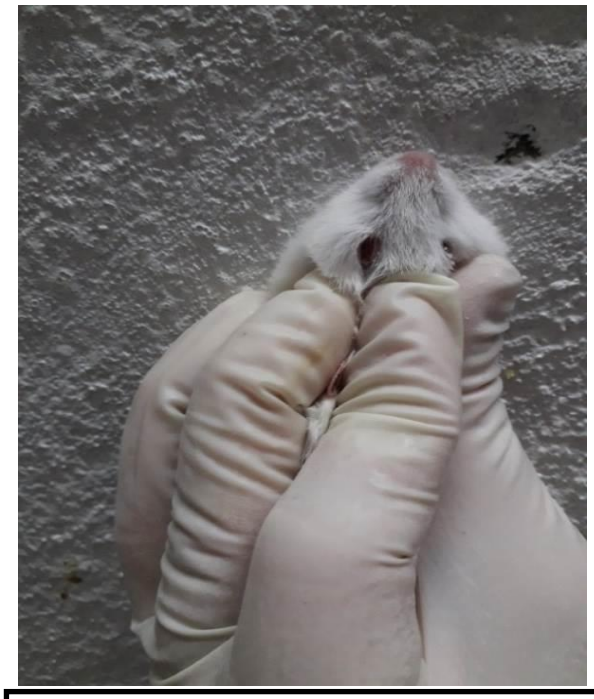
أظهرت نتائج التجربة حدوث جحوظ العيون و إصابتها بدرجات مختلفة من الالتهاب و الجحوظ خلال التجربة، تفاوتت مابين مجموعة و أخرى، و لم يكن بمقدرونا تفضي مجموعة على أخرى نظراً لعدم وجود مقياس دقيق لتحديد شدة الالتهاب و الجحوظ العيني، لكن بالمجمل كانت درجة الالتهاب و الجحوظ العيني لدى أفراد هذه المجموعات أفضل من المجموعة G2، صورة (42) و(43) و(44) و(45) و(46) و(47) و(48).



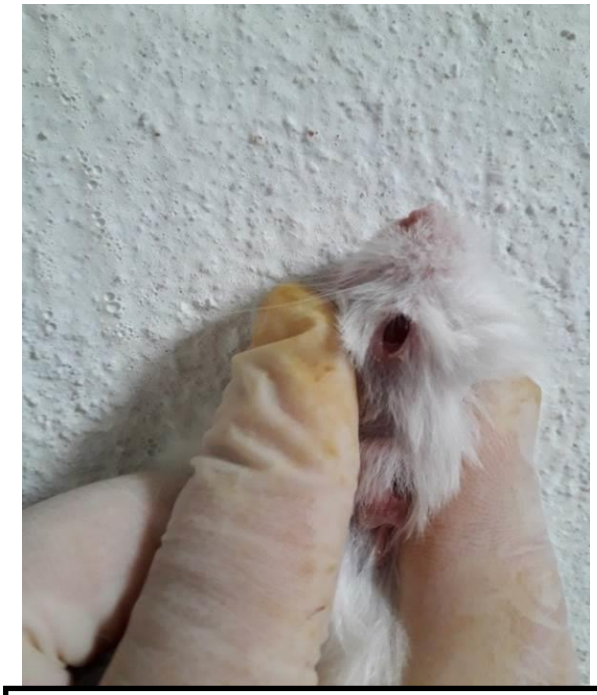
صورة (42): الالتهابات العينية والجحوظ خلال التجربة لدى أفراد المجموعة G3

صورة (43): الالتهابات العينية والجحوظ خلال التجربة لدى أفراد المجموعة G4

صورة (44): الالتهابات العينية والجحوظ خلال التجربة لدى أفراد المجموعة G5



صورة (45): الالتهابات العينية والجحوظ خلال التجربة لدى أفراد المجموعة G6



صورة (46): الالتهابات العينية والجحوظ خلال التجربة لدى أفراد المجموعة G7

صورة (47): الالتهابات العينية والجحوظ خلال التجربة لدى أفراد المجموعة G8

صورة (48): الالتهابات العينية والجحوظ خلال التجربة لدى أفراد المجموعة G9

4-1-4- الأعراض العامة General Symptoms:

عانت معظم حيوانات التجربة في جميع المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروربيسين و سيسبلاتين، سواء تلك التي تم تجريعها العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ أو دون تجريعها شيء، من بعض الأعراض العامة كفقدان الشهية و الهيجان العصبي و العدائية، و الذي تمثل من خلال محاولتها العض المتكرر للأيدي و الأقفاص، إضافةً إلى تراجع النشاط و الحيوية و حدوث درجات إسهال متفاوتة.

4-2- التغيرات التشريحية المرضية Histopathological Changes:

تم تشريح الحيوانات بعد انتهاء فترة التجربة (6 أسابيع) و استخراج الأعضاء المستهدفة بالدراسة (القلب و الكبد و الطحال و الكلية و الخصية و المبيض)، و دُوِّنَتْ التغيرات العيانية و المجهرية التي طرأت عليها.

4-2-1- التغيرات العيانية Macroscopic Changes:

• القلب Heart:

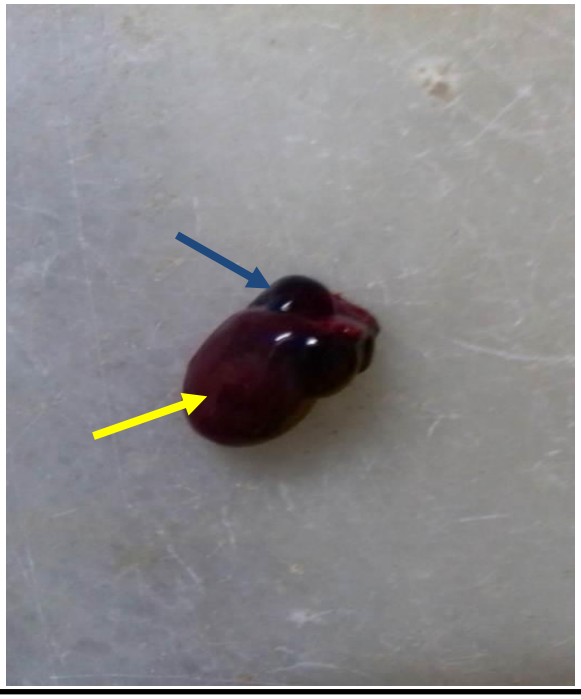
1- <u>المجموعة الأولى G1 (الشاهد السلبي):</u>

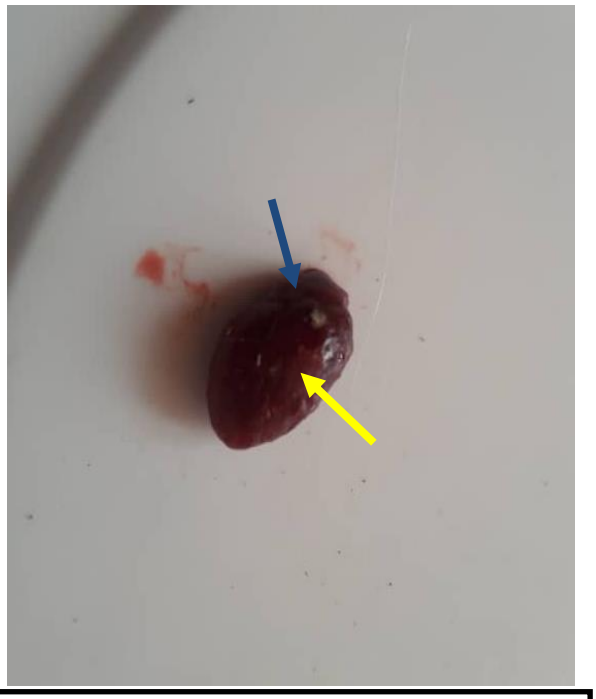
تميز القلب المدروس لأفراد هذه المجموعة بشكله المخروطي الطبيعي و لونه البني المعروف صورة (49) و (50)، و بلغ متوسط وزن القلب (329.22 مغ)، الجدول رقم 2 و المخطط البياني رقم 2، و بلغت نسبة وزن القلب/ وزن الجسم (0.45 %)، الجدول رقم 3 و المخطط البياني رقم 3.

صورة (49) و(50): القلب الطبيعي لدى أفراد المجموعة G1

2- <u>المجموعة الثانية G2 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان دون تجريعها أي مادة فموياً):</u>

عند دراسة التغيرات التشريحية المرضية في عينات القلب المأخوذة من أفراد هذه المجموعة لوحظ بهتان لون القلب بعض الشيء مقارنةً مع مجموعة الشاهد و فقدان مخروطيته، مع وجود بؤر نخر متعددة صورة (51) و(52). كما لوحظ انخفاض معدل وزن القلب و انخفاض النسبة المئوية لوزن القلب/ وزن الجسم مقارنةً مع مجموعة الشاهد، حيث بلغ متوسط وزن القلب (174.18 مغ)، الجدول رقم 2 و المخطط البياني رقم 2، و بلغت نسبة وزن القلب/ وزن الجسم (0.30 %)، الجدول رقم 3 و المخطط البياني رقم 3.





صورة (51) و(52): عتامة اللون (سهم أزرق) مع وجود بؤر نخرية (سهم أصفر) في القلب لدى أفراد المجموعة G2

3- مجموعات التجربة من G3 و حتى G9 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان مع تجريعها العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ فموياً):

عند دراسة التغيرات التشريحية المرضية في عينات القلب المأخوذة من أفراد هذه المجموعات لم يلاحظ اختلاف كبير في لون القلب مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1، صورة (53) و (54)، (55) و (56) و (57) و (58) و (59). و بالرغم من عدم وجود تغيرات عيانية إلا أنه لوحظ <u>انخفاض</u> النسبة المئوية لوزن القلب/ وزن الجسم لكل

المجموعات مقارنةً مع مجموعة الشاهد، حيث بلغ متوسط وزن القلب في المجموع الثالثة (194.16 ملغ) و المجموعة الرابعة (208.02 ملغ) و المجموعة الخامسة (203.75 ملغ) و المجموعة السادسة (234.23 ملغ) و المجموعة السابعة (228.07 ملغ) و المجموعة الثامنة (237.17 ملغ) و المجموعة التاسعة (258.04 ملغ)، الجدول رقم 2 و المخطط البياني رقم 2.

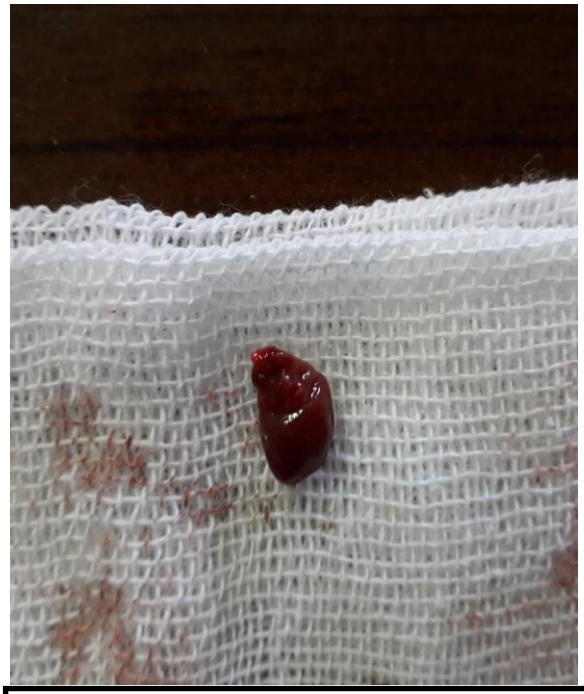
و تفاوتت نسبة أوزان القلب/ وزن الجسم في المجموعات المذكورة حيث بلغت في المجموعة الثالثة (0.32 %) و المجموعة الرابعة (0.34 %) و المجموعة الخامسة (0.33 %) و المجموعة السادسة (0.36 %) و المجموعة السابعة (0.35 %) و المجموعة الثامنة (0.37 %) و المجموعة التاسعة (0.38 %)، الجدول رقم 3 و المخطط البياني رقم 3، و لدى مقارنة نسبة وزن القلب/ وزن الجسم لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ وفيتامين هـ (G3–G9) مع المجموعة G2، لوحظ وجود فروقات معنوية قوية بينما لم تلاحظ أي آفات نخرية على عضلة القلب.

صورة (53): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في القلب لدى أفراد المجموعة G3

صورة (54): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في القلب لدى أفراد المجموعة G4

صورة (55): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في القلب لدى أفراد المجموعة G5

صورة (56): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في القلب لدى أفراد المجموعة G6



صورة (57): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في القلب لدى أفراد المجموعة G7

صورة (58): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في القلب لدى أفراد المجموعة G8

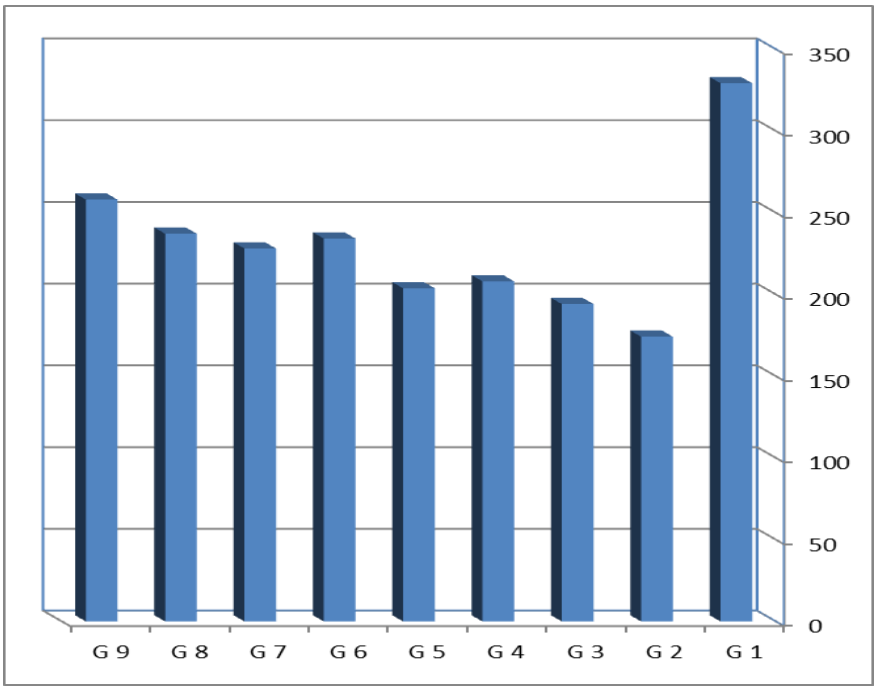
صورة (59): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في القلب لدى أفراد المجموعة G9

الجدول رقم 2: يُوضح متوسط وزن القلب بعد التشريح في نهاية التجربة (ملغ).

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	329.22 a	0.67
G 2	12	174.18 b	5.78
G 3	12	194.16 c	0.89
G 4	12	208.02 c	0.62
G 5	12	203.75 c	0.81
G 6	12	234.23 c	0.83
G 7	12	228.07 c	0.85
G 8	12	237.17 c	0.74
G 9	12	258.04 c	0.84

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية (P<0.05))

المخطط البياني رقم 2: يُوضح متوسط وزن القلب بعد التشريح في نهاية التجربة (ملغ).

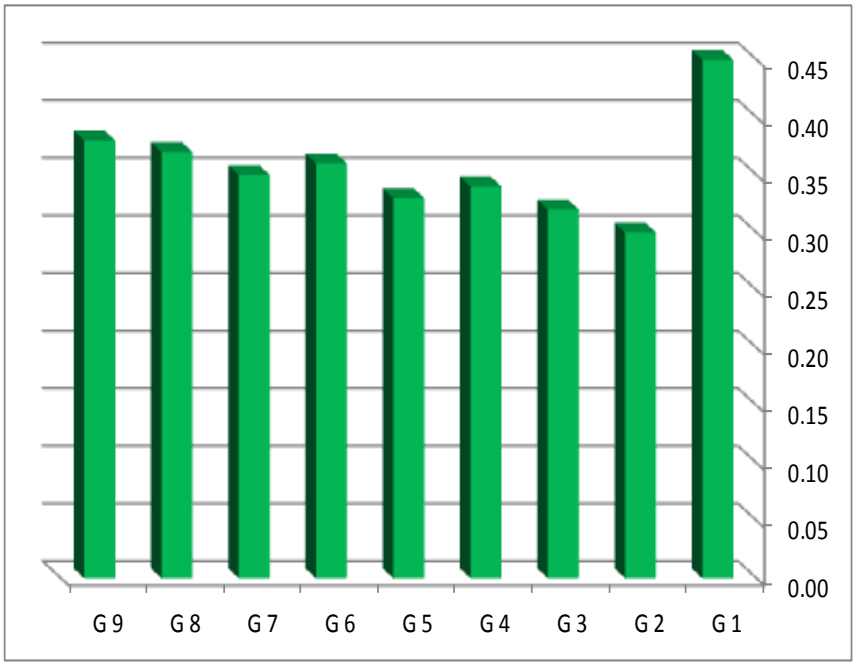


الجدول رقم 3: يُوضح النسبة المئوية لوزن القلب/ وزن الجسم النهائي بعد التشريح في نهاية التجربة (%).

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	0.45 a	0.01
G 2	12	0.30 b	0.01
G 3	12	0.32 c	0.01
G 4	12	0.34 c	0.01
G 5	12	0.33 c	0.01
G 6	12	0.36 c	0.01
G 7	12	0.35 c	0.01
G 8	12	0.37 c	0.02
G 9	12	0.38 c	0.02

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 3: يُوضح النسبة المئوية لوزن القلب/ وزن الجسم النهائي بعد التشريح في نهاية التجربة (%).



- **الكبد Liver:**

1- <u>المجموعة الأولى G1 (الشاهد السلبي):</u>

تميز الكبد المدروس لأفراد هذه المجموعة بشكله و لونه الطبيعي البني الترابي و قوامه المتجانس و حوافه الحادة صورة (60) و(61)، و بلغ متوسط وزن الكبد (3.66 غ) الجدول رقم 4 و المخطط البياني رقم 4، و بلغت نسبة وزن الكبد/ وزن الجسم (4.56 %)، الجدول رقم 5 و المخطط البياني رقم 5.

صورة (60) و (61): الكبد الطبيعي لدى أفراد المجموعة G1

2- <u>المجموعة الثانية G2 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان دون تجريعها أي مادة فموياً):</u>

عند دراسة التغيرات التشريحية المرضية في عينات الكبد المأخوذة من أفراد هذه المجموعة لوحظ عتامة لون الكبد بعض الشيء مقارنةً مع مجموعة الشاهد، و زوال الحواف الحادة الطبيعية للكبد حيث أصبحت شبه مستديرة، صورة (62) و (63). و عانت أكباد هذه المجموعة من وجود هشاشة كبدية، كما بلغ متوسط وزن الكبد (1.61 غ)، الجدول رقم 4 و المخطط البياني رقم 4، و بلغت نسبة وزن الكبد/ وزن الجسم (2.81 %)، الجدول رقم 5 و المخطط البياني رقم 5.

صورة (62) و (63): عتامة لون الكبد و فقدان حوافه الحادة لدى أفراد المجموعة الثانية G2

3- <u>مجموعات التجربة من G3 و حتى G9 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان مع تجريعها العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ فموياً):</u>

عند دراسة التغيرات التشريحية المرضية في عينات الكبد المأخوذة من مجموعات التجربة التي جُرِّعَتْ العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ، لم يُشَاهَد آفات نخرية في الكبد فيها، و لم يلاحظ اختلاف كبير في لون الكبد مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1، و لوحظ زوال الحواف الحادة للكبد بعض الشيء، أما قوام الكبد فقد عانى أيضاً من بعض الهشاشة تفاوتت من عينة إلى أخرى ضمن المجموعات و تفاوتت بين المجموعات نفسها، لكنها بالمجمل كانت أفضل من عينات الكبد المأخوذة من أفراد المجموعة G2، صورة (64) و (65) و (66) و (67) و (68) و (69) و (70).

و بلغ متوسط وزن الكبد في المجموعة الثالثة (2.01 غ) و في المجموعة الرابعة (2.25 غ) و في المجموعة الخامسة (2.10 غ) و في المجموعة السادسة (2.59 غ) و المجموعة السابعة (2.45 غ) و المجموعة الثامنة (2.66 غ) و المجموعة التاسعة (2.91 غ). الجدول رقم 3 و المخطط البياني رقم 3. و بلغت نسبة وزن الكبد/ وزن الجسم في مجموعات التجربة من الثالثة إلى التاسعة على التوالي (3.33%) و (3.67%) و (3.43 %) و

(3.99 %) و (3.77 %) و (4.25 %) و (4.36 %)، و لدى مقارنة نسبة وزن الكبد/ وزن الجسم لدى المجموعات التي جُرّعت العسل والجنسينغ وفيتامين هـــــ (G3–G9) مع المجموعة G2، لوحظ وجود فروقات معنوية قوية. الجدول رقم 5 و المخطط البياني رقم 5.

صورة (64): فقدان الحواف الحادة بعض الشي للكبد لدى أفراد المجموعة الثالثة G3

صورة (65): فقدان الحواف الحادة بعض الشي للكبد لدى أفراد المجموعة الرابعة G4

صورة (66): فقدان الحواف الحادة بعض الشي للكبد لدى أفراد المجموعة الخامسة G5

صورة (67): فقدان الحواف الحادة بعض الشي للكبد لدى أفراد المجموعة السادسة G6

صورة (68): فقدان الحواف الحادة بعض الشي للكبد لدى أفراد المجموعة السابعة G7

صورة (69): فقدان الحواف الحادة بعض الشي للكبد لدى أفراد المجموعة الثامنة G8

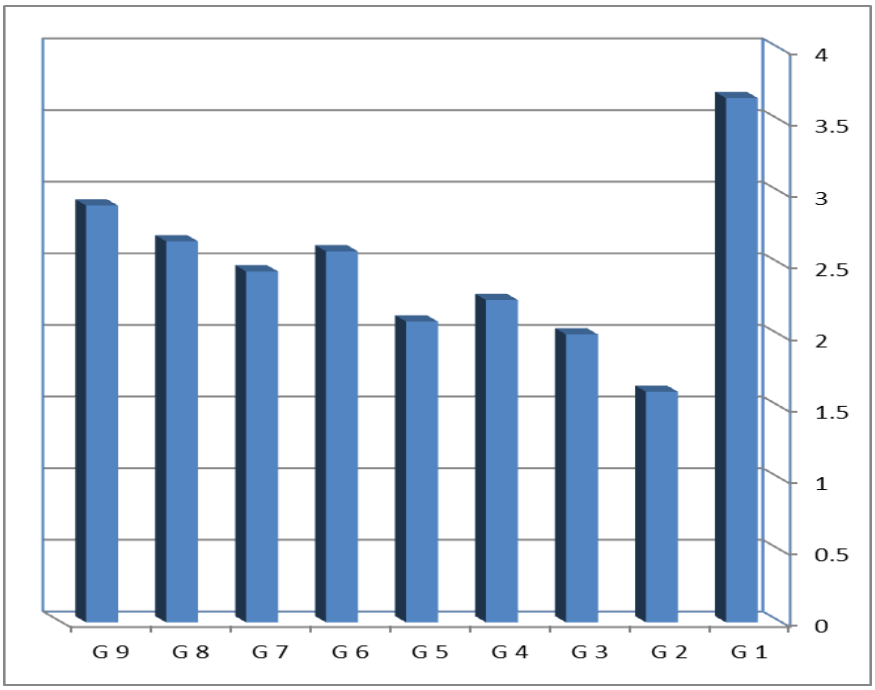
صورة (70): فقدان الحواف الحادة بعض الشي للكبد لدى أفراد المجموعة التاسعة G9

الجدول رقم 4: يُوضح متوسط وزن الكبد بعد التشريح في نهاية التجربة (غ).

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	3.66 a	0.39
G 2	12	1.61 b	0.20
G 3	12	2.01 c	0.16
G 4	12	2.25 c	0.21
G 5	12	2.10 c	0.06
G 6	12	2.59 c	0.23
G 7	12	2.45 c	0.18
G 8	12	2.66 c	0.26
G 9	12	2.91 c	0.15

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 4: يُوضح متوسط وزن الكبد بعد التشريح في نهاية التجربة (غ).

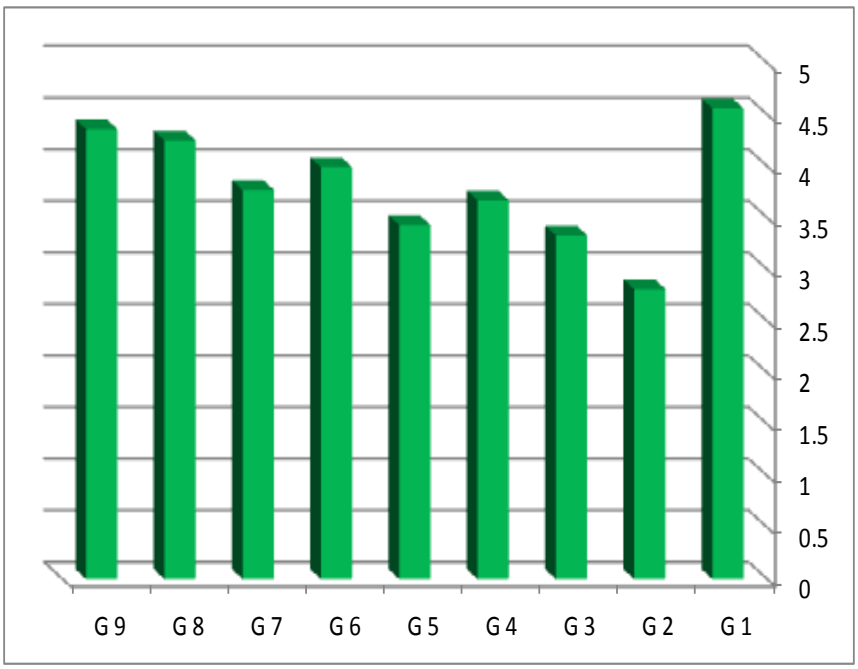


الجدول رقم 5: يُوضح النسبة المئوية لوزن الكبد/ وزن الجسم النهائي بعد التشريح في نهاية التجربة (%).

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	4.56 a	0.24
G 2	12	2.81 b	0.18
G 3	12	3.33 c	0.01
G 4	12	3.67 c	0.09
G 5	12	3.43 c	0.03
G 6	12	3.99 c	0.23
G 7	12	3.77 c	0.04
G 8	12	4.25 c	0.04
G 9	12	4.36 c	0.04

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 5: يُوضح النسبة المئوية لوزن الكبد/ وزن الجسم النهائي بعد التشريح في نهاية التجربة (%).



- **الطحال Spleen:**

1- <u>المجموعة الأولى G1 (الشاهد السلبي):</u>

تميز الطحال عيانياً لدى أفراد هذه المجموعة بلونه المعتاد البني المسود قليلاً و حوافه الحادة و شكله الشريطي، صورة (71) و (72)، و بلغ متوسط وزن الطحال (59.62 ملغ). الجدول رقم 6 و المخطط البياني رقم 6، و بلغت نسبة وزن الطحال/ وزن الجسم (0.073 %)، الجدول رقم 7 و المخطط البياني رقم 7.

صورة (71) و (72): الطحال الطبيعي لدى أفراد المجموعة G1

2- <u>المجموعة الثانية G2 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان دون تجريعها أي مادة فموياً):</u>

عند دراسة التغيرات التشريحية التشريحية المرضية العيانية في عينات الطحال المأخوذة من أفراد هذه المجموعة لوحظ بهتان جزئي أو كلي في اللون مقارنةً مع مجموعة الشاهد، صورة (73) و (74)، و بلغ متوسط وزن الطحال (28.01 ملغ)، الجدول رقم 6 و المخطط البياني رقم 6. و بلغت نسبة وزن الطحال/ وزن الجسم (0.048 %)، الجدول رقم 11 و المخطط البياني رقم 7.

صورة (73) و (74): بهتان لون الطحال لدى أفراد المجموعة الثانية G2

3- <u>مجموعات التجربة من G3 و حتى G9 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان مع تجريعها العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ فموياً):</u>

عند دراسة التغيرات التشريحية المرضية في عينات الطحال المأخوذة من أفراد هذه المجموعة لم يلاحظ اختلاف كبير في الشكل و اللون مقارنةً مع مجموعة الشاهد. صورة (75) و (76) و (77) و (78) و (79) و (80) و (81)، و بلغ متوسط وزن طحال المجموعة الثالثة (34.77 ملغ) و المجموعة الرابعة (36.18 ملغ) و المجموعة الخامسة (35.81 ملغ) و المجموعة السادسة (41.17 ملغ) و المجموعة السابعة (39.44 ملغ) و المجموعة الثامنة (42.18 ملغ) و المجموعة التاسعة (46.27 ملغ)، الجدول رقم 6 و المخطط البياني رقم 6.

و بلغت نسبة وزن الطحال/ وزن الجسم لدى مجموعات التجربة من المجموعة الثالثة حتى المجموعة التاسعة على التوالي (0.056 %) و (0.058 %) و (0.057 %) و (0.063 %) و (0.060 %) و (0.067 %) و (0.068 %)، و لدى مقارنة نسبة وزن الطحال/ وزن الجسم لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ (G3-G9) مع المجموعة G2، لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 7 و المخطط البياني رقم 7.

صورة (75): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في الطحال لدى أفراد المجموعة الثالثة G3

صورة (76): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في الطحال لدى أفراد المجموعة الرابعة G4

صورة (77): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في الطحال لدى أفراد المجموعة الخامسة G5

صورة (78): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في الطحال لدى أفراد المجموعة السادسة G6

صورة (79): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في الطحال لدى أفراد المجموعة السابعة G7

صورة (80): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في الطحال لدى أفراد المجموعة الثامنة G8

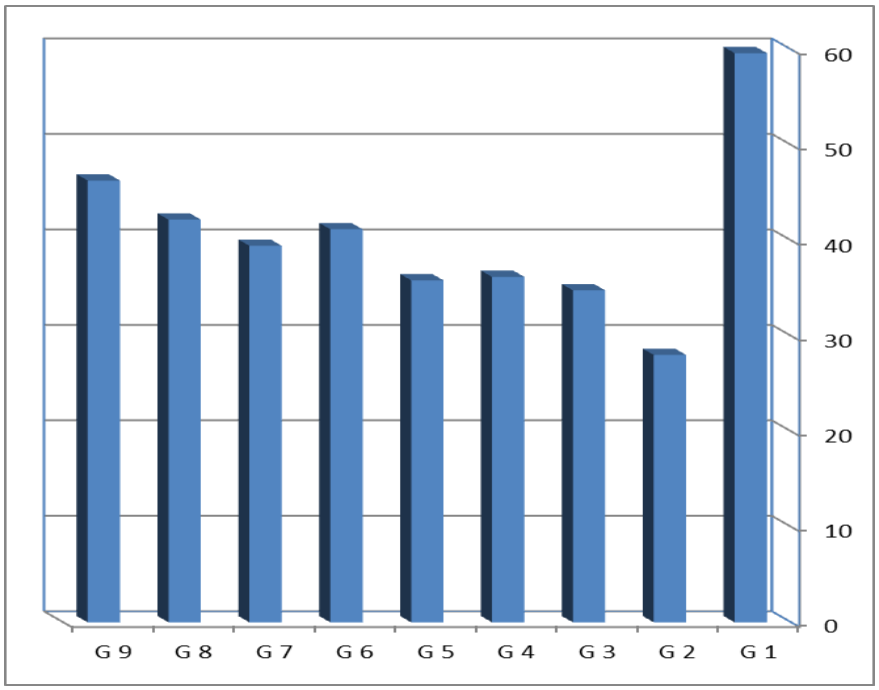
صورة (81): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في الطحال لدى أفراد المجموعة التاسعة G9

الجدول رقم 6: يُوضح متوسط وزن الطحال بعد التشريح في نهاية التجربة (مغ).

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	59.62 a	0.38
G 2	12	28.01 c	0.19
G 3	12	34.77 c	0.31
G 4	12	36.18 c	0.23
G 5	12	35.82 c	0.29
G 6	12	41.17 c	0.09
G 7	12	39.44 c	0.21
G 8	12	42.18 c	0.11
G 9	12	46.27 c	0.13

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 6: يُوضح متوسط وزن الطحال بعد التشريح في نهاية التجربة (مغ).

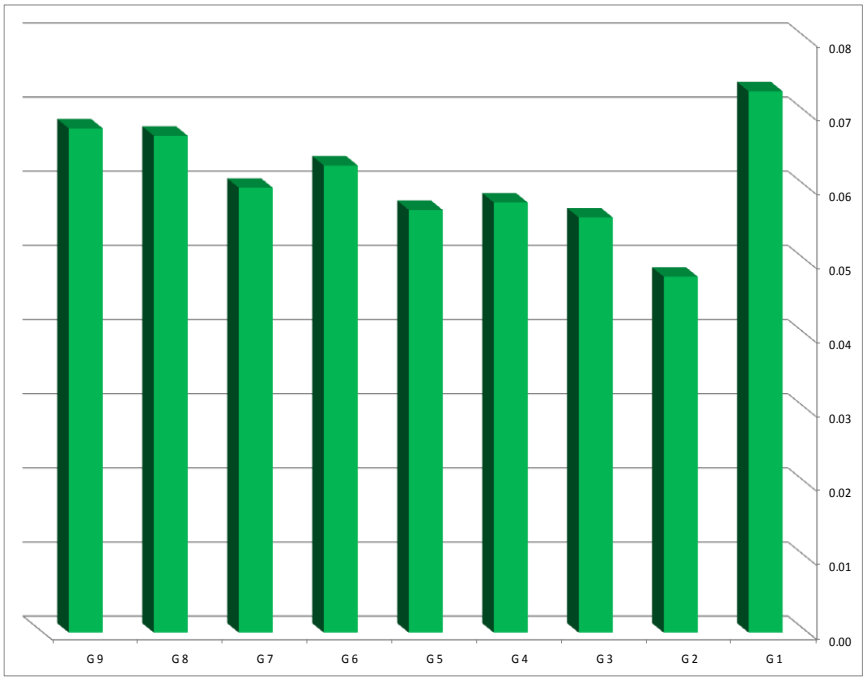


الجدول رقم 7: يُوضح النسبة المئوية لوزن الطحال/ وزن الجسم النهائي بعد التشريح في نهاية التجربة (%).

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	0.073 a	0.003
G 2	12	0.048 b	0.001
G 3	12	0.056 c	0.002
G 4	12	0.058 c	0.002
G 5	12	0.057 c	0.002
G 6	12	0.063 c	0.002
G 7	12	0.060 c	0.002
G 8	12	0.067 c	0.003
G 9	12	0.068 c	0.003

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 7: يُوضح النسبة المئوية لوزن الطحال/ وزن الجسم النهائي بعد التشريح في نهاية التجربة (%)



• **الكلى Kidneys:**

1- المجموعة الأولى G1 (الشاهد السلبي):

تميزت الكلى عيانياً لدى أفراد هذه المجموعة بلونها البني المحمر المعتاد، إضافةً لوجود الكتلة الدهنية الطبيعية حول الكليتين. صورة (82) و(83)، و بلغ متوسط وزن الكليتين (982.24 ملغ)، الجدول رقم 8 و المخطط البياني رقم 8، و بلغت نسبة وزن الكليتين/ وزن الجسم (1.22 %)، الجدول رقم 9 و المخطط البياني رقم 9.

صورة (82) و (83): الكلى الطبيعية لدى أفراد مجموعة الشاهد G1

2- المجموعة الثانية G2 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان دون تجريعها أي مادة فموياً):

عند دراسة التغيرات التشريحية المرضية للكلى المأخوذة من أفراد هذه المجموعة لوحظ بهتان جزئي أو كلي في اللون مقارنةً مع مجموعة الشاهد، إضافةً إلى زوال جزء كبير من النسيج الدهني المحيط بالكليتين، مع وجود بعض الآفات النخرية في بعض العينات و وجود كيسات أو حويصلات مائية. صورة (84) و (85)، و بلغ متوسط وزن الكليتين (544.66 ملغ)، الجدول رقم 8 و المخطط البياني رقم 8، و بلغت نسبة وزن الكليتين/ وزن الجسم (0.95 %)، الجدول رقم 9 و المخطط البياني رقم 9.

صورة (84) و(85): وجود آفات نخرية (سهم أصفر) مع بهتان في لون الكلى لدى أفراد المجموعة الثانية G2

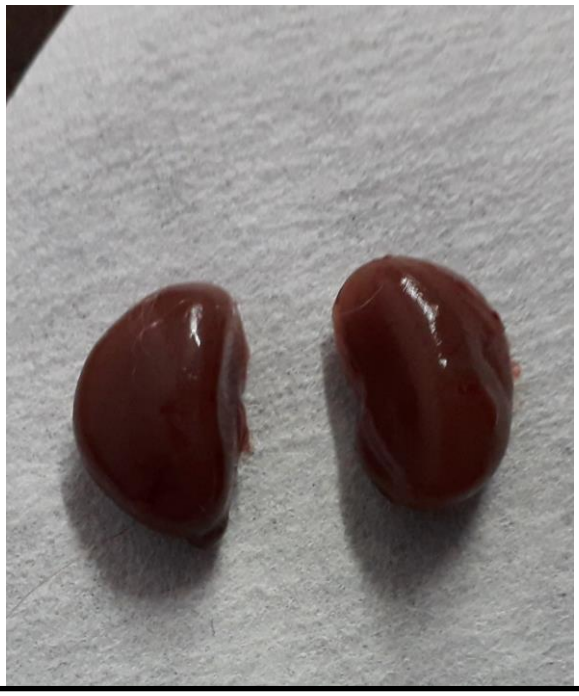
3- مجموعات التجربة من G3 وحتى G9 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان مع تجريعها العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ فموياً):

عند دراسة التغيرات التشريحية المرضية في عينات الكلى المأخوذة من أفراد هذه المجموعة لم يلاحظ اختلاف كبير في اللون والقوام مقارنةً مع مجموعة الشاهد، لكن لوحظ زوال جزء كبير من النسيج الدهني المحيط بالكليتين، مع وجود بعض الآفات النخرية أو النزفية و وجود كيسات أو حويصلات مائية في بعض العينات. صورة (86) و (87) و (88) و (89) و (90) و (91) و (92)، و بلغ متوسط وزن الكليتين في المجموعة الثالثة (625.42 ملغ) و المجموعة الرابعة (645.08 ملغ) و المجموعة الخامسة (641.12 ملغ) و المجموعة السادسة (725.11 ملغ) و المجموعة السابعة (710.12 ملغ) و المجموعة الثامنة (742.01 ملغ)، و المجموعة التاسعة (795.1 ملغ)، الجدول رقم 8 و المخطط البياني رقم 8.

و بلغت نسبة وزن الكلى/ وزن الجسم في مجموعات التجربة من المجموعة الثالثة حتى المجموعة التاسعة على التوالي (1.03 %) و (1.05 %) و (1.04 %) و (1.11 %) و (1.09 %) و (1.18 %) و (1.19 %)، و لدى مقارنة نسبة وزن الكلى/ وزن الجسم لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ (G3-G9) مع المجموعة G2، لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 9 و المخطط البياني رقم 9.

صورة (86): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في الكلى لدى أفراد المجموعة الثالثة G3

صورة (87): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في الكلى لدى أفراد المجموعة الرابعة G4



صورة (88): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في الكلى لدى أفراد المجموعة الخامسة G5

صورة (89): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في الكلى لدى أفراد المجموعة السادسة G6

صورة (90): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في الكلى لدى أفراد المجموعة السابعة G7

صورة (91): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في الكلى لدى أفراد المجموعة الثامنة G8

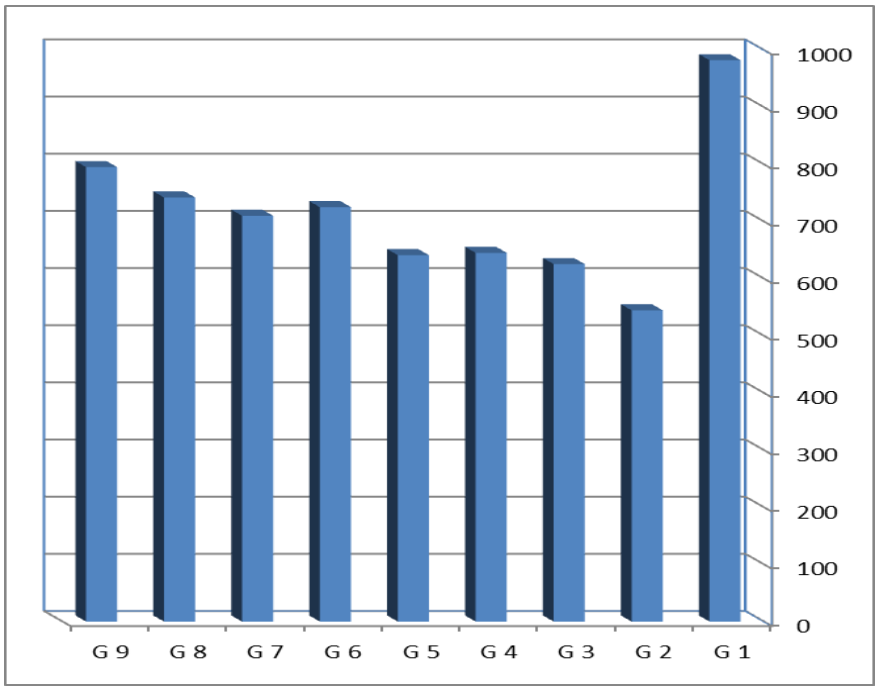
صورة (92): عدم وجود تغيرات عيانية مميزة في الكلى لدى أفراد المجموعة التاسعة G9

الجدول رقم 8: يُوضح متوسط وزن الكليتين بعد التشريح في نهاية التجربة (مغ).

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	982.24 a	7.97
G 2	12	544.66 b	6.29
G 3	12	625.42 c	8.68
G 4	12	645.08 c	7.43
G 5	12	641.12 c	6.80
G 6	12	725.11 c	9.58
G 7	12	710.12 c	7.32
G 8	12	742.01 c	4.13
G 9	12	795.1 c	5.77

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 8: يُوضح متوسط وزن الكليتين بعد التشريح في نهاية التجربة (مغ).

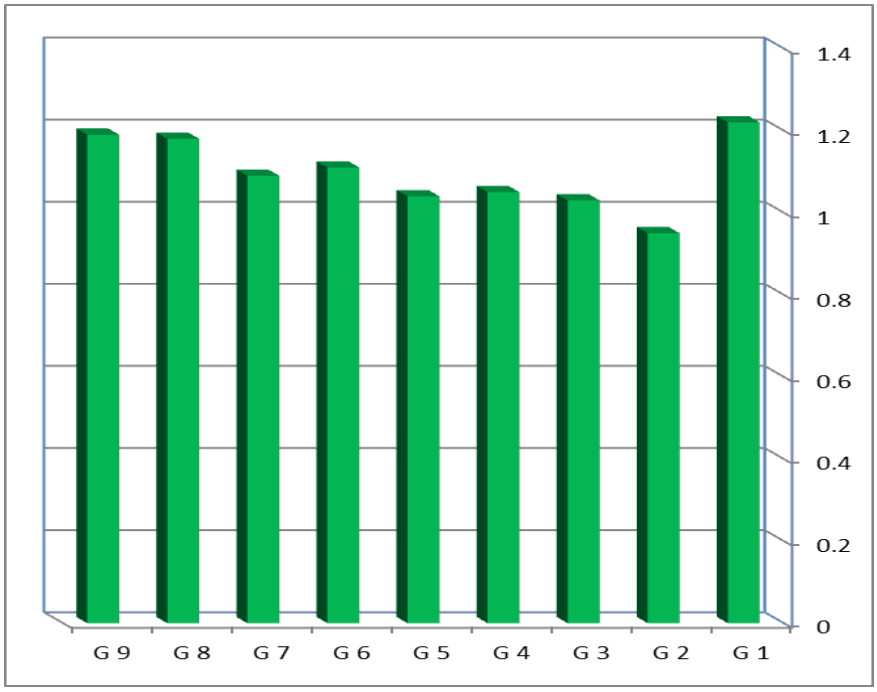


الجدول رقم 9: يُوضح النسبة المئوية لوزن الكليتين/ وزن الجسم النهائي بعد التشريح في نهاية التجربة (%).

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	1.22 a	0.01
G 2	12	0.95 b	0.01
G 3	12	1.03 c	0.01
G 4	12	1.05 c	0.01
G 5	12	1.04 c	0.01
G 6	12	1.11 c	0.01
G 7	12	1.09 c	0.01
G 8	12	1.18 c	0.02
G 9	12	1.19 c	0.02

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

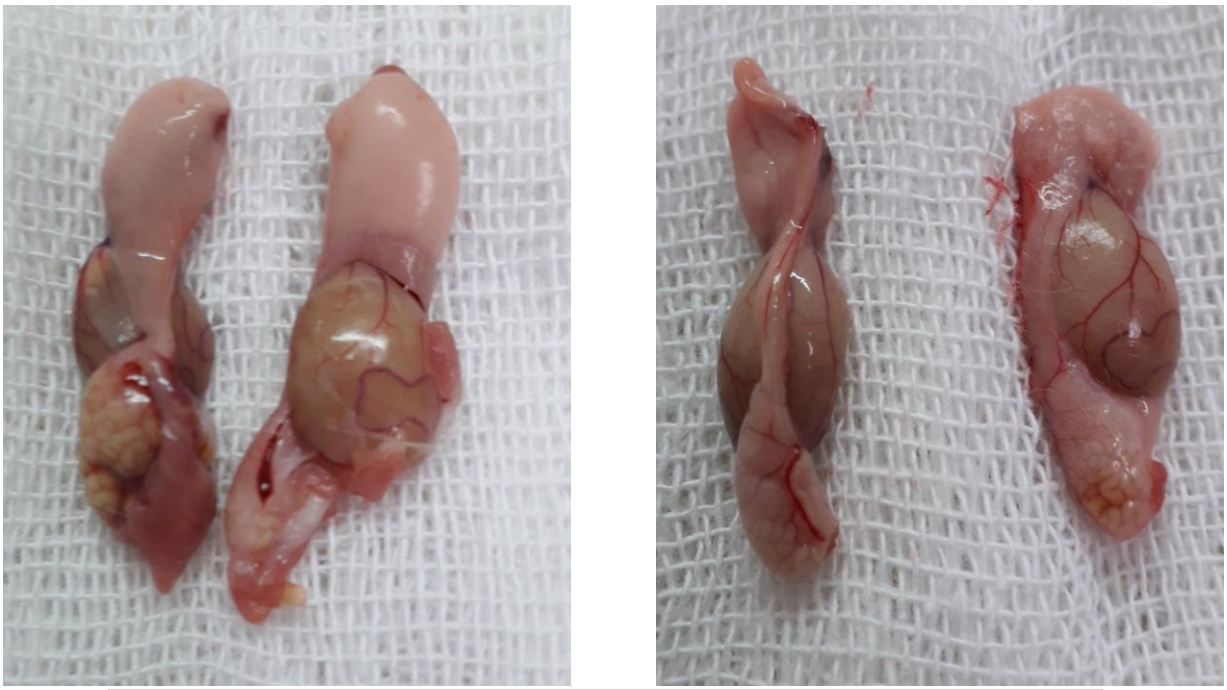
المخطط البياني رقم 9: يُوضح النسبة المئوية لوزن الكليتين/ وزن الجسم النهائي بعد التشريح في نهاية التجربة (%).



• **الخصيتين Testis:**

1- المجموعة الأولى G1 (الشاهد السلبي):

تميزت الخصى عيانياً لدى أفراد هذه المجموعة بلونها الوردي الطبيعي و وجود الكتلة الشحمية الطبيعية المحيطة بالخصيتين، إضافةً إلى وضوح أجزاء الخصية و خاصةً رأس البربخ صورة (93) و (94)، و بلغ متوسط وزن الخصيتين (3.57غ)، الجدول رقم 10 و المخطط البياني رقم 10، و بلغت نسبة وزن الخصيتين/ وزن الجسم (4.45 %)، الجدول رقم 11 و المخطط البياني رقم 11.



صورة (93) و (94): الخصيتين الطبيعيتين لدى ذكور مجموعة الشاهد G1

2- المجموعة الثانية G2 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان دون تجريعها أي مادة فموياً):

عند دراسة التغيرات التشريحية المرضية في عينات الخصى المأخوذة من ذكور هذه المجموعة لوحظ بهتان في اللون مقارنةً مع مجموعة الشاهد، إضافةً إلى وجود بعض الآفات النخرية في متن الخصية و النسيج الشحمي الخاص بالخصية. صورة (95) و (96)، و بلغ متوسط وزن الخصيتين (0.88 غ)، الجدول رقم 10 و المخطط

البياني رقم 10، و بلغت نسبة وزن الخصيتين/ وزن الجسم (1.53 %)، الجدول رقم 11 و المخطط البياني رقم 11.

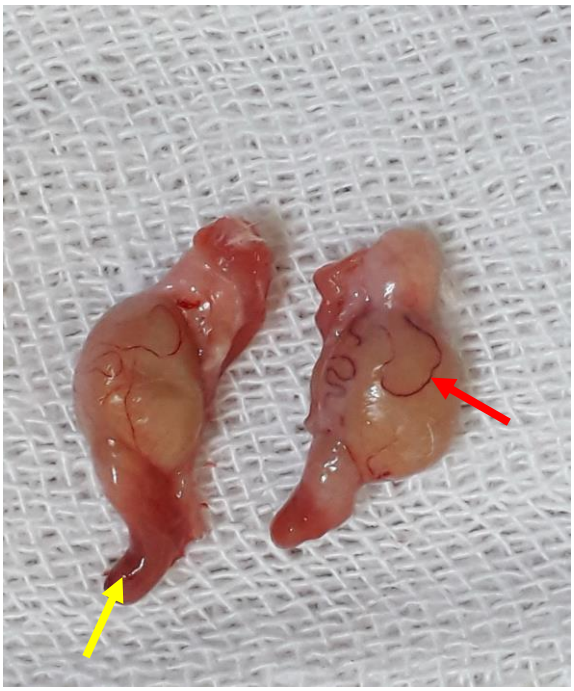
صورة (95) و (96): وجود بعض البؤر النخرية (سهم أصفر) مع بهتان في لون الخصيتين لدى ذكور المجموعة الثانية G2

3- مجموعات التجربة من G3 وحتى G9 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان مع تجريعها العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ فموياً):

عند دراسة التغيرات التشريحية المرضية في عينات الخصى المأخوذة من ذكور هذه المجموعات لوحظ وجود بعض التغيرات المرضية كبهتان في اللون مقارنةً مع مجموعة الشاهد، إضافةً إلى وجود بعض الآفات النخرية و النزفية في متن الخصية و النسيج الشحمي الخاص بالخصية و زوال جزء من الكتلة الدهنية المحيطة بالخصيتين، لكن حدة التغيرات العيانية في الخصى المأخوذة من ذكور هذه المجموعات كانت أقل مما بدت عليه الخصى المأخوذة من ذكور المجموعة G2. صورة (97) و (98) و (99) و (100) و (101) و (102) و (103)، و بلغ متوسط وزن الخصيتين لدى ذكور المجموعة الثالثة (1.04 غ) و المجموعة الرابعة (1.22 ملغ) و المجموعة الخامسة (1.18 ملغ) و المجموعة السادسة (1.60 ملغ) و المجموعة السابعة (1.50 ملغ) و المجموعة الثامنة (1.82 ملغ) و المجموعة التاسعة (2.09 ملغ)، الجدول رقم 10 و المخطط البياني رقم 10.

و بلغت نسبة وزن الخصيتين/ وزن الجسم في مجموعات التجربة من المجموعة الثالثة حتى المجموعة التاسعة على التوالي (1.72 %) و (1.99 %) و (1.92 %) و (2.47 %) و (2.31 %) و (2.90 %) و (3.13 %)، و لدى مقارنة نسبة وزن الخصيتين/ وزن الجسم لدى المجموعات التي جُرّعت العسل والجنسينغ وفيتامين هـــ (G3–G9) مع المجموعة G2، لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 11 و المخطط البياني رقم 11.

