



الجمهورية العربية السورية
جامعة حماة
كلية الطب البيطري
قسم التشريح
اختصاص نسج بيطرية

دراسة نسيجية وبيوكيميائية لتأثير عقاري السيسبلاتين والثيموكينون
في كلى الأرانب وأكبادها المستحدث فيها سرطان القولون والمستقيم
بوساطة عقار أزوكسي ميثان

أطروحة مقدمة لنيل درجة الدكتوراه في العلوم
الطبية البيطرية

اختصاص (نسج بيطرية)

إعداد طالب الدراسات العليا:

ط. ب. ياسر محمد حسان

المشرف المشارك:

د. رواد موسى

مدرس علم النسج - قسم التشريح - كلية الطب
البيطري - جامعة حماة

الإشراف العلمي:

أ.د. موفق جنيدي

أستاذ التشريح الوصفي والجنين - قسم
التشريح - كلية الطب البيطري - جامعة حماة

المشرف المتعاون:

د. سلوى الدبس

مدرس الأدوية - قسم وظائف الأعضاء - كلية الطب
البيطري - جامعة حماة

1447 - 2025



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

الرقم :

التاريخ :

التصنيف :

الموضوع :

الأستاذ الدكتور عميد كلية الطب البيطري

بعد الاطلاع على الأطروحة المعدلة من رسالة الدكتوراه المقدمة من قبل المرشح لنيل درجة الدكتوراه في العلوم الطبية البيطرية الطبيب البيطري طالب الدراسات العليا ياسر حسان في قسم التشريح اختصاص (النسيج البيطرية) الموسومة بعنوان :

/ دراسة نسجية وبيوكيميائية لتأثير عقاري السيسبلاتين والثيموكينون في كلى الأرانب

وأكبادها المستجذبة فيها سرطان القولون والمستقيم بوساطة عقار أزوكسي ميثان /

نفيدكم بأن الأطروحة بشكلها الحالي قد استوفت التعديلات التي أشارت لها لجنة الحكم والمناقشة التي عقدت يوم الاثنين بتاريخ ٢٩/٩ / ٢٠٢٥ لمناقشة الرسالة، ونعتبر أن الرسالة بهذه الصورة جاهزة للطباعة بشكلها النهائي.

2.20/ /

يرجى الاطلاع

وتفضلوا بقبول فائق الاحترام والتقدير

عضو

د. طلة قنبر

عضو

د. محمد الحميد الحظي

عضو

أ. م. د. عبد الكريم حلاق

عضو

أ.م. د. جوزيف سعد

رئيس اللجنة

أ.د. موفق جنيّد

رئيس قسم التشريح

الدكتور عبد الكريم حلاق





التصنيف :

الرقم :

الموضوع :

التاريخ :

قرار لجنة الحكم والمناقشة

استناداً إلى قرار مجلس الشؤون العلمية رقم (٣٥٠) المتخذ بالجلسة رقم (٢٢) للعام الدراسي ٢٠٢٤/٢٠٢٥ المنعقدة بتاريخ ١٧/ صفر ١٤٤٧ هـ الموافق ٢٠٢٥/٨/١٢ القاضي بتشكيل لجنة الحكم والمناقشة لرسالة الدكتوراه للطالب ياسر حسان الموسومة بعنوان:

/ دراسة نسيجية وبيوكيميائية لتأثير عقاري السيبلاتين والثيموكينون في كلى الأرانب

وأكبادها المستحدث فيها سرطان القولون والمستقيم بوساطة عقار أزوكسي ميثان /

وبعد عرض الرسالة وسردها ومناقشتها، اجتمعت لجنة الحكم والمناقشة بتاريخ ٢٩/٩/٢٠٢٥ وبعد المداولة قررت اللجنة ترشيح طالب الدراسات العليا ياسر حسان لنيل درجة الدكتوراه في العلوم الطبية البيطرية - اختصاص (النسيج البيطرية) بتقدير عام (٨٧) وبدرجة (امتياز).