صورة (97): احتقان الأوعية الدموية (سهم أحمر) و وجود بعض البؤر النخرية (سهم أصفر) في الخصيتين لدى ذكور المجموعة الثالثة G3



صورة (98): احتقان الأوعية الدموية (سهم أحمر) و وجود بعض البؤر النخرية (سهم أصفر) في الخصيتين لدى ذكور المجموعة الرابعة G4

صورة (99): احتقان الأوعية الدموية (سهم أحمر) و وجود بعض البؤر النخرية (سهم أصفر) في الخصيتين لدى ذكور المجموعة الخامسة G5

صورة (100): احتقان الأوعية الدموية (سهم أحمر) و وجود بعض البؤر النخرية (سهم أصفر) في الخصيتين لدى ذكور المجموعة السادسة G6

صورة (101): احتقان الأوعية الدموية (سهم أحمر) و وجود بعض البؤر النخرية (سهم أصفر) في الخصيتين لدى ذكور المجموعة السابعة G7

صورة (102): احتقان الأوعية الدموية (سهم أحمر) في الخصيتين لدى ذكور المجموعة الثامنة G8

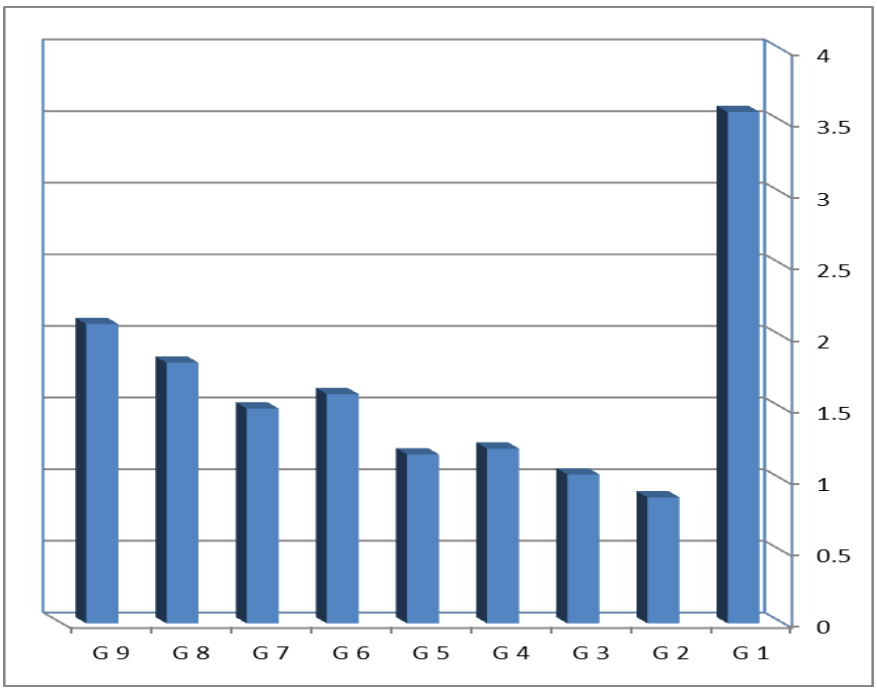
صورة (103): احتقان الأوعية الدموية (سهم أحمر) و وجود بعض البؤر النخرية (سهم أصفر) في الخصيتين لدى ذكور المجموعة التاسعة G9

الجدول رقم 10: يُوضح متوسط وزن الخصيتين بعد التشريح في نهاية التجربة (غ).

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	3.57 a	0.28
G 2	12	0.88 b	0.03
G 3	12	1.04 c	0.11
G 4	12	1.22 c	0.08
G 5	12	1.18 c	0.09
G 6	12	1.60 c	0.14
G 7	12	1.50 c	0.11
G 8	12	1.82 c	0.19
G 9	12	2.09 c	0.04

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 10: يُوضح متوسط وزن الخصيتين بعد التشريح في نهاية التجربة (غ).

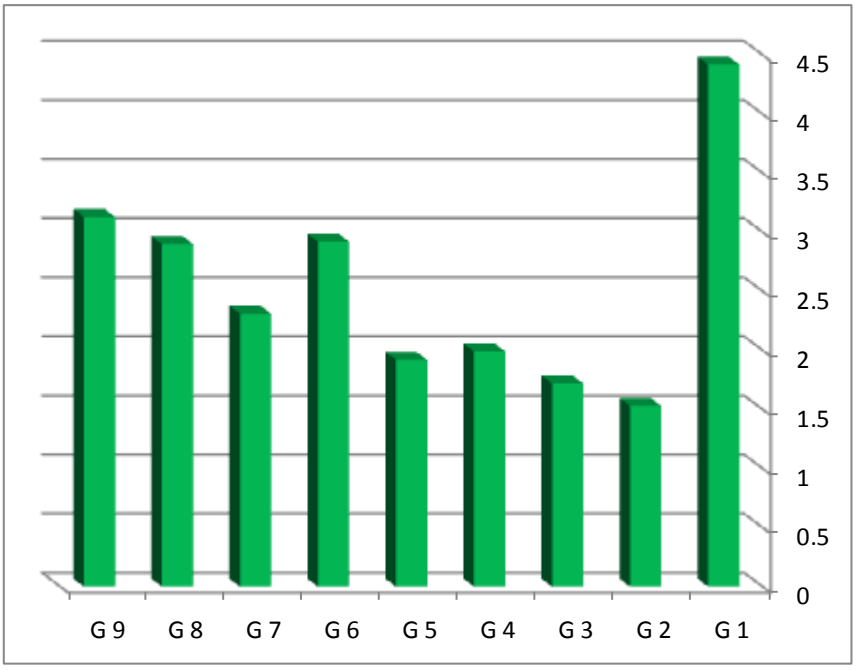


الجدول رقم 11: يُوضح النسبة المئوية لوزن الخصيتين/ وزن الجسم النهائي بعد التشريح في نهاية التجربة (%).

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	4.42 a	0.10
G 2	12	1.53 b	0.19
G 3	12	1.72 c	0.12
G 4	12	1.99 c	0.08
G 5	12	1.92 c	0.02
G 6	12	2.47 c	0.08
G 7	12	2.31 c	0.01
G 8	12	2.90 c	0.04
G 9	12	3.13 c	0.03

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 11: يُوضح النسبة المئوية لوزن الخصيتين/ وزن الجسم النهائي بعد التشريح في نهاية التجربة (%).



- **المبيضين Ovaries:**

1- <u>المجموعة الأولى G1 (الشاهد السلبي):</u>

تميز المبيضين عيانياً لدى أفراد هذه المجموعة بلونها الوردي الطبيعي و وجود الكتلة الشحمية الطبيعية المحيطة بالمبيضين. صورة (104) و (105)، و بلغ متوسط وزن المبيضين (78.12 ملغ)، الجدول رقم 12 و المخطط البياني رقم 12، و بلغت نسبة وزن المبيضين/ وزن الجسم (0.097 %)، الجدول رقم 13 و المخطط البياني رقم 13.

صورة (104) و (105): المبيضين الطبيعيين لدى إناث مجموعة الشاهد G1

2- <u>المجموعة الثانية G2 (حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان دون تجريعها أي مادة فموياً):</u>

عند دراسة التغيرات التشريحية المرضية في عينات المبيضين المأخوذة من إناث هذه المجموعة لوحظ بهتان في اللون مقارنةً مع مجموعة الشاهد، إضافةً إلى وجود بعض البؤر النخرية و النزف في نسيج المبيض و زوال معظم الكتلة الدهنية المحيطة بالمبيضين. صورة (106) و(107)، و بلغ متوسط وزن المبيضين (37.16 ملغ) لدى إناث هذه المجموعة، الجدول رقم 12 و المخطط البياني رقم 12، و بلغت نسبة وزن المبيضين/ وزن الجسم (0.064 %)، الجدول رقم 13 و المخطط البياني رقم 13.

صورة (106) و (107): احتقان للأوعية الدموية (سهم أحمر) مع وجود بعض البؤر النخرية (سهم أصفر) في المبيضين لدى إناث المجموعة الثانية G2

3- مجموعات التجربة من المجموعة الثالثة G3 و حتى المجموعة التاسعة G9:

عند دراسة التغيرات التشريحية المرضية في عينات المبيضين المأخوذة من إناث هذه المجموعات لوحظ وجود بعض البهتان في اللون مقارنةً مع مجموعة الشاهد، إضافةً إلى وجود بعض البؤر التنكسية و النخرية في نسيج المبيض و زوال معظم الكتلة الدهنية المحيطة بالمبيضين. صورة (108) و (109) و (110) و (111) و (112) و (113) و (114)، و بلغ متوسط وزن المبيضين لدى إناث المجموعة الثالثة (44.13 مغ) و المجموعة الرابعة (47.15 ملغ) و المجموعة الخامسة (46.06 ملغ) و المجموعة السادسة (52.50 ملغ) و المجموعة السابعة (51.10 ملغ) و المجموعة الثامنة (53.60 ملغ) و المجموعة التاسعة (57.18 ملغ)، الجدول رقم 12 و المخطط البياني رقم 12.

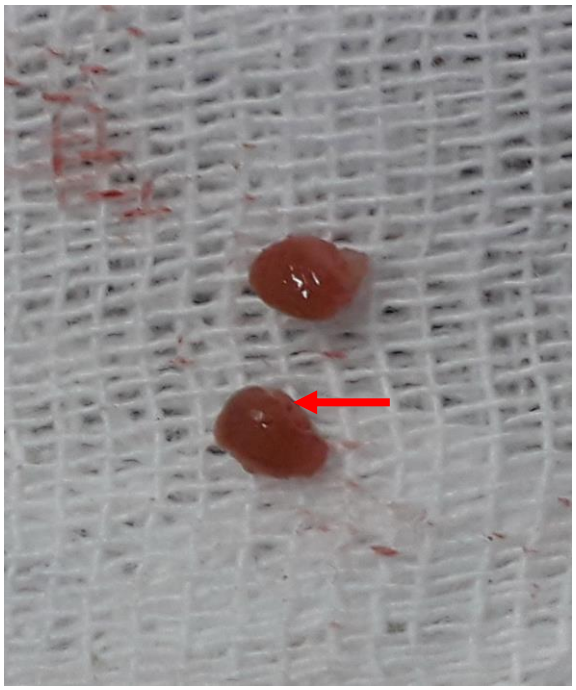
و بلغت نسبة وزن المبيضين/ وزن الجسم في مجموعات التجربة من المجموعة الثالثة و حتى المجموعة التاسعة على التوالي (0.073 %) و (0.076 %) و (0.075 %) و (0.080 %) و (0.078 %) و (0.084 %) و (0.085 %)، و لدى مقارنة نسبة وزن المبيضين/ وزن الجسم لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هــ (G3–G9) مع المجموعة G2، لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 13 و المخطط البياني رقم 13.

صورة (108): احتقان للأوعية الدموية (سهم أحمر) في المبيضين لدى إناث المجموعة الثالثة G3

صورة (109): احتقان للأوعية الدموية (سهم أحمر) في المبيضين لدى إناث المجموعة الرابعة G4

صورة (110): احتقان للأوعية الدموية (سهم أحمر) في المبيضين لدى إناث المجموعة الخامسة G5

صورة (111): احتقان للأوعية الدموية (سهم أحمر) في المبيضين لدى إناث المجموعة السادسة G6



صورة (112): احتقان للأوعية الدموية (سهم أحمر) في المبيضين لدى إناث المجموعة السابعة G7

صورة (113): احتقان للأوعية الدموية (سهم أحمر) في المبيضين لدى إناث المجموعة الثامنة G8

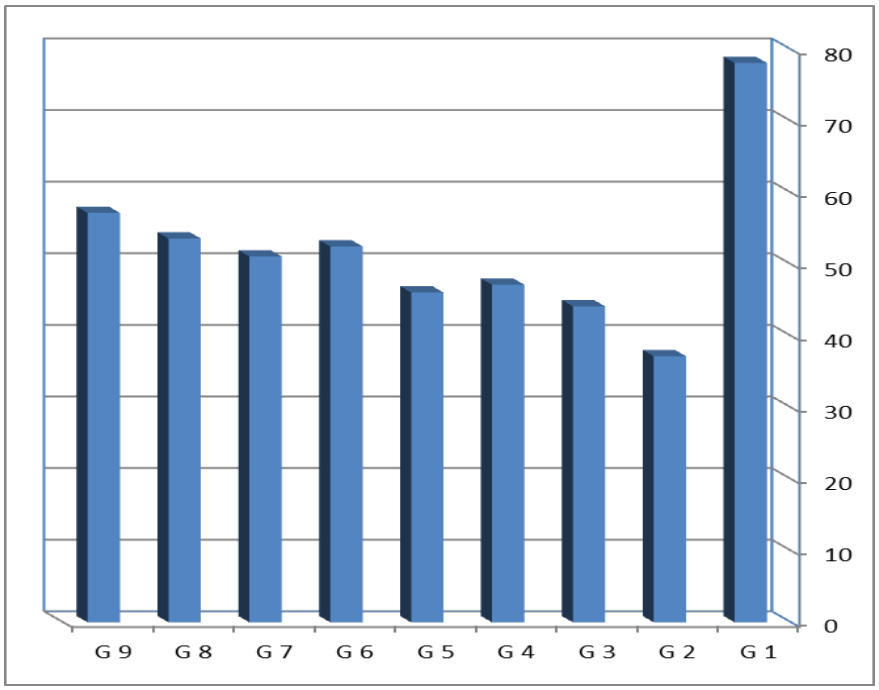
صورة (114): بهتان لون المبيضين لدى إناث المجموعة التاسعة G9

الجدول رقم 12: يُوضح متوسط وزن المبيضين بعد التشريح في نهاية التجربة (مغ).

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	78.12 a	0.31
G 2	12	37.16 b	0.19
G 3	12	44.13 c	0.07
G 4	12	47.15 c	0.06
G 5	12	46.06 c	0.09
G 6	12	52.50 c	0.20
G 7	12	51.10 c	0.26
G 8	12	53.60 c	0.36
G 9	12	57.18 c	0.29

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 12: يُوضح متوسط وزن المبيضين بعد التشريح في نهاية التجربة (مغ).

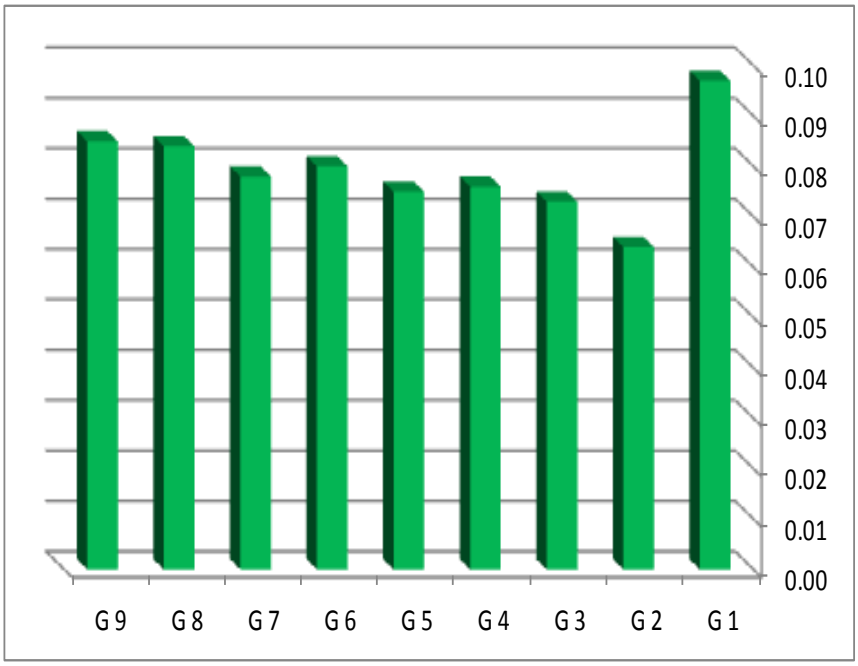


الجدول رقم 13: يُوضح النسبة المئوية لوزن المبيضين/ وزن الجسم النهائي بعد التشريح في نهاية التجربة (%)

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	0.10 a	0.08
G 2	12	0.097 b	0.05
G 3	12	0.073 c	0.01
G 4	12	0.076 c	0.01
G 5	12	0.075 c	0.01
G 6	12	0.080 c	0.02
G 7	12	0.078 c	0.01
G 8	12	0.084 c	0.02
G 9	12	0.085 c	0.03

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 13: يُوضح النسبة المئوية لوزن المبيضين/ وزن الجسم النهائي بعد التشريح في نهاية التجربة (%).

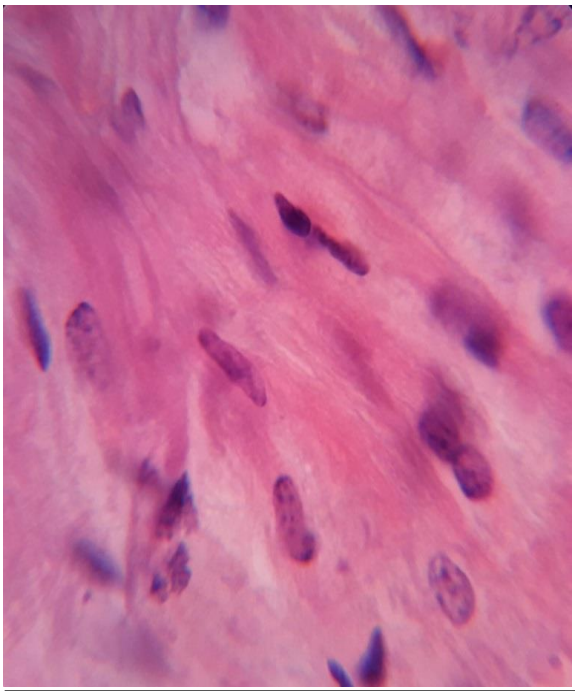


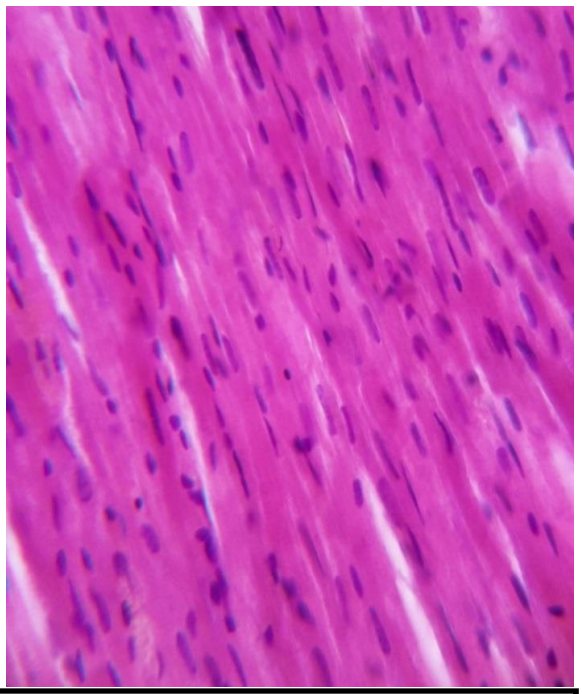
4-2-2- التغيرات المجهرية Microscopic Changes:

- **القلب Heart:**

1- <u>المجموعة الأولى G 1 (الشاهد السلبي):</u>

عند الدراسة المجهرية لعضلة القلب لدى أفراد هذه المجموعة، تميزت الألياف العضلية للعضلة القلبية بتوضع الأنوية بشكل طرفي مع وضوح التخطيط العرضي فيها، صورة (115) و (116).

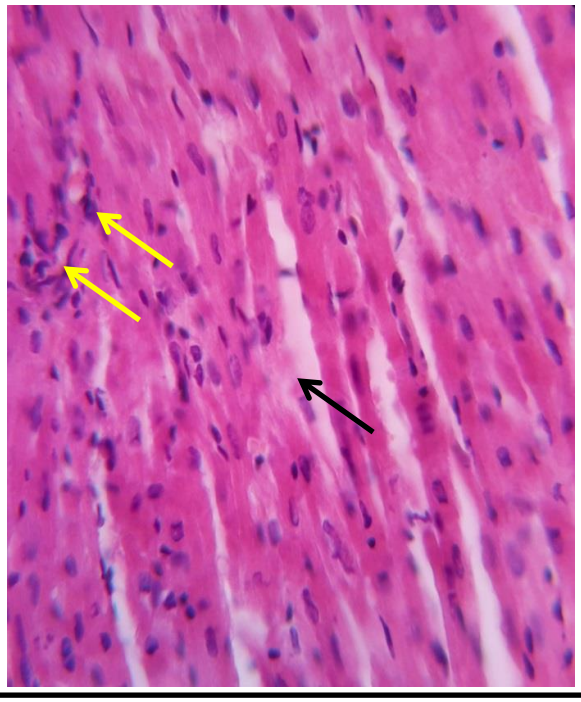


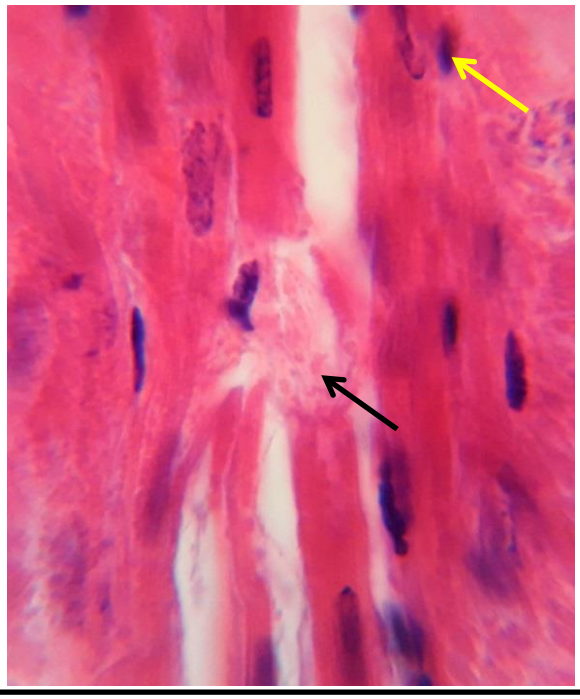


صورة (115) و (116): النسيج الطبيعي القلب، تكبير (X600–X1500) لدى أفراد المجموعة G1

2- <u>المجموعة الثانية G2</u>:

عند دراسة التغيرات المرضية المجهرية في عضلة القلب لوحظ تبيغ الشعيرات الدموية و تخريب بطانة بعض الأوعية الدموية مع نزف معتدل بين الألياف العضلية. كما شوهد تقطع الألياف العضلية و غياب تخططها العرضي. أما الأنوية فقد كانت بدرجات مختلفة من التغيرات الحادة من التغلظ والتقطع أو الزوال. أما رد الفعل الالتهابي فقد كان محدوداً و تمثل بظهور العدلات و اللمفاويات بأعداد قليلة جداً، صورة (117) و (118).

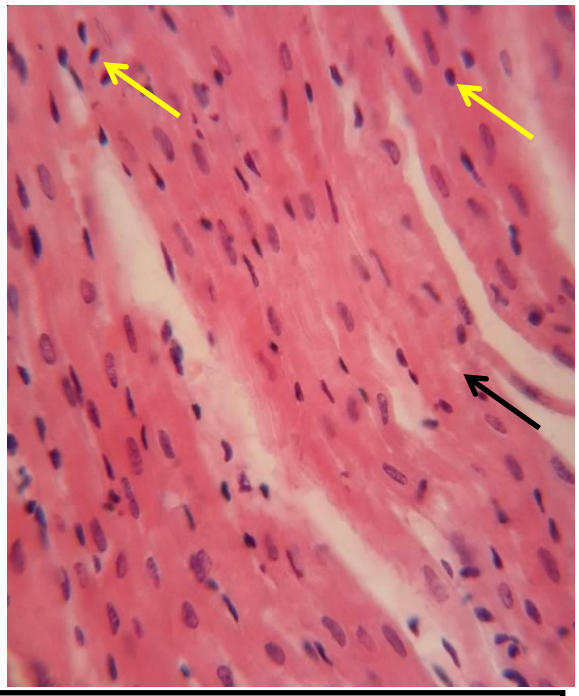


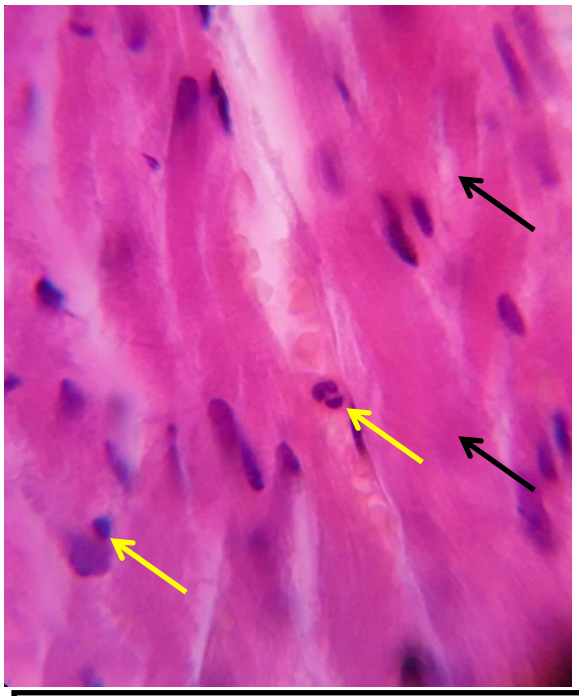


صورة (117) و(118): نخر و تقطع الخيوط العضلية (سهم أسود)، غياب التخطط العرضي، رد الفعل الالتهابي المتمثل بظهور العدلات واللمفويات (سهم أصفر)، إضافةً إلى النزف بين الألياف العضلية، تكبير (X600–X1500) لدى المجموعة G2

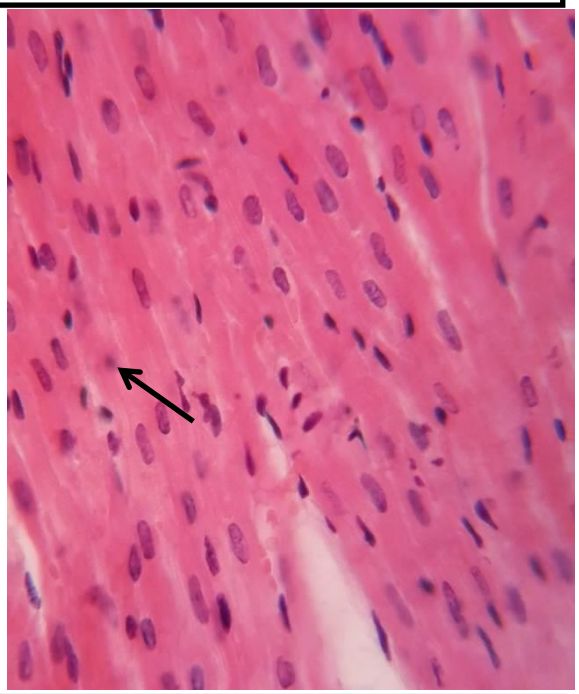
3- <u>التغيرات المجهرية لمجموعات التجربة من المجموعة 3 و حتى المجموعة 9:</u>

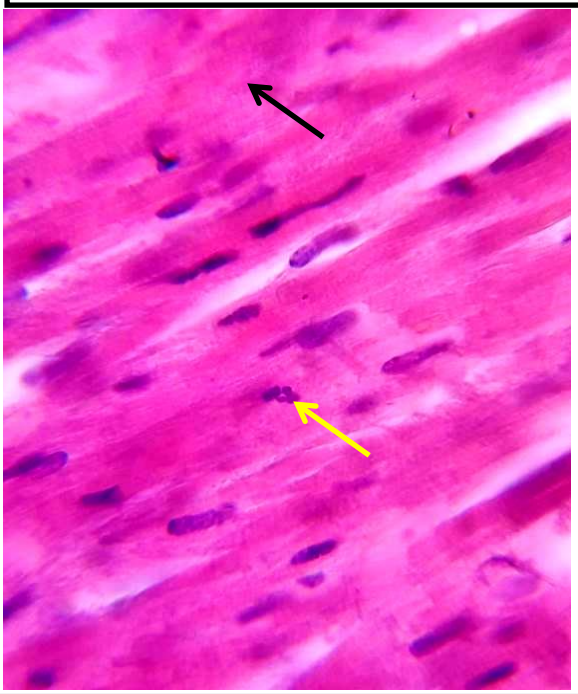
عند دراسة التغيرات المرضية المجهرية في عضلة القلب لوحظ وجود درجات مختلفة و طفيفة من التبيغ و تباعد الألياف العضلية و حدوث نزف بؤري بين الألياف العضلية و وجود بعض بؤر التقطع و النخر للألياف العضلية، مع الحفاظ على الهيكلية العامة لنسيج العضلة القلبية. أما رد الفعل الالتهابي فقد كان محدوداً و تمثل بظهور العدلات و اللمفاويات بأعداد قليلة جداً. و من خلال مقارنة النتائج بين المجموعات لوحظ ان هذه التغيرات كانت متقاربة مع تشكل درجات مختلفة من الشفاء في كل المجموعات، و كانت التغيرات المرضية أقلها في المجموعة التاسعة التي جُرِّعَتْ العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ، صورة (119) و (120) و (121) و (122) و (123) و (124) و (125) و (126) و (127) و (128) و (129) و (130) و (131) و (132).



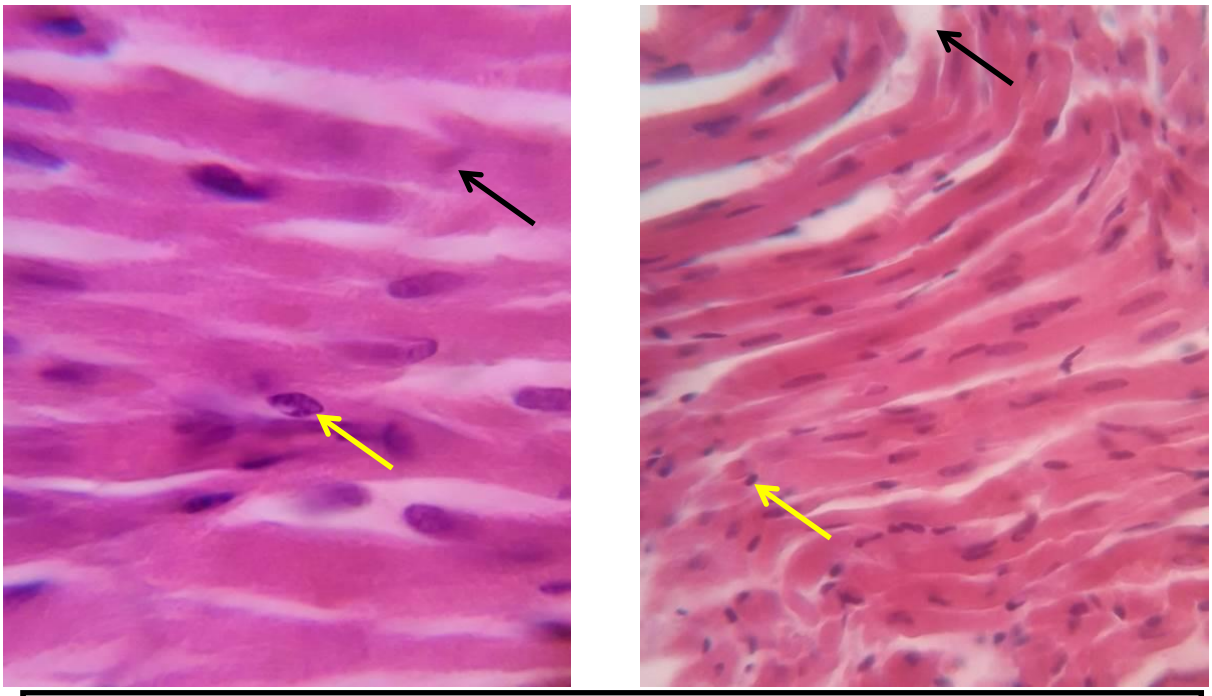


صورة (119) و(120): التباعد بين ألياف العضلة القلبية، وجود بعض البؤر النخرية في ألياف العضلة القلبية (سهم أسود)، ارتشاح للكريات البيض (سهم أصفر)، تكبير (X600–X1500) لدى المجموعة G3

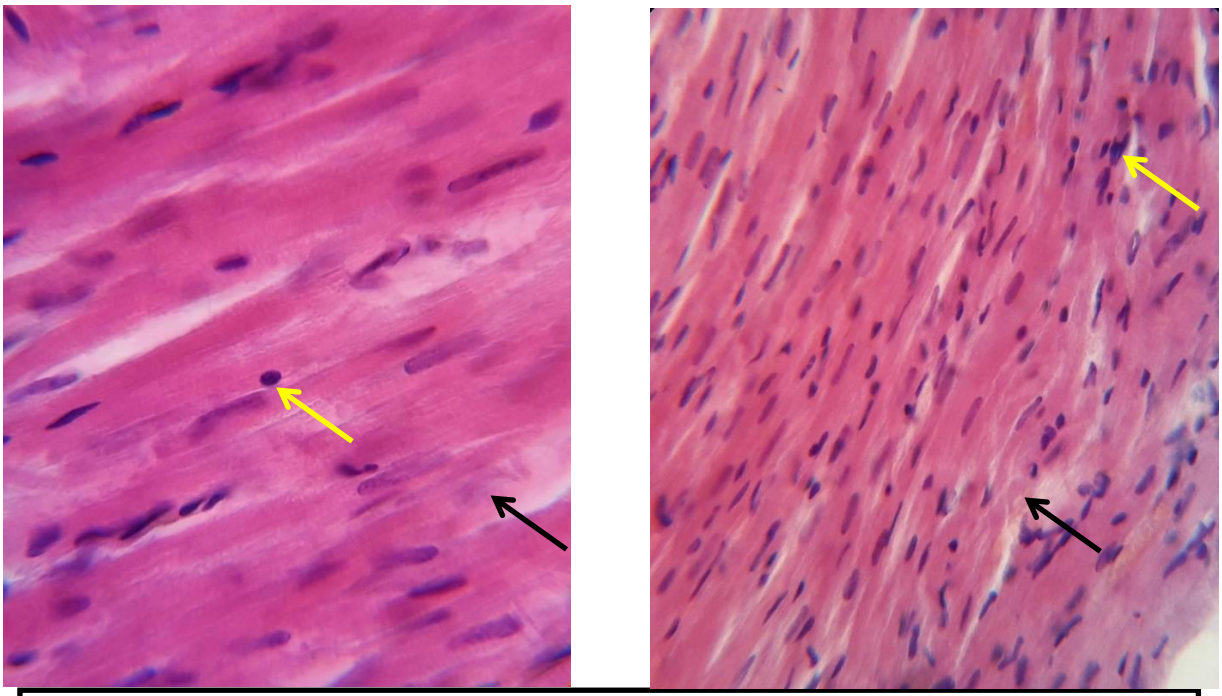




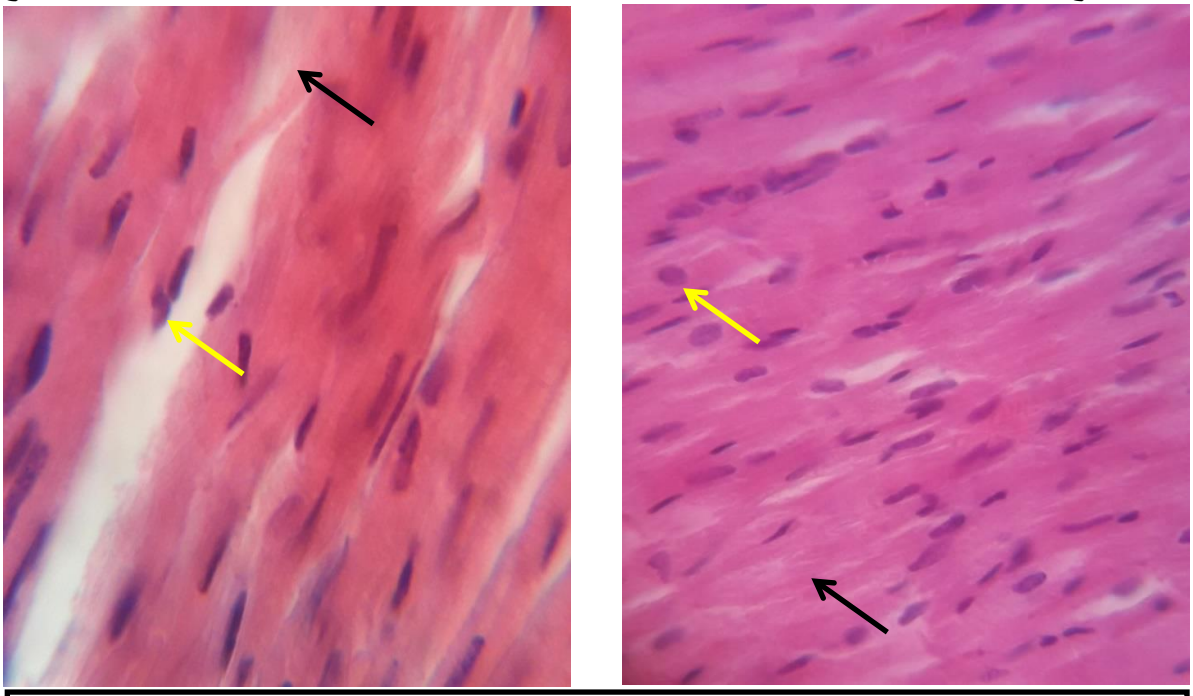
صورة (121) و(122): التباعد بين ألياف العضلة القلبية، وجود بعض البؤر النخرية في ألياف العضلة القلبية (سهم أسود)، ارتشاح للكريات البيض (سهم أصفر)، تكبير (X600–X1500) لدى المجموعة G4



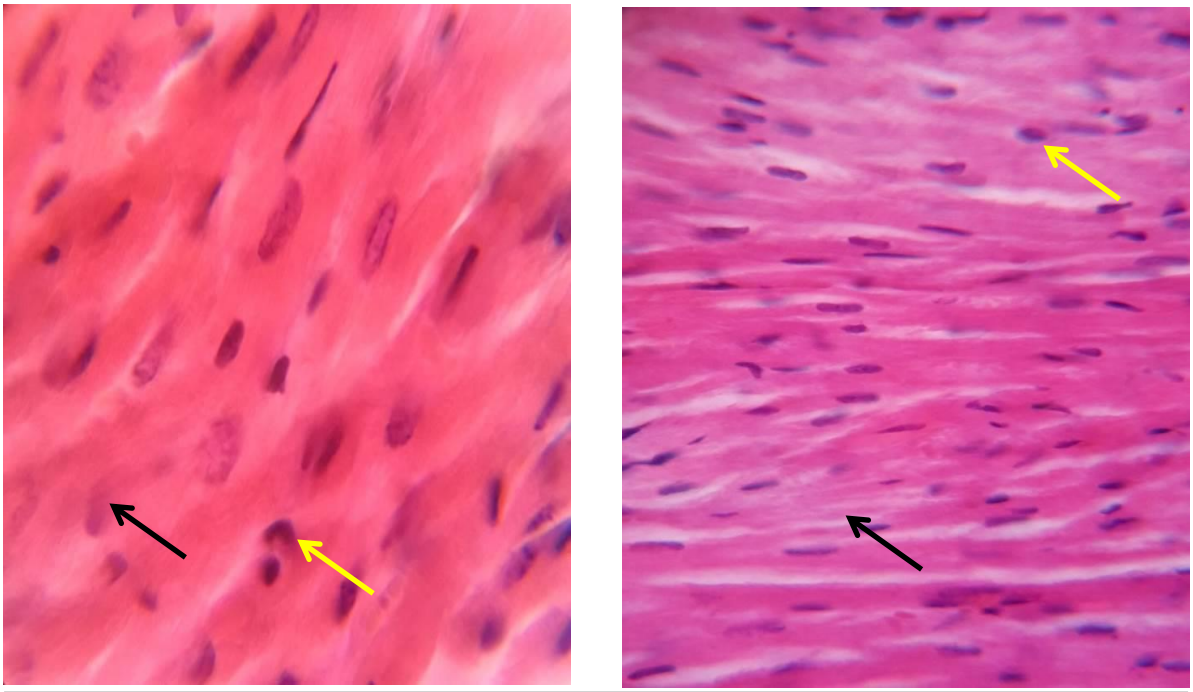
صورة (123) و(124): التباعد بين ألياف العضلة القلبية، وجود بعض البؤر النخرية في ألياف العضلة القلبية (سهم أسود)، ارتشاح للكريات البيض (سهم أصفر)، تكبير (X600–X1500) لدى المجموعة G5



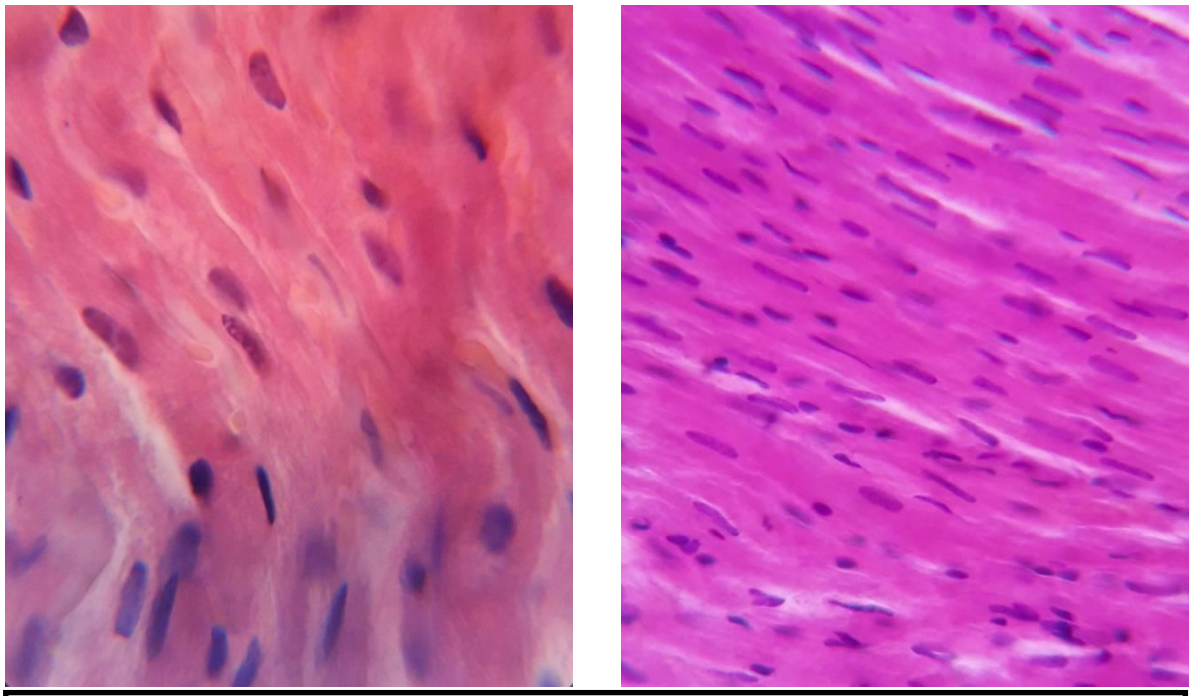
صورة (125) و(126): التباعد بين ألياف العضلة القلبية، وجود بعض التقطع في ألياف العضلة القلبية، ارتشاح للكريات البيض، تكبير (X600–X1500) لدى المجموعة G6



صورة (127) و(128): التباعد بين ألياف العضلة القلبية، وجود بعض التقطع في ألياف العضلة القلبية، ارتشاح للكريات البيض، تكبير (X600–X1500) لدى المجموعة G7



صورة (129) و(130): التباعد بين ألياف العضلة القلبية، وجود بعض التقطع في ألياف العضلة القلبية، ارتشاح للكريات البيض، تكبير (X600–X1500) لدى المجموعة G8

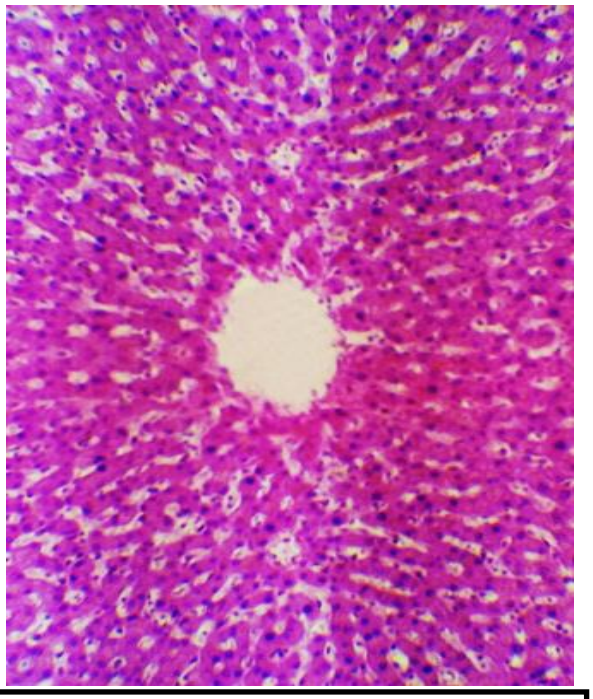


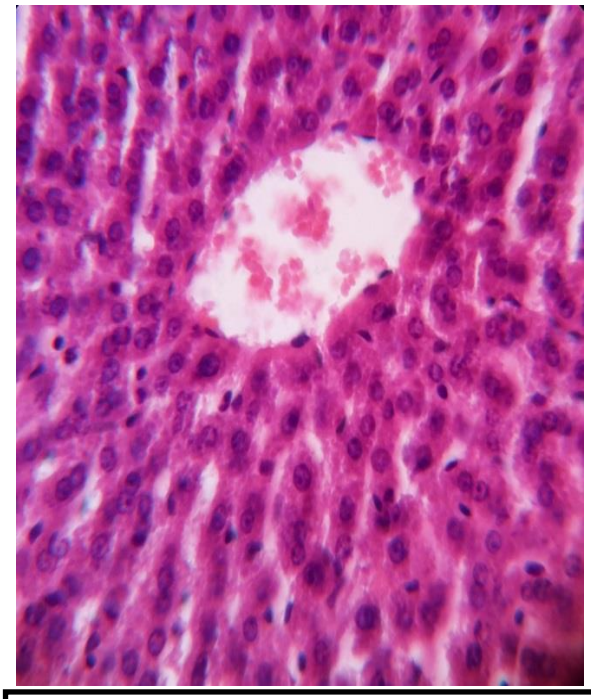
صورة (131) و(132): عودة الشكل الطبيعي لنسيج القلب مع بهتان في الصبغة مترافق مع تنكس حاد لبعض الألياف العضلية، تكبير (X600-X1500) لدى المجموعة G9

• الكبد Liver:

1- <u>المجموعة الأولى G 1 (الشاهد السلبي):</u>

عند الدراسة المجهرية لعينات الكبد المأخوذة من أفراد هذه المجموعة تبين أن الكبد ذو مظهر طبيعي حيث توضعت الخلايا الكبدية حول الوريد المركزي على شكل أحبال يفصل بينها جيبانات دموية و حافظ الكبد على البنية الشعاعية المميزة لنسيج الكبد، صورة (133) و (134).

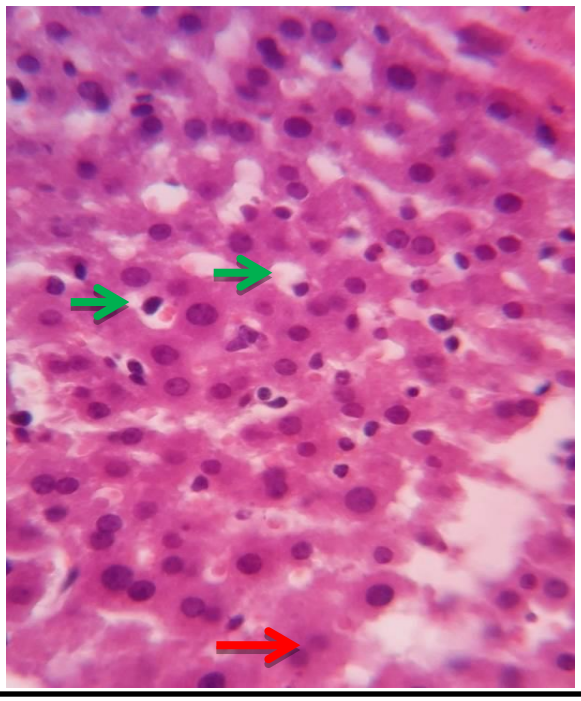




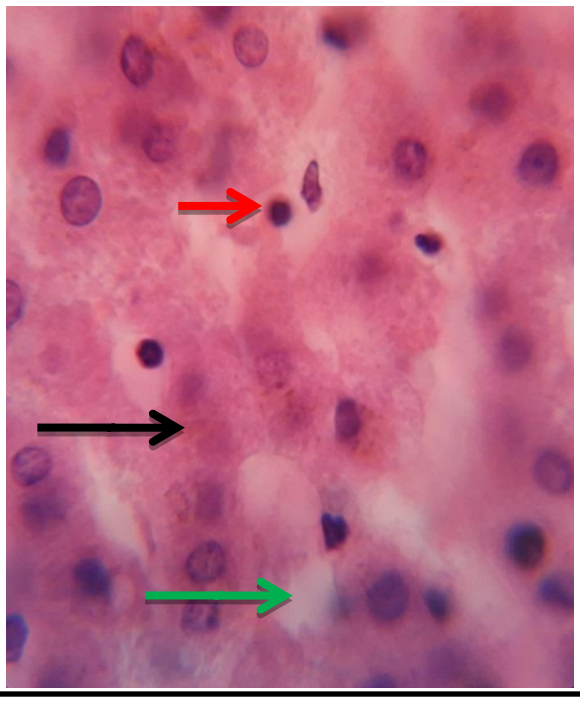
صورة (133) و (134): النسيج الطبيعي للكبد، تكبير (X600–X1500) لدى أفراد المجموعة G1

2- المجموعة الثانية G2:

عند دراسة التغيرات المرضية المجهرية في الكبد لوحظ تباعد الخلايا الكبدية و تخرب البنية الشعاعية الحبلية المميزة للخلايا الكبدية، و عانت الخلايا الكبدية من درجات مختلفة من التنكس من تورم الخلية الحاد Acute cell swelling إلى حالات تنكس معتدلة كالتنكس المائي Hydropic degeneration و التنكس الدهني Fatty degeneration، و وصلت إلى نخر الخلايا الكبدية. و على مستوى الصبغات الكبدية فقد توضع الهيموسيدرين بكميات كبيرة ضمن البلاعم، ولوحظ احتباس للبيليروبين ضمن الخلايا الكبدية و شوهد أيضاً احتقان الأوعية الدموية و الجيبانات و الأوردة المركزية. كما لوحظ تخرب بطانة الأوعية الدموية و الأوردة المركزية و ارتشاح الكريات الحمراء. أما رد الفعل الالتهابي فقد كان محدوداً و تمثل بظهور العدلات و اللمفاويات بأعداد قليلة جداً، صورة (135) و (136).



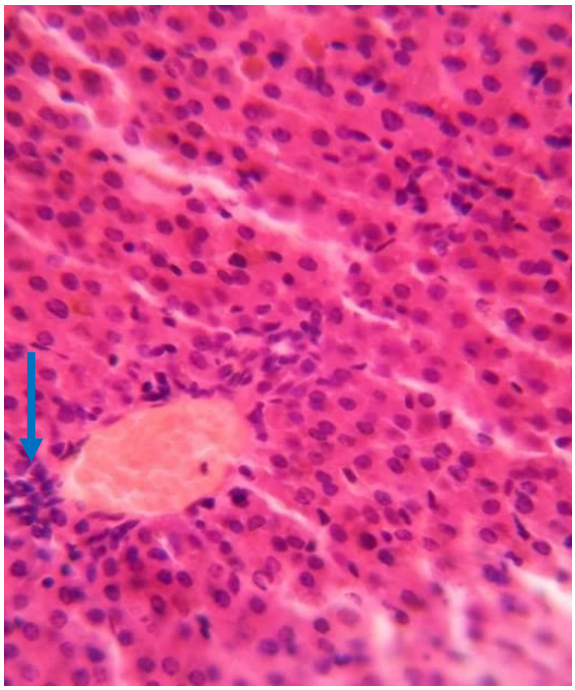
صورة (135): التنكس الفجوي و الدهني (سهم أخضر)، ونخر الخلايا الكبدية (سهم أسود)، تكبير (X600)، لدى أفراد المجموعة G2،

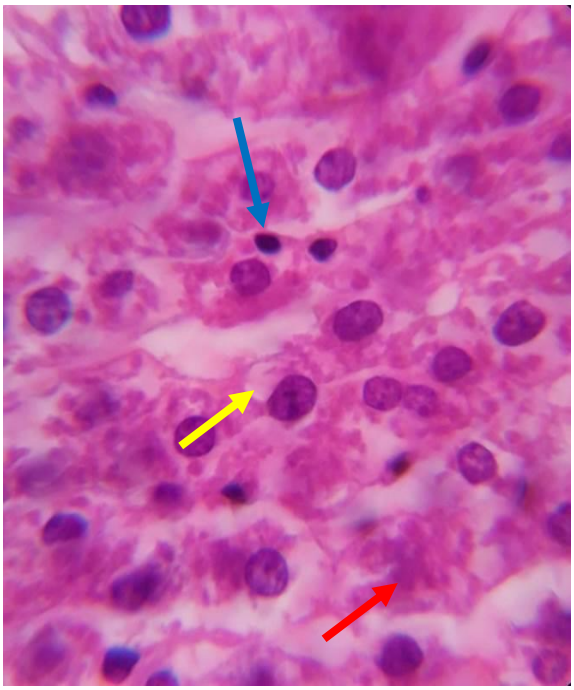


صورة (136): التنكس الفجوي (سهم أخضر) و احتباس البيليروبين (سهم أسود) و ارتشاح اللمفاويات في نسيج الكبد (سهم أحمر)، تكبير (X1500) لدى أفراد المجموعة G2

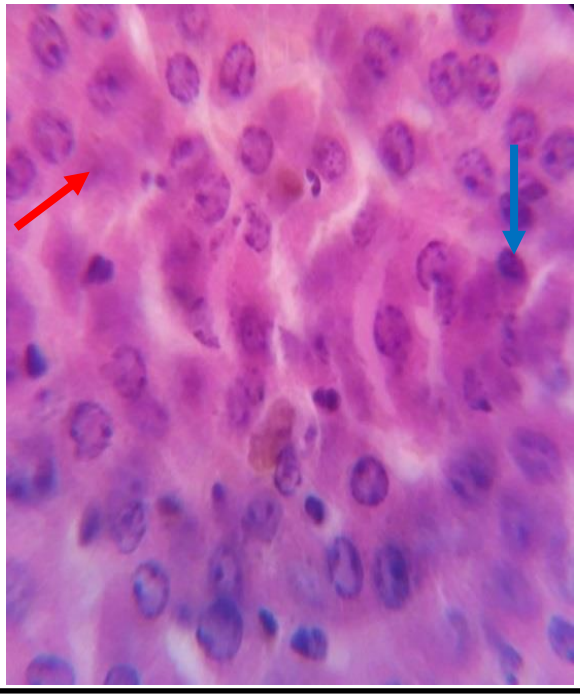
3- <u>التغيرات المجهرية لمجموعات التجربة من المجموعة 3 و حتى المجموعة 9:</u>

عند دراسة التغيرات المجهرية في عينات الكبد لوحظ أن المواد المُجَرَّعة فموياً قد ساهمت في الحفاظ على البنية الشعاعية الحبلية المميزة للخلايا الكبدية بالرغم من وجود بعض البؤر التنكسية و النخرية في نسيج الكبد و التباعد بين الخلايا الكبدية لكن ضمن نطاق محدود. التغيرات الوعائية في حدها الأدنى، مع تواجد صبغة الهيموسيدرين في أماكن محدودة من نسيج الكبد. أما رد الفعل الالتهابي فقد كان عبارة عن ارتشاح بعض العدلات و اللمفاويات ضمن نسيج الكبد، و كان نسيج الكبد لدى أفراد المجموعة التاسعة هو الأقرب للكبد الطبيعي، صورة (137) و (138) و (139) و (140) و(141) و (142) و (143) و (144) و (145) و (146) و (147) و (148) و (149) و (150).

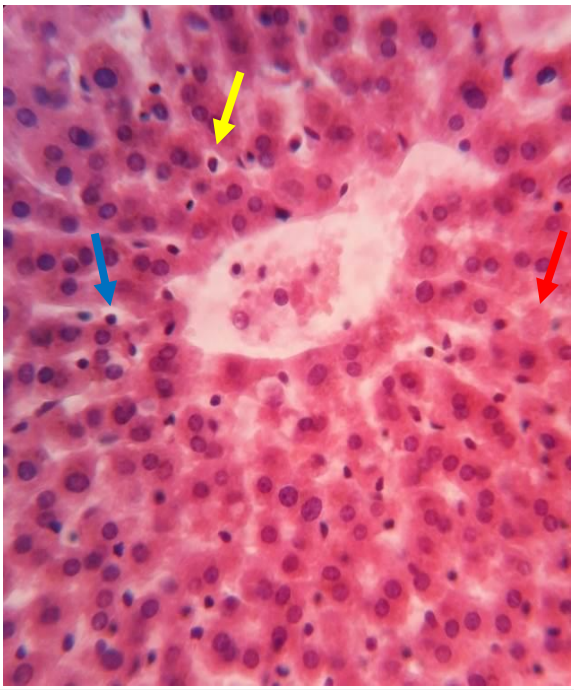


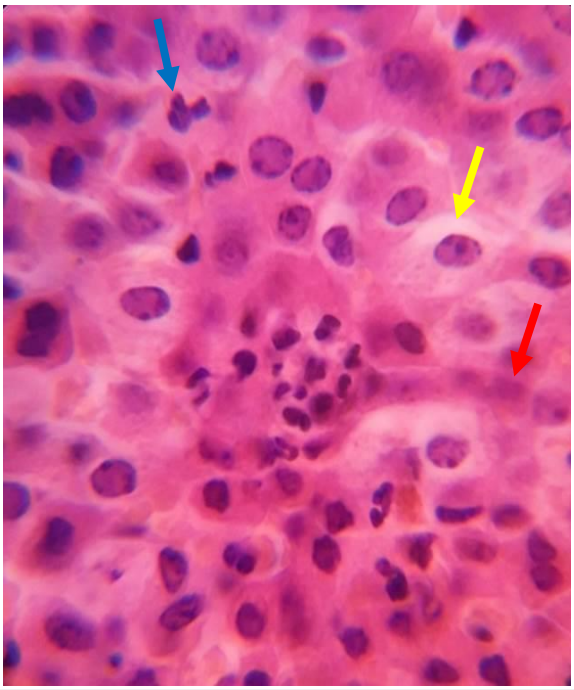


صورة (137) و(138): وجود بعض التخريب في البنية الشعاعية المميزة للكبد، مع ظهور التنكس المائي و الدهني لبعض الخلايا (سهم أصفر) و ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أزرق)، إضافةً إلى نخر بعض الخلايا الكبدية (سهم أحمر)، تكبير (X1500–X600) لدى أفراد المجموعة G3

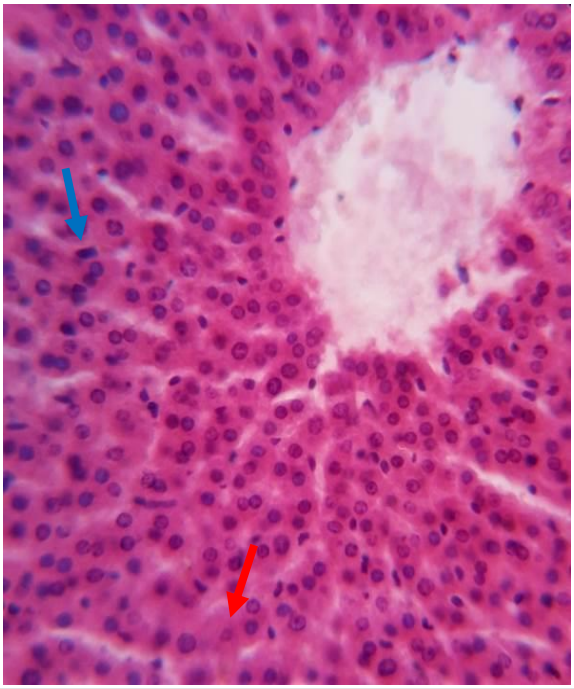


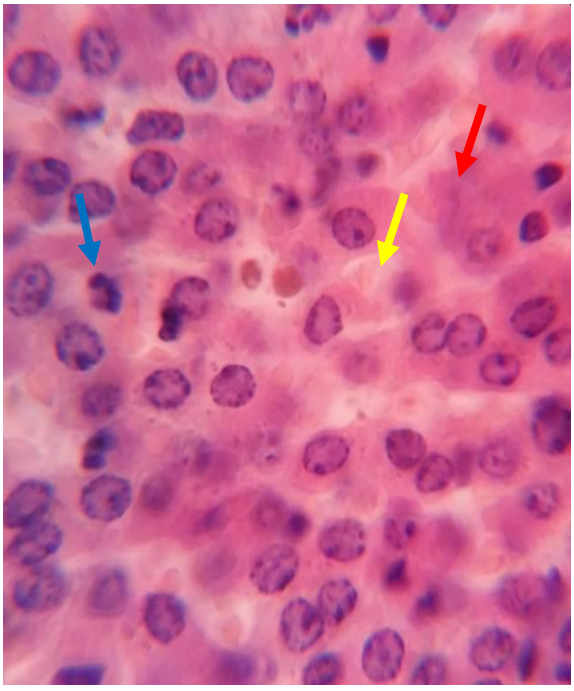
صورة (139) و(140): وجود بعض التخريب في البنية الشعاعية المميزة للكبد، مع ظهور التنكس المائي و الدهني لبعض الخلايا (سهم أصفر) و ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أزرق)، إضافةً إلى نخر بعض الخلايا الكبدية (سهم أحمر)، تكبير (X1500–X600) لدى أفراد المجموعة G4



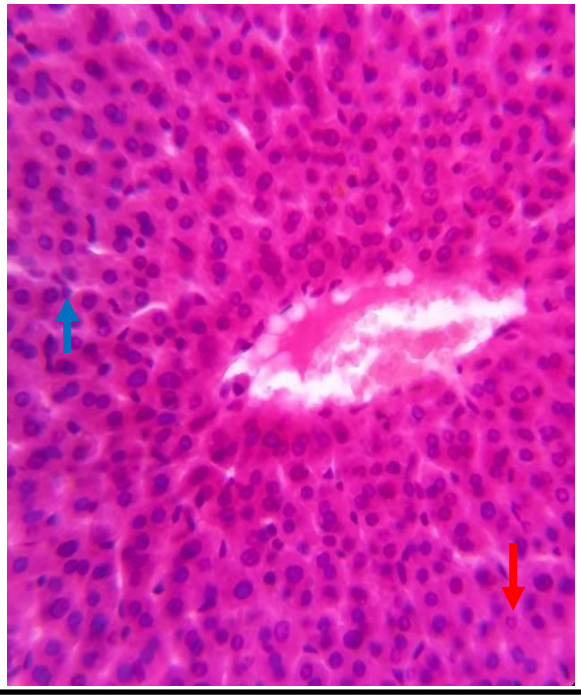


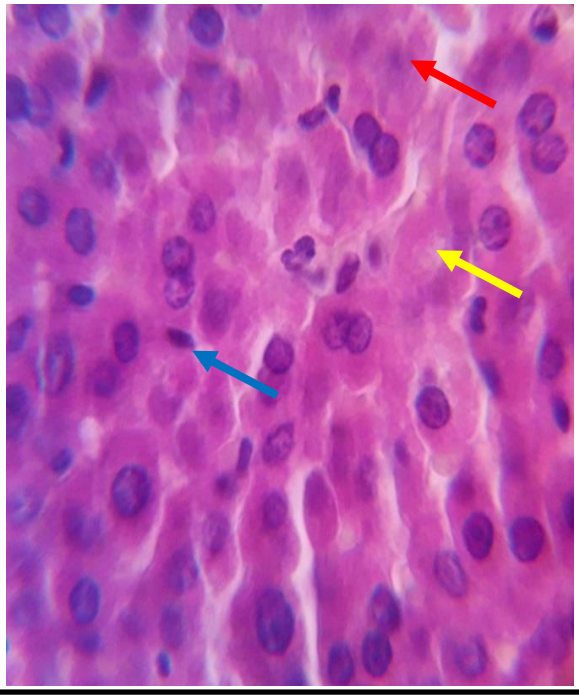
صورة (141) و(142): وجود بعض التخريب في البنية الشعاعية المميزة للكبد، مع ظهور التنكس المائي و الدهني لبعض الخلايا (سهم أصفر) و ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أزرق)، إضافةً إلى نخر بعض الخلايا الكبدية (سهم أحمر)، تكبير (X1500–X600) لدى أفراد المجموعة G5



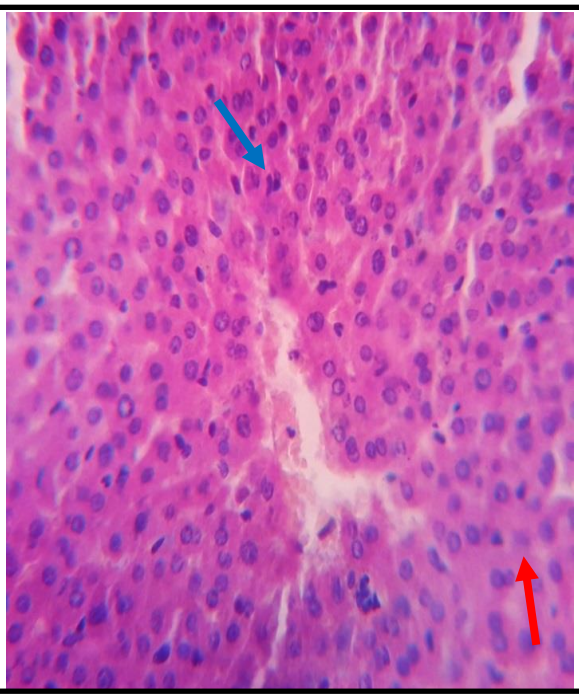


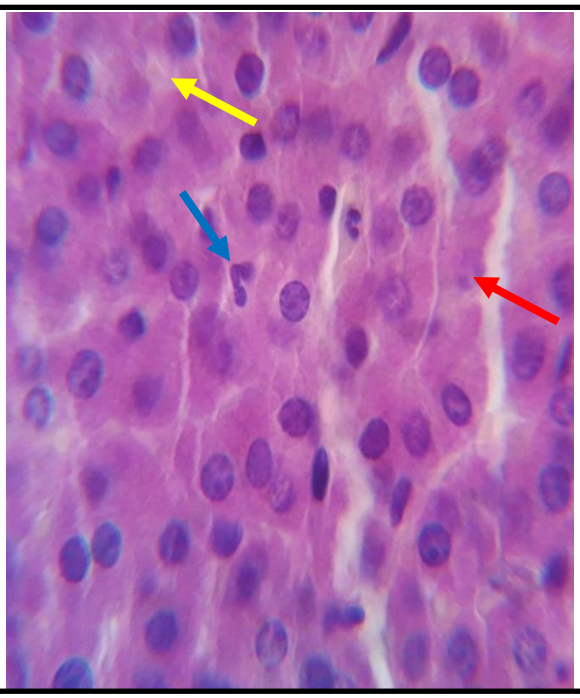
صورة (143) و(144): وجود بعض التخريب في البنية الشعاعية المميزة للكبد، مع ظهور التنكس المائي و الدهني لبعض الخلايا (سهم أصفر) و ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أزرق)، إضافةً إلى نخر بعض الخلايا الكبدية (سهم أحمر)، تكبير (X1500–X600) لدى أفراد المجموعة G6



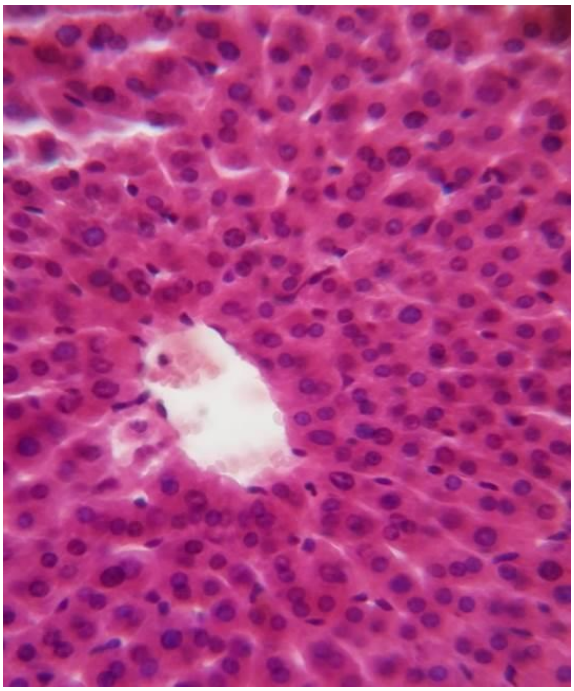


صورة (145) و(146): البنية الشعاعية شبه الطبيعية للأحبال الكبدية بالرغم من وجود تفاوت في أحجام الخلايا الكبدية المتماثلة للشفاء، مع وجود بؤر من التنكس المائي و الدهني (سهم أصفر) لبعض الخلايا وارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أزرق)، مع ملاحظة ملامح النخر الخلوي (سهم أحمر) ، تكبير (X1500-X600) لدى أفراد المجموعة G7





صورة (147) و(148): البنية الشعاعية شبه الطبيعية للأحبال الكبدية بالرغم من وجود تفاوت في أحجام الخلايا الكبدية المتماثلة للشفاء، مع وجود بؤر من التنكس المائي و الدهني (سهم أصفر) لبعض الخلايا وارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أزرق)، مع ملاحظة ملامح النخر الخلوي (سهم أحمر) ، تكبير (X1500-X600) لدى أفراد المجموعة G8

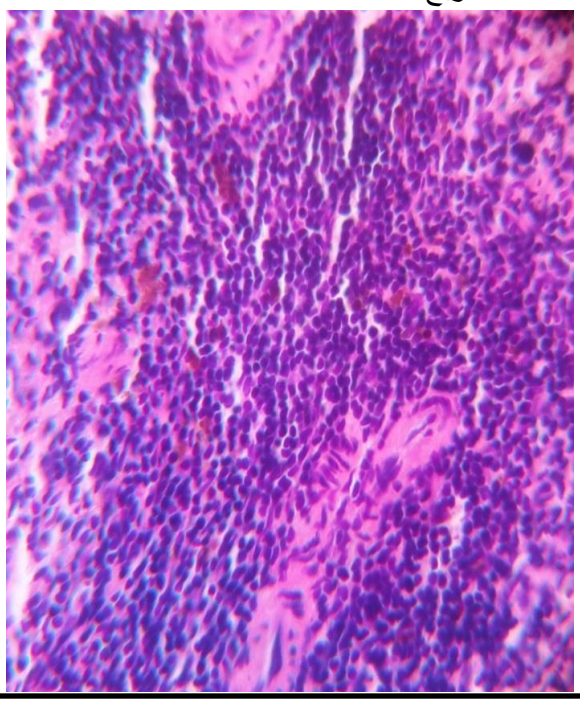


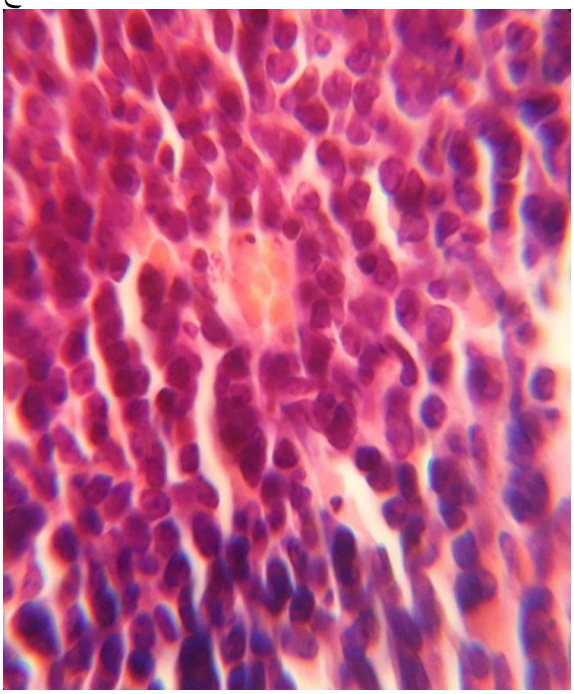
صورة (149) و (150): توضح البنية الشعاعية شبه الطبيعية للأحبال الكبدية، تكبير (X1500–X600) لدى أفراد المجموعة G9

• **الطحال Spleen:**

1- <u>المجموعة الأولى G 1 (الشاهد السلبي):</u>

عند دراسة البنية النسيجية لعينات الطحال المأخوذة من أفراد هذه المجموعة تميز الطحال ببنيته النسيجية المعروفة، من خلال وجود اللب الأحمر و اللب الأبيض الذي يحيط بتفرعات الشريان الطحال، صورة (151) و (152).

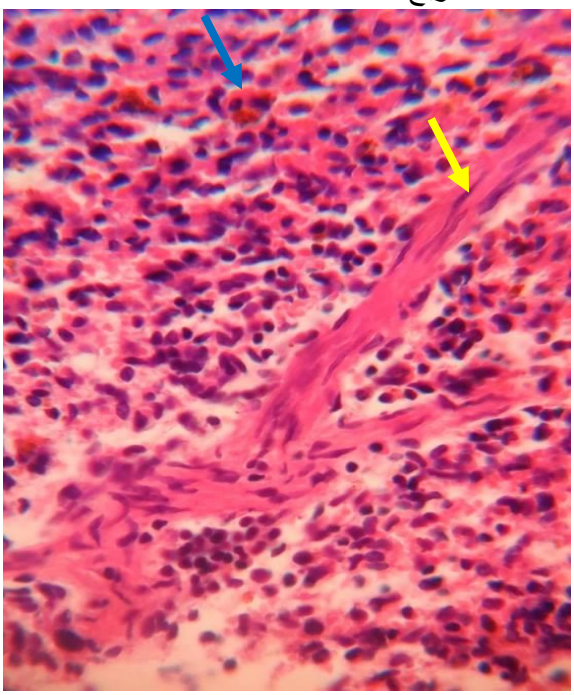


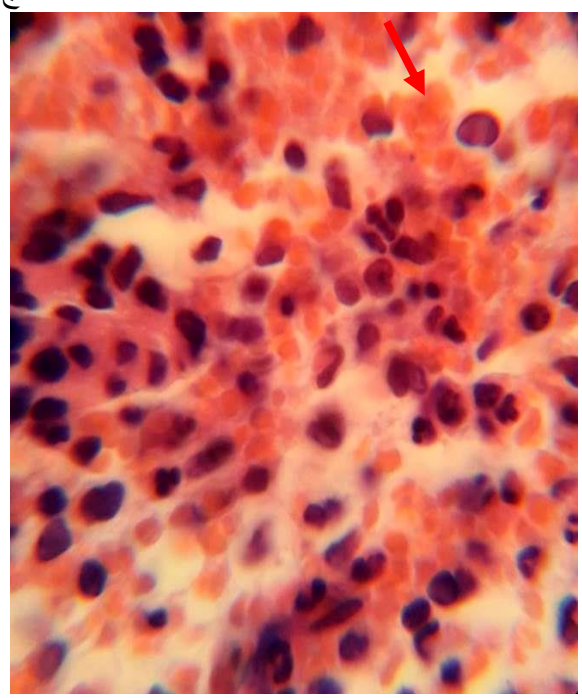


صورة (151) و (152): نسيج الطحال الطبيعي، تكبير (X1500-X600) لدى أفراد المجموعة الأولى G1

2- <u>المجموعة الثانية G 2:</u>

عند دراسة التغيرات المرضية المجهرية في الطحال لوحظ وجود نقص تنسج أو استنزاف للب الأبيض و اللب الأحمر في نسيج الطحال، إضافةً إلى ظهور حويجزات الطحال الممتدة من القشرة إلى اللب بشكل واضح، إضافةً إلى وجود الهيموسيدرين بكميات كبيرة ضمن نسيج الطحال وخاصةً في المحفظة، و كذلك لوحظ احتقان الأوعية الدموية، صورة (153) و (154).

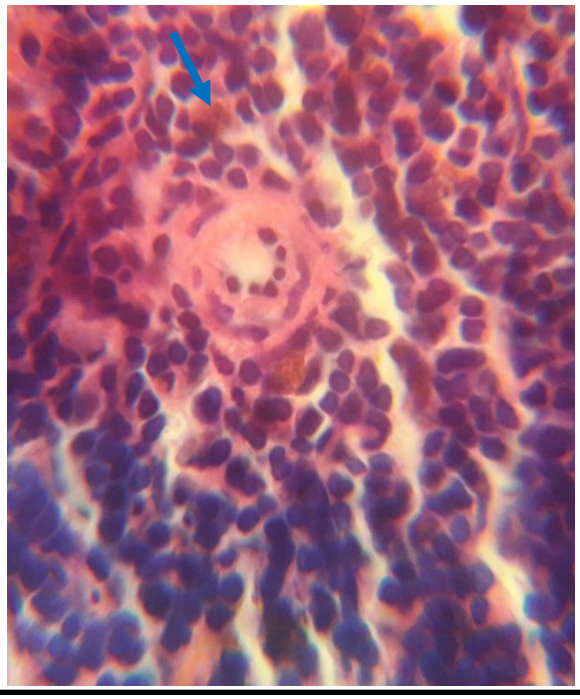


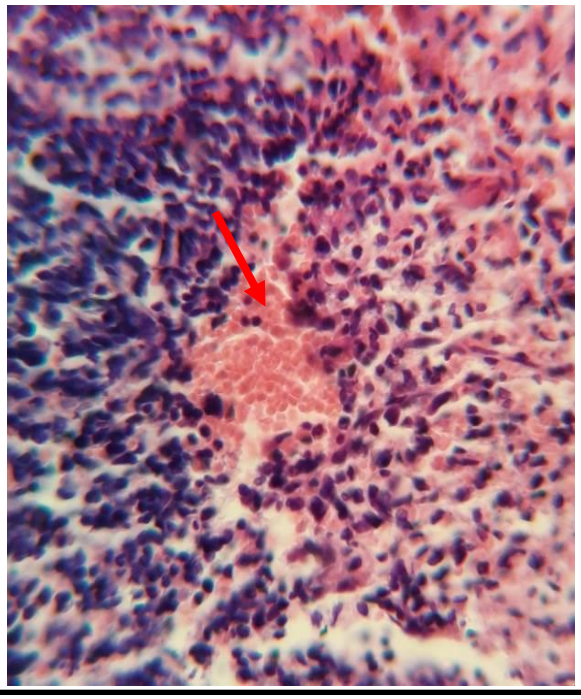


صورة (153) و(154): استنزاف اللمفاويات الشديد في الطحال و احتقان جيبانات الطحال (سهم أحمر) و ضوح الحويجزات أو الترابيق (سهم أصفر)، و توضع الهيموسيدرين في نسيج الطحال (سهم أزرق)، تكبير (X600-X1500) لدى أفراد المجموعة الثانية G2

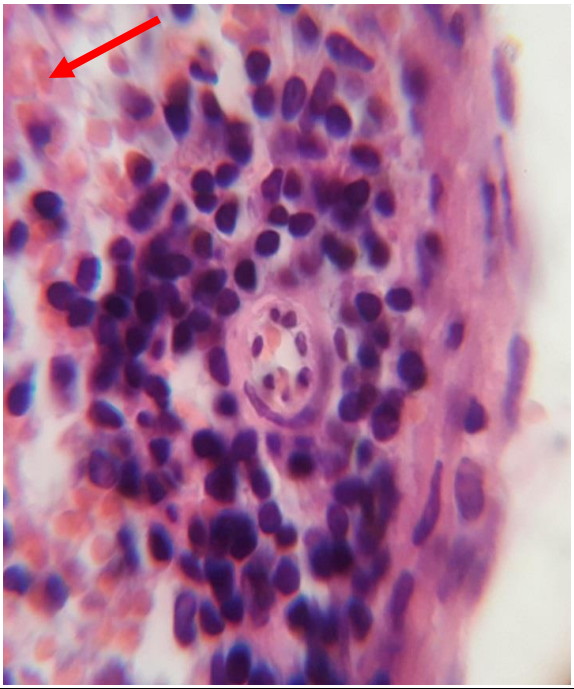
3- <u>التغيرات المجهرية لمجموعات التجربة من المجموعة 3 و حتى المجموعة 9:</u>

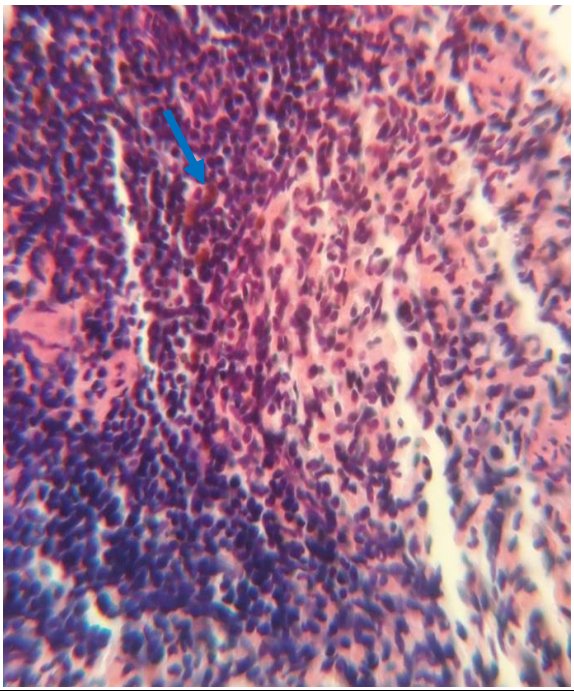
عند دراسة التغيرات المجهرية في عينات الطحال المأخوذة من أفراد المجموعات الثالثة حتى التاسعة تبين أن المواد المُجَرَّعَة ساهمت في الحفاظ على بنية وهيكلية الطحال من خلال الحفاظ على اللب الأبيض و اللب الأحمر بشكلهما شبه الطبيعي، و بالتالي كانت بنية النسيج الطحالي أفضل مما ظهرت عليه في العيات النسيجية الطحالية للمجموعة G2، و كان أفضلها المقاطع النسيجية المأخوذة من أفراد المجموعة التاسعة، مع عدم إغفال وجود بعض التخريب اللمفاوي للب الأبيض، إضافةً إلى تبيغ و احتقان الجيبانات الطحالية و توضع صبغة الهيموسيدرين في نسيج الطحال. شوهد أيضاً احتواء الطحال على العدلات إضافةً إلى اللمفاويات و البلاعم، صورة (155) و (156) و (157) و (158) و (159) و(160) و (161) و (162) و (163) و (164) و (165) و (166) و (167) و (168).



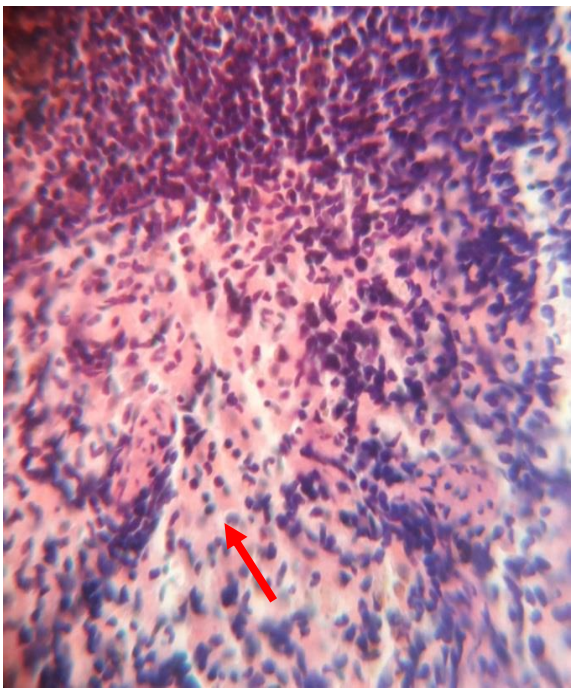


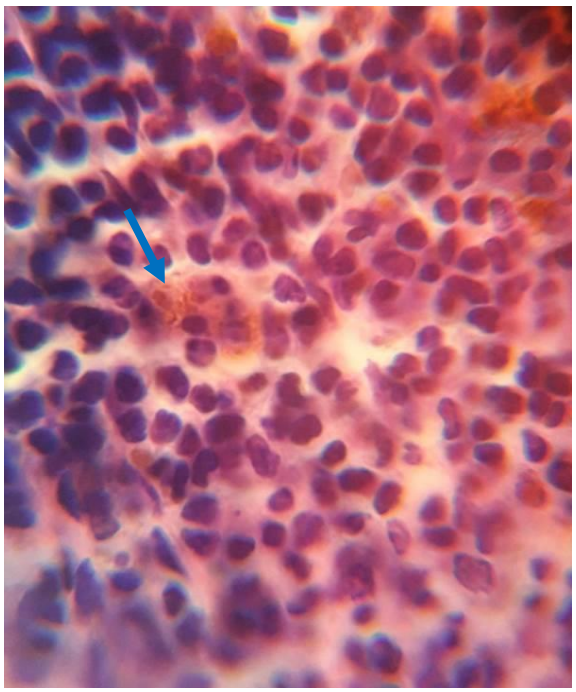
صورة (155) و (156): وجود بعض الاستنزاف اللمفاوي في نسيج الطحال و احتقان جيبانات الطحال (سهم أحمر)، مع توضع بؤر من الهيموسيدرين في نسيج الطحال (سهم أزرق)، تكبير (X1500–X600) لدى أفراد المجموعة الثالثة G3



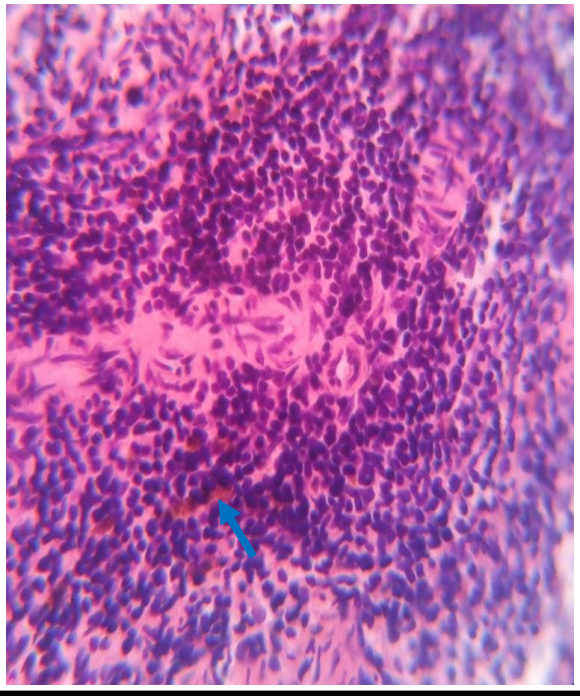


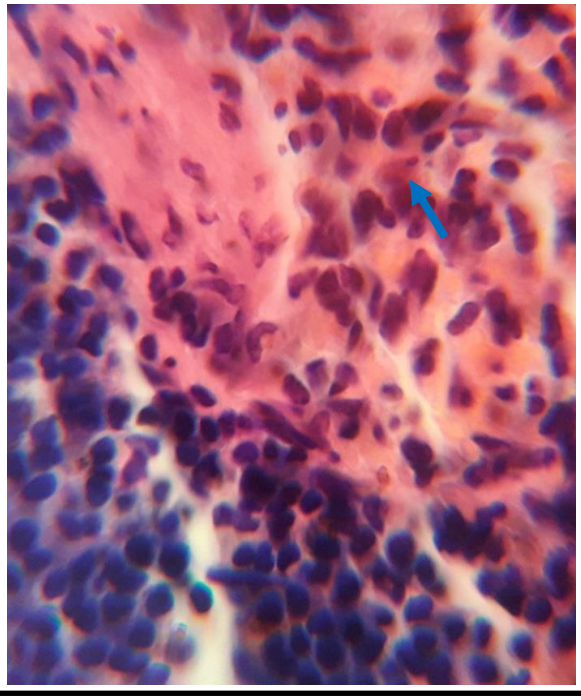
صورة (157) و (158): وجود بعض الاستنزاف اللمفاوي في نسيج الطحال و احتقان جيبانات الطحال (سهم أحمر)، مع توضع بؤر من الهيموسيدرين في نسيج الطحال (سهم أزرق)، تكبير (X1500–X600) لدى أفراد المجموعة الرابعة G4



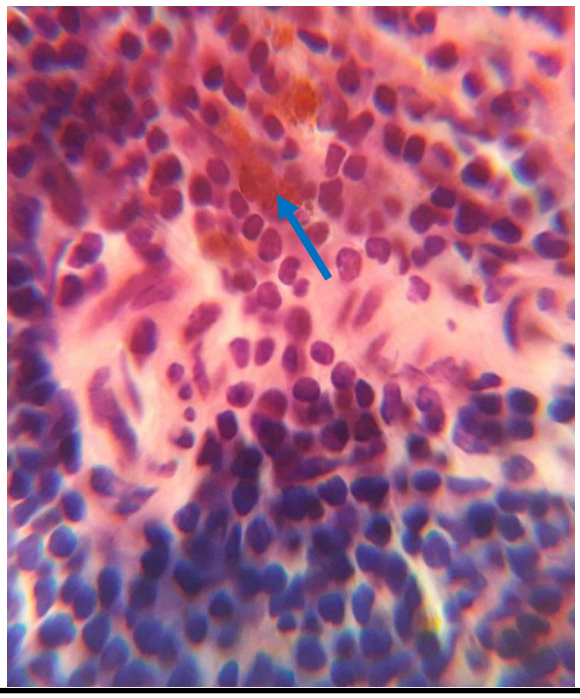


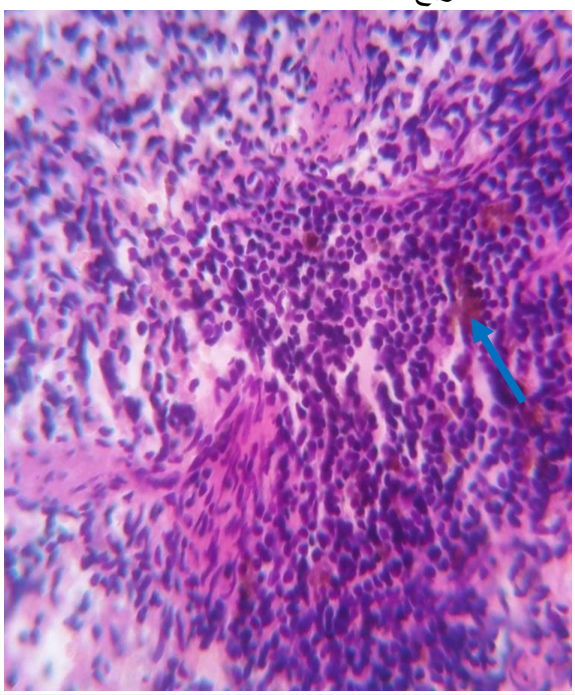
صورة (159) و (160): وجود بعض الاستنزاف اللمفاوي في نسيج الطحال و احتقان جيبانات الطحال (سهم أحمر)، مع توضع بؤر من الهيموسيدرين في نسيج الطحال (سهم أزرق)، تكبير (X1500–X600) لدى أفراد المجموعة الخامسة G5



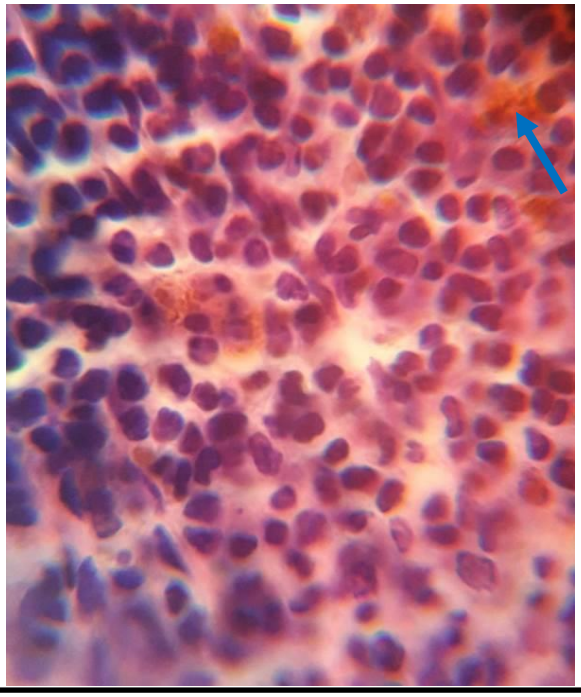


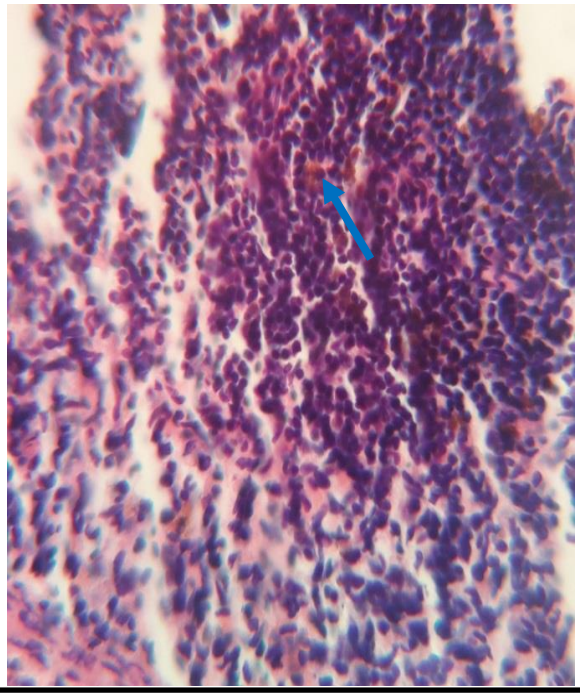
صورة (161) و(162): تراجع حدة الاستنزاف اللمفاوي في نسيج الطحال، مع توضع بؤر من الهيموسيدرين في نسيج الطحال (سهم أزرق)، تكبير (X1500–X600) لدى أفراد المجموعة السادسة G6



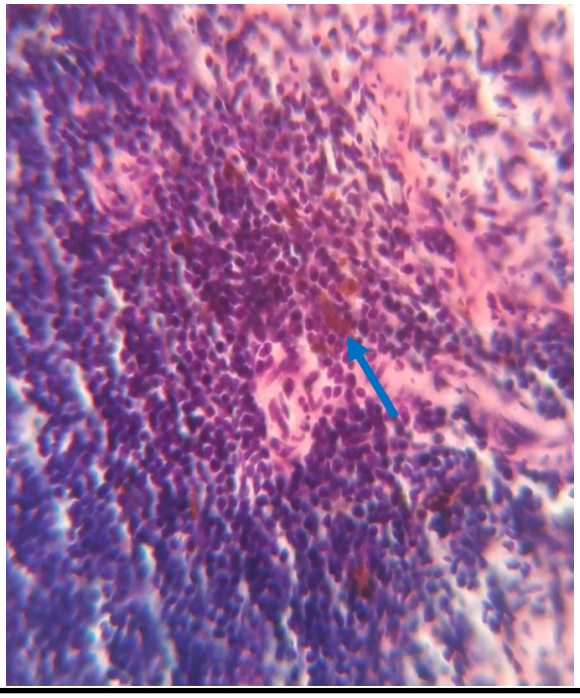


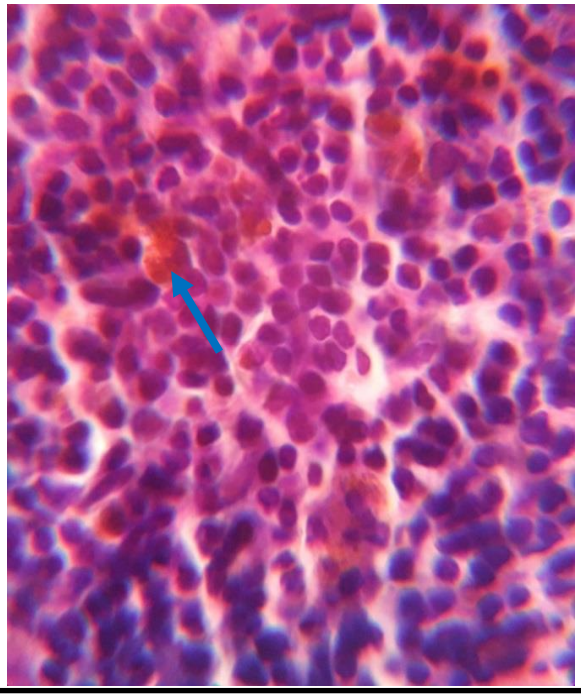
صورة (163) و(164): تراجع حدة الاستنزاف اللمفاوي في نسيج الطحال، مع توضع بؤر من الهيموسيدرين في نسيج الطحال (سهم أزرق)، تكبير (X1500–X600) لدى أفراد المجموعة السابعة G7





صورة (165) و(166): تراجع حدة الاستنزاف اللمفاوي، يبدو نسيج الطحال شبه طبيعياً، تكبير (X1500–X600) لدى أفراد المجموعة الثامنة G8

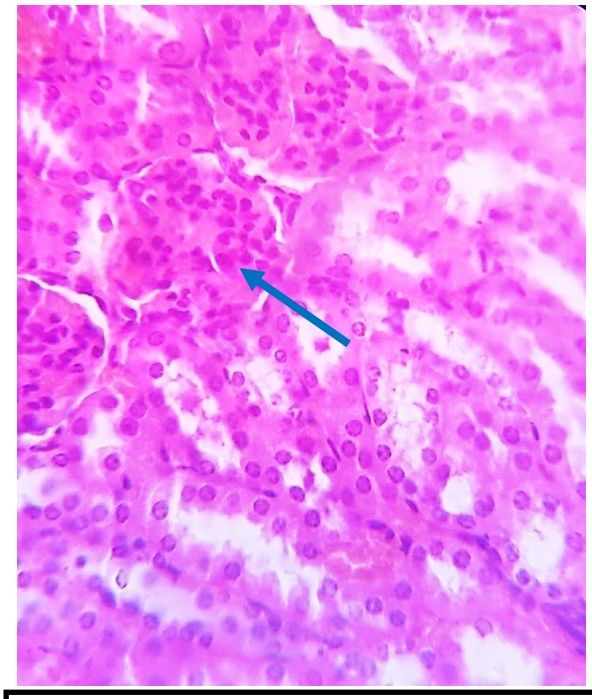




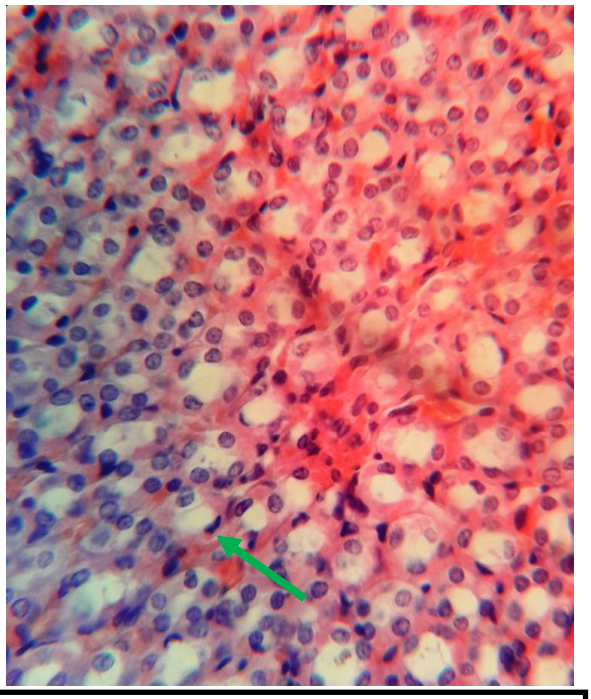
صورة (167) و(168): تراجع حدة الاستنزاف اللمفاوي، يبدو نسيج الطحال شبه طبيعياً، تكبير (X1500-X600) لدى أفراد المجموعة التاسعة G9

1- <u>المجموعة الأولى 1 (الشاهد السلبي):</u>

لوحظ عند دراسة العينات النسيجية للكلى، وضوح النسيج الطبيعي المميز للكلية والحاوي على الكبيبات و النبيبات الكلوية، صورة (169) و (170).



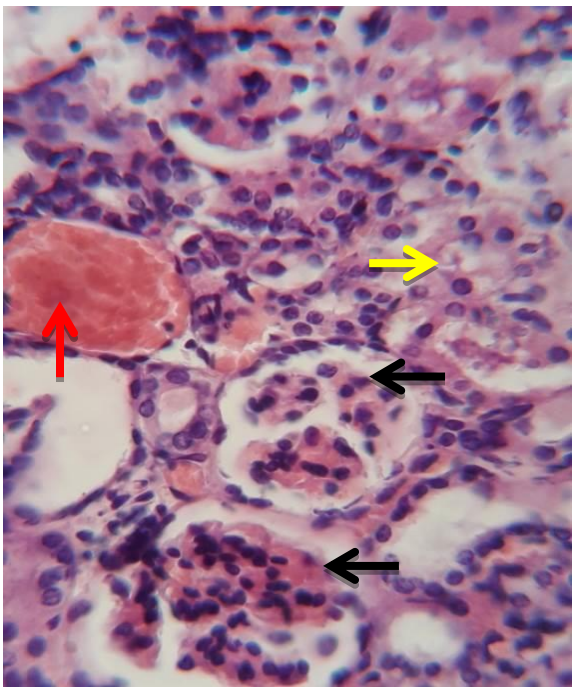
صورة (169): كبب مالبيكي ببنيتها الطبيعية السليمة (سهم أزرق)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G1



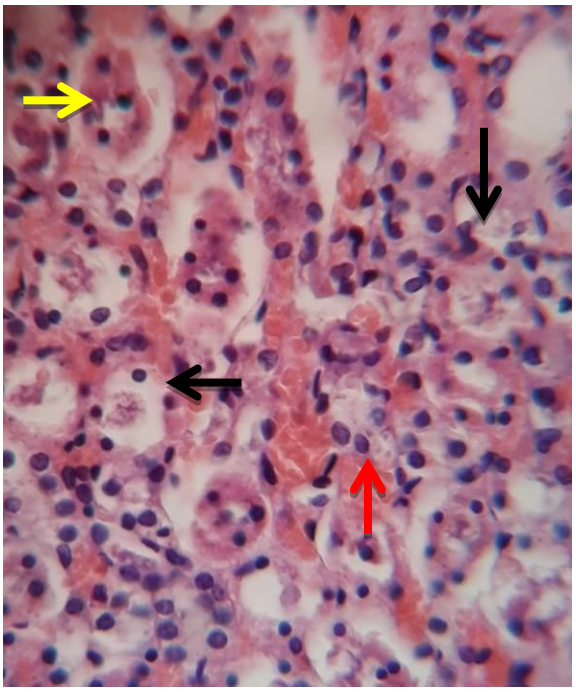
صورة (170): النبيبات الكلوية ببنيتها الطبيعية السليمة (سهم أخضر)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G1

2- <u>المجموعة الثانية G2:</u>

عند دراسة التغيرات المرضية المجهرية في الكلى لوحظ أن التغيرات المرضية تمثلت بحدوث التنكس الغيمي الحاد Acute cloude swelling و وجود بؤر نخرية شديدة في الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات و الكبيبات الكلوية و فقدان بنيتها و هيكليتها و ارتشاح الكريات الحمراء بين النبيبات الكلوية أو داخلها، صورة (171) و (172).