وتوصي اللجنة بصرف تكاليف طباعة الأطروحة على نفقة الجامعة نظراً للجهد الذي بذله الطالب والتكاليف التي تكبدها إضافة إلى تناولها موضوعاً حساساً من الناحية الاقتصادية في القطر.

أعضاء اللجنة :

أ. د. موفق جنيـد

اختصاص تشريح وصفي وجنين

كلية الطب البيطري- جامعة حماه

أ.م. د. جوزيف سـعد

اختصاص تشريح مرضي

كلية الطب الأسنان- الجامعة الوطنية

أ.م. د. عبد الكريم حلاق

اختصاص صحة حيوان

كلية الطب البيطري- جامعة حماه

د. عبد الحميد الملقى

اختصاص الفيزيولوجيا

كلية الطب البشري- جامعة حماه

د. طـلـة قنـبر

اختصاص علم الأدوية والعقاقير

كلية الطب البيطري- جامعة حماه

التوقيع

تصريح

أُصرِّحُ بأنَّ هذا البحث الموسوم بعنوان:

" دراسة نسيجية وبيوكيميائية لتأثير عقاري السيسبلاتين والثيموكينون في كلى الأرانب وأكبادها المستحدث فيها سرطان القولون والمستقيم بوساطة عقار أزوكسي ميثان "

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

المُرشَّح: ياسر محمد حسان

التاريخ: 2025/8/25

Declaration

It is Hereby Declared that this Work Under Title:

" Histological and Biochemical Study of the Effect of Cisplatin and Thymoquinone Drugs on the Kidneys and Livers of Rabbits with Induced Colorectal Cancer Mediated by Azoxymethane "

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

Date: 25/8/2025

Candidate: Yasser Mohammad Hassan

شهادة

أشهدُ بأنَّ هذا العمل الموصوف في هذه الرسالة: هو نتيجة بحث قام به المرشح الطبيب البيطري ياسر محمد حسان؛ لنيل درجة الدكتوراه في العلوم الطبية البيطرية بإشراف الأستاذ الدكتور: موفق شريف جنيد الأستاذ في علم الجنين والنسج في قسم التشريح في كلية الطب البيطري في جامعة حماة، وبمشاركة الدكتور: رواد موسى مدرس علم النسج في قسم التشريح في كلية الطب البيطري في جامعة حماة، وبمشاركة الدكتورة بالتعاون: سلوى الدبس مدرسة علم الأدوية والسموم في قسم وظائف الأعضاء في كلية الطب البيطري في جامعة حماة.

وأني رجوع إلى بحث آخر في هذا الموضوع مؤثق في النص.

المشرف المتعاون

د. سلوى الدبس

المشرف المشارك

د. رواد موسى

المشرف العلمي

أ.د. موفق شريف جنيد

المرشح

د. ياسر محمد حسان

التاريخ: 2025/8/25

Certification

I certify that the work described in this dissertation is the result of research conducted by the candidate, **Veterinarian Yasser Mohammad Hassan**, to obtain a Ph.D. degree in Veterinary Medical Sciences. The research was supervised by **Professor Dr. Mowaffaq Sharif Junaid**, Professor of Embryology and Histology in the Department of Anatomy at the Faculty of Veterinary Medicine, Hama University, with the participation of **Dr. Rawad Moussa**, Instructor of Histology in the Department of Anatomy at the Faculty of Veterinary Medicine, Hama University, and with the collaborative participation of **Dr. Salwa Al-Dibs**, Instructor of Pharmacology and Toxicology in the Department of Physiology at the Faculty of Veterinary Medicine, Hama University.

Any reference to other research on this topic is documented in the text.