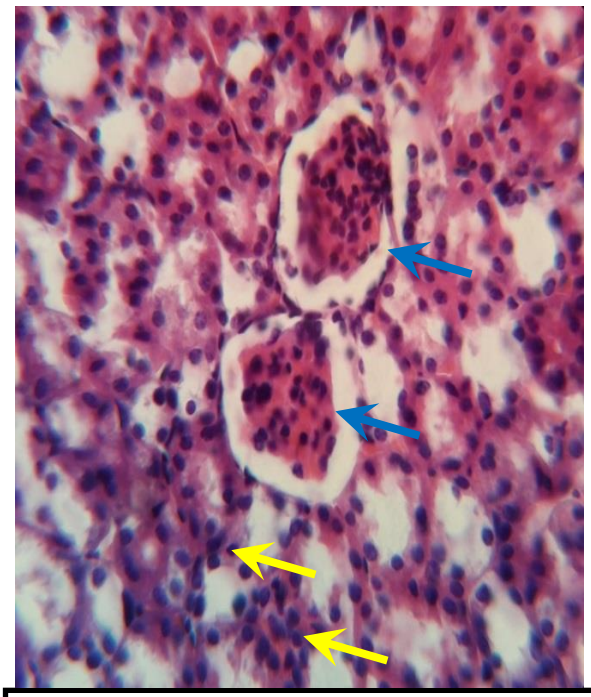
صورة (171): النزف الدموي، نخر الكبيبات الكلوية (سهم أسود)، و ارتشاح لوحيدات النواة (سهم أصفر)، مع وجود نزف دموي (سهم أحمر)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G2



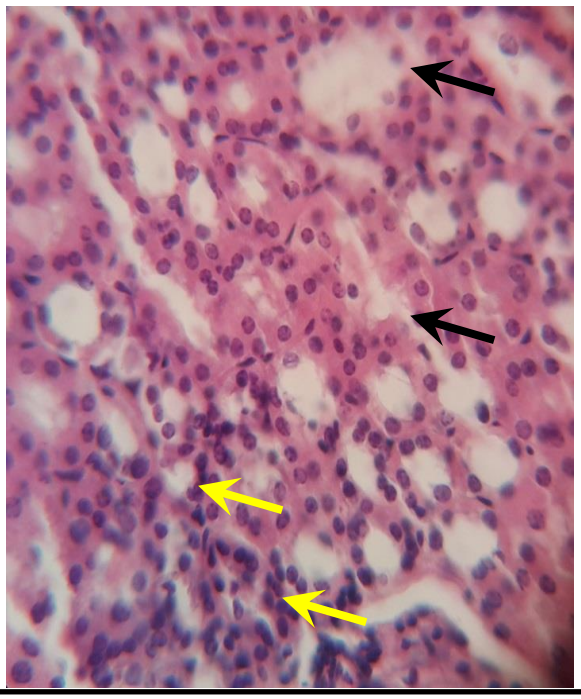
صورة (172): نخر النبيبات الكلوية (سهم أسود)، إضافة إلى النزف الدموي بين النبيبات، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G2

3- التغيرات المجهرية لمجموعات التجربة من المجموعة 3 و حتى المجموعة 9:

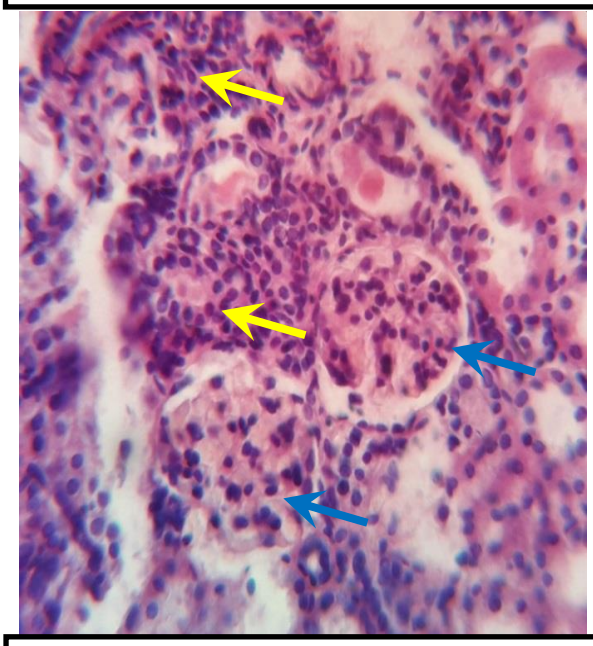
عند دراسة التغيرات المجهرية في عينات الكلى المأخوذة من أفراد هذه المجموعات لوحظ أن المواد المُجَرَّعَة ساهمت في التخفيف من حدة التغيرات المرضية من خلال الحفاظ على بنية و هيكلية الكبيبات و النبيبات الكلوية. و كانت مراحل الشفاء مختلفة الدرجة ما بين المجموعات، بالرغم من وجود بعض البؤر النخرية و الضمور لبعض الكبيبات الكلوية، مع وجود تهتك جزئي في بعض الأجزاء من محفظة بومان، أما بالنسبة للنبيبات الكلوية فقد ساهمت المواد المُجَرَّعَة في الحفاظ على هيكليتها و شكلها مع عدم إغفال وجود بعض البؤر التنكسية و النخرية لبعض النبيبات، إضافةً إلى توضع قوالب هيالينية ضمن لمعة بعض النبيبات الكلوية، أما رد الفعل الالتهابي فقد تمثل بارتشاح العدلات و اللمفاويات من الأوعية الدموية و توضعها بين النبيبات الكلوية. و يمكننا القول بأن نسيج الكلية في المجموعة التاسعة كان الأقرب إلى النسيج الطبيعي، صورة (173) و (174) و (175) و (176) و (177) و (178) و (179) و (180) و (181) و (182) و (183) و (184) و (185) و (186).



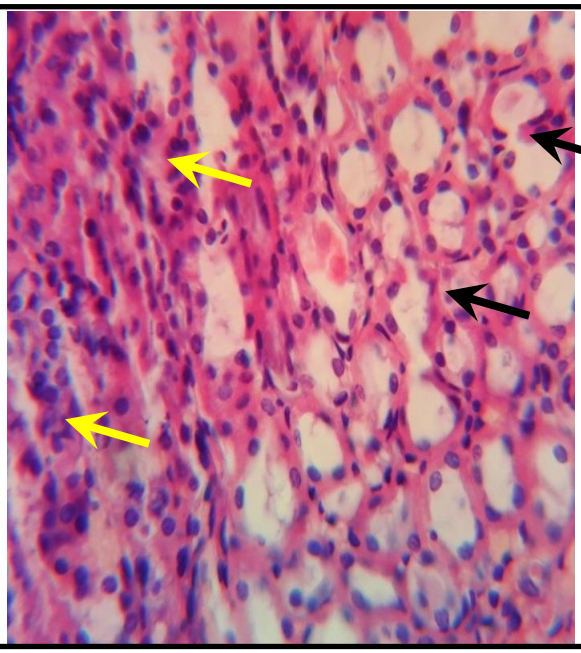
صورة (173): تحسن هيكلية الكبب الكلوية، رغم وجود بعض الضمور فيها (سهم أزرق)، ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أصفر)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G3



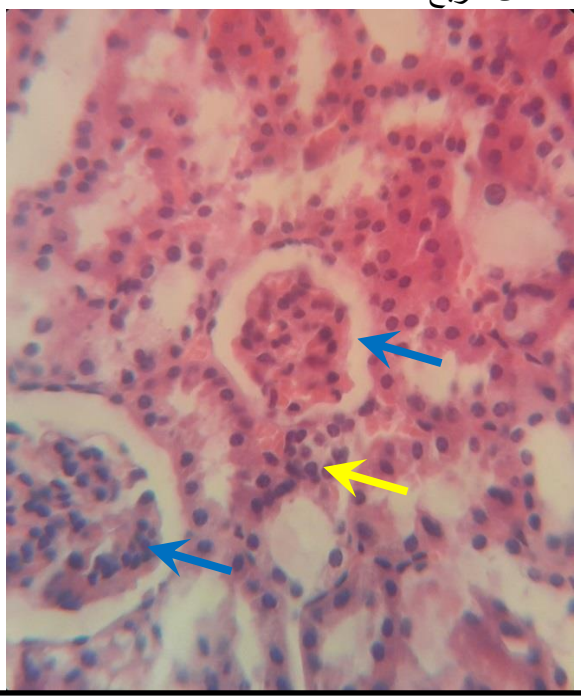
صورة (174): تحسن هيكلية النبيبات الكلوية، رغم وجود بعض االتنكس و النخر فيها (سهم أسود)، ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أصفر)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G3



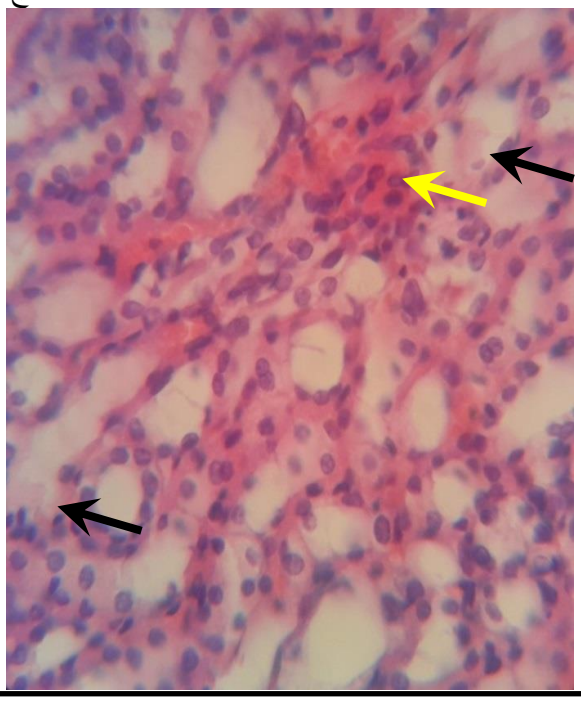
صورة (175): تحسن هيكلية الكبب الكلوية، رغم وجود بعض الضمور فيها (سهم أزرق)، ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أصفر)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G4



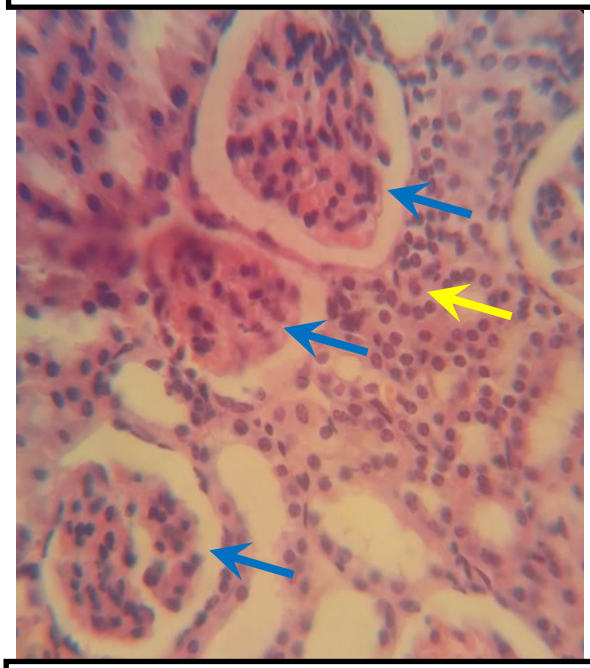
صورة (176): تحسن هيكلية النبيبات الكلوية، رغم وجود بعض الضمور فيها (سهم أزرق)، ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أصفر)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G4



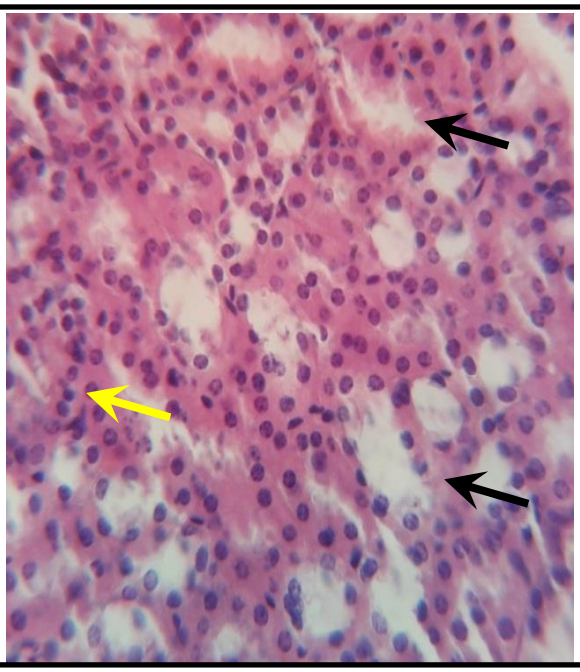
صورة (177): تحسن هيكلية الكبب الكلوية، رغم وجود بعض الضمور فيها (سهم أزرق)، ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أصفر)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G5



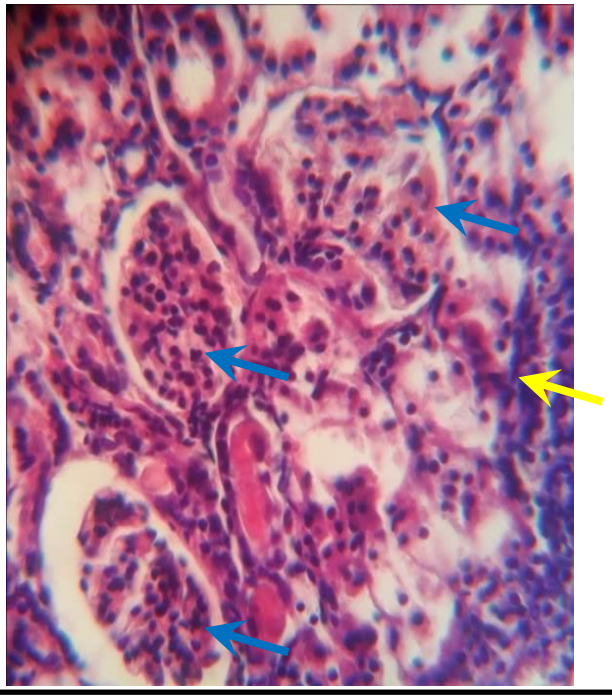
صورة (178): تحسن هيكلية النبيبات الكلوية، رغم وجود بعض االتنكس و النخر فيها (سهم أسود)، ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أصفر)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G5



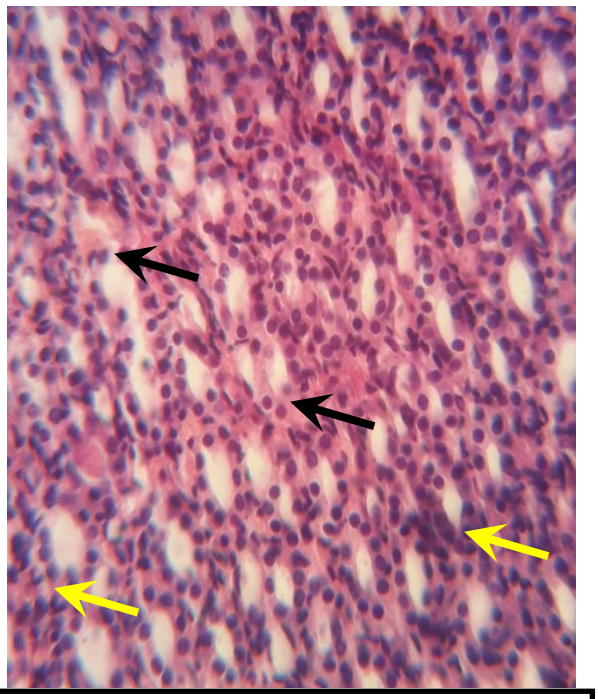
صورة (179): تحسن هيكلية الكبب الكلوية، رغم وجود بعض الضمور فيها (سهم أزرق)، ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أصفر)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G6



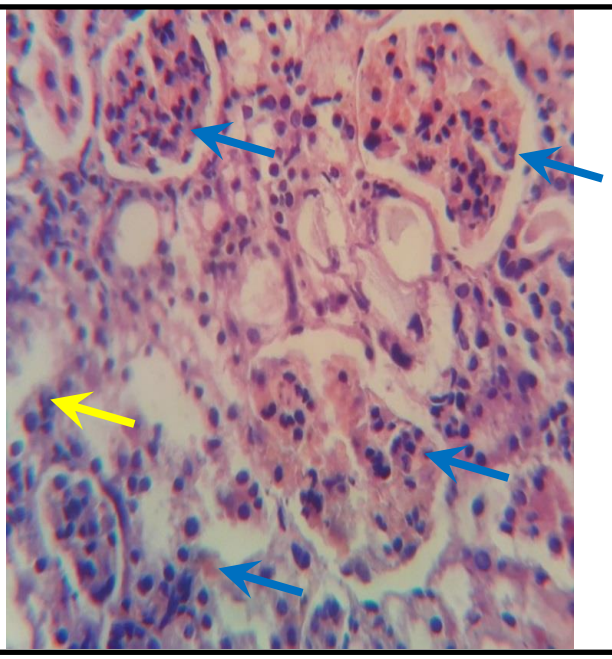
صورة (180): تحسن هيكلية النبيبات الكلوية، رغم وجود بعض االتنكس و النخر فيها (سهم أسود)، ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أصفر)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G6



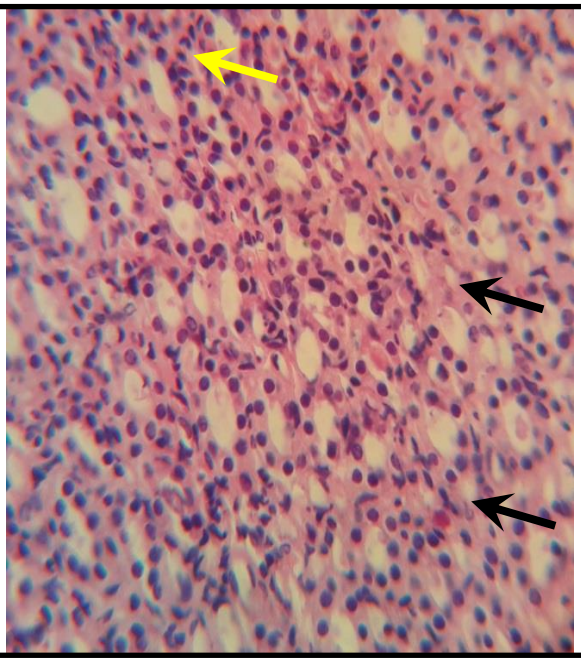
صورة (181): تحسن هيكلية الكبب الكلوية، رغم وجود بعض الضمور فيها (سهم أزرق)، ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أصفر)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G7



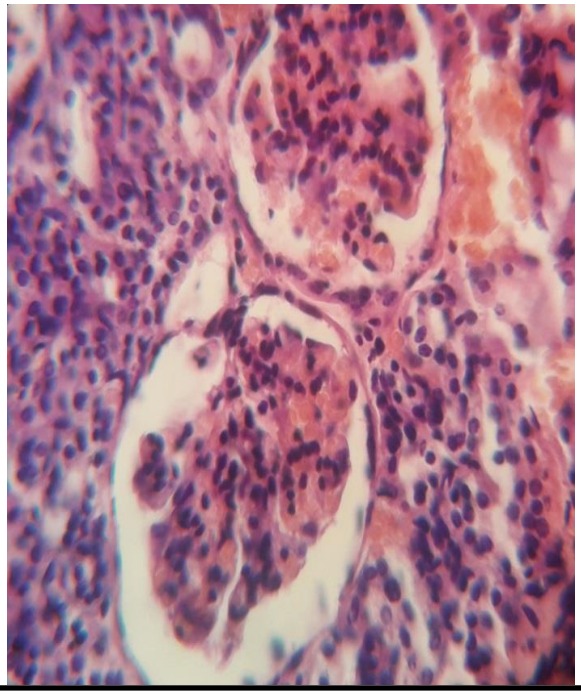
صورة (182): تحسن هيكلية النبيبات الكلوية، رغم وجود بعض االتنكس و النخر فيها (سهم أسود)، ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أصفر)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G7



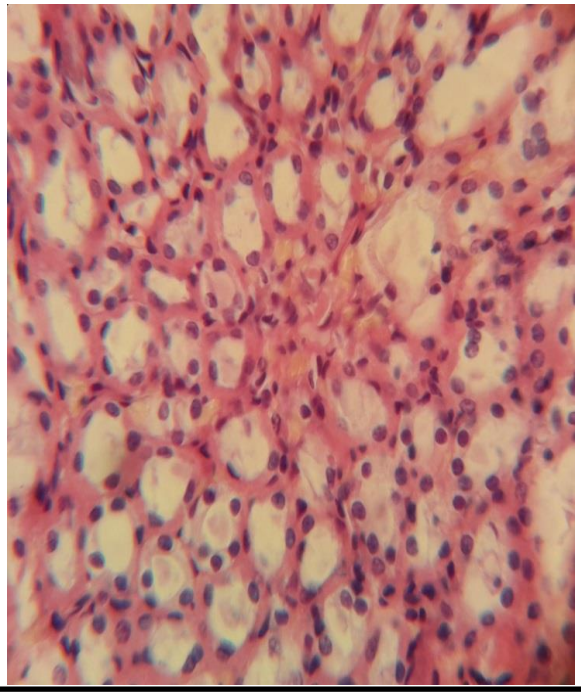
صورة (183): تحسن هيكلية الكبب الكلوية، رغم وجود بعض الضمور فيها (سهم أزرق)، ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أصفر)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G8



صورة (184): تحسن هيكلية النبيبات الكلوية، رغم وجود بعض االتنكس و النخر فيها (سهم أسود)، ارتشاح للخلايا الالتهابية (سهم أصفر)، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G8



صورة (185): تحسن هيكلية الكبب الكلوية بشكل كبير، حيث باتت أقرب إلى الشكل الطبيعي، مع وجود بعض الارتشاح للخلايا الالتهابية، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G9

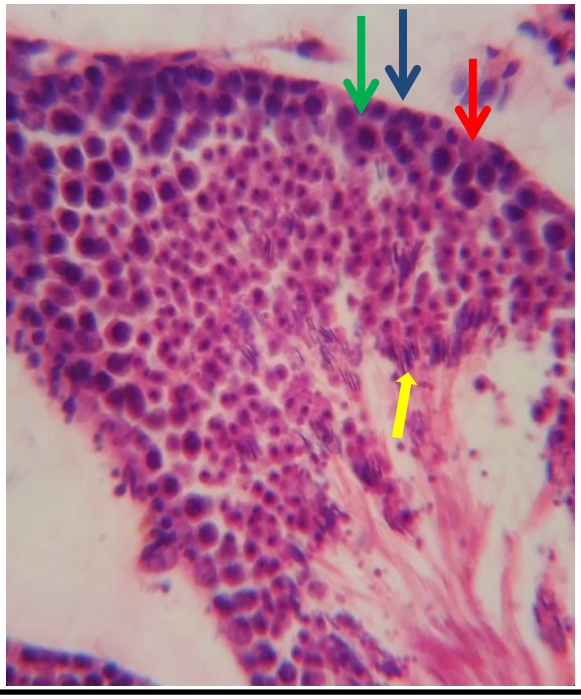


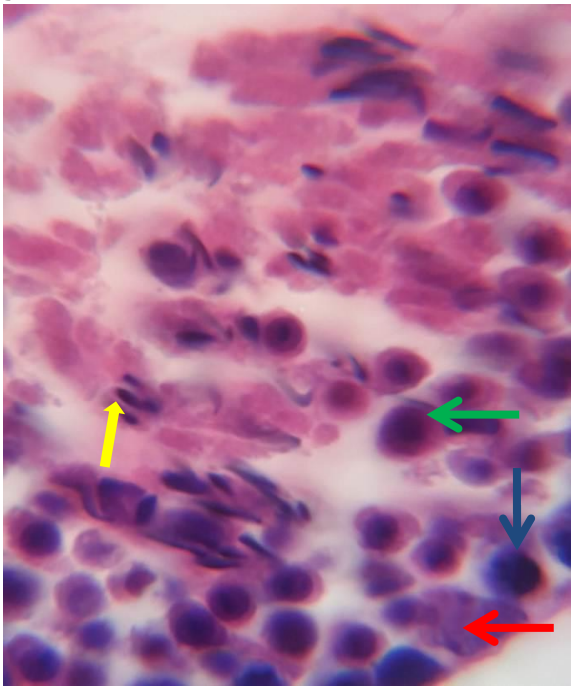
صورة (186): تحسن هيكلية النبيبات الكلوية وأصبحت تشبه النبيبات السليمة إلى حد كبير، تكبير (X600) لدى أفراد المجموعة G9

• **الخصيتين Testises:**

1- <u>المجموعة الأولى G 1 (الشاهد السلبي):</u>

عند دراسة المقاطع النسيجية المأخوذة من خصى ذكور هذه المجموعة و المصبوغة بصبغة الهيماتوكسيلين و الأيوزين، تبين أن النبيبات المنوية سليمة و تحتوي على جميع مكوناتها الطبيعية كأرومات النطاف (RS) و الخلايا النطفية الأولية (PS) و خلايا سرتولي (SC) و النطاف، صورة (187) و (188).

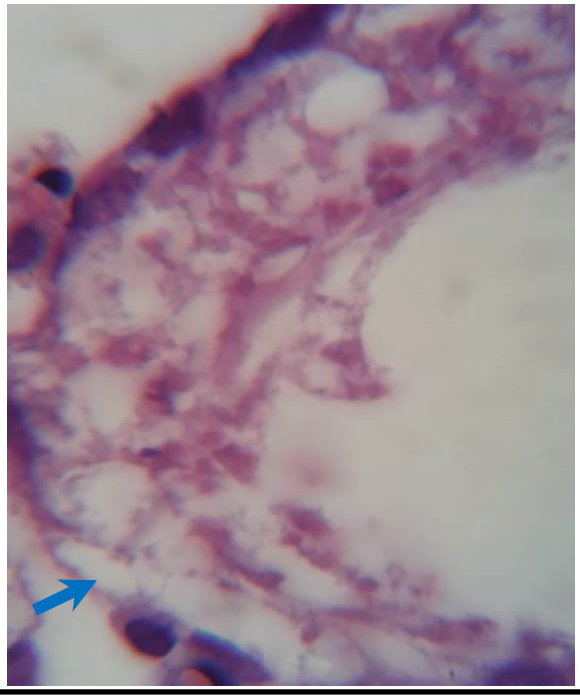


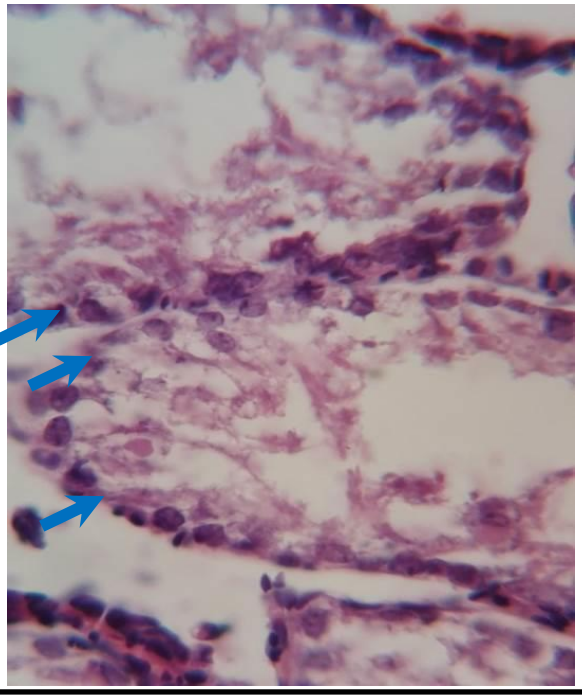


صورة (187) و (188): النسيج الطبيعي للخصية يظهر فيه النبيب المنوي السليم يحتوي أرومات النطاف (RS) (سهم أزرق) و الخلايا النطفية الأولية (PS) (سهم أخضر) و خلايا سرتولي (SC) (سهم أحمر)، إضافةً إلى وضوح عملية تشكل النطاف الطبيعية ضمن لمعة النبيبات المنوية (سهم أصفر)، تكبير (X600-X1500) لدى أفراد المجموعة الأولى G1

2- <u>المجموعة الثانية G2:</u>

عند دراسة التغيرات المرضية المجهرية في الخصى المأخوذة من ذكور هذه المجموعة، لوحظ أن التغيرات المرضية كانت عبارة عن حدوث نخر في النبيبات المنوية و فقدان هيكليتها الأساسية و رقة جدرانها و فقدان الخلايا النطفية الأولية (PS) و توقف إنتاج النطاف، مع احتواء جدران النبيبات المنوية على بعض أرومات النطاف (RS) وخلايا سرتولي (SC) و احتواء لمعة النبيبات المنوية على كميات من الحطام الخلوي، إضافةً إلى تبيغ الأوعية الدموية المحيطة بالنبيبات المنوية، صورة (189) و (190).

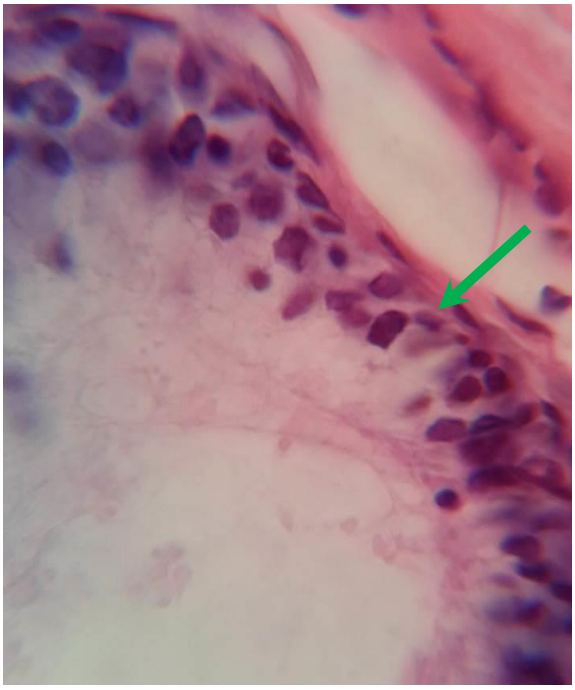


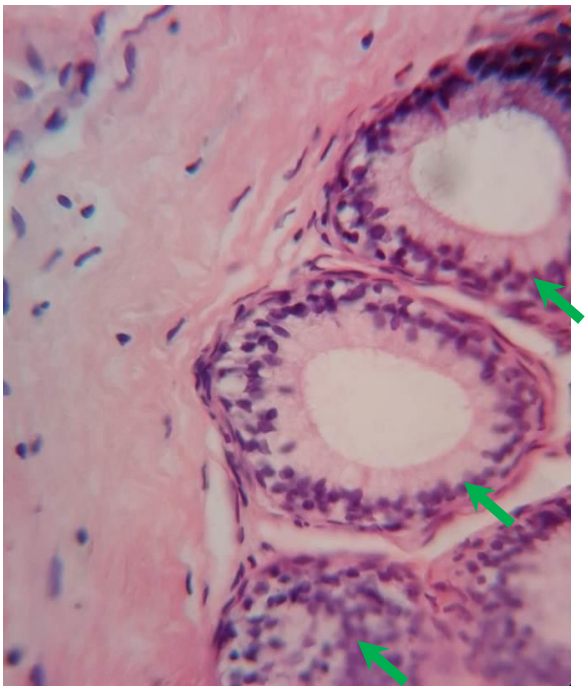


صورة (189) و (190): النخر الشديد للنبيبات المنوية و رقة جدرانها و استنزاف الخلايا اللمفاوية المختلفة بحيث لم يبق سوى الغشاء القاعدي لهذه النبيبات (سهم أزرق)، توقف إنتاج النطاف، تكبير (X600-X1500) لدى أفراد المجموعة الثانية G2

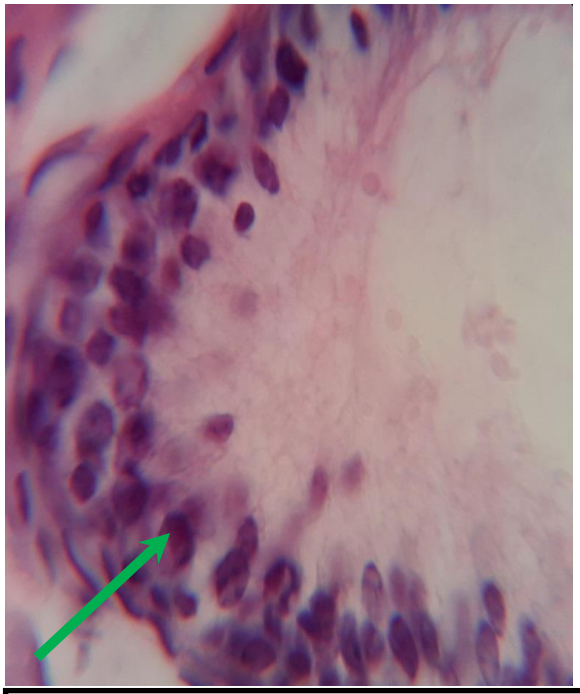
3- <u>التغيرات المجهرية لمجموعات التجربة من المجموعة 3 و حتى المجموعة 9:</u>

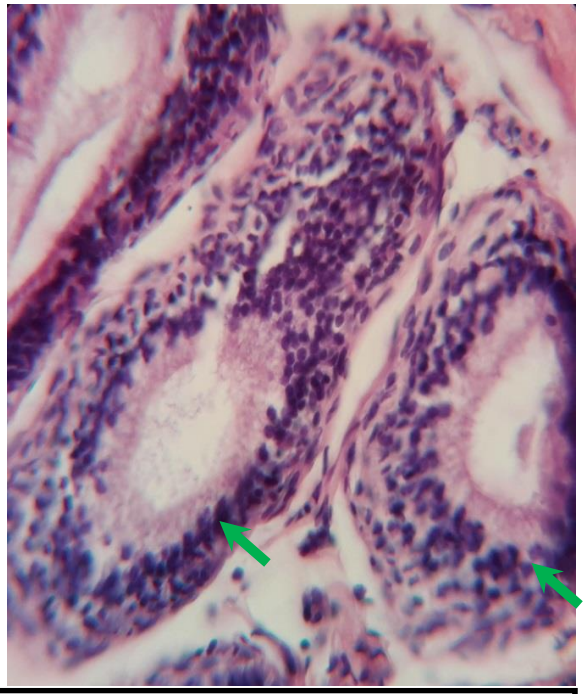
عند دراسة التغيرات المجهرية في عينات الخصى المأخوذة من أفراد هذه المجموعات لوحظ أن المواد المُجَرَّعَة فموياً ساهمت في التخفيف من حدة التغيرات المرضية المجهرية في الخصية، من خلال الحفاظ على بنية و هيكلية النبيبات المنوية و الحفاظ على بناء و سلامة الغشاء القاعدي لها، و سُجلت أفضل النتائج في المقاطع النسيجية المأخوذة من المجموعة التاسعة. بالرغم من ملاحظة حدوث شفاء متفاوت في كل المجموعات إلا أنه لوحظ وجود بعض البؤر النخرية و التنكسية و قلة سماكة جدار النبيب المنوي، و كذلك لوحظ أن الخلايا المنوية كأرومات النطاف (RS) و الخلايا النطفية الأولية (PS) و خلايا سرتولي (SC) موجودة بشكلها السليم بنسبة كبيرة و متوضعة في عدة طبقات تمتد من الغشاء القاعدي للنبيب المنوي و حتى لمعة هذا النبيب، رغم وجود بعض التخلخل في طبقات الخلايا و حدوث توسف لبعضها و سقوطها ضمن لمعة النبيب المنوي. و لم يلاحظ وجود للنطاف في المقاطع النسيجية لهذه المجموعات، أما بالنسبة للتغيرات الوعائية فقد كانت عبارة عن تبيغ في الشرايين و ارتشاح للعدلات و اللمفاويات ضمن نسيج الخصية، صورة (191) و (192) و (193) و (194) و (195) و (196) و (197) و (198) و (199) و (200) و (201) و (202) و (203) و (204).



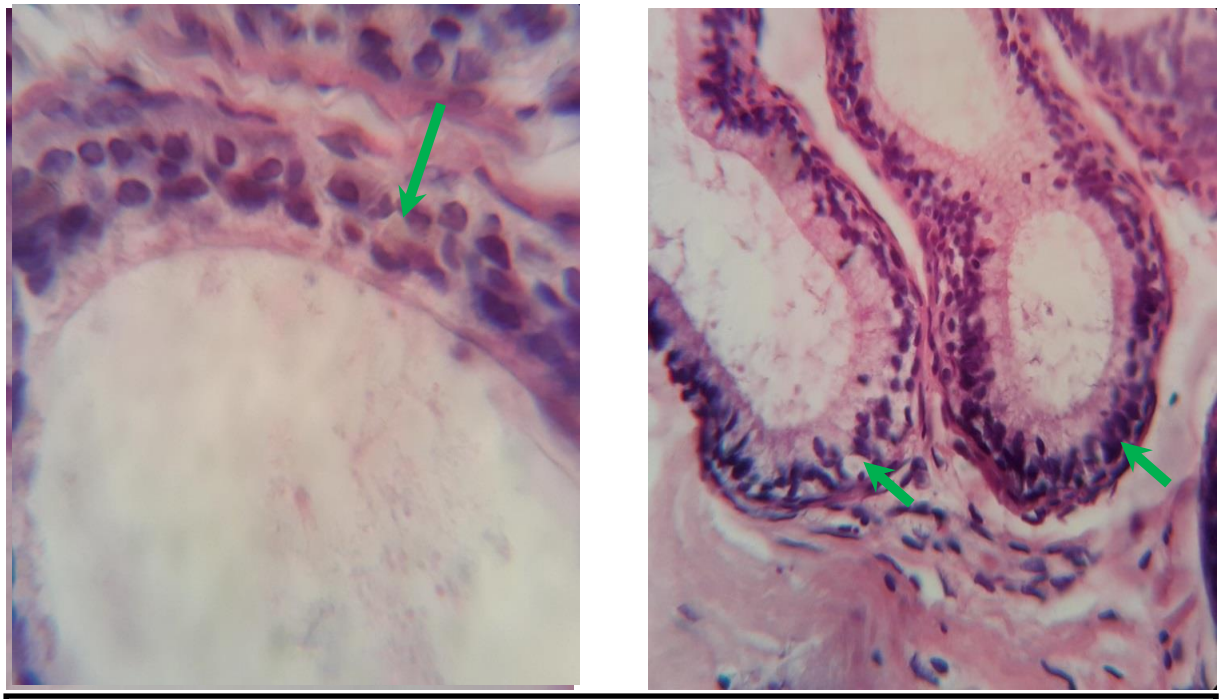


صورة (191) و (192): تحسن هيكلية النبيبات المنوية و احتواءها على عدد لابأس به من الخلايا المنوية مصطفة ضمن عدة طبقات (سهم أخضر)، تكبير (X600–X1500) لدى أفراد المجموعة الثالثة G3

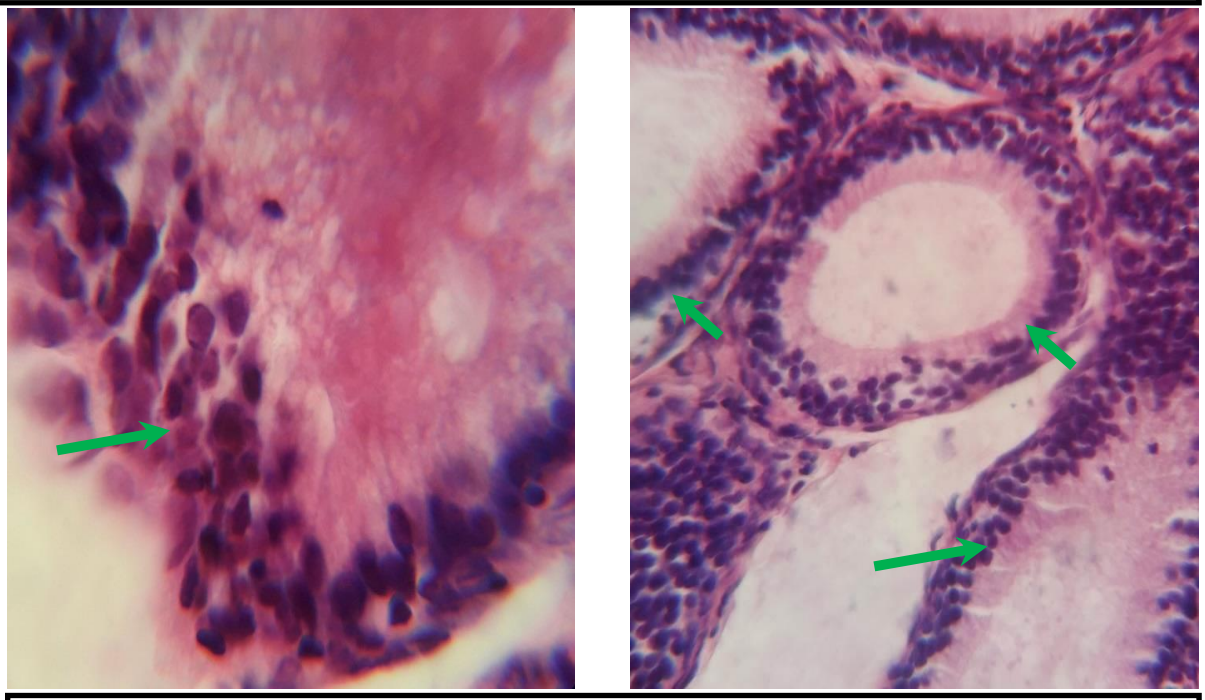




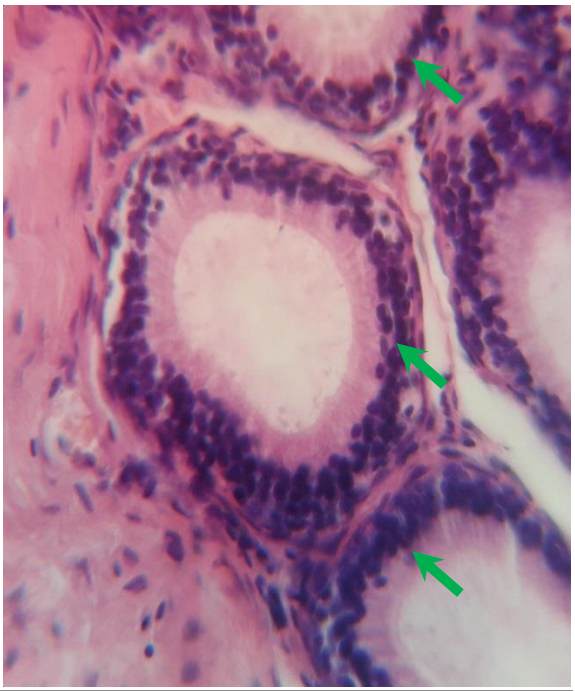
صورة (193) و (194): تحسن هيكلية النبيبات المنوية و احتواءها على عدد لابأس به من الخلايا المنوية مصطفة ضمن عدة طبقات (سهم أخضر)، تكبير (X600–X1500) لدى أفراد المجموعة الرابعة G4

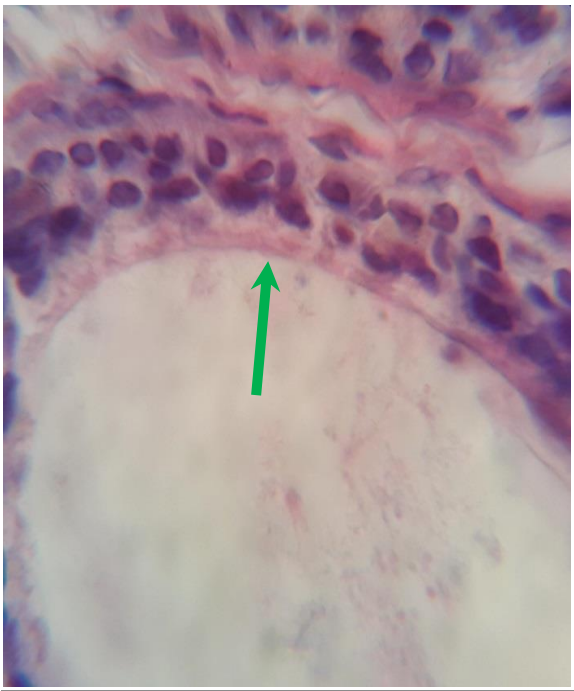


صورة (195) و (196): تحسن هيكلية النبيبات المنوية و احتواءها على عدد لابأس به من الخلايا المنوية مصطفة ضمن عدة طبقات (سهم أخضر)، تكبير (X600–X1500) لدى أفراد المجموعة الخامسة G5

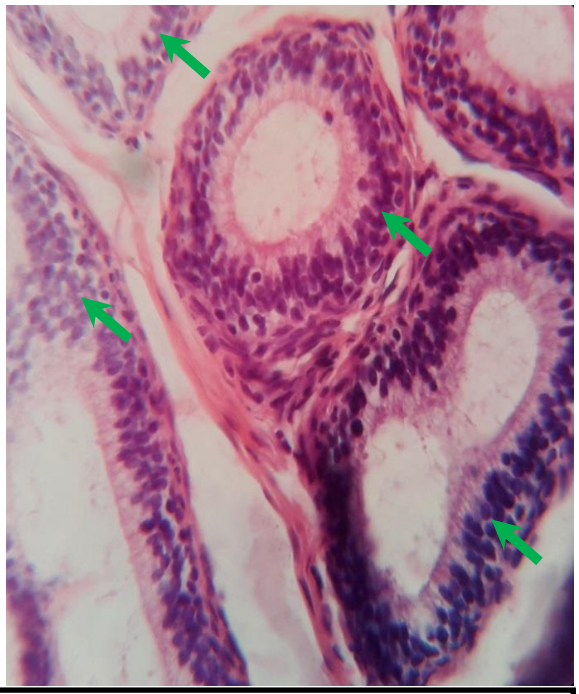


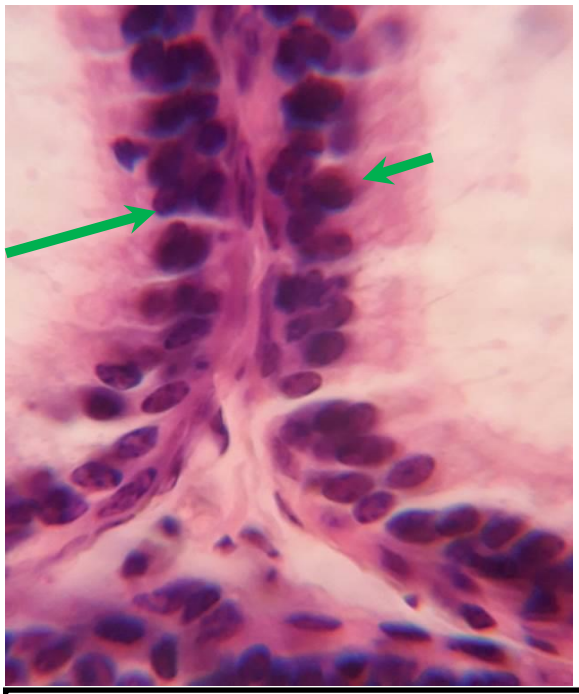
صورة (197) و (198): تحسن هيكلية النبيبات المنوية و احتواءها على عدد لابأس به من الخلايا المنوية مصطفة ضمن عدة طبقات (سهم أخضر)، تكبير (X600–X1500) لدى أفراد المجموعة السادسة G6



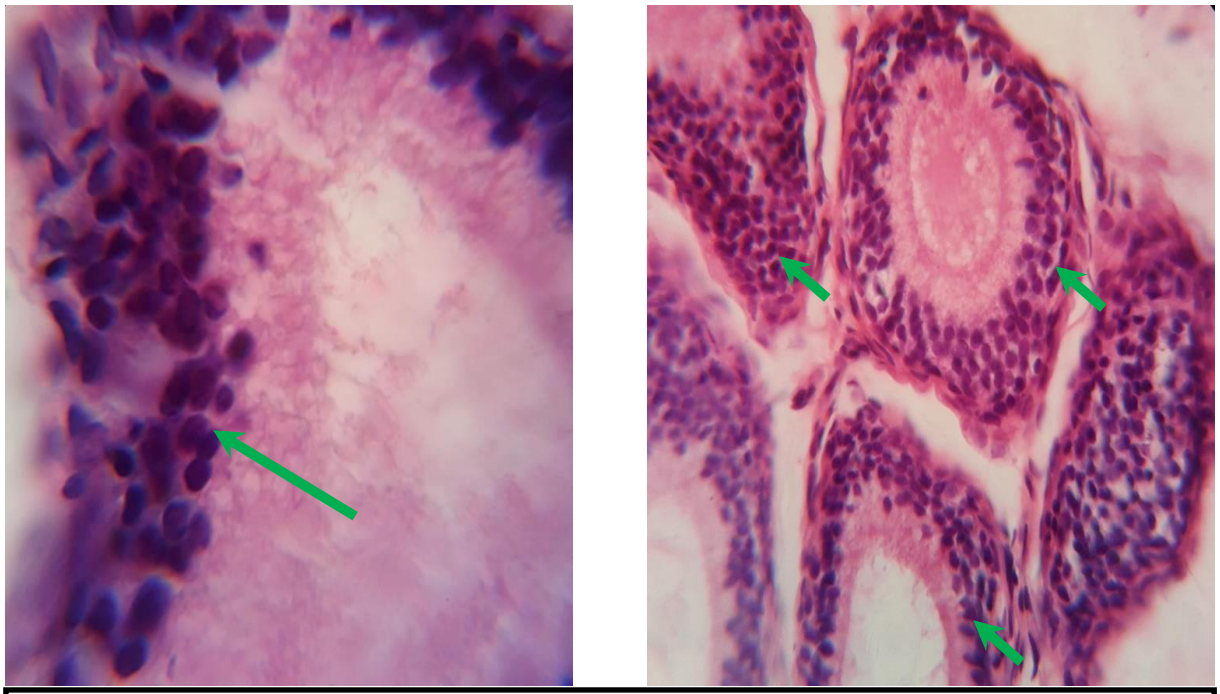


صورة (199) و (200): تحسن هيكلية النبيبات المنوية و احتواءها على عدد لابأس به من الخلايا المنوية مصطفة ضمن عدة طبقات (سهم أخضر)، تكبير (X600–X1500) لدى أفراد المجموعة السابعة G7





صورة (201) و (202): تحسن هيكلية النبيبات المنوية و احتواءها على عدد لابأس به من الخلايا المنوية مصطفة ضمن عدة طبقات (سهم أخضر)، تكبير (X600–X1500) لدى أفراد المجموعة الثامنة G8



صورة (203) و (204): هيكلية النبيبات المنوية شبه الطبيعية واحتواءها على مختلف الخلايا المنوية مصطفة ضمن عدة طبقات (سهم أخضر)، تكبير (X600-X1500) لدى أفراد المجموعة التاسعة G9

• المبيضين Ovaries:

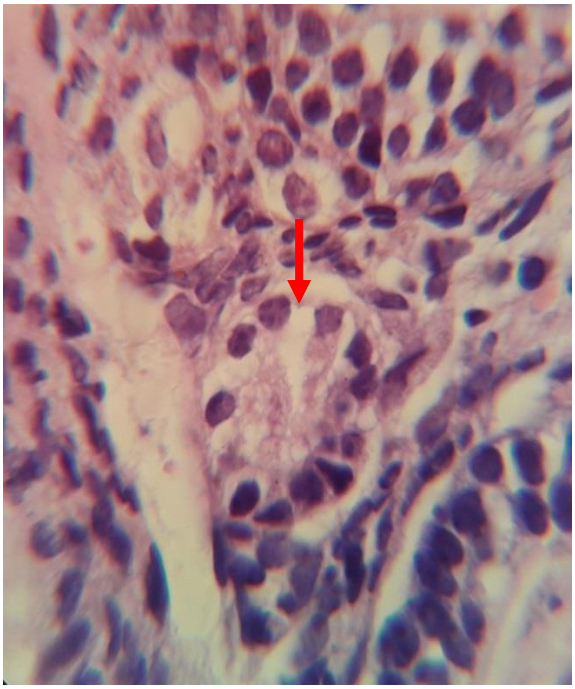
1- <u>المجموعة الأولى G 1 (الشاهد السلبي):</u>

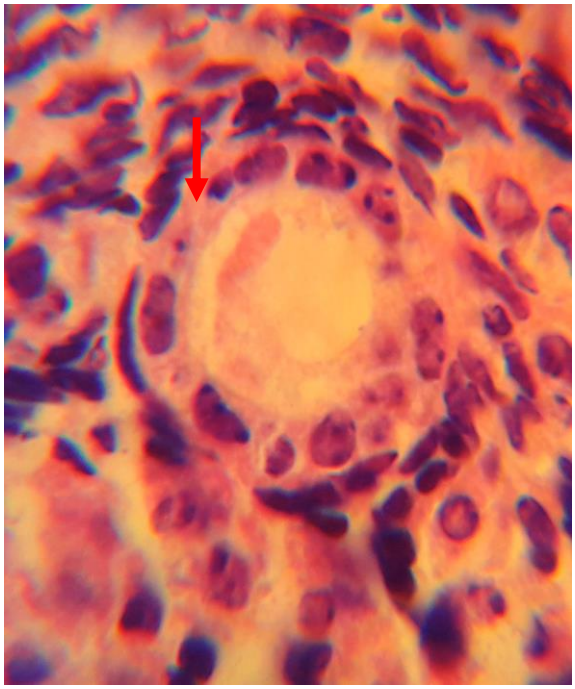
عند دراسة المقاطع النسيجية المأخوذة من مبايض إناث هذه المجموعة و المصبوغة بصبغة الهيماتوكسيلين و الأيوزين، تبين احتواء المبيض على كل من الجريبات الابتدائية و الأولية و الثانوية و الثالثية و جريب غراف الناضج، إضافة إلى الجسم الأصفر، صورة (205) و (206).

صورة (205) و (206): البنية الطبيعية للمبيض، تظهر فيه الجريبات الأولية (سهم أصفر) و الثانوية (سهم أزرق) و الثالثية (سهم أسود) و جريب غراف الناضج (سهم أحمر)، تكبير (X600-X1500) لدى أفراد المجموعة الأولى G1

2- <u>المجموعة الثانية G2:</u>

عند دراسة التغيرات المرضية المجهرية في المبايض المأخوذة من إناث هذ المجموعة، لوحظ أن التغيرات المرضية كانت عبارة عن حدوث رتق و تحلل في الجريبات، و كانت النسبة الأكبر من الجريبات في هذه المجموعة هي الجريبات الابتدائية و الأولية، و بدرجة أقل الجريبات الثانوية و الثالثية، و لم يلاحظ وجود جريب غراف، و قد عانت جميع الجريبات من التحلل و التباعد في الخلايا الجريبية و انسلاخ أجزاء منها و تساقطها ضمن فراغ الجريب، أما الجسم الأصفر فقد لوحظ أنه يعاني من حدوث تحلل و تباعد شديدين بين خلاياه، إضافةً إلى حدوث تبيغ في الشرايين المبيضية و احتقان في الأوعية الدموية و نزف دموي في بعض الأماكن، صورة (207) و (208).



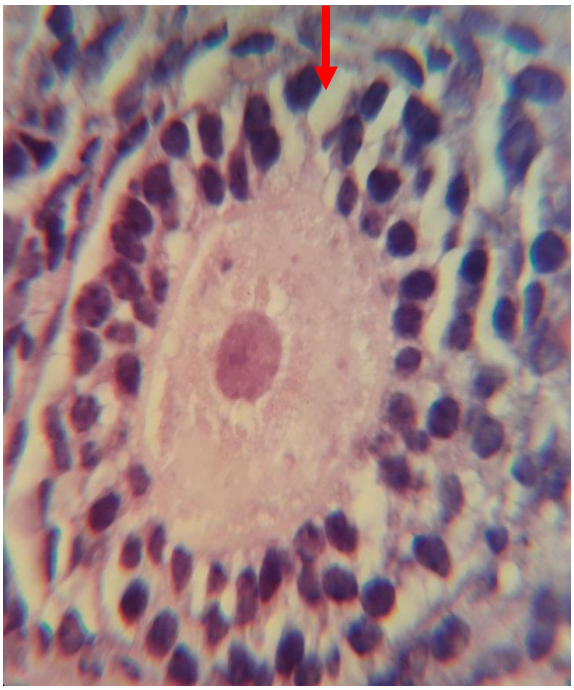


صورة (207) و (208): النخر الشديد للخلايا الجريبية و تبعثرها (سهم أحمر)، معظم الجريبات مصابة بالرتق، لم تشاهد الجريبات الناضجة، تكبير (X600-X1500) لدى أفراد المجموعة الثانية G2

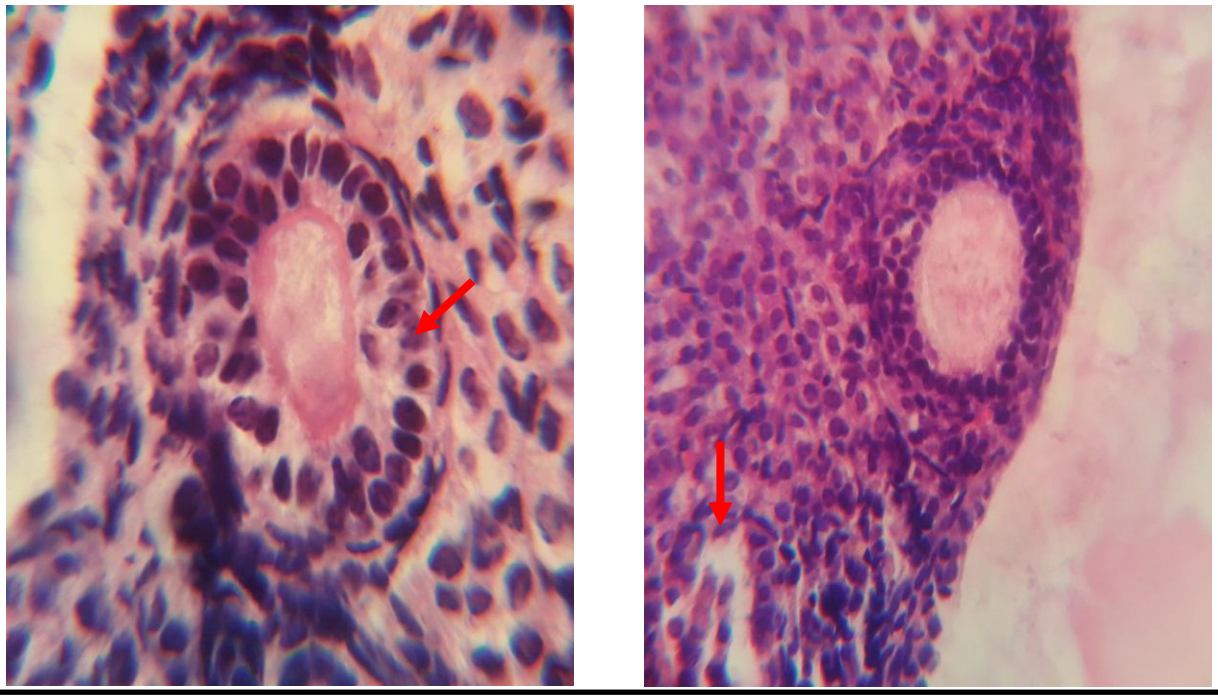
3- التغيرات المجهرية لمجموعات التجربة من المجموعة 3 و حتى المجموعة 9:

عند دراسة التغيرات المجهرية في عينات المبايض المأخوذة من أفراد هذه المجموعات لوحظ أن المواد المُجَرَّعَة فموياً قد ساهمت في التقليل من حدة التغيرات المرضية المجهرية في نسيج المبيض لدى إناث هذه المجموعات و الناتجة عن الأدوية المضادة للسرطان منفردة أو مجتمعة. حيث تميزت المقاطع النسيجية للمبيض من وجود بعض البؤر التنكسية و النخرية للجريبات المختلفة، و احتوت المقاطع النسيجية المأخوذة من إناث هذه المجموعات على الجريبات الابتدائية و الأولية و الثانوية و الثالثية بشكلها و هيكلها القريب من الطبيعي رغم وجود بعض البؤر التنكسية في طبقات الخلايا الجرابية و المتمثلة بحدوث تخلخل في هذه الخلايا و تساقط بعضها ضمن تجويف الجريب، إضافةً لوجود عدد من الجريبات الرتقية، و لم يلاحظ وجود جريبات غراف الناضجة، و كذلك لوحظ احتواء المبايض على الجسم الأصفر و الذي عانت خلاياه من بعض التخلخل و التباعد فيما بينها، إضافةً إلى توضع صباغ الهيموسيدرين في نسيج المبيض، أما التغيرات الوعائية فقد كانت على شكل تبيغ في الشرايين المبيضية وانسلال لبعض اللمفاويات إلى النسيج المبيضي. و تبين أن العينات المأخوذة من المجموعة التاسعة

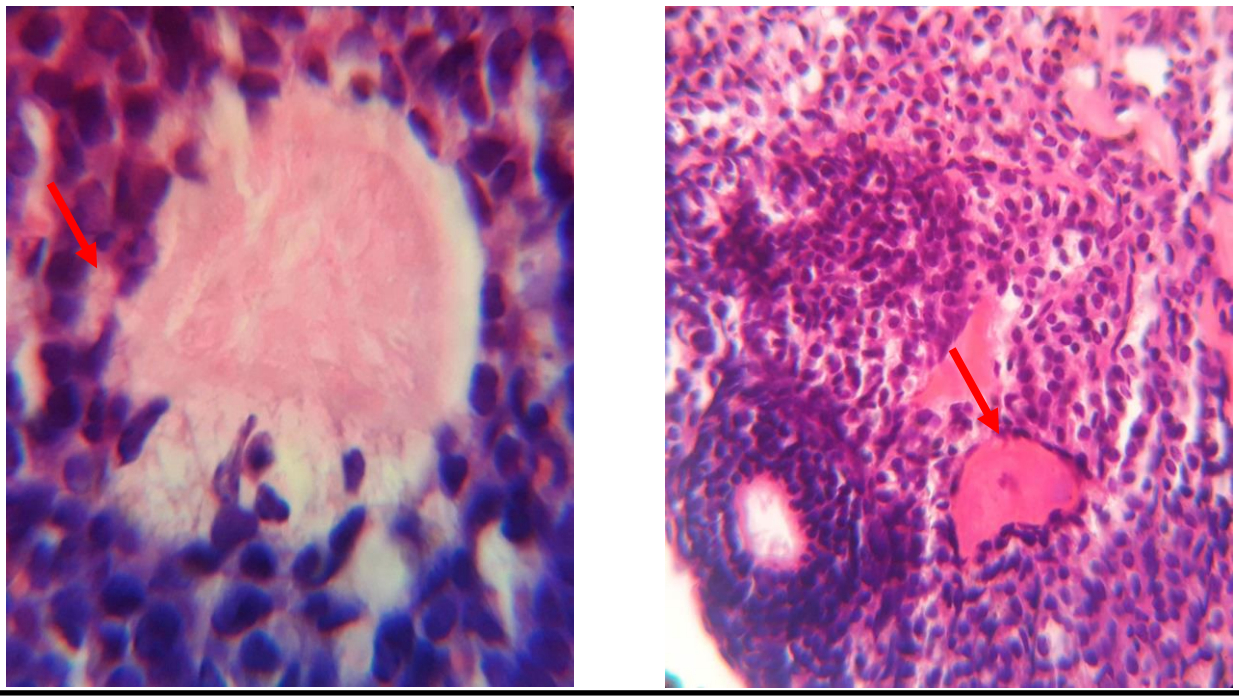
كانت أقرب إلى الطبيعي بالرغم من بعض التغيرات الطفيفة، صورة (209) و (210) و (211) و (212) و (213) و (214) و (215) و (216) و (217) و (218) و (219) و (220) و (221) و (222).



صورة (209) و (210): تحسن في هيكلية و بنية الجريبات، مع وجود بعض بؤر من التنكس والنخر للخلايا الجريبية (سهم أحمر)، تكبير (X600–X1500) لدى أفراد المجموعة الثالثة G3

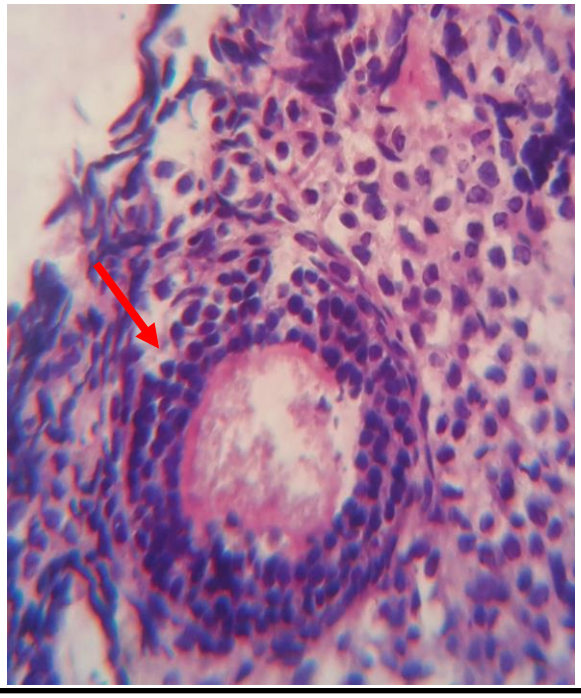


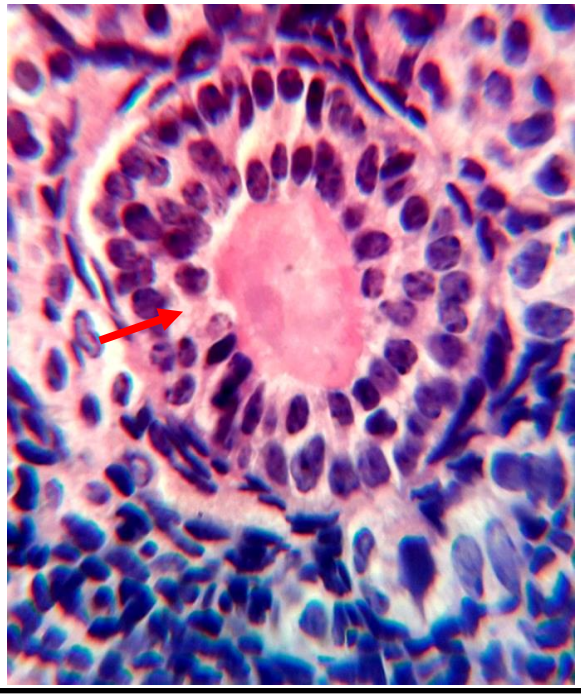
صورة (211) و (212): تحسن في هيكلية و بنية الجريبات، مع وجود بعض بؤر من التنكس والنخر للخلايا الجريبية (سهم أحمر)، تكبير (X600-X1500) لدى أفراد المجموعة الرابعة G4



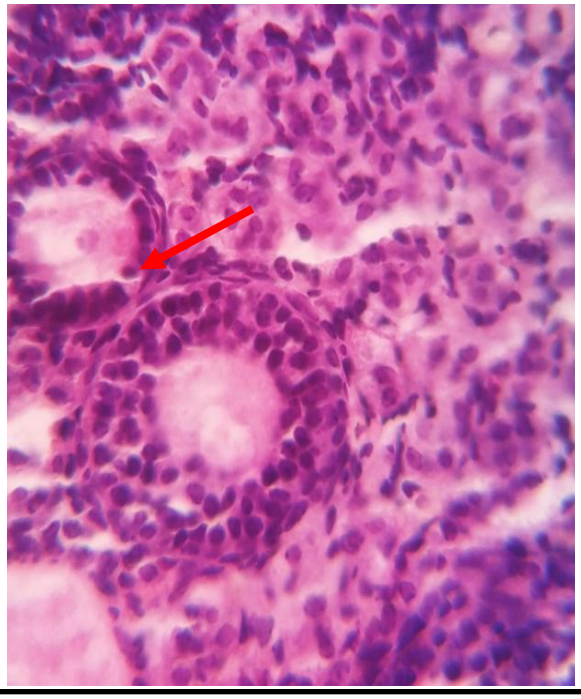
صورة (213) و(214): تحسن في هيكلية و بنية الجريبات، مع وجود بعض بؤر من التنكس والنخر للخلايا الجريبية (سهم أحمر)، تكبير (X600-X1500) لدى أفراد المجموعة الخامسة G5

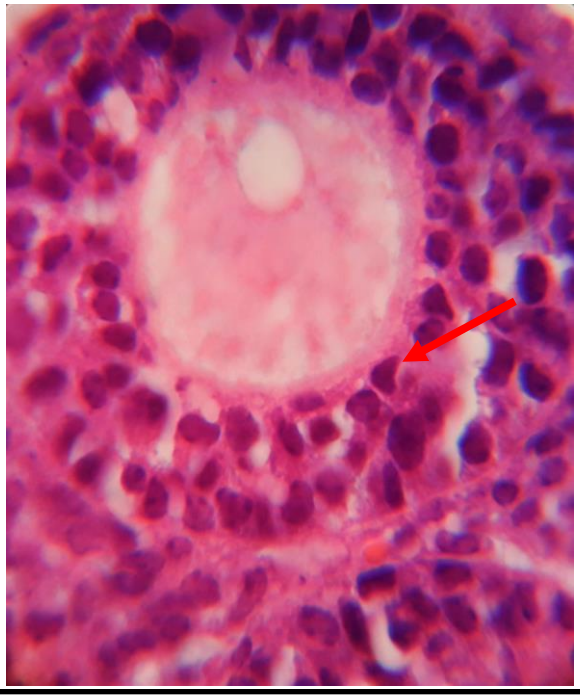
صورة (215) و (216): تحسن في هيكلية و بنية الجريبات، مع وجود بعض بؤر من التنكس والنخر للخلايا الجريبية (سهم أحمر)، تكبير (X600–X1500) لدى أفراد المجموعة السادسة G6



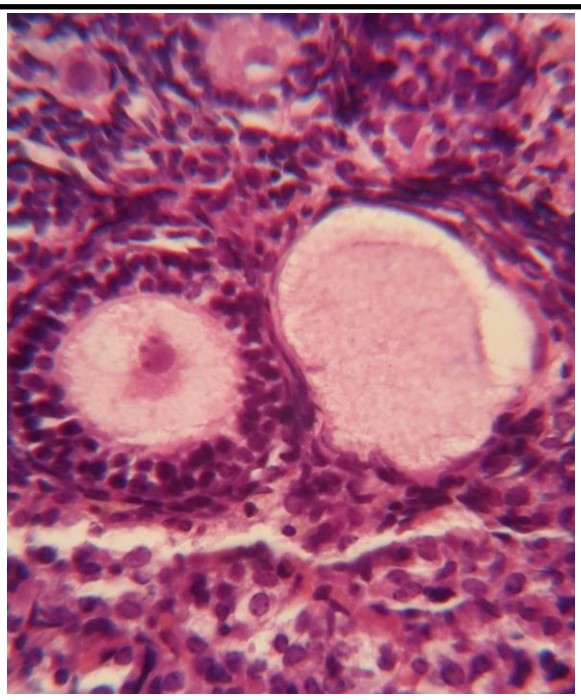


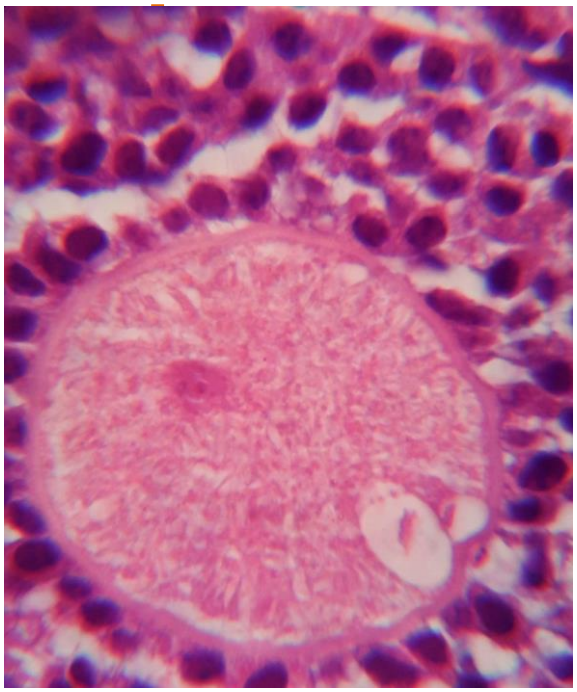
صورة (217) و (218): تحسن في هيكلية و بنية الجريبات، مع وجود بعض بؤر من التنكس والنخر للخلايا الجريبية (سهم أحمر)، تكبير (X600–X1500) لدى أفراد المجموعة السابعة G7





صورة (219) و (220): تحسن في هيكلية و بنية الجريبات، مع وجود بعض بؤر من التنكس والنخر للخلايا الجريبية (سهم أحمر)، تكبير (X600–X1500) لدى أفراد المجموعة الثامنة G8





صورة (221) و(222): الخلايا الجريبية للجريبات المبيضية ذات تماسك و انتظام كبير بحيث تظهر بنية و هيكلية الجريبات كالجريبات الطبيعية، تكبير (X600–X1500) لدى أفراد المجموعة G9

4-3- المعايير الدموية Blood Testes:

4-3-1- معدل خضاب الدم Hemoglobin (Hgb):

• الأسبوع 3:

أظهرت نتائج التجربة انخفاضاً معنوياً في معدل خضاب الدم ($P<0.05$) لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1 و التي بلغ معدل خضاب الدم فيها (14.50 g/dl)، و لكن نسبة هذا الانخفاض كان متفاوتةً ما بين مجموعات التجربة، حيث أظهرت نتائج التجربة أن أعلى أقل معدل لخضاب الدم كان لدى المجموعة G2 بمعدل (9.00 g/dl)، تليها G3 (10.10 g/dl)، ثم G5 بمعدل (10.20 g/dl)، ثم G4 (10.30 g/dl)، ثم G7 (10.51 g/dl)، ثم G6 (10.80 g/dl)، ثم G8 (11.10 g/dl)، و أخيراً المجموعة G9 (11.70 g/dl) على التوالي، و لدى مقارنة معدل خضاب الدم لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ (G3-G9) مع المجموعة G2 لوحظ وجود فروق معنوية. الجدول رقم 14 و المخطط البياني رقم 14.

• الأسبوع 6:

أظهرت نتائج التجربة استمرار انخفاض معدل خضاب الدم لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1 و التي بلغ معدل خضاب الدم فيها (g/dl 14.10)، و كان هذا الانخفاض معنوياً، و استمر هذا التفاوت في معدل خضاب الدم بين مجموعات التجربة، حيث كان أقل معدل لخضاب الدم لدى أفراد المجموعة المجموعة G2 بمعدل (7.70 g/dl)، تليها G3 (10.20 g/dl)، ثم G5 بمعدل (10.40 g/dl)، ثم G4 (10.50 g/dl) ، ثم G7 (10.60 g/dl)، ثم G6 (10.90 g/dl)، ثم G8 (11.20 g/dl)، و أخيراً المجموعة G9 (11.90 g/dl) على التوالي، و لدى مقارنة معدل خضاب الدم لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ (G3-G9) مع المجموعة G2، لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 14 و المخطط البياني رقم 14.

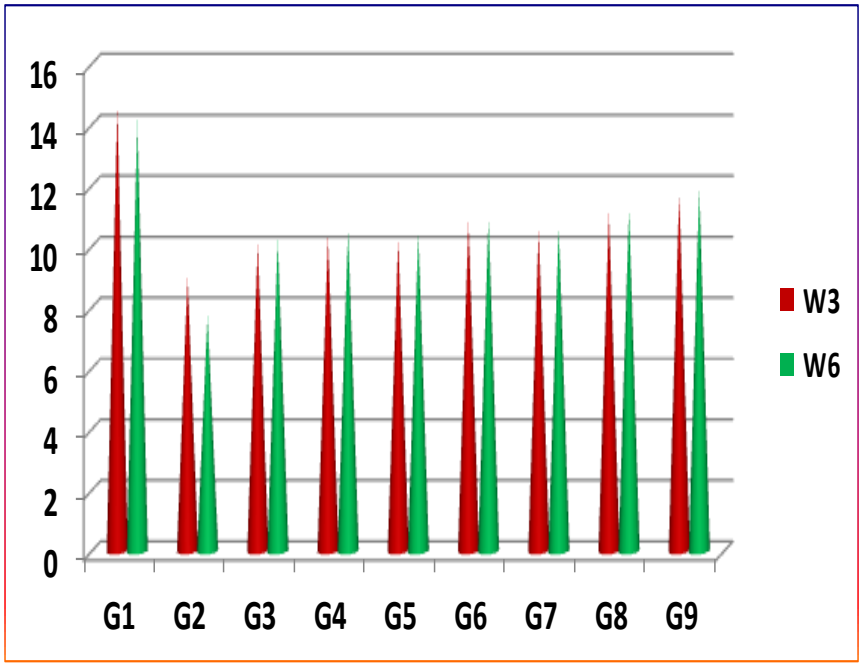
الجدول رقم 14: يُوضح معدل خضاب الدم Hb (g/dl)، في نهاية الأسبوع 3 و 6.

مجالات القيم المرجعية (10–19.2 g/dl) بحسب [81].

الأسبوع	المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
week 3	G 1	12	14.50 a	0.32
	G 2	12	9.00 b	0.42
	G 3	12	10.10 c	0.24
	G 4	12	10.30 c	0.23
	G 5	12	10.20 c	0.30
	G 6	12	10.80 c	0.11
	G 7	12	10.51 c	0.18
	G 8	12	11.10 c	0.20
	G 9	12	11.70 c	0.11
week 6	G 1	12	14.10 a	0.20
	G 2	12	7.70 b	0.10
	G 3	12	10.20 c	0.18
	G 4	12	10.50 c	0.19
	G 5	12	10.40 c	0.14
	G 6	12	10.90 c	0.20
	G 7	12	10.60 c	0.13
	G 8	12	11.20 c	0.19
	G 9	12	11.90 c	0.28

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 14: يوضح معدل خضاب الدم Hb (g/dl)، في نهاية الأسبوع 3 و 6.



4-3-2- قيم حجم الدم المكدوس (الهيماتوكريت) Hematocrit (HCT):

- **الأسبوع 3:**

أظهرت نتائج التجربة انخفاضاً معنوياً في قيم حجم الدم المكدوس ($P<0.05$) لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1، و التي بلغت قيمة حجم الدم المكدوس فيها (42.54%)، و لكن معدل هذا الانخفاض كان متفاوتاً ما بين مجموعات التجربة، حيث أظهرت نتائج التجربة أن أقل قيمة لحجم الدم المكدوس كان لدى المجموعة G2 بمعدل (31.18%)، تليها G3 (34.89%)، ثم G5 بمعدل (35.10%)، ثم G4 (35.25%)، ثم G7 (36.50%)، ثم G6 (35.81%)، ثم G8(37.01%)، و أخيراً المجموعة G9 (38.28%)، و لدى مقارنة قيم حجم الدم المكدوس لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ (G3-G9) مع المجموعة G2 لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 15 و المخطط البياني رقم 15.

• **الأسبوع 6:**

أظهرت نتائج التجربة استمرار انخفاض قيم حجم الدم المكدوس لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1، و التي بلغت قيمة حجم الدم المكدوس فيها (43.10%)، و كان هذا الانخفاض معنوياً، و استمر هذا التفاوت في قيم حجم الدم المكدوس بين مجموعة و أخرى، و كانت أقل قيمة لحجم الدم المكدوس لدى أفراد المجموعة G2 بمعدل (29.14%)، تليها G3 (35.14%)، ثم G5 بمعدل (35.44%)، ثم G4 (35.60%)، ثم G7 (36.72%)، ثم G6 (36.90%)، ثم G8 (37.86%)، و أخيراً المجموعة G9 (38.75%). و لدى مقارنة قيم حجم الدم المكدوس لدى المجموعات التي جُرّعت العسل والجنسينغ وفيتامين هـــ (G3–G9) مع المجموعة G2 لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 15 و المخطط البياني رقم 15.

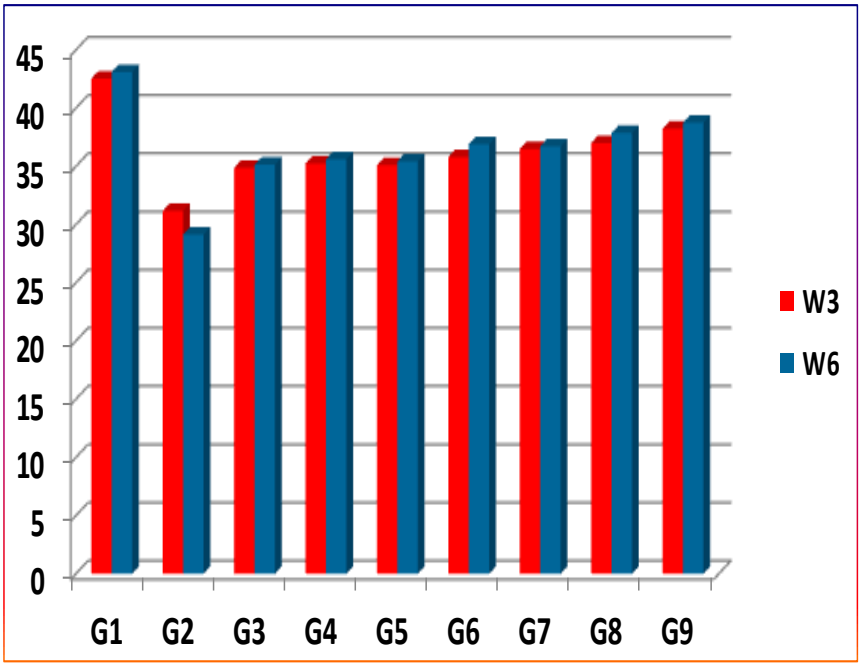
الجدول رقم 15: يُوضح متوسط قيم حجم الدم المكدوس Hct (%)، في نهاية الأسبوع 3 و 6.

مجالات القيم المرجعية (30–59%) بحسب [81].

الأسبوع	المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
week 3	G 1	12	42.54 a	0.55
	G 2	12	31.18 b	0.67
	G 3	12	34.89 c	0.94
	G 4	12	35.25 c	1.06
	G 5	12	35.10 c	1.02
	G 6	12	35.81 c	1.18
	G 7	12	36.50 c	1.12
	G 8	12	37.01 c	1.08
	G 9	12	38.23 c	0.99
week 6	G 1	12	43.10 a	0.68
	G 2	12	29.14 b	0.97
	G 3	12	35.14 c	0.73
	G 4	12	35.60 c	0.81
	G 5	12	35.44 c	0.78
	G 6	12	36.90 C	0.72
	G 7	12	36.72 C	0.86
	G 8	12	37.86 C	0.90
	G 9	12	38.75 C	0.75

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية (P<0.0)

المخطط البياني رقم 15: يُوضح متوسط قيم حجم الدم المكدوس Hct (%)، في نهاية الأسبوع 3 و 6.



4-3-3- تعداد الكريات الحمر Red Blood Cells (RBCs):

• الأسبوع 3:

أظهرت نتائج التجربة انخفاضاً معنوياً في تعداد الكريات الحمر ($P<0.05$) لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1 و التي بلغ تعداد الكريات الحمر لديها (5.33 millions/mm^3)، و لكن نسبة هذا الانخفاض كان متفاوتة ما بين مجموعات التجربة، حيث أظهرت نتائج التجربة أن أقل المجموعات من حيث تعداد الكريات الحمر هي المجموعة G2 بمعدل (2.91 millions/mm^3)، تليها G3 (3.21 millions/mm^3)، ثم G5 بمعدل (3.44 millions/mm^3)، ثم G4 (3.56 millions/mm^3)، ثم G7 (3.75 millions/mm^3)، ثم G6 (3.83 millions/mm^3)، ثم G8 (3.88 millions/mm^3)، و أخيراً المجموعة G9 (3.92 millions/mm^3)، و لدى مقارنة تعداد الكريات الحمر لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ (G3-G9) مع المجموعة G2 لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 16 و المخطط البياني رقم 16.

• الأسبوع 6:

استمر في الأسبوع السادس انخفاض تعداد الكريات الحمر لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1 و التي بلغ تعداد الكريات الحمر لديها ($4.98\ millions/mm^3$)، و كان هذا الانخفاض معنوياً ($P<0.05$)، و استمر هذا التفاوت في متوسط تعداد الكريات الحمر بين مجموعات التجربة، و كان أقل متوسط لتعداد للكريات الحمر لدى أفراد المجموعة G2 بمعدل ($2.67\ millions/mm^3$)، تليها G3 ($3.34\ millions/mm^3$)، ثم G5 بمعدل ($millions/mm^3$ 3.51)، ثم G4 ($3.64\ millions/mm^3$)، ثم G7 ($3.89\ millions/mm^3$)، ثم G6 ($millions/mm^3$ 3.92)، ثم G8 ($3.99\ millions/mm^3$)، و أخيراً المجموعة G9 ($4.01\ millions/mm^3$)، على التوالي، و لدى مقارنة تعداد الكريات الحمر لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ (G3-G9) مع المجموعة G2 لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 16 و المخطط البياني رقم 16.

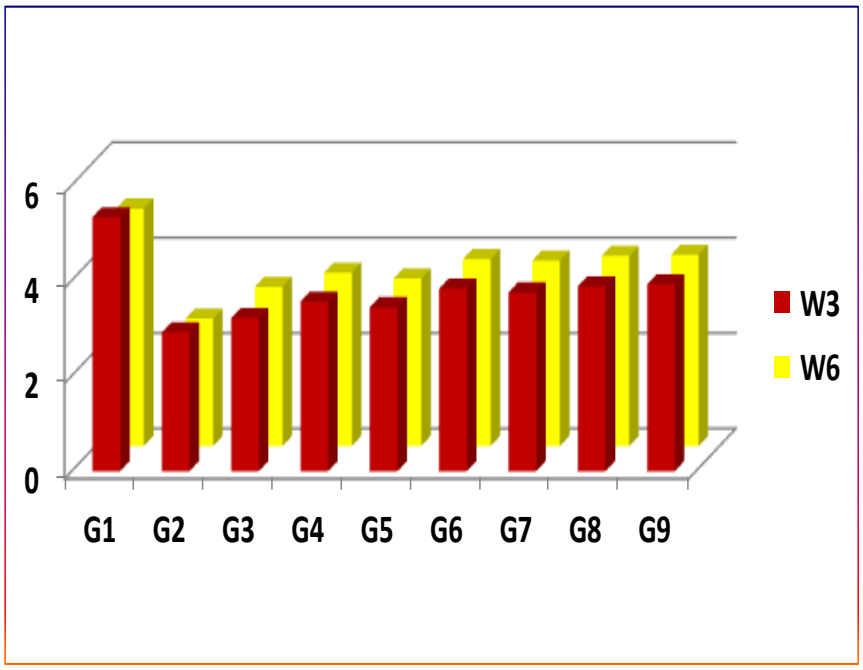
الجدول رقم 16: يُوضح تعداد الكريات الحمر RBCs ($millions/mm^3$)، في نهاية الأسبوع 3 و 6.

مجالات القيم المرجعية ($2.7-12.3$ $millions/mm^3$) بحسب [81].

الأسبوع	المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
week 3	G 1	12	5.33 a	0.19
	G 2	12	2.91 b	0.17
	G 3	12	3.21 c	0.10
	G 4	12	3.56 c	0.23
	G 5	12	3.44 c	0.24
	G 6	12	3.83 c	0.32
	G 7	12	3.75 c	0.18
	G 8	12	3.88 c	0.25
	G 9	12	3.92 c	0.30
week 6	G 1	12	4.98 a	0.18
	G 2	12	2.67 b	0.18
	G 3	12	3.34 c	0.23
	G 4	12	3.64 c	0.06
	G 5	12	3.51 c	0.15
	G 6	12	3.92 c	0.19
	G 7	12	3.89 c	0.14
	G 8	12	3.99 c	0.13
	G 9	12	4.01 c	0.14

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 16: يوضح تعداد الكريات الحمر RBCs (millions/mm^3)، في نهاية الأسبوع 3 و 6.



4-3-4- تعداد الكريات البيض White Blood Cells (WBCs):

- **الأسبوع 3:**

أظهرت نتائج التجربة انخفاضاً معنوياً في تعداد الكريات البيض ($P<0.05$) لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1 و التي بلغ تعداد الكريات البيض لديها (7.30 thousands/mm^3)، و لكن نسبة هذا الانخفاض كان متفاوتة ما بين مجموعات التجربة، حيث أظهرت نتائج التجربة أن أقل متوسط لتعداد الكريات البيض كان لدى المجموعة G2 (3.20 thousands/mm^3)، ثم G3 (3.70 thousands/mm^3)، ثم G5 (3.81 thousands/mm^3)، ثم G4 (3.89 thousands/mm^3)، ثم G7 (3.91 thousands/mm^3)، ثم G6 (3.97 thousands/mm^3)، ثم G8 (3.99 thousands/mm^3)، و أخيراً G9 (4.88 thousands/mm^3) على التوالي، و لدى مقارنة متوسط تعداد الكريات البيض لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ (G3-G9) مع المجموعة G2، لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول الجدول رقم 17 و المخطط البياني رقم 17 يوضحان ذلك.

• الأسبوع 6:

استمر في الأسبوع السادس انخفاض متوسط تعداد الكريات البيض لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1، و التي بلغ متوسط تعداد الكريات البيض لديها (8.82 thousands/mm^3)، و كان هذا الانخفاض معنوياً ($P<0.05$)، و استمر هذا التفاوت في متوسط تعداد الكريات البيض بين مجموعات التجربة، و كان أقل معدل لتعداد للكريات البيض لدى أفراد المجموعة G2 (2.98 thousands/mm^3)، ثم G3 (3.83 thousands/mm^3)، ثم G5 (3.87 thousands/mm^3)، ثم G7 (3.96 thousands/mm^3)، ثم G4 (3.95 thousands/mm^3)، ثم G6 (4.03 thousands/mm^3)، ثم G8 (4.25 thousands/mm^3)، و أخيراً المجموعة G9 (4.91 thousands/mm^3) على التوالي، و لدى مقارنة متوسط تعداد الكريات البيض لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ (G3–G9) مع المجموعة G2 لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 17 و المخطط البياني رقم 17 يوضحان ذلك.

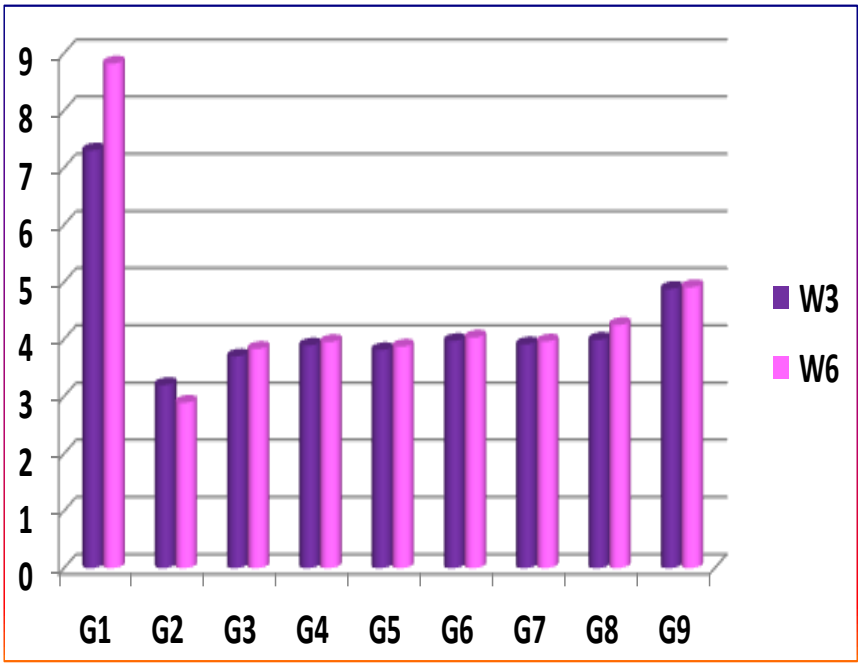
الجدول رقم 17: يُوضح تعداد الكريات البيض WBCs (thousand/mm^3)، في نهاية الأسبوع 3 و 6.

مجالات القيم المرجعية (thousand/mm^3 10−5) بحسب [251].

الأسبوع	المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
week 3	G 1	12	7.30 a	0.69
	G 2	12	3.20 b	0.17
	G 3	12	3.70 c	0.16
	G 4	12	3.89 c	0.44
	G 5	12	3.81 c	0.11
	G 6	12	3.97 c	0.29
	G 7	12	3.91 c	0.30
	G 8	12	3.99 c	0.26
	G 9	12	4.88 c	0.27
week 6	G 1	12	8.82 a	0.41
	G 2	12	2.89 b	0.36
	G 3	12	3.83 c	0.36
	G 4	12	3.95 c	0.29
	G 5	12	3.87 c	0.30
	G 6	12	4.03 c	0.19
	G 7	12	3.96 c	0.27
	G 8	12	4.25 c	0.21
	G 9	12	4.91 c	0.22

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 17: يوضح تعداد الكريات البيض WBCs (thousand/mm^3)، في نهاية الأسبوع 3 و 6



4-3-5- تعداد الصفيحات الدموية Platelets (PLT):

• الأسبوع 3:

أظهرت نتائج التجربة انخفاضاً معنوياً في تعداد الصفيحات الدموية ($P<0.05$) لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1، و التي بلغ متوسط تعداد الصفيحات الدموية لديها (387.36 thousands/mm^3)، و لكن نسبة هذا الانخفاض كانت متفاوتة ما بين مجموعات التجربة، حيث أظهرت نتائج التجربة أن أقل معدل لتعداد الصفيحات الدموية كان لدى المجموعة G2 (90.14 thousands/mm^3)، ثم G3 (101.12 thousands/mm^3)، ثم G5 (115.18 thousands/mm^3)، ثم G4 (119.17 thousands/mm^3)، ثم G7 (121.25 thousands/mm^3)، ثم G8 (126.14 thousands/mm^3)، و أخيراً المجموعة G9 (130.46 thousands/mm^3)، و لدى مقارنة متوسط تعداد الصفيحات الدموية لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ (G3-G9) مع المجموعة G2، لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 18 و المخطط البياني رقم 18 يوضحان ذلك.

• الأسبوع 6:

استمر في الأسبوع السادس انخفاض متوسط تعداد الصفيحات الدموية لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1، و التي بلغ متوسط تعداد الصفيحات الدموية لديها (382.77 thousands/mm^3)، و كان هذا الانخفاض معنوياً ($P<0.05$)، و استمر هذا التفاوت في متوسط تعداد الصفيحات الدموية ما بين مجموعات التجربة، و كان أقل متوسط لتعداد الصفيحات الدموية لدى أفراد المجموعة G2 (11.92 thousands/mm^3)، ثم G3 (105.18 thousands/mm^3)، ثم G5 (118.56 thousands/mm^3)، ثم G4 (121.89 thousands/mm^3)، ثم G7 (126.14 thousands/mm^3)، ثم G6 (128.13 thousands/mm^3)، ثم G8 (131.33 thousands/mm^3)، وأخيراً المجموعة G9 (136.76 thousands/mm^3) على التوالي، و لدى مقارنة موسط تعداد الصفيحات الدموية لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ (G3–G9) مع المجموعة G2، لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 18 و المخطط البياني رقم 18 يوضحان ذلك.

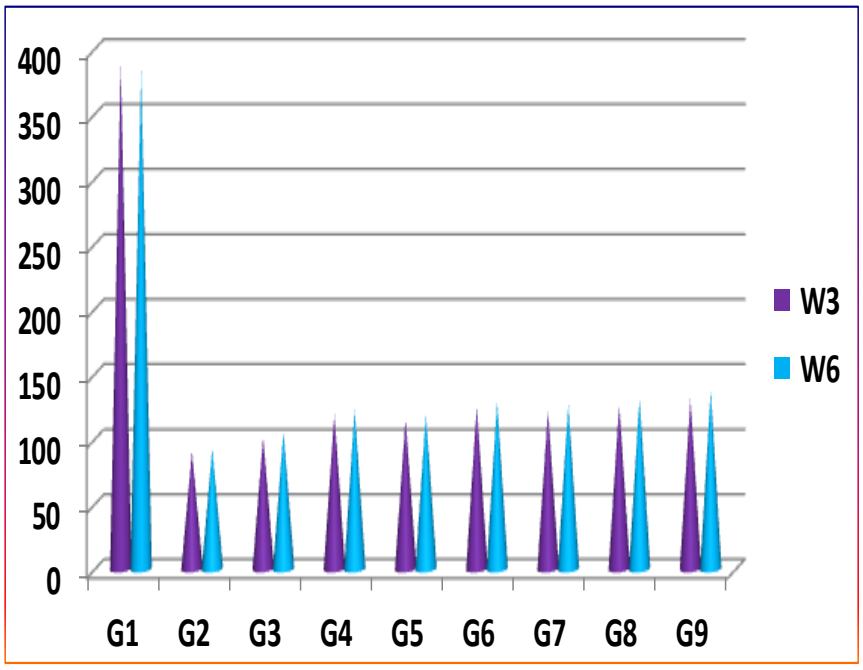
الجدول رقم 18: يُوضح تعداد الصفيحات الدموية PLT ($thousand/mm^3$)، في نهاية الأسبوع 3 و 6.

مجالات القيم المرجعية ($thousand/mm^3$ 590−200) بحسب [81].

الأسبوع	المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
week 3	G 1	12	387.36 a	7.22
	G 2	12	90.14 b	1.40
	G 3	12	101.12 c	1.51
	G 4	12	119.17 c	1.04
	G 5	12	115.18 c	1.33
	G 6	12	124.77 c	0.67
	G 7	12	121.25 c	1.31
	G 8	12	126.01 c	1.04
	G 9	12	130.79 c	1.60
week 6	G 1	12	382.77 a	1.01
	G 2	12	92.11 b	1.27
	G 3	12	105.18 c	2.82
	G 4	12	121.89 c	1.13
	G 5	12	118.56 c	1.01
	G 6	12	128.13 c	0.82
	G 7	12	126.14 c	0.94
	G 8	12	131.33 c	0.75
	G 9	12	136.76 c	1.08

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 18: يوضح تعداد الصفيحات الدموية PLT ($thousand/mm^3$)، في نهاية الأسبوع 3 و 6



4-4- الاختبارات البيوكيميائية Biochemical testes:

4-4-1- قياس نشاط المماكب القلبي لأنزيم فوسفو كيناز الكرياتين Creatine Phosphokinase Myocardial band (CPK-MB):

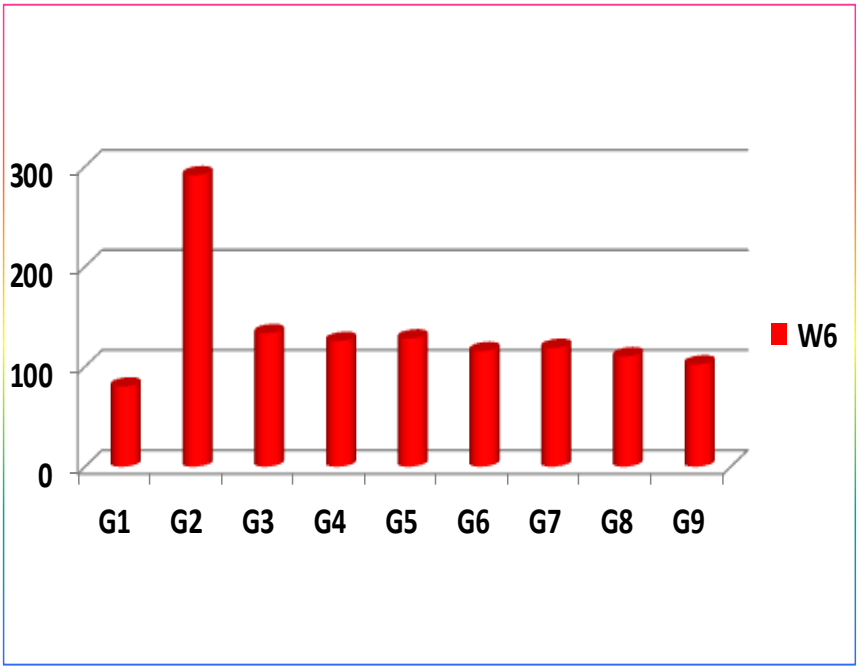
أظهرت نتائج التجربة ارتفاعاً معنوياً قوياً في مستوى أنزيم CPK-MB ($P<0.05$)، لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1، و التي بلغ متوسط نشاط هذا الأنزيم لديها (80.11 IU/L)، وكان هناك تفاوتً في متوسط نشاط هذا الأنزيم ما بين مجموعات التجربة، حيث لوحظ أن أعلى متوسط لنشاط هذا الأنزيم كان لدى المجموعة G2 بمعدل (291.18 IU/)، تليها المجموعة G3 بمعدل (133.25 IU/L)، ثم G5 بمعدل (128.10 IU/L)، ثم G4 بمعدل (125.47 IU/L)، ثم G7 بمعدل (118.55 IU/L)، ثم G6 بمعدل (115.46 IU/L)، ثم G8 بمعدل (110.15 IU/L)، و أخيراً المجموعة G9 بمعدل (102.12 IU/L) على التوالي، و لدى مقارنة متوسط نشاط هذا الأنزيم لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ (G3-G9) مع المجموعة G2، لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 19 و المخطط البياني رقم 19.

الجدول رقم 19: يُوضح مستوى نشاط أنزيم (CPK-MB) (IU/L)، في نهاية التجربة.

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	80.11 a	0.62
G 2	12	291.18 b	2.21
G 3	12	133.25 c	1.75
G 4	12	125.47 c	1.09
G 5	12	128.10 c	1.50
G 6	12	115.46 c	1.60
G 7	12	118.55 c	1.04
G 8	12	110.15 c	0.91
G 9	12	102.12 c	1.50

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 19: يوضح مستوى نشاط أنزيم (CPK-MB) (IU/L)، في نهاية التجربة.



4-4-2- قياس نشاط أنزيم ناقلة أمين الألانين Alanine Amino Transferase (ALT):

أظهرت نتائج التجربة ارتفاعاً معنوياً في متوسط نشاط أنزيم ALT ($P<0.05$)، لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1، و التي بلغ متوسط نشاط هذا الأنزيم لديها (40.70 IU/L)، و كان هناك تفاوتً في متوسط نشاط هذا الأنزيم ما بين مجموعات التجربة، حيث لوحظ أن أعلى متوسط لنشاط هذا الأنزيم كان لدى المجموعة G2 (102.44 IU/L)، تليها المجموعة G3 بمعدل (62.11 IU/L)، ثم G5 بمعدل (59.01 IU/L)، ثم G4 بمعدل (55.18 IU/L)، ثم G7 بمعدل (54.50 IU/L)، ثم G6 بمعدل (51.44 IU/L)، ثم G8 بمعدل (48.61 IU/L)، و أخيراً المجموعة G9 بمعدل (45.15 IU/L) على التوالي، و لدى مقارنة متوسط نشاط هذا الأنزيم لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ (G3-G9) مع المجموعة G2، لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 20 و المخطط البياني رقم 20.