The Candidate

Dr. Yasser Mohammad Hassan

Participating Supervisor

Dr. Rawad Moussa

Scientific Supervisor

Prof. Dr. Mowaffaq Sharif Junaid

Collaborating Supervisor

Dr. Salwa Al-Dibs

Date: 25/8/2025

شكر وتقدير

أول من يُشكر ويُحمد آناء الليل وأطراف النهار، هو العلي القهار بالأول والآخر والظاهر والباطن، الذي أغرقنا بنعمه التي لا تعد ولا تحصى، وأغدق علينا برزقه الذي لا ينفى، وأنار دروبنا له الحمد والثناء العظيم، والذي أنعم علينا إذ أرسل فينا عبده ورسوله "محمد ابن عبد الله" عليه أنركى الصلوات، وأظهر التسليم أرسله بقرآنه المبين، فعلمنا ما لم نعلم، وحشنا على طلب العلم أينما وجد.

لله الحمد كله، والشكر كله أن وفقني وألهمني الصبر على المشاق التي واجهتها لإنجاز هذا العمل المتواضع. إلى أستاذي الفاضل الذي تشرفت بإشرافه على هذا البحث، وكانت لملاحظاته القيمة وتوجيهاته السديدة وأخلاقه الطيبة و معاملته الكريمة الأثر الكبير في وصول البحث إلى هذه الصورة فله عظيم شكري وتقديري وجزاه الله عني خير الجزاء. "أ. د. موفق جنيد"

والدكتور مرواد موسى والدكتورة سلوى الدبس اللذان قدما لي الكثير من النصائح السديدة فكنت أنهل من معرفتهما العلمية الواسعة وسأبقى أغرف من معين علمهما.

وشكري موصول إلى إدارة جامعة حماة ممثلةً برئيسها الأستاذ الدكتور عبد الكريم قلب اللوز وإدارة كلية الطب البيطري ممثلةً بعميدها الدكتور عبد الكريم حلاق ونائبه لما قدموه من مساعدة لإنجاز هذا البحث.

وإنه لمن دواعي الشرف، والسرور، أن يتفضل بمناقشة رسالتي الدكتور جونيف سعد، والدكتور عبد الكريم حلاق، والدكتور عبد الحميد الملقى، الدكتورة طلة قنبر، فبارك الله فيهم وأجزل لهم المثوبة والعطاء.

كما أقدم بأسمى تعابير الشكر والامتنان إلى شركتي فرات الشام - فراتكو وستار للأدوية البيطرية الممثلة بالدكتور محمد البكار الذي لم يتوانى في تقديم الدعم المعنوي والمادي، لهم منا أطيب التمنيات بدوام التقدم والنجاح.

الإهداء

يا من كنتَ سندي الأول، وقوتي التي لا تنضب، وملاذي الآمن . كل نجاح أحققه هو امتداد لمرعك الطيب وتربيتك السمحة .
مرحلت يا أبي، وبقيتَ حيًّا في قلبي، نبراسًا أهتدي به في الحياة . هذا الإنجاز أهديه لذكراك الخالدة، ولنورك الذي لم ينطفئ قط .
مرحمك الله وجعل مثواك الفردوس الأعلى .

"أبي رحمه الله"

لشوق إليك لا يفارقني، وذكراك هي العزاء الجميل الذي يضيء عتمة غيابك . أنت لم ترحل أبدًا من قلبي؛ ما نزلت أستمد منك القوة
والذكرى الجميلة التي تضيء دروبي . مرحمك الله رحمة واسعة وجعل مثواك الفردوس الأعلى . يا حبيبي .

"أخي محمود رحمه الله"

أهدي هذا النجاح إليك يا كل عمري . لولا دعواتك التي كانت تسبق خطاي، وسهرك الذي لم ينقطع، ما وصلتُ إلى هذا اليوم .
أنتِ القوة التي دفعتني، والحنان الذي احتواني . هذا التخرج ليس إنجازي وحدي، بل هو ثمرة صبرك وعطائك الذي لا يُضاهى أحبك يا
أمي، وسأبقى مدينة لك بكل ما حققت .