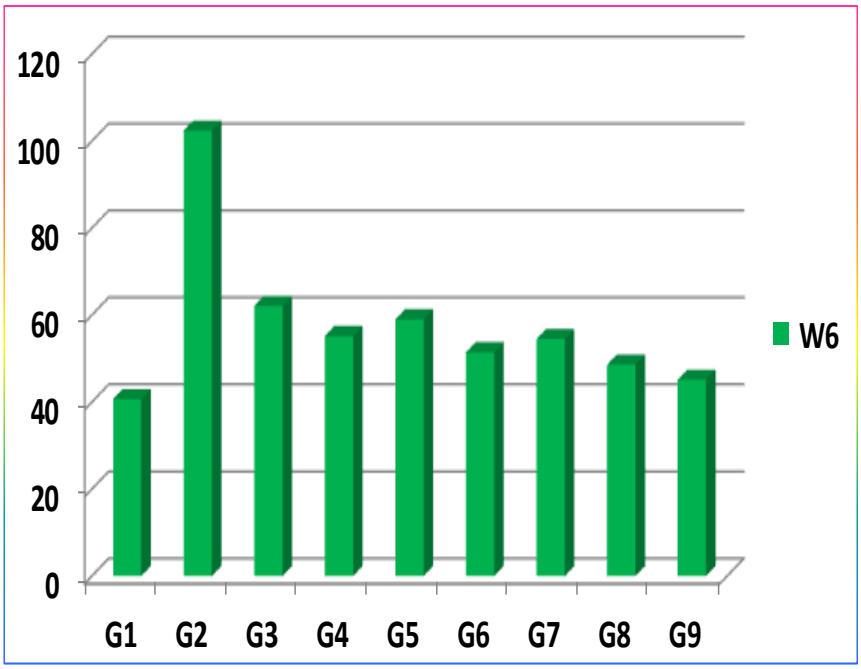
الجدول رقم 20: يُوضح مستوى نشاط أنزيم ناقلة أمين الألانين (ALT) (IU/L)، في نهاية التجربة.

مجالات القيم المرجعية (21-50 IU/L) بحسب [251].

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	40.70 a	0.58
G 2	12	102.44 b	0.97
G 3	12	62.11 c	0.69
G 4	12	55.18 c	1.10
G 5	12	59.01 c	0.87
G 6	12	51.44 c	0.78
G 7	12	54.50 c	1.58
G 8	12	48.61 c	1.04
G 9	12	45.15 c	0.77

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 20: يوضح مستوى نشاط أنزيم ناقلة أمين الألانين (ALT) (IU/L)، في نهاية التجربة



4-4-3- قياس نشاط أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات Aspartate amino transferase (AST):

أظهرت نتائج التجربة ارتفاعاً معنوياً في متوسط نشاط أنزيم AST (P<0.05)، لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1، و التي بلغ متوسط نشاط هذا الأنزيم لديها (61.60 IU/L)، و كان هناك تفاوت في متوسط نشاط هذا الأنزيم ما بين مجموعات التجربة، حيث لوحظ أن أعلى متوسط لنشاط هذا الأنزيم كان لدى المجموعة G2 بمعدل (170.18 IU/L)، تليها المجموعة G3 بمعدل (80.14 IU/L)، ثم G5 بمعدل (78.50 IU/L)، ثم G4 بمعدل (77.60 IU/L)، ثم G7 بمعدل (76.47 IU/L)، ثم G6 بمعدل (74.18 IU/L)، ثم G8 بمعدل (72.01 IU/L)، و أخيراً المجموعة G9 بمعدل (70.14 IU/L) على التوالي، و لدى مقارنة متوسط نشاط هذا الأنزيم، لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ (G3-G9) مع المجموعة G2، لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 21 و المخطط البياني رقم 21.

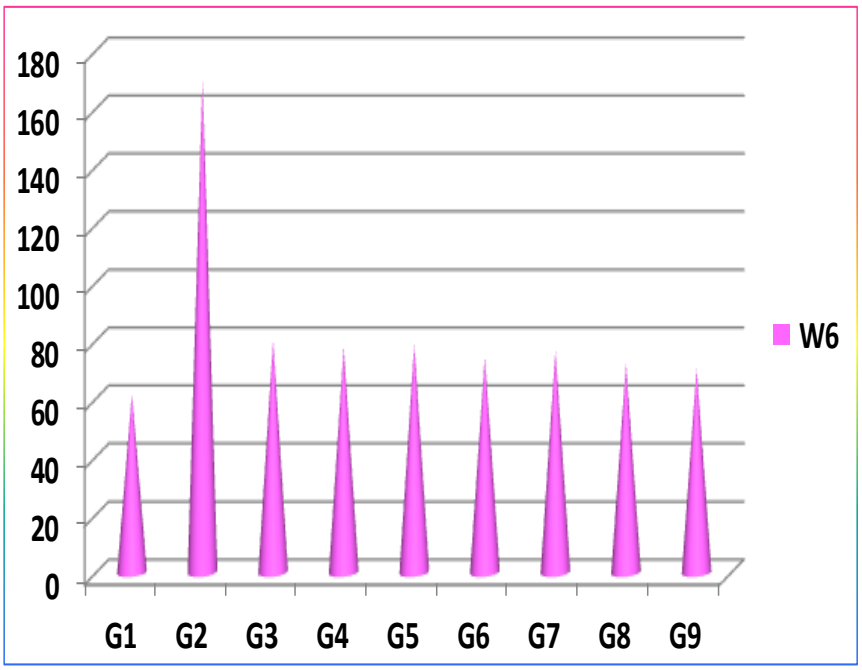
الجدول رقم 21: يُوضح مستوى نشاط أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات (AST) (IU/L)، في نهاية التجربة.

مجالات القيم المرجعية (53-124 IU/L) بحسب [251].

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	61.60 a	0.78
G 2	12	170.18 b	2.74
G 3	11	80.14 c	0.84
G 4	12	77.60 c	1.11
G 5	12	78.50 c	1.23
G 6	12	74.18 c	0.87
G 7	12	76.47 c	1.18
G 8	12	72.01 c	1.35
G 9	12	70.14 c	1.27

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية (P<0.0)

المخطط البياني رقم 21: يوضح مستوى نشاط أنزيم ناقة أمين الأسبارتات (AST) (IU/L)، في نهاية التجربة



4-4-4- مستوى الكرياتينين creatinine:

أظهرت نتائج التجربة ارتفاعاً معنوياً في مستوى الكرياتينين ($P<0.05$)، لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مقارنةً مع مجموعة الشاهد G1، و التي بلغ متوسط الكرياتينين لديها (0.49 mg/dl)، و كان هناك تفاوت في متوسط الكرياتينين ما بين مجموعات التجربة، حيث لوحظ أن أعلى مستوى للكرياتينين كان لدى المجموعة G2 بمعدل (3.20 mg/dl)، تليها المجموعة G3 بمعدل (0.92 mg/dl)، ثم G5 بمعدل (0.91 mg/dl)، ثم بمعدل G4 (0.89 mg/dl)، ثم G7 بمعدل (0.86 mg/dl)، ثم G6 بمعدل (0.85 mg/dl)، ثم G8 بمعدل (0.83 mg/dl)، و أخيراً المجموعة G9 بمعدل (0.80 mg/dl) على التوالي، ولدى مقارنة مستوى الكرياتينين لدى المجموعات التي جُرّعت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ (G3-G9) مع المجموعة G2، لوحظ وجود فروق معنوية، الجدول رقم 22 و المخطط البياني رقم 22.

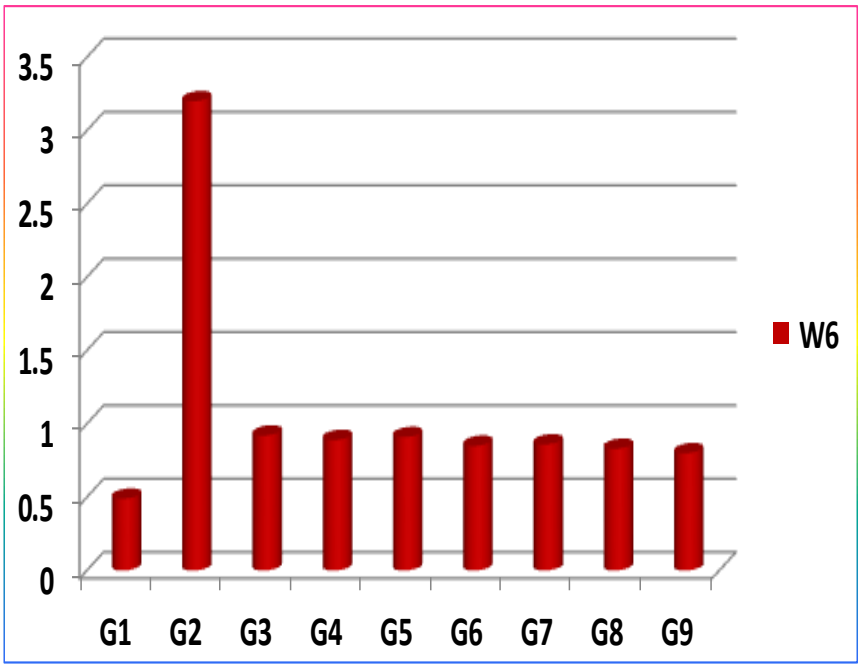
الجدول رقم 22: يُوضح مستوى الكرياتينين creatinine (mg/dl)، لدى مجموعات التجربة، في نهاية التجربة.

مجالات القيم المرجعية (0.3-1 mg/dl) بحسب [251].

المجموعات	العدد	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
G 1	12	0.49 a	0.01
G 2	12	3.20 b	0.19
G 3	12	0.92 c	0.02
G 4	12	0.89 c	0.01
G 5	12	0.91 c	0.01
G 6	12	0.85 c	0.01
G 7	12	0.86 c	0.01
G 8	12	0.83 c	0.01
G 9	12	0.80 c	0.01

(اختلاف الأحرف a و b و c يشير إلى وجود فروق معنوية بين المجموعات المحقونة و مجموعة الشاهد، عند مستوى الاحتمالية ($P<0.05$))

المخطط البياني رقم 22: يوضح مستوى الكرياتينين creatinine (mg/dl)، لدى مجموعات التجربة، في نهاية التجربة.



– الفصل الخامس –

المناقشة

Discussion

5- المناقشة Discussion:

5-1- الأعراض الإكلينيكية Clinical symptoms:

5-1-1- وزن الجسم Weight of body:

أظهرت نتائج الدراسة بأن المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين قد عانت من انخفاض في وزن الجسم، و يُعتقد أن سبب انخفاض وزن الجسم لدى هذ المجموعات يعود إلى انخفاض الشهية Anorexia و قلة تناول الطعام من قبل الحيوانات المحقونة، إضافةً إلى تثبيط تخليق البروتينات لديها [227]، و قد يعود السبب إلى حدوث سوء الهضم Dyspepsia أو الالتهابات المعوية Enteritis و الإسهالات diarrhea [216]، حيث أن الأدوية المضادة للسرطان تؤدي إلى تلف و تخريب ظهارة الجهاز الهضمي [181]، مما يؤدي إلى انخفاض معدل الامتصاص و بالتالي انخفاض الوزن [198].

و يمكن أن يكون سبب انخفاض وزن الجسم لدى الحيوانات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان ضمور العضلات الهيكلية أو استنزاف الدهون في الجسم [67]، و ربما يؤدي تراجع الاستقلاب في الكبد نتيجة تأثره بالأدوية المضادة للسرطان إلى انخفاض وزن الجسم أيضاً [160].

و تجدر الإشارة إلى أن تجريع العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ لحيوانات التجربة، بشكل مفرد أو ممزوجة مع بعضها البعض ساهم في تحسين أوزان الجسم و التخفيف من تراجعها، فقد سُجِّلَ أكبر تراجع لوزن الجسم لدى أفراد المجموعة G2، بينما لوحظ أقل معدل لانخفاض الوزن في المجموعة G9، تلتها المجموعة G8، ثم المجموعة G6، ثم المجموعة G7، ثم المجموعة G4، ثم المجموعة G5، و أخيراً المجموعة G3.

حيث يُعتقد أن مضادات الأكسدة الموجودة في العسل لعبت دوراً هاماً في حماية خلايا الجسم المختلفة من الإجهاد التأكسدي، و بالتالي فإن العسل لعب دوراً وقائياً للخلايا الظهارية للأمعاء، و ساهم في تحسين امتصاص المواد الغذائية، و كذلك حماية خلايا الكبد مما ساهم في تخليق و استقلاب البروتينات، الأمر الذي أدى إلى تحسن وزن الجسم [162].

و كذلك يُعتقد أن جذور الجنسينغ لعبت دوراً وقائياً هاماً عند تجريعها بالتزامن مع العلاج الكيميائي، حيث ساهمت في تحسين شهية الحيوانات، و بالتالي التقليل من خسارة الوزن [223]، و كذلك الأمر يُعتقد بأن فيتامين هـ و الذي يُعتبر من أهم مضادات الأكسدة قد لعب دوراً هاماً في حماية و تجديد العضلات [44].

و كذلك ساهم فيتامين هـــ في التقليل من أكسدة الدهون المختزنة في الجسم و بالتالي الحد من ضمور العضلات الناتج عن العلاج الكيميائي و بالتالي الحد من تراجع وزن الجسم [31].

5-1-2- تساقط الشعر Hair Loss:

أظهرت نتائج هذه الدراسة بأن المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين، قد عانت جميعها من تساقط الشعر، و يُعتقد بأن سبب تساقط الشعر يعود إلى تأثير الأدوية المضادة للسرطان على بصيلات الشعر، حيث تعمل الأدوية المضادة للسرطان وخاصةً دوكسوروبيسين و سيسبلاتين على تثبيط الخلايا الكيراتينية في بصيلات الشعر بشدة، و بالتالي انفصال الشعر عن البصيلات، و ذلك اعتماداً على درجة السمية في الخلايا الكيراتينية القاعدية الموجودة في بصيلات الشعر [267].

و لم يكن بمقدورنا قياس مساحة تساقط الشعر لتفضيل مجموعة عن أخرى، نظراً لأن تساقط الشعر كان في بعض الأحيان بشكل بؤر متفرقة و متبعثرة و عشوائية، أو أن تساقط الشعر كان في أماكن صعبة القياس (الوجه و الرأس و تحت الإبط)، و لكن يمكننا القول بحسب نتائج هذه الدراسة، بأن المجموعات التي تم تجريعها العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ ساهمت في التقليل من مساحة تساقط الشعر لدى حيوانات التجربة.

حيث ساهم العسل و الجنسينغ بما يحتويانه من مضادات للأكسدة، و كذلك فيتامين هـــ كأحد أهم مضادات الأكسدة، بمنع الموت المبرمج لخلايا بصيلات الشعر و تحسين نمو الشعر إثر تساقطه [108] و [266]، و ساهمت هذه المواد بشكل أو بآخر في حماية الخلايا الكيراتينية المكونة للشعر [259] .

5-1-3- التغيرات العينية Ophthalmic Changes:

أظهرت نتائج هذه الدراسة بأن المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين قد عانت جميعها من التغيرات العينية و التي شملت الالتهابات العينية و جحوظ العينين. و بما أن العين من الأعضاء ذات الحساسية العالية للمواد ذات الآثار السمية كالأدوية المضادة للسرطان، و خاصة مركبات البلاتين بما فيها سيسبلاتين، لذلك فهي معرضة لحدوث الالتهابات العينية، كالتهاب الجفن و التهاب الملتحمة و التهاب العصب العيني [184].

أما بالنسبة لجحوظ العينين فيعتقد أنه ناتج عن حدوث الوذمة في الأنسجة العينية و احتقان الأوعية الدموية في العين [206]، و لكن الآلية في حدوث السمية العينية لاتزال غير واضحة [253].

و لم يكن بمقدورنا قياس مدى جحوظ العين و شدة الالتهابات العينية ما بين مجموعة و أخرى، نظراً لعدم وجود آلية واضحة و دقيقة لإجراء مثل هذه القياسات، و لكن يمكننا القول بحسب نتائج هذه الدراسة، بأن المجموعات التي تم تجريعها العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ ساهمت في التقليل من حدة الالتهابات العينية و جحوظ العينين لدى حيوانات التجربة.

5-1-4- فقدان الشهية Anorexia و الإسهال Diarrhea:

تؤثر الأدوية المضادة للسرطان على الخلايا الورمية و الخلايا السليمة، و خاصةً الخلايا سريعة الانقسام و التجدد بما فيها الخلايا الظهارية المبطنة للجهاز الهضمي، وهذا ما يفسر حدوث الأعراض الهضمية كالإسهالات و فقدان الشهية، نتيجة تخريب بطانة المعدة و الأمعاء [321].

ينخفض مستوى هرمون الغريلين Ghrelin نتيجة لتخريب بطانة المعدة، و هو عبارة عن هرمون يتألف من 28 حمض اميني، يتم تصنيعه في الخلايا الظهارية المبطنة للمعدة و يتم تحريره في الدورة الدموية بشكله النشط أسيلات الغريلين Acylated Ghrelin و الذي يمارس تأثيره على منطقة المهاد و بالتالي يعمل على تحفيز عملية تناول الطعام، حيث يُعتبر الغريلين هو العامل المحيطي المحفز للشهية [166] و [237].

و قد أشارت العديد من الدراسات إلى انخفاض معدل الغريلين في مصل الدم نتيجة العلاج الكيميائي بالأدوية المضادة للسرطان، نتيجة تأثيرها السمي على مخاطية المعدة [312] .

و تبين من خلال كميات العلف التي تناولتها حيوانات التجربة، بأن تجريع العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ أثناء العلاج الكيميائي ساهم في تحسين شهية الحيوانات مقارنةً بالحيوانات التي تم حقنها بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين دون تجريعها أي مادة عن طريق الفم، حيث أثبتت بعض الدراسات أن للعسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ دور كبير في تحسين الوظائف الفيزيولوجية للجسم و تحسين وظائف الجهاز الهضمي و حماية الغشاء المخاطي للمعدة و الأمعاء، و بالتالي الحد من حدوث الإسهالات و زيادة الشهية [127] و [347].

5-2- التغيرات التشريحية المرضية Histopathological Changes:

5-2-1- القلب Heart:

أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود بعض **التغيرات العيانية** في القلب لدى أفراد المجموعة G2 و التي تم حقنها بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين دون تجريعها أي مادة عن طريق الفم، و تمثلت هذه التغيرات باضطراب في شكل و لون العضلة القلبية مقارنةً مع مجموعة الشاهد، و كذلك انخفاض نسبة وزن القلب/ وزن الجسم كانت الأشد لدى أفراد المجموعة G2 بين جميع مجموعات التجربة، و تعود هذه التغيرات العيانية في القلب نتيجة السمية القلبية التي يسببها العلاج الكيماوي بمضادات السرطان، و يعتقد أن سبب انخفاض وزن القلب يعود إلى تلف و فقدان الليبفات و الألياف العضلية للعضلة القلبية [24] .

و بالنظر إلى المجموعات التي جُرِّعَت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ، فعلى الرغم من وجود تغيرات مشابهة مع المجموعة الثانية إلا أنها كانت أقل حدةً، مع وجود تحسن ملاحظ في نسبة وزن القلب/ وزن الجسم. و مع ذلك فإننا لم نتمكن من تفضيل مجموعة على أخرى ما بين المجموعات من G3 حتى G9 من الناحية العيانية، بينما كانت أفضل النتائج من الناحية الوزنية لدى المجموعة G9، تليها G8، ثم G6، ثم G7، ثم G4، ثم G5، و أخيراً G3 على التوالي.

أما من **الناحية المجهرية** فقد أظهرت نتائج هذه الدراسة حدوث العديد من التغيرات المجهرية في عينات القلب التابعة للمجموعة الثانية، و كان أبرزها تقطع الألياف العضلية و إصابة العديد من الألياف العضلية بالنخر، نتيجة الحقن البريتوني لمضادات السرطان، و يعتبر الإجهاد التأكسدي لألياف العضلة القلبية و الناتج عن الجذور الحرة التي تولدها الأدوية المضادة للسرطان هي السبب الأبرز في حدوث هذه التغيرات المرضية [5] و [42].

بينما لوحظ تحسن واضح في بنية و هيكلية ألياف العضلة القلبية لدى المجموعات من G3 و حتى G9، و لكن هذا التحسن كان متفاوتاً مابين مجموعة و أخرى، و يعود سبب هذا التحسن إلى تجريع المواد الطبيعية الحاوية على مضادات الأكسدة، و قد تم اتباع هذا النهج في السنوات الأخيرة، من خلال تجريع الفواكه أو الخضروات أو النباتات الغنية بمضادات الأكسدة الطبيعية، للوقاية من الأمراض القلبية الوعائية cardiovascular disease (CVD)، بسبب تميزها بالفعالية و السلامة مقارنةً مع المنتجات الاصطناعية

[322]، نتيجة قدرة هذه المواد على حماية الخلايا من الإجهاد التأكسدي الناتج عن تلف DNA، الأمر الذي يساهم في إحداث التنكس و النخر في الجهاز القلبي الوعائي [5] .

يعود سبب تشكل الجذور الحرة ROS نتيجة انتقال الإلكترونات إلى الأوكسجين، و يعتبر الدفاع الأنزيمي الداخلي المضاد للأكسدة (SOD, Catalase, and GPx) مهم جداً لتحييد إصابة الأنسجة التي تحدثها الجذور الحرة [270]، حيث تساهم هذه الأنزيمات في تنظيف و كنس الجذور الحرة، فهي تعتبر الخط الدفاعي الخلوي الأول تجاه الإجهاد التأكسدي، فهي تعمل على إزالة الأوكسجين و الماء الأوكسجيني قبل أن تتفاعل مع بعضها و تشكل جذور الهيدروكسيل التفاعلية hydroxyl radicals [261] .

يتميز العسل و خاصةً الفلافونيدات الموجودة فيه بدور وقائي هام في حماية خلايا العضلة القلبية من الإجهاد التأكسدي، و بالتالي التقليل من تأثير الأدوية المضادة للسرطان في عضلة القلب [238]، و بالتالي يساهم في التخفيف من حدة النخر و التقطع في الألياف العضلية و الحفاظ على سلامة البنية النسيجية لألياف العضلة القلبية [3].

كذلك تلعب جذور الجنسنيغ الأحمر و خاصةً بمحتواها من مادة الصابونين أو الجنسينوسيدس ginsenosides دوراً هاماً في حماية ألياف العضلة القلبية [65].

و كذلك فإن فيتامين هـــ يساهم في حماية الخلايا من الآثار السمية للأدوية المضادة للسرطان من خلال دوره الفعال في تثبيط الجذور الحرة [325]، حيث يعمل فيتامين هـــ على منع الجذور الحرة من تجريد جزيئات مضادات الأكسدة من ذرة الهيدروجين، و بالتالي كسر ردود فعل الجذور الحرة و التقليل من الإجهاد التأكسدي للخلايا و الناتج عن العلاج الكيميائي بالأدوية المضادة للسرطان، مع تعزيز نشاطها المضاد للورم [110] و [263].

و قد أشارت إحدى الدراسات النسيجية إلى أهمية فيتامين هـــــ الوقائية في الحفاظ على هيكلية و تكوين ألياف العضلة القلبية لدى الفئران المعالجة بالأدوية المضادة للسرطان، من خلال الحفاظ على سلامة الغشاء الخلوي و الحد من التنكس و النخر الذي يصيب الألياف العضلية للعضلة القلبية بفعل الأدوية المضادة للسرطان [291].

و بالتالي يمكننا القول بأن تجريع تلك المواد عن طريق الفم كان له أثر كبير في التخفيف من السمية القلبية للأدوية المضادة للسرطان و حماية نسيج القلب من تأثير تلك العقاقير، و خاصةً عند الجمع بينها، و بالتالي يُعتقد بأن لتلك المواد المُجَرَّعَة فموياً تأثيراً تآزرياً مع بعضها البعض، مما يزيد قدرتها على التخفيف من الإجهاد التأكسدي الناتج عن الجذور الحرة والذي يسببه العلاج الكيميائي [140] و [187] و [238].

5-2-2- الكبد Liver:

أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود بعض **التغيرات العيانية** في الكبد لدى أفراد المجموعة G2 والتي تم حقنها بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين دون تجريعها أي مادة عن طريق الفم، و تمثلت هذه التغيرات باضطراب في شكل و لون و قوام الكبد، على شكل عتامة في لون الكبد بعض الشيء مقارنةً مع مجموعة الشاهد و زوال الحواف الحادة المميزة له، حيث أصبحت شبه مدورة، إضافةً إلى وجود هشاشة في متن الكبد مقارنةً مع مجموعة الشاهد، و كذلك سجلت نتائج هذه الدراسة انخفاضاً في نسبة وزن الكبد/ وزن الجسم كانت الأشد لدى أفراد المجموعة G2 بين جميع مجموعات التجربة، و تعود هذه التغيرات العيانية في الكبد نتيجة السمية الكبدية الناتجة عن الأدوية المضادة للسرطان [78].

و عند دراسة التغيرات العيانية لدى المجموعات التي جُرِّعَت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ، كانت التغيرات العيانية في الكبد مشابهة لتلك التي ظهرت لدى المجموعة الثانية، إلا أنها كانت أقل حدةَ منها، ويمكننا تأكيد ذلك من خلال النظر إلى تحسن نسبة وزن الكبد/ وزن الجسم، و مع ذلك لم نتمكن من تفضيل مجموعة على أخرى بين المجموعات من G3 حتى G9 من الناحية العيانية، بينما كانت أفضل النتائج من الناحية الوزنية لدى المجموعة G9، تليها G8، ثم G6، ثم G7، ثم G4، ثم G5، و أخيراً G3 على التوالي، و بالتالي يمكننا القول بأن تجريع تلك المواد عن طريق الفم كان له أثر كبير في التخفيف من السمية الكبدية للأدوية المضادة للسرطان، و حماية نسيج الكبد من تأثير تلك الأدوية، و خاصةً عند الجمع بينها، و بالتالي يُعتقد أن لها تأثيرها تآزرياً، من خلال قدرتها على التخفيف من الجذور الحرة و الإجهاد التأكسدي الناتج عن العلاج الكيميائي [12] و [51] و [196].

أما من **الناحية المجهرية** فقد لوحظ بأن العلاج الكيميائي أدى إلى حدوث العديد من التغيرات النسيجية في الكبد كان أبرزها تباعد الخلايا الكبدية و تخرب البنية الشعاعية الحبلية المميزة للخلايا الكبدية، إضافةً إلى إصابة الخلايا الكبدية بدرجات مختلفة من التنكس و النخر، و يُعتقد أن سبب حدوث هذه التغيرات المرضية هو

استقلاب الأدوية المضادة للسرطان داخل الخلايا الكبدية، و بالتالي تقوم الأدوية المضادة للسرطان بالارتباط مع DNA مسببةً الموت المبرمج للخلايا الكبدية [358].

بينما لوحظ أن تجريع العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ بشكل مفرد أو مختلط ساهم في التخفيف من حدة التغيرات المرضية النسيجية للكبد و الحفاظ على البنية الشعاعية الحبلية المميزة للكبد، فالعسل يحتوي نسبة عالية من السكريات (70–80%)، حيث أن الأغذية عالية السكريات تزيد قدرة الخلايا الكبدية على النمو و التجدد [96]، و كذلك يلعب العسل دوراً هاماً كأحد مضادات الأكسدة، مما يمنحه دوراً فعالاً في الحد من تأثير الجذور الحرة و التقليل من أكسدة الأحماض الدهنية في الغشاء الخلوي للخلايا الكبدية، و التي تؤدي إلى تدمير الخلية [94].

و كذلك ساهم تجريع مسحوق جذور الجنسينغ و خاصةً ما تحتويه من الجنسينوسيدس Ginsenosides، في تعزيز آليات الدفاع المضادة للأكسدة، و التي تساهم في تفكيك الجذور الحرة و الحد من الإجهاد التأكسدي الذي يصيب الخلايا الكبدية [123].

وكذلك يعمل فيتامين هـ على تحييد أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة الموجودة في الغشاء الهيولي، من خلال دوره في كنس و تنظيف الأوكسجين، و بالتالي كبح الجذور الحرة التي تولدها الأدوية المضادة للسرطان [141]، حيث يعتبر فيتامين هـ من الفيتامينات الذوابة بالدهون، و بالتالي يعتبر من الكاسحات الرئيسة للجذور الحرة في الأجزاء الدهنية من الخلايا، و بالتالي التقليل من الموت الخلوي المبرمج [240] .

5-2-3- الطحال Spleen:

• التغيرات العيانية:

أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود بعض **التغيرات العيانية** في الطحال لدى أفراد المجموعة G2 و التي تم حقنها بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين دون تجريعها أي مادة عن طريق الفم، و تمثلت هذه التغيرات باضطراب في اللون على شكل بهتان جزئي أو كلي في اللون مقارنةً مع مجموعة الشاهد، و كذلك سجلت نتائج هذه الدراسة انخفاضاً في نسبة وزن الطحال/ وزن الجسم كانت الأشد لدى أفراد المجموعة G2 بين جميع مجموعات التجربة، و تعود هذه التغيرات العيانية في الطحال نتيجة تأثير الأدوية المضادة للسرطان على الأنسجة اللمفاوية الثانوية و خاصةً الطحال [57] .

و عند دراسة التغيرات العيانية لدى المجموعات التي جُرِّعَت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ، كانت التغيرات العيانية في الطحال مشابهة لتلك التي ظهرت لدى المجموعة الثانية، إلا أنها كانت أقل حدةَ منها، و يمكننا تأكيد ذلك من خلال النظر إلى تحسن نسبة وزن الطحال/ وزن الجسم، و مع ذلك لم نتمكن من تفضيل مجموعة على أخرى بين المجموعات من G3 حتى G9 من الناحية العيانية، بينما كانت أفضل النتائج من الناحية الوزنية لدى المجموعة G9، تليها G8، ثم G6، ثم G7، ثم G4، ثم G5، و أخيراً G3 على التوالي، و بالتالي يمكننا القول بأن تجريع تلك المواد عن طريق الفم كان له أثر كبير في التخفيف من سمية الأدوية المضادة للسرطان على الطحال و حماية نسيج الطحال من تأثير تلك الأدوية، و خاصةً عند الجمع بينها، و بالتالي يُعتقد أن يكون تأثيرها تآزرياً، من خلال قدرتها على التخفيف من الجذور الحرة و الإجهاد التأكسدي للأنسجة اللمفاوية و الذي يسببه العلاج الكيميائي [83] و [339].

أما عند دراسة **التغيرات المجهرية** للطحال لوحظ أن الحقن البريتوني للأدوية المضادة للسرطان أدى إلى حدوث العديد من التغيرات المجهرية، كان أبرزها وجود نقص تنسج أو استنزاف للب الأبيض و اللب الأحمر في نسيج الطحال، و يُعتقد أن سبب حدوث هذه التغيرات المرضية هو الموت المبرمج للخلايا الموجودة في اللب الأحمر و اللب الأبيض بتأثير الإجهاد التأكسدي الناتج عن العلاج الكيميائي [57] و [310].

بينما لوحظ أن تجريع العسل و الجنسينغ و فيتامين هـ بشكل مفرد أو مختلط ساهم في التخفيف من حدة التغيرات النسيجية للطحال و الحفاظ على البنية النسيجية المُكَوَّنَة أساساً من اللب الأبيض و اللب الأحمر، فالعسل يلعب العسل دوراً هاماً كأحد مضادات الأكسدة، مما يمنحه دوراً فعالاً في الحد من تأثير الجذور الحرة و التقليل من أكسدة الأحماض الدهنية في الغشاء الخلوي للكريات البيض و الحمر الموجودة في الطحال، و التي تؤدي تخريبها [204].

و كذلك ساهم تجريع مسحوق جذور الجنسينغ نتيجة احتواءه على بعض المواد المضادة للأكسدة و خاصةَ الجنسينوسيدس Ginsenosides، في تعزيز آليات الدفاع المضادة للأكسدة و العمل على تفكيك الجذور الحرة و الحد من الإجهاد التأكسدي الذي يصيب نسيج الطحال [339].

أما فيتامين هـ فإنه يعمل على تحييد أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة الموجودة في الغشاء الهيولي، من خلال دورة في كنس و تنظيف الأوكسجين، و بالتالي كبح الجذور الحرة التي تولدها الأدوية المضادة للسرطان، و

بالتالي يعمل على حماية الخلايا في الأنسجة اللمفاوية و خاصةً الطحال، من الآثار السمية للأدوية المضادة للسرطان ، من خلال دوره في كنس الأوكسجين و منع تشكل الجذور الحرة [169].

5-2-4- الكلى Kidney:

أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود بعض **التغيرات العيانية** في الكلى لدى أفراد المجموعة G2 و التي تم حقنها بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين دون تجريعها أي مادة عن طريق الفم، و تمثلت هذه التغيرات بوجود بهتان جزئي أو كلي في اللون مقارنةً مع مجموعة الشاهد، إضافةً إلى وجود بعض الآفات النخرية في نسيج الكلية، و كذلك سجلت نتائج هذه الدراسة انخفاضاً في نسبة وزن الكلية/ وزن الجسم و التي كانت الأشد لدى أفراد المجموعة G2 بين جميع مجموعات التجربة، و تعزى التغيرات العيانية في الكلية إلى السمية الكلوية التي تسببها الأدوية المضادة للسرطان [79] و [256].

و عند دراسة التغيرات العيانية لدى المجموعات التي جُرِّعَت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ كانت التغيرات العيانية في الكلى مشابهة لتلك التي ظهرت لدى المجموعة الثانية، إلاَّ أنها كانت أقل حدةَ منها، و يمكننا تأكيد ذلك من خلال النظر إلى تحسن نسبة وزن الكلى/ وزن الجسم، و مع ذلك لم نتمكن من تفضيل مجموعة على أخرى بين المجموعات من G3 حتى G9 من الناحية العيانية، بينما كانت أفضل النتائج من الناحية الوزنية لدى المجموعة G9، تليها G8، ثم G6، ثم G7، ثم G4، ثم G5، و أخيراً G3 على التوالي، و بالتالي يمكننا القول بأن تجريع تلك المواد عن طريق الفم كان له أثر كبير في التخفيف من السمية الكلوية الناتجة عن الأدوية المضادة للسرطان، و حماية نسيج الكلية من تأثير تلك الأدوية و خاصةً عند الجمع بينها، و بالتالي يُعتقد أن يكون تأثيرها تآزرياً، من خلال قدرتها على التخفيف من الجذور الحرة و الإجهاد التأكسدي الذي يصيب نسيج الكلية و الناتج عن العلاج الكيميائي [111] و [116] و [275].

أما عند دراسة **التغيرات النسيجية المجهرية** لنسيج الكلية تبين بأن الحقن البريتوني لمضادات السرطان، أحدث العديد من التغيرات التشريحية المرضية كان أبرزها التنكس الغيمي الحاد Acute cloude swelling و نخر الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية، إضافةً إلى نخر الكبيبات الكلوية و فقدان بنيتها و هيكليتها، و يُعتقد بأن السبب في إصابة النسيج الكلوي بهذه التغيرات هو تشكل الجذور الحرة الناتج عن استقلاب الأدوية المضادة للسرطان مسببةً أكسدة الدهون الغشائية في الغشاء الخلوي للخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات و الكبيبات الكلوية [79] و [286]، إضافةً إلى تحريض الموت المبرمج للخلايا apoptosis [228].

حيث أن أنواع الأوكسجين التفاعلية Reactive oxygen species (ROS) تعمل على مهاجمة البروتينات و الدهون الموجودة في الغشاء الخلوي مسببةً ارتفاع مستوى Malondialdehyde (MDA) و العوامل المُؤَكسِدَة Oxidants (XO)، و كذلك انخفاض نشاط الأنزيمات المضادة للأكسدة (GSH, GPx, GST, GR, SOD, CAT) [285]، و كذلك فإن الأدوية المضادة للسرطان يمكن أن تؤدي إلى إحداث السمية الكلوية بشكل مباشر، لأن ترشيح هذه العقاقير يتم عن طريق الكلى شأنها كشأن معظم الأدوية و العقاقير [10] و [178].

لكن بالمقابل لدى تجريع العسل و الجنسينغ و فيتامين هــ لحيوانات التجربة لوحظ انخفاض حدة التغيرات النسيجية الكلوية، فقد ساهمت هذه المواد منفردةً أو مجتمعةً بتحسين الصورة النسيجية و الحفاظ على بنية و هيكلية كبب مالبيكي و النبيبات الكلوية، حيث يُعتقد أن العسل قد ساهم في التخفيف من السمية الكلوية التي تسببها مضادات السرطان، و خاصةً لاحتواءه على مادتي الكريسين Chrysin أو مايعرف باسم 5-7 dihydroxyflavone [156]، و كذلك أسترات حمض الكافيين Caffeic acid phenethyl ester وهو نوع من الفلافونيدات flavonoid و التي يُعتقد أنها ساهمت في الحد من الإجهاد التأكسدي oxidative stress و الموت المبرمج للخلايا في نسيج الكلية apoptosis [146].

كذلك يُعتقد بأن الجنسينغ و خاصةً بما يحتويه من الجنسينوسيدس ginsenosides بالأخص Rk3 and Rh4 و الصابونينات saponins، قد ساهمت في تعويض نقص الأنزيمات المضادة للأكسدة (CAT, GR, SOD) و حماية العضيات الخلوية كالميتوكوندريا من التأثير السمي للجذور الحرة في نسيج الكلية و التي يسببها العلاج الكيميائي [192] و [367].

و كذلك يُعتقد بأن فيتامين هــ ساهم في التقليل من أكسدة الدهون و تنشيط الأنزيمات المضادة للأكسدة في النسيج الكلوي [8]، كذلك فإن فيتامين هــ يساهم في انخفاض محتوى الكلى من عامل نخر الورم ألفا Tumor necrosis factor alpha (TNFα)، و كذلك انخفاض معدل أنزيم ميلوبيروكسيداز Myeloperoxidase (MPO) وهو الأنزيم الذي ترتفع مستوياته في حالات الالتهاب و الإجهاد التأكسدي [290].

5-2-5- الخصية Testis:

أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود بعض **التغيرات العيانية** في الخصيتين لدى أفراد المجموعة G2 و التي تم حقنها بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين دون تجريعها أي مادة عن طريق الفم، و تمثلت هذه

التغيرات باضطراب في لون و شكل الخصية، على شكل تراجع في الحجم و بهتان في اللون مقارنةً مع مجموعة الشاهد، إضافةً إلى وجود بعض الآفات النخرية في متن الخصية و في النسيج الدهني الخاص بها، و كذلك سجلت نتائج هذه الدراسة انخفاضاً في نسبة وزن الخصية/ وزن الجسم كانت الأشد لدى أفراد المجموعة G2 بين جميع مجموعات التجربة، و تعود هذه التغيرات العيانية في الخصية نتيجة السمية الخصيوية التي تسببها الأدوية المضادة للسرطان [122].

و عند دراسة التغيرات العيانية لدى المجموعات التي جُرِّعَت العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ، لوحظ وجود بهتان في اللون مقارنةً مع مجموعة الشاهد، إضافةً إلى وجود بعض الآفات النخرية و النزفية في متن الخصية و وفي النسيج الدهني الخاص بها، لكن التغيرات العيانية في هذه المجموعات كانت أقل مما كانت عليه في المجموعة G2، و يمكننا تأكيد ذلك من خلال النظر إلى تحسن نسبة وزن الخصية/ وزن الجسم، و مع ذلك لم نتمكن من تفضيل مجموعة على أخرى بين المجموعات من G3 حتى G9 من الناحية العيانية، بينما كانت أفضل النتائج من الناحية الوزنية لدى المجموعة G9، تليها G8، ثم G6، ثم G7، ثم G4، ثم G5، و أخيراً G3 على التوالي، و بالتالي يمكننا القول بأن تجريع تلك المواد عن طريق الفم كان له أثر كبير في التخفيف من السمية الخصيوية للأدوية المضاداة للسرطان، و حماية نسيج الخصية من تأثير تلك الأدوية و خاصةً عند الجمع بينها، و بالتالي يُعتقد أن يكون تأثيرها تآزرياً، و يتجلى ذلك من خلال قدرتها على التخفيف من الجذور الحرة و الإجهاد التأكسدي الذي يؤثر سلباً على نسيج الخصية و الناتج عن العلاج الكيميائي [6] و [167] و [293].

أما عند **الفحص المجهري** لنسيج الخصية لوحظ بأن الحقن البريتوني للأدوية المضادة للسرطان ساهم في إحداث العديد من التغيرات المجهرية المرضية في نسيج الخصية، و خاصةً بأن الخلايا المنوية هي من الخلايا سريعة التجدد و الانقسام، و بالتالي فإنها من الخلايا الأكثر تضرراً بالأدوية المضادة للسرطان [143].

و كانت التغيرات المرضية المجهرية على شكل نخر في النبيبات المنوية و فقدان هيكليتها الأساسية و فقدان الخلايا المنوية بأنواعها المختلفة. تُعتبر الآثار السمية للأدوية المضادة للسرطان على الجهاز التناسلي و توقف إنتاج النطاف هي الهاجس الأكبر الذي يثير القلق عند الذكور، و يُعتقد بأن السبب في حدوث هذه السمية يعود إلى زيادة الموت الخلوي المبرمج apoptosis ضمن تلك الخلايا المنوية [354].

و كذلك فإن العلاج بالأدوية المضادة للسرطان يؤدي إلى توليد الجذور الحرة free radical التي تؤدي إلى حدوث الإجهاد التأكسدي الذي يستنزف الخلايا المنوية بأنواعها المختلفة مما يؤدي إلى حدوث اضطراب في

شكل و هندسة و بنية النبيبات المنوية [4] و [284]، و يُعود السبب الأبرز لاستنزاف الخلايا المنوية هو تفاعل الأدوية المضادة للسرطان مع أنزيم (topoisomerase II) الموجود ضمن الخلايا المنوية، و هو المسؤول عن عملية انقسام و تضاعف الحمض النووي [120].

بينما لوحظ بأن التجريع الفموي للعسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ ساهم في الحد من التغيرات المرضية المجهرية في نسيج الخصية و تحسين الصورة النسيجية، من خلال مساهمته في الحفاظ على بنية و هيكلية النبيبات و الخلايا المنوية، حيث ساهم العسل في حماية الخلايا المنوية من تأثير الإجهاد التأكسدي الناتج عن العلاج الكيميائي، على اعتباره أحد المنتجات الطبيعية الحاوية على مضادات الأكسدة [2].

و كذلك تُعتبر جذور الجنسينغ من أهم الأعشاب التي تساهم في زيادة الخصوبة [100]، و لها العديد من الآثار الإيجابية على الضعف الجنسي و تشوهات الحيوانات المنوية [183]، و تُعتبر الصابونينات الستيروئيدية steroidal saponins و التي تسمى الجنسينوسيدس ginsenosides هي المادة الأنشط في الجنسينغ من الناحية البيولوجية، و التي تلعب الدور الأبرز ضد السمية الخصيوية الناتجة عن العلاج الكيميائي [143]، إضافةً إلى احتواء الجنسينغ على مواد فعالة أخرى مثل بولي أسيتيلين و عديدات السكريد الحمضية Polysaccharides و عديدات الفينول Polyphenolic، و التي تعمل كمضادات للأكسدة تجاه الجذور الحرة التي تسبب النخر الخلوي [157]، و تسهم في حماية DNA من التخريب الناتج عن الجذور الحرة [177].

أما فيتامين هـــ و هو من أهم مضادات الأكسدة غير الأنزيمية، و من أنشط مضادات الأكسدة الغشائية بسبب نشاطه المحب للدهون، و بالتالي فإنه يُعتبر خط الدفاع الأول الذي يحمي الأحماض الدهنية غير المشبعة الداخلة في تركيب الفوسفوليبيدات phospholipids الغشائية من الأكسدة بتأثير الجذور الحرة و يزيل جذور بيروكسيل الدهون lipid peroxyl radicals، و ينهي بذلك سلسلة تفاعلات أكسدة الدهون lipid peroxidation ، لذلك يُعرف باسم مضاد الأكسدة الكاسر للسلسلة chain breaking antioxidant، و بالتالي يساهم في حماية الغشاء الخلوي للخلايا المنوية المختلفة من أكسدة الدهون و الحد من إصابتها بالنخر، إضافةً إلى دوره في حماية DNA من التخريب [6].

5-2-6- المبيض Ovaries:

أظهرت نتائج هذه الدراسة، وجود بعض **التغيرات العيانية** في المبيضين لدى أفراد المجموعة G2 و التي تم حقنها بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين دون تجريعها أي مادة عن طريق الفم، و تمثلت هذه التغيرات باضطراب في لون و شكل المبيض على شكل بهتان في اللون و صغر في الحجم مقارنةً مع مجموعة الشاهد، إضافةً إلى وجود بعض البؤر النخرية و النزفية في نسيج المبيض و زوال معظم الكتلة الدهنية المحيطة بالمبيضين، و كذلك سجلت نتائج هذه الدراسة انخفاضاً في نسبة وزن المبيضين/ وزن الجسم كانت الأشد لدى أفراد المجموعة G2 بين جميع مجموعات التجربة، و تعود هذه التغيرات العيانية في المبيضين نتيجة السمية المبيضية التي تسببها الأدوية المضادة للسرطان [9] و [30].

و بالنظر إلى التغيرات العيانية في المجموعات التي جُرِّعَت المواد العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ، فعلى الرغم من وجود تغيرات مشابهة لتلك التي سُجّلت في المجموعة الثانية إلا أنها أقل حدة مع وجود تحسن ملحوظ في نسبة وزن المبيضين/ وزن الجسم. و مع ذلك لم نتمكن من تفضيل مجموعة على أخرى بين المجموعات من G3 حتى G9 من الناحية العيانية، بينما كانت أفضل النتائج من الناحية الوزنية لدى المجموعة G9، تليها G8، ثم G6، ثم G7، ثم G4، ثم G5، و أخيراً G3 على التوالي، و بالتالي يمكننا القول بأن تجريع تلك المواد عن طريق الفم كان له أثر كبير في التخفيف من السمية المبيضية للأدوية المضادة للسرطان و حماية نسيج المبيض من تأثير تلك الأدوية، و خاصةً عند الجمع بينها، و بالتالي يُعتقد أن لهذه المواد تأثيراً تآزرياً، يتمثل بقدرتها على التخفيف من الجذور الحرة و الإجهاد التأكسدي لنسيج المبيض و الناتج عن العلاج الكيميائي [68] و [138] و [197].

و عند النظر إلى **التغيرات المجهرية** فقد أظهرت نتائج الفحص النسيجي لمبايض إناث الهامستر المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان، تأثرها سلباً بالعلاج الكيميائي، و تمثلت التغيرات المرضية في المبيض بحدوث رتق و تحلل في الجريبات و توقف الإباضة و حدوث تحلل و تباعد شديد بين خلايا الجسم الأصفر، و يعتقد أن السبب الأبرز في حدوث هذه التغيرات هو نقص التروية الدموية الناتج عن التأثير السلبي للأدوية المضادة للسرطان على الأوعية الدموية المبيضية، و خاصة الأوعية الدموية القشرية [301]، لأن العلاج الكيميائي يحرض على إحداث الموت المبرمج للخلايا المبطنة للأوعية الدموية و يسبب ضعف وظيفة البطانة [349].

و قد يعود السبب في رتق الجريبات إلى الموت المبرمج الذي يصيب الخلايا المنتشة germ cells [247]، حيث يتم تحريض موت الخلايا المبرمج بواسطة بروتينات الميتوكوندريا التالفة نتيجة لنقص التروية و ضعف بروتينات الغشاء و الدهون الفوسفورية phospholipids بسبب أكسدة الدهون بواسطة أنواع الأوكسجين التفاعلية ROS كآليات في الفيزيولوجيا المرضية، و كذلك يمكن أن يسبب العلاج الكيميائي استنزاف الاحتياطي المبيضي من الجريبات، من خلال تأثيره السام المباشر على الجريبات الابتدائية و الأولية [214]. حيث أن الاحتياطي المبيضي هو عبارة عن عدد هائل من الجريبات الابتدائية يتم تشكلها خلال الحياة الجنينية، ليتم استنزافها في الحالة الطبيعية خلال الحياة، من خلال الموت المبرمج الفيزيولوجي للخلايا physiological apoptosis [20].

بينما أظهرت الدراسة النسيجية للمبايض لدى الحيوانات التي جُرِّعَتْ العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ، بأن تلك المواد ساهمت في التقليل من الآثار الجانبية للأدوية المضادة للسرطان مفردةً أو مجتمعةً من خلال دورها في التقليل من حدة التغيرات المرضية المجهرية التي طرأت على نسيج المبيض، حيث ساهمت في خفض درجة التنكس و النخر للجريبات المختلفة، و ساهمت في الحفاظ على بنية و هيكلية الجريبات المختلفة و الجسم الأصفر، و يُعتقد بأن لهذه المواد دوراً هاماً في مواجهة الآثار السمية للأدوية المضادة للسرطان على نسيج المبيض، حيث أن تجريع العسل ساهم بدور كبير في وقاية النسيج المبيضي من التأثيرات السمية لمضادات السرطان، كونه يحتوي على 112 مادة مضادة للأكسدة أهمها الفلافونيدات Flavonoids و عديدات الفينول Polyphenols [154]، و كذلك يُعتقد أن الكريسين الموجود في العسل يلعب دوراً في تثبيط أنزيم أكسيد النتريك المستحث nitric oxide synthase و أنزيمات الأكسدة الحلقية cyclooxygenase، و كذلك تثبيط عامل النخر الورمي ألفا Tumor Necrosis Factor alpha (TNF-a) [103].

و يُعتقد بأن الجنسينغ بما يحتويه من مضادات الأكسدة كالصابونينات قد لعب دوراً وقائياً هاماً للنسيج المبيضي، من خلال دوره في الحد من تأثير الجذور الحرة و الحد من الموت المبرمج للخلايا الجريبية [292].

و كذلك يُعتقد بأن فيتامين هـــ و الذي يعتبر من أقوى مضادات الأكسدة، قد منع تخريب الخلايا الجريبية، من خلال دوره الهام في الارتباط مع مجموعة السلفوهيدريل sulfhydryl المرتبطة بالبروتينات الغشائية، و بالتالي كبح الجذور الحرة [18]، و كذلك فإن فيتامين هـــ يعمل على كنس الأوكسجين من الأنسجة، و بالتالي كبح تشكل الجذور الحرة و تحويلها إلى مركبات قليلة السمية [243].

5-3- المعايير الدموية Blood Testes:

أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود انخفاض معنوي ($P<0.05$) في معدل جميع المعايير الدموية التي تم قياسها (خضاب الدم Hgb و حجم الدم المكدوس HCT و تعداد الكريات الحمر RBCs و تعداد الكريات البيض WBCs و تعداد الصفيحات الدموية PLT)، في نهاية الأسبوع الثالث، و استمر الانخفاض المعنوي ($P<0.05$) في هذه المعايير الدموية في نهاية الأسبوع السادس. يُعتقد أن سبب انخفاض المعايير الدموية عند الحيوانات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان يعود إلى عدة آليات:

إن تفاعل الأدوية المضادة للسرطان أو مستقلباتها خاصة دوكسوروبيسين مع خضاب الدم يؤدي إلى انخفاض تركيزه عند الحيوانات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان [226]، وقد يكون سبب انخفاض معدل خضاب الدم هو تفاعل الأدوية المضادة للسرطان مع غشاء الكريات الحمر مما يؤدي إلى إحداث خلل في البروتينات الغشائية للكريات الحمر، مما يعزز أكسدة الدهون الغشائية و زيادة الضغط الأسموزي في الكريات الحمر [205]، و بآلية أخرى يمكن أن يكون سبب انخفاض المعايير الدموية لدى الحيوانات التي حُقِنَتْ بالأدوية المضادة للسرطان هو سمية هذه المركبات الحادة على خلايا نقي العظم المولدة لخلايا الدم Steam Cells و ذلك من خلال حدوث الكبت الدوائي لهذه الخلايا [205].

حيث أن الأدوية المضادة للسرطان Doxorubicin و Cisplatin تسبب كبتاً Depression لِتَكَوُّن المحببات granulopoiesis و الصفيحات الدموية Thrombocytopoiesis و الكريات الحمر Erythropoiesis في نقي العظم مما يؤدي لحدوث عَدَمُ التَّنَسُّجِ Aplasia [188]، و يمكن أن يعود سبب انخفاض المعايير الدموية إلى درجة كبت خلايا نقي العظم الناتج عن المعاملة بالأدوية المضادة للسرطان على خطوط خلايا نقي العظم Marrow line cell للخلايا الجذعية المنشأة للخلايا الدموية [95].

و من الآليات الأخرى التي تؤدي إلى انخفاض المعايير الدموية، هو التأثير المباشر للأدوية المضادة للسرطان في أغشية الخلايا الدموية (الكريات الحمر و البيض و الصفيحات الدموية)، من خلال تأثيرها في تركيب الأغشية الخلوية، مع تغيير في الجهد الفعال للأغشية الخلوية مما يؤدي إلى حدوث انتفاخ و زيادة حجم الخلايا مما يعرضها إلى التحلل الخلوي من قبل البلاعم الموجودة في الكبد و الطحال، كما أن الأدوية المضادة للسرطان تزيد من توليد الجذور الحرة Free radical المتمثلة بالأوكسجين الفعال (O_2) و فوق

الأكاسيد Superoxide و التي تسبب أضراراً كبيرةً في تركيب الدهون الفوسفورية و البروتينات الغشائية للخلايا الدموية المختلفة، مما يزيد من تحللها في مجرى الدم [348].

و تجدر الإشارة هنا إلى أنه كان هناك تفاوت في معدلات المعايير الدموية المدروسة لدى المجموعات المحقونة بالأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين مابين مجموعة و أخرى، حيث كان أشدها انخفاضاً لدى المجموعة الثانية G2 بينما كان أقلها انخفاضاً لدى المجموعة G9، تليها G8، ثم G6، ثم G7، ثم G4، ثم G5، ثم G3.

حيث أن تجريع العسل و الجنسنيغ و فيتامين هـــ مجتمعةً أو كل منها على حدا ساهم في التخفيف من الآثار السمية للأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين على نقي العظم و على الخلايا الدموية المختلفة في مجرى الدم، فمضادات الأكسدة تمنع تخريب الخلايا الدموية الناتج عن الإجهاد التأكسدي بفعل أنواع الأوكسجين التفاعلية (ROS) أو الجذور الحرة [113] و [195] و [362].

5-4- الاختبارات البيوكيميائية Biochemical tests :

ينجم عن العلاج بالأدوية المضادة للسرطان العديد من الآثار الجانبية، و أهمها السمية الكبدية و السمية الكلوية و السمية العصبية و السمية القلبية، حيث يتم استقلاب الأدوية المضادة للسرطان في الكبد و يتم طرحها عن طريق الكلى [82] و [133].

5-4-1- نشاط المماكب القلبي لأنزيم فوسفور كيناز القلبي Creatine Phosphokinase Myocardial band (CPK-MB):

أظهرت نتائج هذه التجربة ارتفاع مستوى أنزيم CPK-MB في مصل الدم نتيجة الحقن البريتوني للأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين، حيث أن الأدوية المضادة للسرطان تعمل على إحداث تلف و تخريب في ألياف العضلة القلبية، إما عن طريق إحداث اضطراب توازن الحديد أو من خلال تحريض الإجهاد التأكسدي [186]، حيث تعمل الجذور الحرة Reactive Oxygen Species (ROS) على التفاعل مع مكونات الخلية كالبروتينات و الدهون، و كذلك إحداث ضرر في الأغشية الخلوية للميتاكوندريا و الألياف العضلية للقلب [77]، و بالتالي فإن حدوث التلف و التخريب في الخلايا القلبية يؤدي إلى تسرب أنزيم CPK-

MB منها و ارتفاع مستواه في مصل الدم، حيث أن ارتفاع مستوى هذا الأنزيم خير دليل على حدوث نخر و تخريب العضلة القلبية [91].

و قد أشار إلى مثل هذه النتائج و المعطيات العديد من الباحثين [1] و [137].

5-4-2- نشاط الأنزيمات الكبدية ناقلة أمين الألانين Alanine Amino Transferase (ALT)، ناقلة أمين الأسبارتات Aspartate amino transferase (AST):

يُعتقد أن الحقن البريتوني للأدوية المضادة للسرطان قد أدى إلى تخريب الأغشية الخلوية لخلايا الكبد، مما أدى إلى تسرب الأنزيمات الكبدية إلى مصل الدم و ارتفاعها فيه [287]، و قد تتداخل الأدوية المضادة للسرطان مع نظام الدفاع الخلوي المضاد للأكسدة، و تعمل على توليد أنواع الأوكسجين شديدة التفاعل (ROS)، مما قد ينتج عنه التلف المؤكسد للكبد [165].

حيث أن أنواع الأوكسجين شديدة التفاعل (ROS) هي عبارة عن جزيئات شديدة التفاعل تتكون أساساً من الجذور فوق الأكاسيد Superoxide radical (O2) و بيروكسيد الهيدروجين Hydrogen peroxide (H2O2)، حيث يمكن لهذه الجذور أن تُلْحِقَ الضرر بالجزيئات البيولوجية مثل الدهون و البروتينات و DNA، فتُضْعِفُ في نهاية المطاف سلامة الخلية [150]، إضافةً إلى التخريب الهيكلي و الوظيفي للمتقدرات ضمن الخلايا الكبدية و موت الخلايا المبرمج و اضطراب توازن الكاليسيوم Ca^{+2} ، و جميع هذه العوامل مشتركةً تساهم في إحداث السمية الكبدية [82].

و كذلك يُعتقد ان الأدوية المضادة للسرطان و خاصة سيسبلاتين تزيد أكسدة الدهون lipid peroxidation، و يفترض أن هذا هو السبب الرئيسي في إحداث السمية الكبدية [23].

5-4-3- مستوى الكرياتينين Creatinine:

تعد السمية الكلوية أحد أخطر أنواع الآثار الجانبية المرافقة للعلاج بالأدوية المضادة للسرطان، و خاصة سيسبلاتين، و تكمن الخطورة في هذه السمية بحدوث الإصابة الكلوية الحادة، و التي تحدث عند 20-30% من المرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي، حيث يتم إطراح عقار سيسبلاتين غير المرتبط يحدث عبر الترشيح الكبيبي و النبيبات الكلوية، مما يؤدي إلى تراكمه ضمن متن الكلية [221]، و بالتالي يدخل الخلايا الظهارية المبطنة للنبيبات الكلوية بطريقة الانتشار السلبي [257]، فيؤدي إلى حدوث السمية الخليوية من خلال الإجهاد

التأكسدي بواسطة الجذور الحرة التي يولدها، و كذلك من خلال تنشيط البروتين كاينـاز و حث الموت المبرمج للخلايا و تخريب المتقدرات، ومن ثم إحداث الالتهاب و التليف الكلوي [239].

و يعتقد بحسب الأبحاث أن العلاج بالأدوية المضادة للسرطان يؤدي إلى انخفاض وظيفة الكلى، و الذي يتمثل بانخفاض معدل الترشيح الكبيبي و انخفاض معدل تصفية الكرياتينين [318]، مما يؤدي إلى ارتفاع معدله في مصل الدم [231].

و قد جاءت نتائج تحاليل الأنزيمات القلبية و الكبدية و الكرياتينين الكلوي التي تم إجراؤها في هذه الدراسة متماشيةً مع بعضها البعض، حيث كان أعلى معدل لهذه الأنزيمات في المجموعة G2، بينما لوحظ بأن أقل معدل لهذه الأنزيمات كان في المجموعة G9، تلتها المجموعة G8، ثم المجموعة G6، ثم المجموعة G7، ثم المجموعة G4، ثم المجموعة G5 ، و أخيراً المجموعة G3.

مما يدل على أهمية و دور المواد التي تم تجريعها فموياً (العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ)، مع بعضها البعض أو بشكل مفرد في التخفيف من حدة الآثار السمية للأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسن و سيسبلاتين على الأعضاء المختلفة، و الذي تم إثباته من خلال التحاليل البيوكيميائية. حيث أدى تجريع هذه المواد فموياً بالتزامن مع مضادات السرطان، إلى خفض معدل الأنزيمات المختلفة (CPK-MB و ALT و AST و الكرياتينين). يعتقد أن تناول مضادات الأكسدة المختلفة يمكن أن يقلل من الآثار السمية لمضادات السرطان، بما في ذلك الفلافونيدات و الفينولات الموجودة في العسل و الصابونينات الموجودة في الجنسينغ، و كذلك الأمر بالنسبة لفيتامين هـ والذي يُعتبر من أهم مضادات الأكسدة غير الأنزيمية على الأطلاق، و التي يُعتقد بأنها ساهمت في الحد من تأثير الجذور الحرة الناتجة عن الأدوية المضادة للسرطان و التي أثرت على الأغشية الخليوية، و بالتالي أصبح غشاؤها الهيولي نفاذاً، مما سمح بتسرب الأنزيمات الموجودة ضمن الخلايا إلى مصل الدم، حيث ساهمت مضادات الأكسدة الموجودة ضمن هذه المواد المُجَرَّعة فموياً في حماية الأغشية الهيولية لخلايا القلب و الكبد و الكلى، و بالتالي حدت من تسرب هذه الأنزيمات إلى مصل الدم [3] و [141] و [144].

يتميز كل مضاد من مضادات الأكسدة بميزات و آليات خاصة به، لكن وُجِدَ بأن لإعطاء مضادات الأكسدة مع بعضها البعض دوراً تآزرياً هاماً، حيث تعمل عند إعطاءها مع بعضها البعض بفعالية أكبر [168] و [328].

و قد لوحظ من خلال الدراسة التشريحية المرضية العيانية و المجهرية للأعضاء المستهدفة بالدراسة (القلب و الكبد و الطحال و الكلية و الخصية و المبيض)، و استناداً إلى الأعراض الإكلينيكية الظاهرة على حيوانات التجربة، و من التحاليل الدموية و البيوكيميائية، بأن التجريع الفموي للعسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ، قد ساهم في التخفيف من الآثار السمية للأدوية المضادة للسرطان دوكسوروبيسين و سيسبلاتين على الأعضاء المختلفة، و يعود الفضل في ذلك إلى احتواء هذه المواد على مضادات أكسدة طبيعية، حيث أن معظم الدراسات الحديثة تتجه إلى إظهار مدى أهمية إعطاء مضادات الأكسدة الطبيعية بالمزامنة مع العلاج الكيميائي، للحد من الآثار السمية لهذه المضادات من خلال الحد من تأثير الجذور الحرة [99].

و من ميزة مضادات الأكسدة الطبيعية أنها تعمل على تنظيم الجينات الكابتة للورم و تُحفز المناعة، كذلك فإن هذه المنتجات الطبيعية تسيطر على التعبير الزائد للأنزيمات الأيضية metabolic enzymes و عوامل نمو الورم tumor growth factors في الخلايا السرطانية [174]، كذلك فإن لمضادات الأكسدة الطبيعية القدرة على السيطرة على العوامل الضارة لـ DNA في الخلايا السرطانية و تنظيم نسخ الحمض النووي في الأورام. علاوةً على ذلك، تمتلك مضادات الأكسدة الطبيعية العديد من الفوائد العلاجية مثل مكافحة السمنة و الآثار المضادة للسكري و تعزيز المناعة و الآثار المضادة للالتهابات [305].

و قد أوضحت بعض الدراسات السابقة بأن المستخلصات الطبيعية و الأعشاب قد استخدمت للسيطرة على الأمراض، بما في ذلك السرطان من خلال آليات مختلفة مثل الوقاية من بدء الورم و تأخير تطور الأورام و الحد من انبثاث الأورام و الحد من الوفيات و منع تكرار حدوث الأورام الثانوية [145] و [153].

و من إيجابيات مضادات الأكسدة الطبيعية بأنها تخفف من الإجهاد التأكسدي الناجم عن الجذور الحرة التي تولدها الأدوية المضاداة للسرطان و تقلل من تطور الآثار الجانبية و كذلك تعمل على تحسين الاستجابة الشاملة للعلاج الكيميائي [56].

و قد لوحظ من خلال نتائج هذه الدراسة بأنه يمكن تحقيق أفضل النتائج عند التجريع الفموي للمواد الثلاث مع بعضها البعض، بشكل أفضل مما لو جُرِّعَت تلك المواد بمفردها، و هذا ما تم إثباته من خلال تفوق المجموعة التاسعة التي جُرِّعَتْ العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ معاً على باقي مجموعات التجربة، من حيث التغيرات التشريحية المرضية العيانية (شكل و لون و وزن الأعضاء المستهدفة بالدراسة) و التغيرات التشريحية المرضية المجهرية من خلال الحفاظ على بنية و هيكلية الأنسجة المدروسة بالشكل الأمثل، إضافةً إلى الأعراض

الإكلينيكية (فقدان الشهية و تساقط الشعر والأعراض الهضمية و العصبية)، و كذلك القيم الدموية و البيوكيميائية، تلتها المجموعة 8 (جُرِّعَتْ الجنسينغ و فيتامين هـــ)، ثم المجموعة 6 (جُرِّعَتْ العسل و فيتامين هـــ)، ثم المجموعة 7 (جُرِّعَتْ العسل و الجنسينغ)، ثم المجموعة 4 (جُرِّعَتْ فيتامين هـــ)، ثم المجموعة 5 (جُرِّعَتْ الجنسينغ)، و أخيراً المجموعة 3 (جُرِّعَتْ العسل)، و هذا مايمكن تفسيره بأن مضادات الأكسدة تعمل مع بعضها بشكل تآزري، حيث يتميز كل مضاد أكسدة بميزات و آليات خاصة به، لكن إعطاء مضادات كان له دوراً تآزرياً و فعالية أكبر [168] و [320] و [328].

– الفصل السادس –

الاستنتاجات و التوصيات

Conclusions and Recommendations

6- الاستنتاجات و التوصيات Conclusions and Recommendations:

6-1- الاستنتاجات Conclusions:

1- رغم الاستخدام الواسع لعقاري (دوكسوروبيسين Doxorubicin و سيسبلاتين Cisplatin) في البروتوكولات العلاجية للأورام البشرية و البيطرية، إلاَّ أن لها العديد من الآثار الجانبية على مستوى الأعراض الإكلينيكية (كانخفاض الوزن و تساقط الشعر و انخفاض الشهية و الالتهابات العينية و الهيجان و العدوانية)، و التغيرات التشريحية المرضية العيانية والمجهرية للأعضاء المستهدفة بالدراسة (القلب و الكبد و الطحال و الكلية و الخصية و المبيض) تمثل بحدوث التخريب والنخر في هذه الأنسجة، إضافةً إلى انخفاض واضح في جميع المعايير الدموية التي تم قياسها (خضاب الدم و حجم الدم المكدوس و تعداد الكريات الحمر و البيض و الصفيحات الدموية)، وكذلك الأمر ارتفاع طفيف في معدل الأنزيمات التي تم قياسها في مصل الدم (CPK-MB و ALT و AST و الكرياتينين).

2- تُعتبر المواد الطبيعية التي تم تجريعها عن طريق الفم خلال فترة التجربة (العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ) من المواد الوقائية الهامة ضد الآثار الجانبية لعقاري دوكسوروبيسين و سيسبلاتين، حيث ساهمت هذه المواد في الحد من الأعراض الإكلينيكية الظاهرة على الحيوانات المحقونة بمضادات السرطان، وكذلك قللت من التغيرات التشريحية المرضية على الأعضاء المستهدفة بالدراسة، إضافةً إلى أهمية هذه المواد في الحد من التغيرات الدموية و البيوكيميائية.

3- لا يشكل تُجَرَّيع العسل أو الجنسينغ أو فيتامين هـــ فموياً كل بمفرده كمواد وقائية كافية ضد الآثار السمية لعقاري دوكسوروبيسين و سيسبلاتين على مستوى الأعراض الإكلينيكية و التغيرات التشريحية المرضية و التغيرات الدموية و البيوكيميائية.

4- على العكس من ذلك ساهم التجريع الفموي لكل من العسل و الجنسينغ و فيتامين هـــ مع بعضها البعض في الوصول إلى أفضل النتائج على مستوى الأعراض الإكلينيكية و التغيرات التشريحية المرضية و التغيرات الدموية و البيوكيميائية، و هذا ما بينته نتائج المجموعة G9 و التي حققت أفضل النتائج، مما يدل على الدور التآزري لهذه المواد عند خلطها و تجريعها مع بعضها في نفس الوقت.

6-2- التوصيات Recommendations:

1- باعتبار العسل و جذور الجنسينغ و فيتامين هـــ من المواد الطبيعية غير الضارة لصحة الإنسان و الحيوان، فمن المحبذ تجريعها فموياً كواد وقائية للتخفيف من الآثار الجانبية للأدوية المضادة للسرطان، و خاصةً دوكسوروبيسين و سيسبلاتين أثناء العلاج الكيميائي.

2- إجراء دراسات نسيجية يتم من خلالها التطرق إلى دراسة تأثير عقاري دوكسوروبيسين و سيسبلاتين أو أدوية أخرى على بعض الأعضاء الأخرى مثل المعدة و الأمعاء و نقي العظم.

3- إجراء دراسات نسيجية أخرى على نفس الأعضاء التي دُرست في بحثنا هذا أو على أعضاء أخرى يتم فيها التجريع الفموي لمواد طبيعية أخرى كالحبة السوداء و الكركم و الشاي الأخضر ومعرفة مدى تأثيرها الوقائي.

4- دراسة الجرعات المطلوبة من العسل و الجنسينغ وفيتامين هـ لوقاية الإنسان من تأثير الأدوية المضادة للسرطان و تصنيعها على شكل كبسولات بتراكيز مختلفة.

– الفصل السابع –

المراجع

References

7- المراجع References:

1- Abd-Allah, A. R., Al-Majed, A. A., Mostafa, A. M., Al-Shabanah, O. A., Din, A. G. E., and Nagi, M. N. (2002). Protective effect of arabic gum against cardiotoxicity induced by doxorubicin in mice: a possible mechanism of protection. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, *16*(5), 254-259.

2- Abu-Zinadah, O. A., Alsaggaf, S. O., Shaikh Omar, A. M., and Hussein, H. K. (2013). Effect of honey on testicular functions in rats exposed to octylphenol. *LIFE SCIENCE JOURNAL-ACTA ZHENGZHOU UNIVERSITY OVERSEAS EDITION*, *10*(1), 979-984.

3- Afroz, R., Tanvir, E. M., Karim, N., Hossain, M., Alam, N., Gan, S. H., and Khalil, M. (2016). Sundarban honey confers protection against isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats. *BioMed research international*, *40*(4), 436-445.

4- Afsar, T., Razak, S., and Almajwal, A. (2017). Acacia hydaspica ethyl acetate extract protects against cisplatin-induced DNA damage, oxidative stress and testicular injuries in adult male rats. *BMC cancer*, *17*(1), 883.

5- Afsar, T., Razak, S., Batoo, K. M., and Khan, M. R. (2017). Acacia hydaspica R. Parker prevents doxorubicin-induced cardiac injury by attenuation of oxidative stress and structural Cardiomyocyte alterations in rats. *BMC complementary and alternative medicine*, *17*(1), 554.

6- Aggarwal, B. B., Sundaram, C., Prasad, S., and Kannappan, R. (2010). Tocotrienols, the vitamin E of the 21st century: its potential against cancer and other chronic diseases. *Biochemical pharmacology*, *80*(11), 1613-1631.

7- Ahmed, F., Urooj, A., and Karim, A. A. (2013). Protective effects of Ficus racemosa stem bark against doxorubucin-induced renal and testicular toxicity. *Pharmacognosy magazine*, *9*(34), 130.

8- Aksoy, A., Karaoglu, A., Akpolat, N., Naziroglu, M., Ozturk, T., and Karagoz, Z. K. (2015). Protective role of selenium and high dose vitamin E against cisplatin-induced nephrotoxicty in rats. *Asian Pac J Cancer Prev*, *16*(16), 6877-6882.

9- Akunna, G. G., Nwafor, J., Egwu, O. A., Ezemagu, U. K., and Obaje, G. (2017). Cisplatin-Induced Ovarian Cytotoxicity and the Modulating Role of Aqueous Zest Extract of Citrus limonium (AZECL) in Rat Models. *J Tradit Med Clin Natur*, *6*(228), 2

10- Ali, B. H., and Al Moundhri, M. S. (2006). Agents ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: a review of some recent research. *Food and chemical toxicology*, *44*(8), 1173-1183.

11- Al-Majed, A. A., Sayed-Ahmed, M. M., Al-Yahya, A. A., Aleisa, A. M., Al-Rejaie, S. S., and Al-Shabanah, O. A. (2006). Propionyl-L-carnitine prevents the progression of cisplatin-induced cardiomyopathy in a carnitine-depleted rat model. *Pharmacological research*, *53*(3), 278-286.

12- Alrashed, A. A., and El-Kordy, E. A. (2019). Possible protective role of panax ginseng on cisplatin-induced hepatotoxicity in adult male albino rats (Biochemical and Histological Study). *Journal of Microscopy and Ultrastructure*, *7*(2), 84.
13- Anand, P., Kunnumakara, A. B., Sundaram, C., Harikumar, K. B., Tharakan, S. T., Lai, O. S., and Aggarwal, B. B. (2008). Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical research*, *25*(9), 2097-2116.
14- Appenroth, D., Fröb, S., Kersten, L., Splinter, F. K., and Winnefeld, K. (1997). Protective effects of vitamin E and C on cisplatin nephrotoxicity in developing rats. *Archives of toxicology*, *71*(11), 677-683.
15- Ardelean, A., Miclăuş, V., Hermenean, A., Crăciun, C., Borşa, M., and Dărău, A. (2002). Testarea efectului protector al unor extracte vegetale asupra structurii rinichiului de şobolan în urma tratamentului cu cisplatin. *Ann. Soc. Nat. Biol. Cel*, *7*(1), 278-286.
16- Areberg, J., Björkman, S., Einarsson, L., Frankenberg, B., Lundqvist, H., Mattsson, S., and Wallin, R. (1999). Gamma camera imaging of platinum in tumours and tissues of patients after administration of 191Pt-cisplatin. *Acta Oncologica*, *38*(2), 221-228.
17- Arhoghro, E. M., Kpomah, D. E., and Uwakwe, A. A. (2012). Curative potential of aqueous extract of Lemon Grass (Cymbopogon citratus) on cisplatin induced hepatotoxicity in Albino Wistar Rats. *J Phys Pharm Adv*, *2*(8), 282-294.
18- Asghari, A., Montaseri, A., and Khaki, A. A. (2015). An ultrastructural study of the antioxidant effects of vitamin E and fennel extract on zona pellucida cell changes of rat ovaries under non-ionizing 50hz electromagnetic fields. Crescent Journal of Medical and Biological Sciences.2(2):37-41.
19- Ashley, N., and Poulton, J. (2009). Mitochondrial DNA is a direct target of anti-cancer anthracycline drugs. *Biochemical and biophysical research communications*, *378*(3), 450-455.
20- Asselin, E., Xiao, C. W., Wang, Y. F., and Tsang, B. K. (2000). Mammalian follicular development and atresia: role of apoptosis. *Neurosignals*, *9*(2), 87-95.
21- Ateşşahin, A., Karahan, I., Yılmaz, S., Çeribaşı, A. O., and Bulmuş, Ö. (2006). Lycopene prevents adriamycin-induced testicular toxicity in rats. *Fertility and sterility*, *85*, 1216-1222.
22- Attele, A. S., Wu, J. A., and Yuan, C. S. (1999). Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochemical pharmacology*, *58*(11), 1685-1693.
23- Avci, A., Çetin, R., Ergüder, İ. B., Devrim, E., Kiliçoğlu, B., Candir, O., and Durak, I. (2008). Cisplatin causes oxidation in rat liver tissues: possible protective effects of antioxidant food supplementation. *Turkish Journal of Medical Sciences*, *38*(2), 117-120.
24- Babiker, H. M., McBride, A., Newton, M., Boehmer, L. M., Drucker, A. G., Gowan, M., and Hollands, J. M. (2018). Cardiotoxic effects of chemotherapy: a review of both cytotoxic and molecular targeted oncology therapies and their effect on the cardiovascular system. *Critical reviews in oncology/hematology*, *126*, 186-200.

25- Baek, N. I., Kim, D. S., Lee, Y. H., Park, J. D., Lee, C. B., and Kim, S. I. (1996). Ginsenoside Rh4, a genuine dammarane glycoside from Korean red ginseng. *Planta medica*, *62*(01), 86-87.
26- Baek, S. H., Piao, X. L., Lee, U. J., Kim, H. Y., and Park, J. H. (2006). Reduction of cisplatin-induced nephrotoxicity by ginsenosides isolated from processed ginseng in cultured renal tubular cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *29*(10), 2051-2055.
27- Bansal, V., Medhi, B., and Pandhi, P. (2005). Honey--a remedy rediscovered and its therapeutic utility. *Kathmandu University medical journal (KUMJ)*, *3*(3), 305-309.
28- Barton, D. L., Liu, H., Dakhil, S. R., Linquist, B., Sloan, J. A., Nichols, C. R., and Loprinzi, C. L. (2013). Wisconsin Ginseng (Panax quinquefolius) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2. *Journal of the National Cancer Institute*, *105*(16), 1230-1238.
29- Basch, E. M., and Ulbricht, C. E. (2005). *Natural standard herb & supplement handbook*. Evidence-Based Clinical Reviews. St. Louis: Elsevier Mosby publishers, ST. Louis.pp.20-800.
30- Ben-Aharon, I., Granot, T., Meizner, I., Hasky, N., Tobar, A., Rizel, S., and Stemmer, S. M. (2015). Long-term follow-up of chemotherapy-induced ovarian failure in young breast cancer patients: the role of vascular toxicity. *The oncologist*, *20*(9), 985-991.
31- Bennett, L. L., Rojas, S., and Seefeldt, T. (2012). Role of antioxidants in the prevention of cancer. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*, *4*(4), 215-222.
32- Berdal, W.P., Moe, L., Glattre, E. (1994). Demographic characteristics of Bernese mountain dogs in Norway. *Kenya Vet*. 18, 283.
33- Beveridge, W.I., Sobin, L.H. (1976) International histological classification of tumours of domestic animals: introduction. Bull World Health Org, 53:137–141.
34- Blaese, R. M., Culver, K. W., Miller, A. D., Carter, C. S., Fleisher, T., Clerici, M., and Greenblatt, J. J. (1995). T lymphocyte-directed gene therapy for ADA− SCID: initial trial results after 4 years. *Science*, *270*(5235), 475-480.
35- Block, K. I., Koch, A. C., Mead, M. N., Tothy, P. K., Newman, R. A., and Gyllenhaal, C. (2008). Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *International journal of cancer*, *123*(6), 1227-1239.
36- Blumenthal, M. (2001). Asian ginseng: potential therapeutic uses. *Adv Nurse Pract.*, *2*, 26-28.
37- Bogdanov, S. (2012) - Honey as nutrient and functional food. *Proteins*, *1100*, 1400-2700.
38- Borel, P., Preveraud, D., and Desmarchelier, C. (2013). Bioavailability of vitamin E in humans: an update. *Nutrition reviews*, *71*(6), 319-331.
39- Bremers, A. J. A., Rutgers, E. T., and Van De Velde, C. J. H. (1999). Cancer surgery: the last 25 years. *Cancer treatment reviews*, *25*(6), 333-353.
40- Breslow, N. E., Ou, S. S., Beckwith, J. B., Haase, G. M., Kalapurakal, J. A., Ritchey, M. L., and Green, D. M. (2004). Doxorubicin for favorable histology, stage II–III

Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Studies. *Cancer*, *101*(5), 1072-1080.
41- Brigelius-Flohe, R., and Traber, M. G. (1999). Vitamin E: function and metabolism.*The FASEB Journal*, *13*(10), 1145-1155.
42- Brouha, M. E., Bloemendal, H. J., Kappelle, L. J., and Winter, J. B. (2003). Cerebral infarction and myocardial infarction due to cisplatin-containing chemotherapy. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, *147*(10), 457-460.
43- Brown, B. A. (1976). Hematology: Principles and Procedures. 2nd ed., Lea and Febiger. *Philadelphia, PA*.USA.
44- Buas, M. F., and Kadesch, T. (2010). Regulation of skeletal myogenesis by Notch. *Experimental cell research*, *316*(18), 3028-3033.
45- Burton, G. W., Joyce, A., and Ingold, K. U. (1983). Is vitamin E the only lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human blood plasma and erythrocyte membranes?. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *221*(1), 281-290.
46- Canadian council on Animal care (CCAC). (1993) -Guide to the care and use of Experimental Animals, CCAC, Ottawa, Ontario, Canada, 1-298.
47- Carvalho, C., Santos, R. X., Cardoso, S., Correia, S., Oliveira, P. J., Santos, M. S., and Moreira, P. I. (2009). Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. *Current medicinal chemistry*, *16*(25), 3267-3285.
48- Chandrasekhar, P., Shahid-Mohammad, S., and Debnath, S. (2013). A review on latest trends in oncho nanotechnology. *International Journal of Pharmaceutical Development and Technology*, *3*(2), 106-109.
49- Chen, D., Milacic, V., Frezza, M., and Dou, Q. P. (2009). Metal complexes, their cellular targets and potential for cancer therapy. *Current pharmaceutical design*, *15*(7), 777-791.
50- Chen, Z., Wang, P., Huang, W. X., and Liu, L. M. (2005). Experimental study on effects of shengmai injection: enhancing 5-FU anti-tumor efficacy and reducing its toxicity. *Zhong xi yi jie he xue bao= Journal of Chinese integrative medicine*, *3*(6), 476-479.
51- Cheng, N., Du, B., Wang, Y., Gao, H., Cao, W., Zheng, J., and Feng, F. (2014). Antioxidant properties of jujube honey and its protective effects against chronic alcohol-induced liver damage in mice. *Food & function*, *5*(5), 900-908.
52- Chidambaram, M., Manavalan, R., and Kathiresan, K. (2011). Nanotherapeutics to overcome conventional cancer chemotherapy limitations. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences*, *14*(1), 67-77.
53- Choudhury, R. C., and Jagdale, M. B. (2002). Vitamin E protection from/potentiation of the cytogenetic toxicity of cisplatin in Swiss mice. *Journal of chemotherapy*, *14*(4), 397-405.
54- Chtourou, Y., Aouey, B., Kebieche, M., and Fetoui, H. (2015). Protective role of naringin against cisplatin induced oxidative stress, inflammatory response and apoptosis in rat striatum via suppressing ROS-mediated NF-κB and P53 signaling pathways. *Chemico-biological interactions*, *239*, 76-86.

55- Colditz, G., De Jong, W., Hunter, D., Trichopoulos, D., and Willett, W. (1996). Volume 1: Causes of human cancer. *Cancer Causes and Control*, *7*(1): 53-59.
56- Conklin, K. A. (2000). Dietary antioxidants during cancer chemotherapy: impact on chemotherapeutic effectiveness and development of side effects. *Nutrition and cancer*, *37*(1), 1-18.
57- CRĂCIUN, C., and PAŞCA, C. (2014). Structural and ultrastructural data on side effects of cisplatin in spleen, kidney and liver of rats. *Acta Metallomica*, *10*, 9-22.
58- Crăciunaş, C., Crăciun, C., Crăciun, V., Dordea, M., and Toader-Radu, M. (1996). Ultrastructural effects of certain cytostatics on rat spleen. *Curr. Probl. and Techn. In Cellular and Molecular Biology*, *1*, 311-317.
59- Crane, E. A., and Gademann, K. (2016). Capturing biological activity in natural product fragments by chemical synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*, *55*(12), 3882-3902.
60- Daosukho, C., Chen, Y., Noel, T., Sompol, P., Nithipongvanitch, R., Velez, J. M., and Clair, D. K. S. (2007). Phenylbutyrate, a histone deacetylase inhibitor, protects against Adriamycin-induced cardiac injury. *Free Radical Biology and Medicine*, *42*(12), 1818-1825.
61- Deavall, D. G., Martin, E. A., Horner, J. M., and Roberts, R. (2012). Drug-induced oxidative stress and toxicity. *Journal of toxicology*, *2012*.13, 645-660.
62- DeBOER, E., NAVIS, G., TIEBOSCH, A. T., DE JONG, P. E., and DE ZEEUW, D. I. C. K. (1999). Systemic factors are involved in the pathogenesis of proteinuria-induced glomerulosclerosis in adriamycin nephrotic rats. *Journal of the American Society of Nephrology*, *10*(11), 2359-2366.
63- DeFlora, S., and Ramel, C. (1988). Mechanisms of inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis. Classification and overview. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *202*(2), 285-306.
64- Deman, A., Ceyssens, B., Pauwels, M., Zhang, J., Houte, K. V., Verbeelen, D., and Van den Branden, C. (2001). Altered antioxidant defence in a mouse adriamycin model of glomerulosclerosis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *16*(1), 147-150.
65- Deng, J., Wang, Y. W., Chen, W. M., Wu, Q., and Huang, X. N. (2010). Role of nitric oxide in ginsenoside Rg1-induced protection against left ventricular hypertrophy produced by abdominal aorta coarctation in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *33*(4), 631-635.
66- Desoize, B., and Madoulet, C. (2002). Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment. *Critical reviews in oncology/hematology*, *42*(3), 317-325.
67- Devlin, T. M. (1997). Serine proteases. *Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations, 4th edition. New York: Wiley, New York. pp. 97-108*.
68- Dezfouli, M.G.Z., Eisszadeh, S., Al,i S.M., Zade, S. (2014). Histological and histometrical study of the protective role of α-tocopherol against sodium arsenite toxicity in rat ovaries. *Microsc Microanal*, 20, 1167-1179.

69- Diab, A. A., Zahra, M. H., Hendawy, A. A., Hamza, R. Z., and Mekky, G. A. (2014). Hepatoprotective Effect of Curcumin and Vitamin C against Cisplatin Induced Oxidative Stress and Toxicity in Albino Rats. *Journal of American Science*, *10*(11), 37-48.
70- Dobberstein, J. (1937). Der Krebs der Haussäugetiere. *Berl. tierärztl. Wschr*, *7*, 100-102.
71- Drasga, R. E., Einhorn, L. H., Williams, S. D., Patel, D. N., and Stevens, E. E. (1983). Fertility after chemotherapy for testicular cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *1*(3), 179-183.
72- Dureja, H., Kaushik, D., and Kumar, V. (2003). Developments in nutraceuticals. *Indian journal of pharmacology*, *35*(6), 363-372.
73- EARLY BREAST CANCER TRIALISTS'COLLABORATIVE GROUP. (1992). Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31 000 recurrences and 24 000 deaths among 75 000 women. *The Lancet*, *339*(8784), 1-15.
74- Elsendoorn, T. J., Weijl, N. I., Mithoe, S., Zwinderman, A. H., Van Dam, F., De Zwart, F. A., and Osanto, S. (2001). Chemotherapy-induced chromosomal damage in peripheral blood lymphocytes of cancer patients supplemented with antioxidants or placebo. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, *498*(1-2), 145-158.
75- Eastman, A. (1999). In Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug; Lippert, B., Ed.; Verlag Helvetica Chimica Acta: Zurich; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, pp, 111–134.
76- El-Denshary, E. S., Al-Gahazali, M. A., Mannaa, F. A., Salem, H. A., Hassan, N. S., and Abdel-Wahhab, M. A. (2012). Dietary honey and ginseng protect against carbon tetrachloride-induced hepatonephrotoxicity in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, *64*(7-8), 753-760.
77- El-Sayed, E. M., El-azeem, A. S. A., Afify, A. A., Shabana, M. H., and Ahmed, H. H. (2011). Cardioprotective effects of Curcuma longa L. extracts against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *J Med Plants Res*, *5*(17), 4049-4058.
78- El-Sayyad, H. I., Ismail, M. F., Shalaby, F. M., Abou-El-Magd, R. F., Gaur, R. L., Fernando, A., and Ouhtit, A. (2009). Histopathological effects of cisplatin, doxorubicin and 5-flurouracil (5-FU) on the liver of male albino rats. *International journal of biological sciences*, *5*(5), 466-673.
79- El-Sheikh, A. A., Morsy, M. A., Mahmoud, M. M., Rifaai, R. A., and Abdelrahman, A. M. (2012). Effect of coenzyme-Q10 on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats. *Advances in pharmacological sciences*, *2012*. , Article ID 981461, 1-8..
80- Erbaş, O., Akman, L., Yavaşoğlu, A., Terek, M. C., Akman, T., and Taskiran, D. (2014). Oxytocin improves follicular reserve in a cisplatin-induced gonadotoxicity model in rats. *BioMed research international*, Volume *2014*. Article ID 703691, 6 pages.

81- Evans, G. O. (2009). *Animal clinical chemistry: a practical handbook for toxicologists and biomedical researchers*. CRC Press.
82- Ezz-Din, D., Gabry, M. S., Farrag, A. R. H., and Moneim, A. E. A. (2011). Physiological and histological impact of Azadirachta indica (neem) leaves extract in a rat model of cisplatin-induced hepato and nephrotoxicity. *Journal of Medicinal Plants Research*, *5*(23), 5499-5506.
83- Fan, Y., Lu, Y., Wang, D., Liu, J., Song, X., Zhang, W., and Hu, Y. (2013). Effect of epimedium polysaccharide-propolis flavone immunopotentiator on immunosuppression induced by cyclophosphamide in chickens. *Cellular immunology*, *281*(1), 37-43.
84- Fang, M., Peng, C. W., Pang, D. W., and Li, Y. (2012). Quantum dots for cancer research: current status, remaining issues, and future perspectives. *Cancer biology & medicine*, *9*(3), 151-163
85- FAO, W. (2001). Human vitamin and mineral requirements. Report of a joint FAO/WHO expert consultation, Bangkok, Thailand. *Food and Nutrition Division, FAO, Rome*, 121-131.
86- Farquhar, M. G., Wissig, S. L., and Palade, G. E. (1961). Glomerular permeability: I. Ferritin transfer across the normal glomerular capillary wall. *Journal of Experimental Medicine*, *113*(1), 47-66.
87- Feig, B. W., Berger, D. H., and Fuhrman, G. M. (Eds.). (1998). *The M.D. Anderson surgical oncology handbook*. Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
88- Fernandez-Cabezudo, M. J., El-Kharrag, R., Torab, F., Bashir, G., George, J. A., El-Taji, H., and Al-Ramadi, B. K. (2013). Intravenous administration of manuka honey inhibits tumor growth and improves host survival when used in combination with chemotherapy in a melanoma mouse model. *PLoS One*, *8*(2).
89- Ferraro, C., Quemeneur, L., Prigent, A. F., Taverne, C., Revillard, J. P., and Bonnefoy-Berard, N. (2000). Anthracyclines trigger apoptosis of both G0-G1 and cycling peripheral blood lymphocytes and induce massive deletion of mature T and B cells. *Cancer Research*, *60*(7), 1901-1907.
90- Fisher, B. (1999). From Halsted to prevention and beyond: advances in the management of breast cancer during the twentieth century. *European journal of cancer*, *35*(14), 1963-1973.
91- Fogli, S., Nieri, P., and Breschi, M. C. (2004). The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects for pharmacologic prevention of cardiac damage. *The FASEB Journal*, *18*(6), 664-675.
92- Folts, J. D. (2002) - Potential health benefits from the flavonoids in grape products on vascular disease. In *Flavonoids in cell function* (pp. 95-111). Springer, Boston, MA.p, 95-111.
93- Fromenty, B., and Pessayre, D. (1997). Impaired mitochondrial function in microvesicular steatosis effects of drugs, ethanol, hormones and cytokines. *Journal of hepatology*, *26*, 43-53.

94- Ganash, M. A., Mujallid, M. I., Al-Robai, A. A., and Bazzaz, A. A. (2014). Cytoprotectivity of the natural honey against the toxic effects of Doxorubicin in mice. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, *5*(03), 252.
95- Gastineau, D. A., and Hoagland, H. C. (1992). Hematologic effects of chemotherapy. In *Seminars in oncology* . Vol. 19, No. 5, 543-550.
96- Gharzouli, K., Amira, S., Gharzouli, A., and Khennouf, S. (2002). Gastroprotective effects of honey and glucose-fructose-sucrose-maltose mixture against ethanol-, indomethacin-, and acidified aspirin-induced lesions in the rat. *Experimental and toxicologic pathology*, *54*(3), 217-221.
97- Gomez-Navarro, J., Curiel, D. T., and Douglas, J. T. (1999). Gene therapy for cancer. *European journal of cancer*, *35*(6), 867-885.
98- Gordon, I. K., and Khanna, C. (2010). Modeling opportunities in comparative oncology for drug development. *ILAR journal*, *51*(3), 214-220.
99- Granados-Principal, S., Quiles, J. L., Ramirez-Tortosa, C. L., Sanchez-Rovira, P., and Ramirez-Tortosa, M. (2010). New advances in molecular mechanisms and the prevention of adriamycin toxicity by antioxidant nutrients. *Food and Chemical Toxicology*, *48*(6), 1425-1438.
100- Gray, S. L., Lackey, B. R., and Boone, W. R. (2016). Effects of Panax ginseng, zearalenol, and estradiol on sperm function. *Journal of ginseng research*, *40*(3), 251-259.
101- Green, C. O., Wheatley, A. O., Mcgrowder, D. A., Dilworth, L. L., and Asemota, H. N. (2013). Citrus peel polymethoxylated flavones extract modulates liver and heart function parameters in diet induced hypercholesterolemic rats. *Food and chemical toxicology*, *51*, 306-309.
102- Greupink, R., Bakker, H. I., Bouma, W., Reker-Smit, C., Meijer, D. K., Beljaars, L., and Poelstra, K. (2006). The antiproliferative drug doxorubicin inhibits liver fibrosis in bile duct-ligated rats and can be selectively delivered to hepatic stellate cells in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *317*(2), 514-521.
103- Ha, S. K., Moon, E., and Kim, S. Y. (2010). Chrysin suppresses LPS-stimulated proinflammatory responses by blocking NF-κB and JNK activations in microglia cells. *Neuroscience letters*, *485*(3), 143-147.
104- Hadjmohammadi, M. R., and Nazari, S. S. (2010). Separation optimization of quercetin, hesperetin and chrysin in honey by micellar liquid chromatography and experimental design. *Journal of separation science*, *33*(20), 3144-3151.
105- Hahn, K. A. (2005). Chemotherapy dose calculation and administration in exotic animal species. In *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*. Vol. 14, No. 3, pp. 193-198.
106- Hahn, K. A., Bravo, L., Adams, W. H., and Frazier, D. L. (1994). Naturally occurring tumors in dogs as comparative models for cancer therapy research. *In Vivo*, *8*(1), 133-143.

107- Hammer, A. S., Couto, C. G., Filppi, J., Getzy, D., and Shank, K. (1991). Efficacy and toxicity of VAC chemotherapy (vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide) in dogs with hemangiosarcoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *5*(3), 160-166.

108- Han, S., Lee, K., Yeo, J., Kim, W., and Park, K. (2011). Biological effects of treatment of an animal skin wound with honeybee (Apis melifera. L) venom. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, *64*(3), 67-72.

109- Hanahan, D., and Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, *144*(5), 646-674.

110- Hardman, W. E., Moyer, M. P., & Cameron, I. L. (2002). Consumption of an omega-3 fatty acids product, INCELL AAFA™, reduced side-effects of CPT-11 (irinotecan) in mice. *British journal of cancer*, *86*(6), 983-988.

111- Hassan, H. A. (2007). The possible protective role of bees honey against hazard effects of some synthetic food additives on the kidney functions of male rats. *Journal of the Egyptian Society of Toxicology*, *36*, 13-21.

112- Helmbach, H., Rossmann, E., Kern, M. A., and Schadendorf, D. (2001). Drug-resistance in human melanoma. *International journal of cancer*, *93*(5), 617-622.

113- Hemati, S., Arbab Jolfaie, N., Gookizadeh, A., Rafienia, M., and Ghavamnasiri, M. (2012). The effects of vitamin E and selenium on cisplatin-induced nephrotoxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: A randomized, placebo-controlled study. *J Res Med Sci*, *17*, 49-58.

114- Henderson, I. C., Berry, D. A., Demetri, G. D., Cirrincione, C. T., Goldstein, L. J., Martino, S., and Fleming, G. (2003). Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *Journal of clinical oncology*, *21*(6), 976-983.

115- Hersey, P., and Zhang, X. D. (2004). Immunotherapy of melanoma: principles. *Textbook of Melanoma. London: Martin Dunitz*, 559-572.

116- Heydari, M., Ahmadizadeh, M., and Angali, K. A. (2017). Ameliorative effect of vitamin E on trichloroethylene-induced nephrotoxicity in rats. *Journal of nephropathology*, *6*(3), 168.

117- Hildebrand, J. L., Bains, O. S., Lee, D. S., and Kennedy, C. J. (2009). Functional and energetic characterization of P-gp-mediated doxorubicin transport in rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) hepatocytes. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, *149*(1), 65-72.

118- Hogge, G., and MacEwan, E. (2001). Immunotherapy and biologic therapy of cancer. *Small animal clinical oncology. Philadelphia: WB Saunders*, 138-68.

119- Honma, T., and Hamasaki, T. (2001). Association between hemosiderin deposition and blood vessel regression during involution of foreign-body granuloma. Histochemical and ultrastructural study. *Journal of submicroscopic cytology and pathology*, *33*(1-2), 173-186.

120- Hou, M. I., Chrysis, D., Nurmio, M., Parvinen, M., Eksborg, S., Söder, O., and Jahnukainen, K. (2005). Doxorubicin induces apoptosis in germ line stem cells in the immature rat testis and amifostine cannot protect against this cytotoxicity. *Cancer research*, *65*(21), 9999-10005.
121- Howard, A. C., McNeil, A. K., and McNeil, P. L. (2011). Promotion of plasma membrane repair by vitamin E. *Nature communications*, *2*, 597.
122- Howell, S. J., and Shalet, S. M. (2001). Testicular function following chemotherapy. *Human reproduction update*, *7*(4), 363-369.
123- Huu Tung, N., Uto, T., Morinaga, O., Kim, Y. H., and Shoyama, Y. (2012). Pharmacological effects of ginseng on liver functions and diseases: a minireview. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2012*, 173297.
124- Ibrahim, A., Eldaim, M. A. A., and Abdel-Daim, M. M. (2016). Nephroprotective effect of bee honey and royal jelly against subchronic cisplatin toxicity in rats. *Cytotechnology*, *68*(4), 1039-1048.
125- Im, G. J., Chang, J. W., Choi, J., Chae, S. W., Ko, E. J., and Jung, H. H. (2010). Protective effect of Korean red ginseng extract on cisplatin ototoxicity in HEI-OC1 auditory cells. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, *24*(4), 614-621.
126- Imounan, F., Bouslam, N., Aasfara, J., Regragui, W., Benhaddou, E. H. A., Bouhouche, A., and Yahyaoui, M. (2012). Vitamin E in ataxia and neurodegenerative diseases: a review. *World Journal of Neuroscience*, *2*(04), 217-222.
127- Ince, S., Acaroz, D. A., Neuwirth, O., Demirel, H. H., Denk, B., Kucukkurt, I., and Turkmen, R. (2014). Protective effect of polydatin, a natural precursor of resveratrol, against cisplatin-induced toxicity in rats. *Food and chemical toxicology*, *72*, 147-153.
128- Ingold, K. U., Webb, A. C., Witter, D., Burton, G. W., Metcalfe, T. A., and Muller, D. P. (1987). Vitamin E remains the major lipid-soluble, chain-breaking antioxidant in human plasma even in individuals suffering severe vitamin E deficiency. *Archives of biochemistry and biophysics*, *259*(1), 224-225.
129- Injac, R., Perse, M., Obermajer, N., Djordjevic-Milic, V., Prijatelj, M., Djordjevic, A., and Strukelj, B. (2008). Potential hepatoprotective effects of fullerenol C60 (OH) 24 in doxorubicin-induced hepatotoxicity in rats with mammary carcinomas. *Biomaterials*, *29*(24-25), 3451-3460.
130- Iqbal, M., Dubey, K., Anwer, T., Ashish, A., and Pillai, K. K. (2008). Protective effects of telmisartan against acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Pharmacological reports*, *60*(3), 382-390.
131- Irigaray, P., Newby, J. A., Clapp, R., Hardell, L., Howard, V., Montagnier, L., and Belpomme, D. (2007). Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview. *Biomedicine & pharmacotherapy*, *61*(10), 640-658.

132- Isengard, H. D., and Schultheib, D. (2003). Water determination in honey—Karl Fischer titration, an alternative to refractive index measurements?. *Food Chemistry*, *82*(1), 151-154.
133- Ismail, S. H., and Attyah, A. M. (2012). Protective Effect of Ginger Extract Against Cisplatin-Induced Hepatotoxicity and Cardiotoxicity in Rats. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, *21*(1), 27-33.
134- Isobe, K., Kawakami, H., Uno, T., Yasuda, S., Aruga, T., Ueno, N., and Ito, H. (2003). Concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: is intergroup study 0099 feasible in Japanese patients?. *Japanese journal of clinical oncology*, *33*(10), 497-500.
135- Jabir, N. R., Tabrez, S., Ashraf, G. M., Shakil, S., Damanhouri, G. A., and Kamal, M. A. (2012). Nanotechnology-based approaches in anticancer research. *International journal of nanomedicine*, *7*, 4391-4408.
136- Jacevic, V., Dragojevic-Simic, V., Tatomirovic, Z., Dobric, S., Bokonjic, D., Kovacevic, A., and Kuca, K. (2018). The efficacy of amifostine against multiple-dose doxorubicin-induced toxicity in rats. International journal of molecular sciences, 19(8), 2370.
137- Jagetia, G. C., and Reddy, T. K. (2014). The grape fruit flavonone naringin protects mice against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Journal of Molecular Biochemistry*, *3*(1).
138- Jung, J. H., Park, H. T., Kim, T., Jeong, M. J., Lim, S. C., Nah, S. Y., and Kim, J. C. (2011). Therapeutic effect of korean red ginseng extract on infertility caused by polycystic ovaries. *Journal of ginseng research*, *35*(2), 250.
139- Kagota, S., Tada, Y., Kubota, Y., Nejime, N., Yamaguchi, Y., Nakamura, K., and Shinozuka, K. (2007). Peroxynitrite is involved in the dysfunction of vasorelaxation in SHR/NDmcr-cp rats, spontaneously hypertensive obese rats. *Journal of cardiovascular pharmacology*, *50*(6), 677-685.
140- Kalender, S., Kalender, Y., Ates, A., Yel, M., Olcay, E., and Candan, S. (2002). Protective role of antioxidant vitamin E and catechin on idarubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Brazilian journal of medical and biological research*, *35*(11), 1379-1387.
141- Kalender, S., Kalender, Y., Ogutcu, A., Uzunhisarcikli, M., Durak, D., and Açikgoz, F. (2004). Endosulfan-induced cardiotoxicity and free radical metabolism in rats: the protective effect of vitamin E. *Toxicology*, *202*(3), 227-235.
142- Kaminski, R., Darbinyan, A., Merabova, N., Deshmane, S. L., White, M. K., and Khalili, K. (2008). Protective role of Purα to cisplatin. *Cancer biology & therapy*, *7*(12), 1926-1935.
143- Kang, J. K., Lee, Y. J., No, K. O., Jung, E. Y., Sung, J. H., Kim, Y. B., and Nam, S. Y. (2002). Ginseng intestinal metabolite-I (GIM-I) reduces doxorubicin toxicity in the mouse testis. *Reproductive Toxicology*, *16*(3), 291-298.
144- Kang, M. C., Cha, S. H., Wijesinghe, W. A. J. P., Kang, S. M., Lee, S. H., Kim, E. A., and Jeon, Y. J. (2013). Protective effect of marine algae phlorotannins against

AAPH-induced oxidative stress in zebrafish embryo. *Food chemistry*, *138*(2-3), 950-955.