"أمي الغالية حفظها الله"

هذا التخرج أهديه لك، يا من كنت أول المشجعين وأكثرهم إيمانًا بقدرتي . أنت فخري، وعوني، يا من لم يدعني أستسلم قط .
كلمتك كانت دائمًا الدافع الذي ينهضني، ونصيحتك كانت بوصلي التي تهديني . أهدي إليك هذا النجاح اعترافًا بجميلك ودعمك
المتواصل .

"الدكتور يحيى حسان"

أهدي إليكم ثمرة هذا الجهد، يا من كنتم لي خير سند وخير عون . بفضل دعواتكم التي لم تنقطع، وتشجيعكم الذي لم
يفتر، وصلتُ إلى خط النهاية . لم أكن لأفعلها لولا وقوفكم بجاني .

"إخوتي" د. حسان - د. حسين - مصطفى - خليل - إبراهيم - هاني - فؤاد - مالك"

بكن أستمد القوة، ومن محبتكن أضيء طريقي . أنتن أجمل ما في هذا الكون، وهذا التخرج هو إهداء بسيط لكن، عرفانًا
بالجميل والفضل بعد الله . أتمنأ جوهرتاي الثميتان وكنزتي الغالي .

"أخواتي" مرفت - أميرة"

شكراً لأنك كنت خير معين وخير رفيقة في مرحلة الدراسة. أهدي إليك جزءاً من هذا الفرح، عرفاناً بجميل وقوفك إلى جانبي، ووقوفي ما كان ليحدث لولا تشجيعك المستمر لي.

"د. دعاء الكردي"

شكراً لأنك جزء من قصتي ونجاحي. فرحتي لا تكتمل إلا بمشاركتك إياها. أهدي إليك جزءاً من هذا الفخر، بمحبة وامتنان.

"د. باسل حسن الشيخ"

أهدي إليكما هذا الإنجاز، يا من كنتما خير داعم وخير محفز. شكراً على المحبة والدعم والتشجيع الذي غمرتاني به خلال سنوات الدراسة. أدامكما الله لي سنداً وعوناً.

"د. حسن مديه - د. محمد محمود"

إلى من شاركوني الحلم والسهر، أصدقائي الغالين، هذا النجاح هولنا جميعاً. أهدي إليكم تقديرًا لجميلكم ودعمكم الذي لا يُعوض. أحبكم وأتمنى لكم كل التوفيق. أحبكم.

حبابي "إبراهيم حنظل - مبارك السعد - وليد الحمد - ياسين الياسين - نشوان السويحة - عبد الرحمن السالم - عبد القادر العاني - عمر العبيد - محمود المطر - بلال الجاسم - نور الدين الحاجي - عبد القادر سفلو - كرم شعار - محمد خالد مرستم - حسين الحج حمود - عمار الحاجي العلي - عاصم باكير محمد حمودة - باسل كميان - نذير الأحمد - عبدو إسماعيل - أسامة بلان"

في الحتام عذراً إذا نسي قلبي تقديم الشكر لاحد فإن قلبي وعقلي يشكران الجميع

إلى كل هؤلاء أهديهم هذا العمل المتواضع؛ سائلاً الله العلي القدير أن يتفعلنا به، ويمدنا بتوقيقه.

فهرس المحتويات

الصفحة	قائمة المحتويات	الفصل
I	فهرس المحتويات	
XVI	ملخص البحث باللغة العربية	
	المقدمة وأهداف البحث	الأول
1	المقدمة	1-1
2	الهدف من الدراسة	2-1
	الدراسة المرجعية	الثاني
3	الدراسة المرجعية	2
3	تعريف السرطان	1-2
3	أنواع الأورام	2-2
3	الأورام الحميدة	1-2-2
3	الأورام الخبيثة	2-2-2
4	نشأة السرطان وأسبابه	3-2
5	الجذور الحرة والسرطان	4-2
6	الموت الخلوي المبرمج	5-2
6	المسار الخارجي	1-5-2
6	المسار الداخلي	2-5-2
7	سمات الخلايا السرطانية	6-2
8	تشخيص السرطان	7-2
8	مراحل السرطان وفهم مدى تقدم المرض	8-2
8	نظام التدرج TNM	1-8-2
9	نظام المراحل	2-8-2
10	توزع الحالات والوفيات وأنواع السرطان	9-2
10	سرطان القولون والمستقيم	10-2
11	أسباب سرطان القولون والمستقيم	11-2
12	دور الجينات الطافرة في سرطان القولون والمستقيم	12-2
12	الجينات الكابحة للورم	13-2
13	الجين TP53	1-13-2
15	الجينات الورمية	14-2
17	آلية تفعيل الجينات الورمية	1-14-2
19	أنواع سرطان القولون والمستقيم	15-2
19	السرطان الغدي	1-15-2
19	السرطان الغدي المخاطي	2-15-2
20	سرطان الخلايا الحلقية الخاتم	3-15-2
20	السرطان الليبي	4-15-2
20	علاج السرطان	16-2
20	العلاج الجراحي	1-16-2
21	الجراحة المفتوحة	1-1-16-2
21	الجراحة بالتنظير	2-1-16-2

21	الجراحة الروبوتية	3-1-16-2
22	العلاج الكيميائي	2-16-2
22	تطور العلاج الكيميائي الحديث	1-2-16-2
23	آلية عمل العلاج الكيميائي	2-2-16-2
24	الادوية المستخدمة في العلاج الكيميائي	3-2-16-2
24	عوامل الألكلة	1-3-2-16-2
25	السيسبلاتين	1-1-3-2-16-2
26	العلاج الإشعاعي	3-16-2
27	تقنيات العلاج الإشعاعي	1-3-16-2
27	التجزئة	1-1-3-16-2
27	العلاج الإشعاعي المطابق	2-1-3-16-2
27	العلاج الإشعاعي معدل الشدة	3-1-3-16-2
27	العلاج الإشعاعي الموجه بالصور	4-1-3-16-2
28	العلاج المناعي	4-16-2
30	العلاج الهرموني	5-16-2
31	العلاج الدوائي الموجه للسرطان	6-16-2
32	العلاج الجيني	7-16-2
33	التجارب السريرية	8-16-2
34	علم الأورام المقارن	17-2
35	حبة البركة	18-2
36	التيموكينون	1-18-2
37	دور التيموكينون المضاد للأورام	2-18-2
39	مشاركة التيموكينون مع أدوية العلاج الكيميائي	3-18-2
39	دور التيموكينون الوقائي	4-18-2
40	دور التيموكينون في تثبيط نفاذ الورم وتكوين الأوعية الدموية	5-18-2
41	الدراسات السريرية على التيموكينون	6-18-2
41	الدراسات الدوائية في النماذج الحيوانية	7-18-2
42	المواد الكيميائية المسببة لسرطان القولون والمستقيم	19-2
42	الأزوكسي ميثان	1-19-2
45	الجوانب النسيجية	20-2
45	الكبد	1-20-2
47	الكلية	2-20-2
49	القولون	3-20-2
51	المستقيم	4-20-2
53	المعايير الدموية المدروسة	21-2
55	المعايير الكيميائية حيوية المدروسة	22-2
55	المستضد المضغي السرطاني	1-22-2
56	أنزيم ناقلة الأمين الألائين	2-22-2
56	أنزيم ناقلة الأمين الأسبارتات	3-22-2
57	الكرياتينين	4-22-2
57	الدراسات المرجعية	23-2
	المواد وطرائق العمل	الفصل الثالث
61	المواد وطرائق العمل	3