145- Kapadia, G. J., Azuine, M. A., Takayasu, J., Konoshima, T., Takasaki, M., Nishino, H., and Tokuda, H. (2000). Inhibition of Epstein–Barr virus early antigen activation promoted by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate by the non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer letters*, *161*(2), 221-229.

146- Kart, A., Cigremis, Y., Karaman, M., and Ozen, H. (2010). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) ameliorates cisplatin-induced hepatotoxicity in rabbit. *Experimental and Toxicologic Pathology*, *62*(1), 45-52.

147- Kassim, M., Mansor, M., Al-Abd, N., and Yusoff, K. M. (2012). Gelam honey has a protective effect against lipopolysaccharide (LPS)-induced organ failure. *International journal of molecular sciences*, *13*(5), 6370-6381.

148- Kassner, N., Huse, K., Martin, H. J., Gödtel-Armbrust, U., Metzger, A., Meineke, I., and Wojnowski, L. (2008). Carbonyl reductase 1 is a predominant doxorubicin reductase in the human liver. *Drug Metabolism and Disposition*, *36*(10), 2113-2120.

149- Kaushal, V., Sharma, S., Brar, A. P. S., and Soni, G. (2007). NDEA induced oxidative stress in albino rats-impact of dietary protein level. *Toxicology International*, *14*(1). 33-39.

150- Kawai, Y., Nakao, T., Kunimura, N., Kohda, Y., and Gemba, M. (2006). Relationship of intracellular calcium and oxygen radicals to cisplatin-related renal cell injury. *Journal of pharmacological sciences*, 100 (1), 65-72

151- Keefe, D. M. K., Brealey, J., Goland, G. J., and Cummins, A. G. (2000). Chemotherapy for cancer causes apoptosis that precedes hypoplasia in crypts of the small intestine in humans. *Gut*, *47*(5), 632-637.

152- Keller, G. A., Ponte, M. L., and Di Girolamo, G. (2010). Other drugs acting on nervous system associated with QT-interval prolongation. *Current drug safety*, *5*(1), 105-111.

153- Kelloff, G. J. (1999). Perspectives on cancer chemoprevention research and drug development. In *Advances in cancer research.* Academic Press. Vol. 78, pp. 199-334.

154- Kenjerić, D., Mandić, M. L., Primorac, L., Bubalo, D., and Perl, A. (2007). Flavonoid profile of Robinia honeys produced in Croatia. *Food Chemistry*, *102*(3), 683-690.

155- Khalil, M. I., Sulaiman, S. A., and Boukraa, L. (2010). Antioxidant properties of honey and its role in preventing health disorder. *The Open Nutraceuticals Journal*, *3*(1), 6-16.

156- Khan, R., Khan, A. Q., Qamar, W., Lateef, A., Tahir, M., Rehman, M. U., ... and Sultana, S. (2012). Chrysin protects against cisplatin-induced colon. toxicity via amelioration of oxidative stress and apoptosis: probable role of p38MAPK and p53. *Toxicology and applied pharmacology*, *258*(3), 315-329.

157- Kim, M. K., Lee, J. W., Lee, K. Y., and Yang, D. C. (2005). Microbial conversion of major ginsenoside Rb 1 to pharmaceutically active minor ginsenoside Rd. *The Journal of Microbiology*, *43*(5), 456-462.

158- Kim, S. J., Kwak, H. J., Kim, D. S., Choi, H. M., Sim, J. E., Kim, S. H., and Hong, S. H. (2015). Protective mechanism of Korean Red Ginseng in cisplatin-induced ototoxicity through attenuation of nuclear factor-κB and caspase-1 activation. *Molecular medicine reports*, *12*(1), 315-322.
159- Kim, S. Y., Cordeiro, M. H., Serna, V. A., Ebbert, K., Butler, L. M., Sinha, S., and Kurita, T. (2013). Rescue of platinum-damaged oocytes from programmed cell death through inactivation of the p53 family signaling network. *Cell death and differentiation*, *20*(8), 987-997.
160- King, P. D., and Perry, M. C. (2001). Hepatotoxicity of chemotherapy. *The oncologist*, *6*(2), 162-176.
161- Kirpensteijn, J., Teske, E., Kik, M., Klenner, T., and Rutteman, G. R. (2002). Lobaplatin as an adjuvant chemotherapy to surgery in canine appendicular osteosarcoma: a phase II evaluation. *Anticancer research*, *22*(5), 2765-2770.
162- Kishore, R. K., Halim, A. S., Syazana, M. N., and Sirajudeen, K. N. S. (2011). Tualang honey has higher phenolic content and greater radical scavenging activity compared with other honey sources. *Nutrition Research*, *31*(4), 322-325.
163- Kiyomiya, K. I., Matsuo, S., and Kurebe, M. (2001). Mechanism of specific nuclear transport of adriamycin: the mode of nuclear translocation of adriamycin-proteasome complex. *Cancer research*, *61*(6), 2467-2471.
164- Knobf, M. T. (2006). The influence of endocrine effects of adjuvant therapy on quality of life outcomes in younger breast cancer survivors. *The oncologist*, *11*(2), 96-110.
165- Ko, J. W., Lee, I. C., Park, S. H., Moon, C., Kang, S. S., Kim, S. H., and Kim, J. C. (2014). Protective effects of pine bark extract against cisplatin-induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Laboratory animal research*, *30*(4), 174-180.
166- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., and Kangawa, K. (1999). Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, *402*(6762), 656.
167- Kopalli, S. R., Hwang, S. Y., Won, Y. J., Kim, S. W., Cha, K. M., Han, C. K., and Kim, S. K. (2015). Korean red ginseng extract rejuvenates testicular ineffectiveness and sperm maturation process in aged rats by regulating redox proteins and oxidative defense mechanisms. *Experimental gerontology*, *69*, 94-102.
168- Korish, A. A and M.M. Arafah (2008). Catechin combined with vitamins C and E ameliorates insulin resistance (IR) and atherosclerotic changes in aged rats with chronic renal failure (CRF). *Archives of gerontology and geriatrics*, 46(1), 25-39.
169- Kowdley, K. V., Mason, J. B., Meydani, S. N., Cornwall, S., and Grand, R. J. (1992). Vitamin E deficiency and impaired cellular immunity related to intestinal fat malabsorption. *Gastroenterology*, *102*(6), 2139-2142.
170- Krell, R. (1996). *Value-added products from beekeeping*. Food & Agriculture Org. FAO Agricultural Services Bulletin 124, 371.

171- Krpan, M., Marković, K., Šarić, G., Skoko, B., Hruškar, M., and Vahčić, N. (2009). Antioxidant activities and total phenolics af acacia honey. *Czech journal of food sciences*, *27*(Special issue 1), 245-247.
172- Kumar, B., Yadav, P. R., Goel, H. C., and Rizvi, M. (2009). RECENT DEVELOPMENTS IN CANCER THERAPY BY THE USE OF NANOTECHNOLOGY. *Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures (DJNB)*, *4*(1): 1-12.
173- Kumar, P., Sulakhiya, K., Barua, C. C., and Mundhe, N. (2017). TNF-α, IL-6 and IL-10 expressions, responsible for disparity in action of curcumin against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Molecular and cellular biochemistry*, *431*(1-2), 113-122.
174- Kuppusamy, P., Yusoff, M. M., Maniam, G. P., Ichwan, S. J. A., Soundharrajan, I., and Govindan, N. (2014). Nutraceuticals as potential therapeutic agents for colon cancer: a review. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *4*(3), 173-181.
175- Lachman, J., Kolihova, D., Miholova, D., Košata, J., Titěra, D., and Kult, K. (2007). Analysis of minority honey components: Possible use for the evaluation of honey quality. *Food chemistry*, *101*(3), 973-979.
176- Lebwohl, D., and Canetta, R. (1998). Clinical development of platinum complexes in cancer therapy: an historical perspective and an update. *European journal of cancer*, *34*(10), 1522-1534.
177- Lee, J. H., Sul, D., Oh, E., Jung, W. W., Hwang, K. W., Hwang, T. S., ... and Won, N. H. (2007). Panax ginseng effects on DNA damage, CYP1A1 expression and histopathological changes in testes of rats exposed to 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Food and chemical toxicology*, *45*(11), 2237-2244.
178- Lee, V. W., and Harris, D. C. (2011). Adriamycin nephropathy: a model of focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology*, *16*(1), 30-38.
179- Lee, Y. T. N., Chan, K. K., Harris, P. A., and Cohen, J. L. (1980). Distribution of adriamycin in cancer patients. Tissue uptakes, plasma concentration after IV and hepatic IA administration. *Cancer*, *45*(9), 2231-2239.
180- Lefrak, E. A., Piťha, J., Rosenheim, S., and Gottlieb, J. A. (1973). A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*, *32*(2), 302-314.
181- Lehne, R.A., Crosby, L.J., Diane, H. and Moore, L.A.(1990). Pharmacology for Nursing Care, 1st edition, W.B. Saunders company, Philadelphia, 1077.
182- Lenzi, A., Gandini, L., Lombardo, F., Picardo, M., Maresca, V., Panfili, E., and Dondero, F. (2002). Polyunsaturated fatty acids of germ cell membranes, glutathione and blutathione-dependent enzyme-PHGPx: from basic to clinic. *Contraception*, *65*(4), 301-304.
183- Leung, K. W., and Wong, A. S. (2013). Ginseng and male reproductive function. *Spermatogenesis*, *3*(3), 2639.
184- Li, J., Tripathi, R. C., and Tripathi, B. J. (2008). Drug-induced ocular disorders. *Drug safety*, *31*(2), 127-141.

185- Li, X. L., Wang, C. Z., Sun, S., Mehendale, S. R., Du, W., He, T. C., and Yuan, C. S. (2009). American ginseng berry enhances chemopreventive effect of 5-FU on human colorectal cancer cells. *Oncology reports*, *22*(4), 943-952.

186- Licata, S., Saponiero, A., Mordente, A., and Minotti, G. (2000). Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction. *Chemical research in toxicology*, *13*(5), 414-420.

187- Lim, K. H., Ko, D., and Kim, J. H. (2013). Cardioprotective potential of Korean Red Ginseng extract on isoproterenol-induced cardiac injury in rats. *Journal of ginseng research*, *37*(3), 273.

188- Lipman, A. G. (1993). MARTINDALE: 'Martindale—the Extra Pharmacopoeia', edited by JEF Reynolds. *International Journal of Pharmacy Practice*, *2*(2), 124-124.

189- Lippman, S. M., Klein, E. A., Goodman, P. J., Lucia, M. S., Thompson, I. M., Ford, L. G., and Parsons, J. K. (2009) - Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *Jama*, *301*(1), 39-51.

190- Liu, M., Chien, C. C., Burne-Taney, M., Molls, R. R., Racusen, L. C., Colvin, R. B., and Rabb, H. (2006). A pathophysiologic role for T lymphocytes in murine acute cisplatin nephrotoxicity. *Journal of the American Society of Nephrology*, *17*(3), 765-774.

191- Lioyd, D. G., Golfis, G., Knox, A. J., Fayne, D., Meegan, M. J., & Oprea, T. I. (2006). Oncology exploration: charting cancer medicinal chemistry space. *Drug discovery today*, *11*(3-4), 149-159.

192- López, M. V. N., Cuadrado, M. P. G. S., Ruiz-Poveda, O. M. P., Del Fresno, A. M. V., and Accame, M. E. C. (2007). Neuroprotective effect of individual ginsenosides on astrocytes primary culture. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, *1770*(9), 1308-1316.

193- Luke, D. R., Vadiei, K., and Lopez-Berestein, G. (1992). Role of vascular congestion in cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *7*(1), 1-7.

194- Luna, L. G. (1968). Routine staining procedures. *Manual of histologic staining methods of the Armed Forces Institute of Pathology*, *3*, 33-46.

195- Mahaneem, M., Sirajudeen, K.N., Swamy, M., NikSoriani, Y., Sulaiman, S.A. (2009). Studies on the antioxidant properties of tualang honey of Malaysia. Afr. J. Trad, 2:59–63.

196- Maheswari, E., Saraswathy, G. R., and Santhranii, T. (2015). Influence of vitamin E on hepatotoxicity and oxidative stress. *International Journal of Research*, *30*.

197- Mahmoud, K., and Anas, T. (2015). The role of honey with royal jelly in protecting the graafian follicles from the toxicity of the adriamycin drug. *Int J Pharm Pharm Sci*, *7*(4), 376-85.

198- Maluf, F. C., and Spriggs, D. (2002). Anthracyclines in the treatment of gynecologic malignancies. *Gynecologic oncology*, *85*(1), 18-31.
199- Mansour, H. H., Hafez, H. F., and Fahmy, N. M. (2006). Silymarin modulates cisplatin-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *Journal of biochemistry and molecular biology*, *39*(6), 656-661.
200- Mansour, M. A., El-Kashef, H. A., and AL-SHABANAH, O. A. (1999). Effect of captopril on doxorubicin-induced nephrotoxicity in normal rats. *Pharmacological research*, *39*(3), 233-237.
201- Mansour, M. A., Mostafa, A. M., Nagi, M. N., Khattab, M. M., and Al-Shabanah, O. A. (2002). Protective effect of aminoguanidine against nephrotoxicity induced by cisplatin in normal rats. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, *132*(2), 123-128.
202- Mantawy, E. M., El-Bakly, W. M., Esmat, A., Badr, A. M., and El-Demerdash, E. (2014). Chrysin alleviates acute doxorubicin cardiotoxicity in rats via suppression of oxidative stress, inflammation and apoptosis. *European journal of pharmacology*, *728*, 107-118.
203- Manyi-Loh, C. E., Clarke, A. M., and Ndip, N. (2011). An overview of honey: Therapeutic properties and contribution in nutrition and human health. *African Journal of Microbiology Research*, *5*(8), 844-852.
204- Mao, W., Schuler, M. A., and Berenbaum, M. R. (2013). Honey constituents up-regulate detoxification and immunity genes in the western honey bee Apis mellifera. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *110*(22), 8842-8846.
205- Marczak, A., Kowalczyk, A., Wrzesień-Kus´, A., Robak, T., and Jóźwiak, Z. (2006). Interaction of doxorubicin and idarubicin with red blood cells from acute myeloid leukaemia patients. *Cell biology international*, *30*(2), 127-132.
206- Martin, M., Weber-Varszegi, J., and Flammer, J. (2005). Toxic optic neuropathy due to cisplatin therapy: a case report. *Klinische Monatsblatter fur Augenheilkunde*, *222*(3), 244-247.
207- Martindale. (2011): The Complete Drug Reference. 37th ed. Edited by Sean C. Sweetman. London, England, UK: Pharmaceutical Press, 4, 142.
208- Maruyama, K., Unezaki, S., Takahashi, N., and Iwatsuru, M. (1993). Enhanced delivery of doxorubicin to tumor by long-circulating thermosensitive liposomes and local hyperthermia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) Biomembranes*, *1149*(2), 209-216.
209- Masubuchi, Y., Kawasaki, M., and Horie, T. (2006). Down-regulation of hepatic cytochrome P450 enzymes associated with cisplatin-induced acute renal failure in male rats. *Archives of toxicology*, *80*(6), 347-353.
210- Mauldin, G. E., Fox, P. R., Patnaik, A. K., Bond, B. R., Mooney, S. C., and Matus, R. E. (1992). Doxorubicin-lnduced Cardiotoxicosis Clinical Features in 32 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *6*(2), 82-88.
211- McCormick, F. (2001). New-age drug meets resistance. *Nature*, *412*(6844), 281-282.

212- Meirow, D. (2000). Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Molecular and cellular endocrinology*, *169*(1-2), 123-131.
213- Meirow, D., Dor, J., Kaufman, B., Shrim, A., Rabinovici, J., Schiff, E., and Fridman, E. (2007). Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Human reproduction*, *22*(6), 1626-1633.
214- Meirow, D., Lewis, H., Nugent, D., and Epstein, M. (1999). Subclinical depletion of primordial follicular reserve in mice treated with cyclophosphamide: clinical importance and proposed accurate investigative tool. *Human Reproduction*, *14*(7), 1903-1907.
215- Meistrich, M. L., van Beek, M. E., Liang, J. C., Johnson, S. L., and Lu, J. (1990). Low levels of chromosomal mutations in germ cells derived from doxorubicin-treated stem spermatogonia in the mouse. *Cancer research*, *50*(2), 370-374.
216- Melichar, B., Kohout, P., Brátová, M., Solichová, D., Králíčková, P., and Zadák, Z. (2001). Intestinal permeability in patients with chemotherapy-induced stomatitis. *Journal of cancer research and clinical oncology*, *127*(5), 314-318.
217- Mendonça, L. M., da Silva Machado, C., Teixeira, C. C., de Freitas, L. A. P., Bianchi, M. D. L. P., and Antunes, L. M. G. (2013). Curcumin reduces cisplatin-induced neurotoxicity in NGF-differentiated PC12 cells. *Neurotoxicology*, *34*, 205-211.
218- Merkel, L. K., and Biel, M. A. C. (2001). Alternative treatments for solid tumours .Photodynamic therapy. *Small Animal Clinical Oncology, SJ Withrow and EG MacEven, eds., WB Saunders Company*, 86-91.
219- Merten, K. E., Jiang, Y., Feng, W., and Kang, Y. J. (2006). Calcineurin activation is not necessary for Doxorubicin-induced hypertrophy in H9c2 embryonic rat cardiac cells: involvement of the phosphoinositide 3-kinase-Akt pathway. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, *319*(2), 934-940.
220- Mikkelsen, A. J., and Lund, J. D. (1999). Aflivning af hunde på grund af adfærdsproblemer. *Dansk Veterinærtidsskrift*, *82*, 474-479.
221- Miller, R. P., Tadagavadi, R. K., Ramesh, G., and Reeves, W. B. (2010). Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. Toxins 2, 2490–2518 .
222- Min, G. E., Fang, Y. Y., Liu, G. P., and Guan, S. D. (2014). Effect of Shengmai injection on diaphragmatic contractility in doxorubicin-treated rats. *Chinese journal of integrative medicine*, *20*(1), 43-48.
223- Min, K. T., Koo, B. N., Kang, J. W., Bai, S. J., Ko, S. R., and Cho, Z. H. (2003). Effect of ginseng saponins on the recombinant serotonin type 3A receptor expressed in xenopus oocytes: implication of possible application as an antiemetic. *The Journal of Alternative & Complementary Medicine*, *9*(4), 505-510.
224- Minotti, G., Menna, P., Salvatorelli, E., Cairo, G., and Gianni, L. (2004). Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological reviews*, *56*(2), 185-229.

225- Mion, F., Grozel, L., Boillot, O., Paliard, P., and Berger, F., (1996). Adult cirrhotic liver explants: precancerous lesions and undetected small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology*, *111*(6), 1587-1592.
226- Misiti, F., Giardina, B., Mordente, A., and Clementi, M. E. (2003). The secondary alcohol and aglycone metabolites of doxorubicin alter metabolism of human erythrocytes. *Brazilian journal of medical and biological research*, *36*(12), 1643-1651.
227- Mitchell, E.P. and Philip, S. (1992). Gastrointestinal toxicity of chemotherapeutic agent. In "The Chemotherapy Source Book' by Michael C. Perry, Williams and Wilkins, Baltimore, PP, 634-620 .
228- Mizutani, H., Tada-Oikawa, S., Hiraku, Y., Kojima, M., and Kawanishi, S. (2005). Mechanism of apoptosis induced by doxorubicin through the generation of hydrogen peroxide. *Life sciences*, *76*(13), 1439-1453.
229- Mohapatra, D. P., Thakur, V., and Brar, S. K. (2011). Antibacterial efficacy of raw and processed honey. *Biotechnology research international*, *2011*., 1-6.
230- Momekov, G., Ferdinandov, D., Bakalova, A., Zaharieva, M., Konstantinov, S., and Karaivanova, M. (2006). In vitro toxicological evaluation of a dinuclear platinum (II) complex with acetate ligands. *Archives of toxicology*, *80*(9), 555-560.
231- Moon, H.H., Seo, K.W., Yoon, K.Y. (2011). Prediction of nephrotoxicity induced by cisplatin combination chemotherapy in gastric cancer patients. World. J. Gastroenterol, 17, 3510-3517.
232- Moore, A. S., Cotter, S. M., Frimberger, A. E., Wood, C. A., Rand, W. M., and L'Heureux, D. A. (1996). A comparison of doxorubicin and COP for maintenance of remission in cats with lymphoma. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *10*(6), 372-375.
233- Morrison, W. B. (1998). Principles of treating chemotherapy complications. *Cancer in Dogs and Cats (Morrison WB, ed). Baltimore, Williams & Wilkins*, 387-397.
234- Mosteller, R. D. (1987). Simplified calculation of body surface area. *N Engl J Med*, *317*, 1098.
235- Moundoi, M. A., Padila-Zakour, O. I., and Worobo, R. W. (2001). Antimicrobial activity of honey against food pathogens and food spoilage microorganisms. *NYSAES*, *1*, 61-71.
236- Murphy, L. L., and LEE, T. J. F. (2002). Ginseng, sex behavior, and nitric oxide. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *962*(1), 372-377.
237- Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., and Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, *409*(6817), 194-198.
238- Nandave, M., Ojha, S. K., and Arya, D. S. (2005). Protective role of flavonoids in cardiovascular diseases. Natural Product Radiance, vol. 4, pp. 166–176.

239- Naughton, C. A. (2008). Drug-induced nephrotoxicity. *American family physician*, *78*(6).743-750
240- Nazıroğlu, M., Karaoğlu, A., and Aksoy, A. O. (2004). Selenium and high dose vitamin E administration protects cisplatin-induced oxidative damage to renal, liver and lens tissues in rats. *Toxicology*, *195*(2-3), 221-230.
241- Nocerino, E., Amato, M., and Izzo, A. A. (2000). The aphrodisiac and adaptogenic properties of ginseng. *Fitoterapia*, *71*, 1-5.
242- Nordstoga, K., Arnesen, K., Gamlem, H., and Glattre, E. (1995). Kreft hos hund. *Norsk Veterinærtidsskrift*, *107*, 411-420.
243- Nugent, D., Newton, H., Gallivan, L., and Gosden, R. G. (1998). Protective effect of vitamin E on ischaemia-reperfusion injury in ovarian grafts. *Reproduction*, *114*(2), 341-346.
244- Ogilvie, G. K., Richardson, R. C., Curtis, C. R., Withrow, S. J., Reynolds, H. A., Norris, A. M., and McCaw, D. (1989). Acute and short-term toxicoses associated with the administration of doxorubicin to dogs with malignant tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *195*(11), 1584-1587.
245- Ogilvie, G., Reynolds, H., Richardson, R. (1986). Adriamycin phase I I study. Program and Abstracts. 6th Annual Conference, *Veterinary Cancer Society*, 11-12.
246- O'hara, M., Kiefer, D., Farrell, K., and Kemper, K. (1998). A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Archives of Family Medicine*, *7*(6), 523-536.
247- Oktay, K., Oktem, O., Reh, A., and Vahdat, L. (2006). Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *24*(24), 4044-4046.
248- O'Regan, R. M., and Jordan, V. C. (2002). The evolution of tamoxifen therapy in breast cancer: selective oestrogen-receptor modulators and downregulators. *The lancet oncology*, *3*(4), 207-214.
249- Oktem, O., and Oktay, K. (2007b). Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, *110*(10), 2222-2229.
250- Olaitan, P. B., Adeleke, O. E., and Iyabo, O. O. (2007). Honey: a reservoir for microorganisms and an inhibitory agent for microbes. *African health sciences*, *7*(3).159-165.
251- Olfert, E. D., Cross, B. M., and McWilliam, A. A. (Eds.). (1993). *Guide to the care and use of experimental animals* (Vol. 1, No. 2). Ottawa: Canadian Council on Animal Care.
252- Olszewski, U.; Hamilton G.(2010). A better platinum-based anticancer drug yet to come? Anticancer Agents Med. Chem, 10, 293–301.
253- Omoti, A. E., and Omoti, C. E. (2006). Ocular toxicity of systemic anticancer chemotherapy. *Pharmacy practice*, *4*(2), 55.-59.

254- Orive, G., Hernández, R. M., Gascón, A. R., and Pedraz, J. L. (2005). Micro and nano drug delivery systems in cancer therapy. *Cancer Therapy*, *3*(1), 131-138.

255- Ortiz, C., Caja, L., Sancho, P., Bertran, E., and Fabregat, I. (2008). Inhibition of the EGF receptor blocks autocrine growth and increases the cytotoxic effects of doxorubicin in rat hepatoma cells: role of reactive oxygen species production and glutathione depletion. *Biochemical pharmacology*, *75*(10), 1935-1945.

256- Ozkok, A., and Edelstein, C. L. (2014). Pathophysiology of cisplatin-induced acute kidney injury. *BioMed research international*, *2014*, Article ID 967826.

257- Pabla, N., and Dong, Z. (2008). Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney international*, *73*(9), 994-1007.

258- Pace, A., Savarese, A., Picardo, M., Maresca, V., Pacetti, U., Del Monte, G., and Bove, L. (2003). Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patientstreated with cisplatin chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, *21*(5), 927-931.

259- Paik, S. H., Yoon, J. S., Ryu, H. H., Lee, J. Y., Shin, C. Y., Min, K. H., and Kwon, O. (2013). Pretreatment of epidermal growth factor promotes primary hair recovery via the dystrophic anagen pathway after chemotherapy-induced alopecia. *Experimental dermatology*, *22*(7), 496-499.

260- Palipoch, S., Punsawad, C., Koomhin, P., and Suwannalert, P. (2014). Hepatoprotective effect of curcumin and alpha-tocopherol against cisplatin-induced oxidative stress. *BMC complementary and alternative medicine*, *14*(1), 111.

261- Panda, V. S., and Naik, S. R. (2009). Evaluation of cardioprotective activity of Ginkgo biloba and Ocimum sanctum in rodents. *Alternative Medicine Review*, *14*(2), 161-171.

262- Papadopoulou, L. C., and Tsiftsoglou, A. S. (1996). Effects of hemin on apoptosis, suppression of cytochrome c oxidase gene expression, and bone-marrow toxicity induced by doxorubicin (adriamycin). *Biochemical pharmacology*, *52*(5), 713-722.

263- Pardini, R. S. (2006). Nutritional intervention with omega-3 fatty acids enhances tumor response to anti-neoplastic agents. *Chemico-biological interactions*, *162*(2), 89-105.

264- Paridaens, R., Van Aelst, F., Georgoulias, V., Samonnig, H., Cocquyt, V., Zielinski, C., and Ramazeilles, C. (2003). A randomized phase II study of alternating and sequential regimens of docetaxel and doxorubicin as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *Annals of oncology*, *14*(3), 433-440.

265- Park, E. S., Kim, S. D., Lee, M. H., Lee, H. S. S., Lee, I. S., Sung, J. K., and Yoon, Y. S. (2003). Protective effects of N-acetylcysteine and selenium against doxorubicin toxicity in rats. Journal of Veterinary Science, 4(2), 129-136.

266- Park, G. H., Park, K. Y., Cho, H. I., Lee, S. M., Han, J. S., Won, C. H., and Shin, H. (2015). Red ginseng extract promotes the hair growth in cultured human hair follicles. *Journal of medicinal food*, *18*(3), 354-362.

267- Paus, R., Haslam, I. S., Sharov, A. A., and Botchkarev, V. A. (2013). Pathobiology of chemotherapy-induced hair loss. *The Lancet Oncology*, *14*(2), 50-59.
268- Pedraza-Chaverrí, J., Barrera, D., Maldonado, P. D., Chirino, Y. I., Macías-Ruvalcaba, N. A., Medina-Campos, O. N., and Hernández-Pando, R. (2004). S-allylmercaptocysteine scavenges hydroxyl radical and singlet oxygen in vitro and attenuates gentamicin-induced oxidative and nitrosative stress and renal damage in vivo. *BMC Clinical Pharmacology*, *4*(1), 5.
269- Piek, C. J., Putteman, G. R., and Teske, E. (1999). Evaluation of the results of a L-asparaginase-based continuous chemotherapy protocol versus a short doxorubicin-based induction chemotherapy protocol in dogs with malignant lymphoma. *Veterinary quarterly*, *21*(2), 44-49.
270- Polidoro, G., Di, C. I., Arduini, A., La, G. R., and Federici, G. (1984). Superoxide dismutase, reduced glutathione and TBA-reactive products in erythrocytes of patients with multiple sclerosis. *The International journal of biochemistry*, *16*(5), 505-509.
271- Porrello, A., Cardelli, P., and Spugnini, E. P. (2006). Oncology of companion animals as a model for humans. An overview of tumor histotypes. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, *25*(1), 97-105.
272- Porter, A., Aref, A., Chodounsky, Z., Elzawawy, A., Manatrakul, N., Ngoma, T., and Sikora, K. (1999). A global strategy for radiotherapy: a WHO consultation. *Clinical Oncology*, *11*(6), 368-370.
273- Pratibha, R., Sameer, R., Rataboli, P. V., Bhiwgade, D. A., and Dhume, C. Y. (2006). Enzymatic studies of cisplatin induced oxidative stress in hepatic tissue of rats. *European journal of pharmacology*, *532*(3), 290-293.
274- Pugazhendhi, A., Edison, T. N. J. I., Velmurugan, B. K., Jacob, J. A., and Karuppusamy, I. (2018). Toxicity of Doxorubicin (Dox) to different experimental organ systems. *Life sciences*, *200*, 26-30.
275- Qadir, M. I., Tahir, M., Lone, K. P., Munir, B., and Sami, W. (2011). Protective role of ginseng against gentamicin induced changes in kidney of albino mice. *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, *23*(4), 53-57.
276- Quiles, J. L., Huertas, J. R., Battino, M., Mataix, J., and Ramirez-Tortosa, M. C. (2002). Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. *Toxicology*, *180*(1), 79-95.
277- Rashid, S., Ali, N., Nafees, S., Ahmad, S. T., Arjumand, W., Hasan, S. K., and Sultana, S. (2013). Alleviation of doxorubicin-induced nephrotoxicity and hepatotoxicity by chrysin in Wistar rats. *Toxicology mechanisms and methods*, *23*(5), 337-345.
278- Rhim, H., Kim, H., Lee, D. Y., Oh, T. H., and Nah, S. Y. (2002). Ginseng and ginsenoside Rg3, a newly identified active ingredient of ginseng, modulate Ca2+ channel currents in rat sensory neurons. *European journal of pharmacology*, *436*(3), 151-158.
279- Robert, J. (1993). Epirubicin. clinical pharmacology and dose-effect relationship. Drugs, 45(2), 20-30.

280- Rook, M., Lely, A. T., Kramer, A. B., van Goor, H., and Navis, G. (2004). Individual differences in renal ACE activity in healthy rats predict susceptibility to adriamycin-induced renal damage. *Nephrology Dialysis Transplantation*, *20*(1), 59-64.

281- Rosenberg, B. (1980). In Nucleic Acid-Metal Ion Interactions; Spiro, T.G., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, NY, USA, Volume 1, pp. 1–29.

282- Rybak, L. P., Husain, K., Morris, C., Whitworth, C., and Somani, S. (2000). Effect of protective agents against cisplatin ototoxicity. *Otology & Neurotology*, *21*(4), 513-520.

283- Saad, S. Y., Najjar, T. A., and Al-Rikabi, A. C. (2001). The preventive role of deferoxamine against acute doxorubicin-induced cardiac, renal and hepatic toxicity in rats. *Pharmacological research*, *43*(3), 211-218.

284- Saalu, L. C., Enye, L. A., and Osinubi, A. A. (2009). An assessment of the histomorphometric evidences of doxorubicin-induced testicular cytotoxicity in Wistar rats. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, *1*(9), 370-374.

285- Sahu, B. D., Kalvala, A. K., Koneru, M., Kumar, J. M., Kuncha, M., Rachamalla, S. S., and Sistla, R. (2014). Ameliorative effect of fisetin on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats via modulation of NF-κB activation and antioxidant defence. *PloS one*, *9*(9).

286- Santos, N. A. G., Catao, C. S., Martins, N. M., Curti, C., Bianchi, M. D. L. P., and Santos, A. C. D. (2007). Cisplatin-induced nephrotoxicity is associated with oxidative stress, redox state unbalance, impairment of energetic metabolism and apoptosis in rat kidney mitochondria. *Archives of toxicology*, *81*(7), 495-504.

287- Sathesh, K.V., Sharmila S, Premkumar, T., Palanisamy, K., Jagan, S., Devaki, T. (2016) .Protective effect of umbelliferone against doxorubicin induced cardiotoxicity in wistar albino rats. Sci Technol, 2, 90-98.

288- Sayed-Ahmed, M. M., Al-Shabanah, O. A., Hafez, M. M., Aleisa, A. M., and Al-Rejaie, S. S. (2010). Inhibition of gene expression of heart fatty acid binding protein and organic cation/carnitine transporter in doxorubicin cardiomyopathic rat model. *European journal of pharmacology*, *640*(1-3), 143-149.

289- Sehdev, V., Katsha, A. M., Peng, D., Belkhiri, A., Soutto, M., Ecsedy, J., and El-Rifai, W. (2013). 933 AURKA-mediated Activation of HDM2 Regulates p53 in Upper Gastrointestinal Cancers. *Gastroenterology*, *144*(5), 155-167.

290- Selim, A., Khalaf, M. M., Gad, A. M., and Abd El-Raouf, O. M. (2017). Evaluation of the possible nephroprotective effects of vitamin E and rosuvastatin in amikacin-induced renal injury in rats. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, *31*(11).

291- Sen, C.K.; Khanna, S.; Roy, S. and Packer, L. (2000): Molecular basis of vitamin E action. Tocotrienol potently inhibits glutamate- induced PP60 (C- Src) Kinase activation and death of HT4 neuronal cells. J. Biol. Chem., 275, 13049-13055.

292- Shabani, T., and Hosseini, S. E. (2017). Comparison of the Hydro-Alcoholic extract of ginseng root with metformin in rats with polycystic ovary syndrome. *Armaghane danesh*, *21*(11), 1087-1099.
293- Shalaby, K. A., and Saleh, E. M. (2011). Ameliorative effect of honey bee propolis on the nonylphenol induced-reproductive toxicity in male Albino rats. *Aust J Basic Applied Sci*, *5*, 918-927.
294- Sharpe, R. M., Maddocks, S., Millar, M., Kerr, J. B., Saunders, P. T. K., and McKinnell, C. (1992). Testosterone and Spermatogenesis Identification of Stage-Specific, Androgen-Regulated Proteins Secreted by Adult Rat Seminiferous Tubules. *Journal of andrology*, *13*(2), 172-184.
295- Shim, J. Y., Han, Y., Ahn, J. Y., Yun, Y. S., and Song, J. Y. (2007). Chemoprotective and adjuvant effects of immunomodulator ginsan in cyclophosphamide-treated normal and tumor bearing mice. *International journal of immunopathology and pharmacology*, *20*(3), 487-497.
296- Shinoda, K., Mitsumori, K., Yasuhara, K., Uneyama, C., Onodera, H., Hirose, M., and Uehara, M. (1999). Doxorubicin induces male germ cell apoptosis in rats. *Archives of toxicology*, *73*(4-5), 274-281.
297- Sikora, K., Advani, S., Koroltchouk, V., Magrath, I., Levy, L., Pinedo, H., and Yan, S. (1999). Essential drugs for cancer therapy: a World Health Organization consultation. *Annals of Oncology*, *10*(4), 385-390.
298- Sioka, C., and Kyritsis, A. P. (2009). Central and peripheral nervous system toxicity of common chemotherapeutic agents. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, *63*(5), 761-767.
299- Siveski-Iliskovic, N., Kaul, N., and Singal, P. K. (1994). Probucol promotes endogenous antioxidants and provides protection against adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Circulation*, *89*(6), 2829-2835.
300- Sledge, G. W., Neuberg, D., Bernardo, P., Ingle, J. N., Martino, S., Rowinsky, E. K., and Wood, W. C. (2003). Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193). *Journal of Clinical Oncology*, *21*(4), 588-592.
301- Smitz, J. E., and Cortvrindt, R. G. (2002). The earliest stages of folliculogenesis in vitro. *Reproduction*, *123*(2), 185-202.
302- Smolinski, A. T., and Pestka, J. J. (2003). Modulation of lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine production in vitro and in vivo by the herbal constituents apigenin (chamomile), ginsenoside Rb1 (ginseng) and parthenolide (feverfew). *Food and Chemical Toxicology*, *41*(10), 1381-1390.
303- Sönmez, M., Türk, G., and Yüce, A. (2005). The effect of ascorbic acid supplementation on sperm quality, lipid peroxidation and testosterone levels of male Wistar rats. *Theriogenology*, *63*(7), 2063-2072.

304- Sood, R. (1996). Haematology for students and practitioners including practical haematology . 4th ed., *Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd., New Delhi, India*. pp. 1–391.
305- Sousa, G. T., Lira, F. S., Rosa, J. C., de Oliveira, E. P., Oyama, L. M., Santos, R. V., and Pimentel, G. D. (2012). Dietary whey protein lessens several risk factors for metabolic diseases: a review. *Lipids in health and disease*, *11*(1), 67.
306- Sridharan, S., and Shyamaladevi, C. S. (2002). Protective effect of N-acetylcysteine against gamma ray induced damages in rats-biochemical evaluations. Indian J. Exp Biol, 40:181 – 186.
307- Sudhakar, A. (2009). History of Cancer, Ancient and Modern Treatment Methods. *Journal of cancer science & therapy*, *1*(2), 1-4.
308- Sun, X., Zhou, Z., and Kang, Y. J. (2001). Attenuation of doxorubicin chronic toxicity in metallothionein-overexpressing transgenic mouse heart. *Cancer research*, *61*(8), 3382-3387.
309- Sultana, R., Di Domenico, F., Tseng, M., Cai, J., Noel, T., Chelvarajan, R. L., and Butterfield, D. A. (2010). Doxorubicin-induced thymus senescence. *Journal of proteome research*, *9*(12), 6232-6241.
310- Tafuri, W. L. (1996). Histopathology and immunocytochemical study of type 3 and type 4 complement receptors in the liver and spleen of dogs naturally and experimentally infected with Leishmania (Leishmania) chagasi. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*,38. 81-89.
311- Takai, Y., Matikainen, T., Jurisicova, A., Kim, M. R., Trbovich, A. M., Fujita, E., and Momoi, T. (2007). Caspase-12 compensates for lack of caspase-2 and caspase-3 in female germ cells. *Apoptosis*, *12*(4), 791-800.
312- Takeda, H., Sadakane, C., Hattori, T., Katsurada, T., Ohkawara, T., Nagai, K., and Asaka, M. (2008). Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. *Gastroenterology*, *134*(7), 2004-2013.
313- Tan, B., Piwnica-Worms, D., and Ratner, L. (2000). Multidrug resistance transporters and modulation. *Current opinion in oncology*, *12*(5), 450-458.
314- Tawele, A., and Kassem, M. (2010). Study of the Effect of Adriamycin on the Graffian Follicles and Oocytes in Albino Mice and Compared with the Sexual Activity in Women Taking this Drug. *Journal of King Abdulaziz University: Science*, *22*(2).33-45.
315- Teranishi, M. A., Nakashima, T., and Wakabayashi, T. (2001). Effects of α-tocopherol on cisplatin-induced ototoxicity in guinea pigs. *Hearing research*, *151*(1-2), 61-70.
316- Teske, E. (1994). Canine malignant lymphoma: a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma. *Veterinary Quarterly*, *16*(4), 209-219.

317- Tewari, J., and Irudayaraj, J. (2004). Quantification of saccharides in multiple floral honeys using fourier transform infrared microattenuated total reflectance spectroscopy. *Journal of agricultural and food chemistry*, *52*(11), 3237-3243.
318- Tezcan, S., Izzettin, F. V., Sancar, M., Yumuk, P. F., and Turhal, S. (2013). Nephrotoxicity evaluation in outpatients treated with cisplatin-based chemotherapy using a short hydration method. *Pharmacology and Pharmacy*, *4*(03), 296-302.
319- Tian, C. J., Kim, S. W., Kim, Y. J., Lim, H. J., Park, R., So, H. S., and Choung, Y. H. (2013). Red ginseng protects against gentamicin-induced balance dysfunction and hearing loss in rats through antiapoptotic functions of ginsenoside Rb1. *Food and chemical toxicology*, *60*, 369-376.
320- Tokgöz, S. A., Vuralkan, E., Sonbay, N. D., Çalişkan, M., Saka, C., Beşalti, Ö., and Akin, I. (2012). Protective effects of vitamins E, B and C and L-carnitine in the prevention of cisplatin-induced ototoxicity in rats. *The Journal of Laryngology and Otology*, *126*(5), 464-469.
321- Tong, H., Isenring, E., and Yates, P. (2009). The prevalence of nutrition impact symptoms and their relationship to quality of life and clinical outcomes in medical oncology patients. *Supportive care in Cancer*, *17*(1), 83-90.
322- Topliss, J. G., Clark, A. M., Ernst, E., Hufford, C. D., Johnston, G. A. R., Rimoldi, J. M., and Weimann, B. J. (2002). Natural and synthetic substances related to human health (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, *74*(10), 1957-1985.
323- Tousson, E., Zaki, Z. T., Abu-Shaeir, W. A., and Hassan, H. (2014). Methotrexate-induced hepatic and renal toxicity: role of L-carnitine in treatment. *Biomed Biotechnol*, *2*(4), 85-92.
324- Traber, M. G., and Stevens, J. F. (2011). Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radical Biology and Medicine*, *51*(5), 1000-1013.
325- Traber, M. G., and Atkinson, J. (2007). Alpha tocopherol is a scavenger of peroxynitrile radicals.. *Free radical biology and medicine*, *43*(1), 4-15.
326- TRAN, K., WONG, J. T., LEE, E., CHAN, A. C., and CHOY, P. C. (1996). Vitamin E potentiates arachidonate release and phospholipase A2 activity in rat heart myoblastic cells. *Biochemical Journal*, *319*(2), 385-391.
327- Tu, V. C., Bahl, J. J., and Chen, Q. M. (2002). Signals of oxidant-induced cardiomyocyte hypertrophy: key activation of p70 S6 kinase-1 and phosphoinositide 3-kinase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *300*(3), 1101-1110.
328- Upaganlawar, A., Gandhi, C., & Balaraman, R. (2009). Effect of green tea and vitamin E combination in isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Plant Foods for Human Nutrition*, *64*(1), 75-80.
329- Vail, D. M., and MacEwen, E. G. (1997). Spontaneously occurring tumors in companion animals as models for drug development. In *Anticancer Drug Development Guide*. Humana Press, Totowa, N.J, 197-213.

330- Vail, D. M., and Macewen, E. G. (2000). Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer. *Cancer investigation*, *18*(8), 781-792.
331- van Acker, S. A., Kramer, K., Voest, E. E., Grimbergen, J. A., Zhang, J., van der Vijgh, W. J., and Bast, A. (1996). Doxorubicin-induced cardiotoxicity monitored by ECG in freely moving mice A new model to test potential protectors. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, *38*(1), 95-101.
332- Van Bezooijen, C. F. A. (1990). Morphology, ultrastructure, and function of hepatocytes during liver drug metabolism. *Journal of electron microscopy technique*, *14*(2), 152-174.
333- Van Herck, H., Baumans, V., De Boer, S. F., Van Der Gugten, J., Van Woerkom, A. B., and Beynen, A. C. (1991). Endocrine stress response in rats subjected to singular orbital puncture while under diethyl-ether anaesthesia. Laboratory Animals, 25(4), 325-329.
334- Vanegas, V., Ferrebuz, A., Quiroz, Y., and Rodríguez-Iturbe, B. (2005). Hypertension in Page (cellophane-wrapped) kidney is due to interstitial nephritis. *Kidney international*, *68*(3), 1161-1170.
335- Vawda, A. I. (1994). Effect of testosterone on cisplatin-induced testicular damage. *Archives of andrology*, *32*(1), 53-57.
336- Vendramini, V., Sasso-Cerri, E., and Miraglia, S. M. (2010). Amifostine reduces the seminiferous epithelium damage in doxorubicin-treated prepubertal rats without improving the fertility status. *Reproductive Biology and Endocrinology*, *8*(1), 3-15.
337- Vigevani, A., and Williamson, M. J. (1980). Doxorubicin: In: Florey K (ed) Analytical profiles of drug substances. *Academic Press London* .vol. 9, 245-274.
338- Von Hoff, D. D., Layard, M. W., BASA, P., Davis, H. L., Von Hoff, A. L., Rozencweig, M., and Muggia, F. M. (1979). Risk factors for doxorubicin-lnduced congestive heart failure. *Annals of internal medicine*, *91*(5), 710-717.
339- Wang, M., Guilbert, L. J., Li, J., Wu, Y., Pang, P., Basu, T. K., and Shan, J. J. (2004). A proprietary extract from North American ginseng (Panax quinquefolium) enhances IL-2 and IFN-γ productions in murine spleen cells induced by Con-A. *International Immunopharmacology*, *4*(2), 311-315.
340- Warburg, O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science*, *123*(3191), 309-314.
341- Weijl, N. I., Wipkink-Bakker, A., Lentjes, E. G., Berger, H. M., Cleton, F. J., and Osanto, S. (1998). Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients. *Annals of Oncology*, *9*(12), 1331-1337.
342- Weiss, R. B. (1992).The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin?. In *Seminars in oncology.* Vol. 19, No. 6, pp. 670-686.
343- Wen, T. C., Yoshimura, H., Matsuda, S., Lim, J. H., and Sakanaka, M. (1995). Ginseng root prevents learning disability and neuronal loss in gerbils with 5-minute forebrain ischemia. *Acta neuropathologica*, *91*(1), 15-22.
344- White, J.W. (1975). Composition of Honey," In: E. Crane, Ed., Honey: A Comprehensive Survey, Heinemann, London, pp. 157-206.

345- Withrow, S. J., and Vail, D. M. (2007). Withrow and Mac Even's Small Animal Clinical Oncology. 4th edition. Saunders Elsevier, Missouri, Canada, 172-185.
346- Won, S. R., Li, C. Y., Kim, J. W., and Rhee, H. I. (2009). Immunological characterization of honey major protein and its application. *Food Chemistry*, *113*(4), 1334-1338.
347- Worthington, H. V., Clarkson, J. E., Bryan, G., Furness, S., Glenny, A. M., Littlewood, A., and Khalid, T. (2011). Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane database of systematic reviews*, (4).
348- Wu, D., and Cederbaum, A. I. (2003). Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Research and Health*, *27*, 277-284.
349- Wu, S., Ko, Y. S., Teng, M. S., Ko, Y. L., Hsu, L. A., Hsueh, C., and Lee, Y. S. (2002). Adriamycin-induced cardiomyocyte and endothelial cell apoptosis: in vitro and in vivo studies. *Journal of molecular and cellular cardiology*, *34*(12), 1595-1607.
350- Xu, G. H., Chen, J. C., Liu, D. H., Zhang, Y. H., Jiang, P., and Ye, X. Q. (2008). Minerals, phenolic compounds, and antioxidant capacity of citrus peel extract by hot water. *Journal of food science*, *73*(1), 11-18.
351- Yamamoto, M., Kumagai, A., and Yamamura, Y. (1977). Stimulatory effect of Panax ginseng principles on DNA and protein synthesis in rat testes. *Arzneimittel-forschung*, *27*(7), 1404-1405.
352- Yan, J., Zheng, X., Liu, Z., Yu, J., Deng, Z., Xue, F., and Lu, J. (2016). A multicenter study of using carbon nanoparticles to show sentinel lymph nodes in early gastric cancer. *Surgical endoscopy*, *30*(4), 1294-1300.
353- Yang, X. L., Fan, C. H., and Zhu, H. S. (2002). Photo-induced cytotoxicity of malonic acid [C60] fullerene derivatives and its mechanism. *Toxicology in vitro*, *16*(1), 41-46.
354- Yeh, Y. C., Lai, H. C., Ting, C. T., Lee, W. L., Wang, L. C., Wang, K. Y., and Liu, T. J. (2007). Protection by doxycycline against doxorubicin-induced oxidative stress and apoptosis in mouse testes. *Biochemical pharmacology*, *74*(7), 969-980.
355- Yilmaz, S., Atessahin, A., Sahna, E., Karahan, I., and Ozer, S. (2006). Protective effect of lycopene on adriamycin-induced cardiotoxicity and nephrotoxicity. *Toxicology*, *218*(2-3), 164-171.
356- Yokozawa, T., and Wu Liu, Z. (2000). The role of ginsenoside-Rd in cisplatin-induced acute renal failure. *Renal failure*, *22*(2), 115-127.
357- You, J. S., Huang, H. F., and Chang, Y. L. (2005). Panax ginseng reduces adriamycin-induced heart failure in rats. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, *19*(12), 1018-1022.
358- Yuan, J. N., Chao, Y., Lee, W. P., Li, C. P., Lee, R. C., Chang, F. Y., ... and Whang-Peng, J. (2008). Chemotherapy with etoposide, doxorubicin, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Medical oncology*, *25*(2), 201-206.

359- Yucebilgin, M. S., Terek, M. C., Ozsaran, A., Akercan, F., Zekioglu, O., Isik, E., and Erhan, Y. (2004). Effect of chemotherapy on primordial follicular reserve of rat: an animal model of premature ovarian failure and infertility. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, *44*(1), 6-9.

360- Yuksel, A., Bildik, G., Senbabaoglu, F., Akin, N., Arvas, M., Unal, F., and Ozkanbaş, C. (2015). The magnitude of gonadotoxicity of chemotherapy drugs on ovarian follicles and granulosa cells varies depending upon the category of the drugs and the type of granulosa cells. *Human Reproduction*, *30*(12), 2926-2935.

361- Zhang, J., Wang, L., Xing, Z., Liu, D., Sun, J., Li, X., and Zhang, Y. (2010). Status of bi-and multi-nuclear platinum anticancer drug development. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, *10*(4), 272-282.

362- Zhang, Q. H., Wu, C. F., Duan, L., and Yang, J. Y. (2008). Protective effects of total saponins from stem and leaf of Panax ginseng against cyclophosphamide-induced genotoxicity and apoptosis in mouse bone marrow cells and peripheral lymphocyte cells. *Food and chemical toxicology*, *46*(1), 293-302.

363- Zhang, X., Yamamoto, N., Soramoto, S., and Takenaka, I. (2001). Cisplatin-induced germ cell apoptosis in mouse testes. *Archives of andrology*, *46*(1), 43-49.

364- Zheng, X. N., Wang, X. W., Li, L. Y., Xu, Z. W., Huang, H. Y., Zhao, J. S., and Tang, J. T. (2014). Pu-erh tea powder preventive effects on cisplatin-induced liver oxidative damage in Wistar rats. *Asian Pac J Cancer Prev*, *15*(17), 7389-7394.

365- Zheng, Z., Schmidt-Ott, K. M., Chua, S., Foster, K. A., Frankel, R. Z., Pavlidis, Pand Gharavi, A. G. (2005). A Mendelian locus on chromosome 16 determines susceptibility to doxorubicin nephropathy in the mouse. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(7), 2502-2507.

366- Zhou, H., Hou, S. Z., Luo, P., Zeng, B., Wang, J. R., Wong, Y. F., and Liu, L. (2011). Ginseng protects rodent hearts from acute myocardial ischemia–reperfusion injury through GR/ER-activated RISK pathway in an endothelial NOS-dependent mechanism. *Journal of ethnopharmacology*, *135*(2), 287-298.

367- Zhou, X. M., Cao, Y. L., and Dou, D. Q. (2006). Protective effect of ginsenoside-Re against cerebral ischemia/reperfusion damage in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *29*(12), 2502-2505.

368- Zhou, Q. M., Wang, X. F., Liu, X. J., Zhang, H., Lu, Y. Y., Huang, S., and Su, S. B. (2011). Curcumin improves MMC-based chemotherapy by simultaneously sensitising cancer cells to MMC and reducing MMC-associated side-effects. *European journal of cancer*, *47*(14), 2240-2247.

369- Zhu, X., Jiang, X., Li, A., Zhao, Z., and Li, S. (2017). S-Allylmercaptocysteine attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity through suppression of apoptosis, oxidative stress, and inflammation. *Nutrients*, *9*(2), 166.