61	حيوانات التجربة	1-3
61	المواد المستخدمة في إجراء الدراسة	2-3
63	تحديد الجرعة	3-3
64	تصميم التجربة	4-3
64	جمع عينات الدم	5-3
65	الاختبارات الدموية التي تم إجراؤها	6-3
65	الاختبارات الكيمياء حيوية التي تم إجراؤها	7-3
65	تقدير مستوى المستضد المضغي السرطاني في مصل الدم	1-7-3
66	تقدير مستوى أنزيم ناقلة الأمين الألائين في مصل الدم	2-7-3
66	تقدير مستوى أنزيم ناقلة الأمين الأسبارتات في مصل الدم	3-7-3
67	تقدير مستوى الكرياتينين في مصل الدم	4-7-3
67	دراسة الأعراض الإكلينيكية	8-3
67	دراسة التغيرات التشريحية المرضية	9-3
67	تحضير المقاطع النسيجية	10-3
68	التحليل الاحصائي	11-3
	النتائج	الرابع
69	النتائج	4
69	نتائج تقدير متوسط وزن الجسم	1-4
71	نتائج تساقط الشعر والتغيرات العينية لمجموعات الدراسة	2-4
73	نتائج الأعراض العامة	3-4
73	نتائج التحاليل الدموية	4-4
73	نتائج تقدير متوسط عدد كريات الدم الحمراء	1-4-4
75	نتائج تقدير مستوى خضاب الدم	2-4-4
77	نتائج تقدير مستوى مكدهاس الدم	3-4-4
79	نتائج تقدير متوسط عدد كريات الدم البيضاء	4-4-4
82	نتائج تقدير متوسط عدد الصفيحات الدموية	5-4-4
84	نتائج التحاليل الكيمياء حيوية	5-4
84	نتائج تقدير مستوى المستضد المضغي السرطاني	1-5-4
86	نتائج تقدير مستوى أنزيم ناقلة الأمين الألائين	2-5-4
88	نتائج تقدير مستوى أنزيم ناقلة الأمين الأسبارتات	3-5-4
91	نتائج تقدير مستوى الكرياتينين	4-5-4
93	نتائج التغيرات التشريحية المرضية العيانية	6-4
93	الكبد	1-6-4
95	الكلية	2-6-4
97	القولون والمستقيم	3-6-4
99	نتائج التغيرات المرضية النسيجية المجهرية	7-4
99	الكبد	1-7-4
105	الكلية	2-7-4
110	القولون والمستقيم	3-7-4
	المناقشة	الخامس
117	المناقشة	5
117	مناقشة الأعراض العامة	1-5
117	مناقشة التغيرات في متوسط وزن الجسم	1-1-5

121	تساقط الشعر	2-1-5
121	التغيرات العينية	3-1-5
122	مناقشة التغيرات في المعايير الدموية	2-5
122	مناقشة نتائج خلايا الدم الحمر وخضاب الدم ومكداس الدم	1-2-5
124	مناقشة نتائج خلايا الدم البيض والصفائح الدموية	2-2-5
126	مناقشة نتائج التحاليل الكيمياء حيوية	3-5
126	مناقشة التغيرات في مستوى المستضد المضغي السرطاني في مصل الدم	1-3-5
127	مناقشة التغيرات في مستوى الأنزيمات ناقلة الأمين (الالانين-الأسبارتات) في مصل الدم	2-3-5
129	مناقشة التغيرات في مستوى الكرياتينين في مصل الدم	3-3-5
131	مناقشة التغيرات التشريحية المرضية العيانية والنسجية المجهرية	4-5
131	مناقشة التغيرات التشريحية المرضية العيانية والنسجية المجهرية في الكبد	1-4-5
135	مناقشة التغيرات التشريحية المرضية العيانية والنسجية المجهرية في الكلى	2-4-5
139	مناقشة التغيرات التشريحية المرضية العيانية والنسجية المجهرية في القولون والمستقيم	3-4-5
	الاستنتاجات	السادس
146	الاستنتاجات	6
	التوصيات والمقترحات	السابع
147	التوصيات والمقترحات	7
	المراجع	الثامن
148	المراجع	8
148	المراجع الاجنبية	1-8
I	ملخص البحث باللغة الانكليزية	

قائمة المصطلحات

الصفحة	موضوع الجدول	رقم الجدول
70	نتائج تقدير متوسط وزن الجسم	1
74	نتائج تقدير مستوى كريات الدم الحمراء	2
77	نتائج تقدير مستوى خضاب الدم	3
79	نتائج تقدير مستوى مكداس الدم	4
81	نتائج تقدير مستوى كريات الدم البيضاء	5
84	نتائج تقدير مستوى الصفائح الدموية	6
86	نتائج تقدير مستوى المستضد المضغي السرطاني	7
88	نتائج تقدير مستوى أنزيم ناقلة الأمين الالانين	8
90	نتائج تقدير مستوى أنزيم ناقلة الأمين الأسبارتات	9
92	نتائج تقدير مستوى الكرياتينين	10

قائمة المخططات البيانية

الصفحة	موضوع المخطط	رقم المخطط
71	متوسط وزن الجسم	1
75	متوسط عدد كريات الدم الحمراء	2
77	مستوى خضاب الدم	3
79	مستوى مكدهاس الدم	4
82	متوسط عدد كريات الدم البيضاء	5
84	متوسط عدد الصفيحات الدموية	6
86	مستوى المستضد المضغي السرطاني	7
88	مستوى أنزيم ناقلة الأمين الألائين	8
90	مستوى أنزيم ناقلة الأمين الأسبارتات	9
92	مستوى الكرياتينين	10

قائمة الأشكال

الصفحة	عنوان الشكل	رقم الشكل
25	التركيب الكيميائي للسيسبلاتين	1
25	البنية ثلاثية الأبعاد للسيسبلاتين	2
37	التركيب الكيميائي للثيموكينون	3
37	البنية ثلاثية الأبعاد للثيموكينون	4
43	التركيب الكيميائي للأزوكسي ميثان	5
43	البنية ثلاثية الأبعاد للأزوكسي ميثان	6

قائمة الصور

الصفحة	عنوان الصورة	رقم الصورة
35	بذور حبة البركة	1
35	زهرة حبة البركة	2
61	عقار السيسبلاتين	3
62	عقار الثيموكينون	4
62	مراحل تحضير الأزوكسي ميثان	5
63	من العمل المخبري	6
63	من العمل المخبري	7
65	سحب عينات الدم	8
65	سحب عينات الدم	9

71	مظهر الشعر الطبيعي اللماع ومظهر طبيعي للعينين لدى أرنب من مجموعة الشاهد G1	10
71	مظهر الشعر الطبيعي اللماع ومظهر طبيعي للعينين لدى أرنب من المجموعة الثانية G2	11
72	تساقط شديد للشعر في منطقة الظهر والبطن وجحوظ شديد للعينين لدى أرنب من المجموعة الثالثة G3	12
72	تساقط للشعر في منطقة الظهر ومظهر طبيعي للعينين لدى أرنب من المجموعة الرابعة G4	13
72	شعر خشن ومجعد ومظهر طبيعي للعينين لدى أرنب من المجموعة الخامسة G5	14
94	مظهر الكبد الطبيعي لدى أرنب مجموعة الشاهد	15
94	تبدل لوني (شحوب) في أحد أجزاء الكبد مع وجود حواف مشرشرة لدى أرانب المجموعة الثانية G2	16
94	تبدل لوني (شحوب) في أحد أجزاء الكبد مع وجود ضخامة فيه واستدارة في حوافه لدى أرانب المجموعة الثالثة G3	17
94	مظهر طبيعي لدى أرانب المجموعة الرابعة G4	18
94	تبدل لوني (شحوب) في أجزاء واسعة من الكبد مع وجود ضخامة فيه واستدارة في حوافه لدى أرانب المجموعة الخامسة G5	19
94	تبدل لوني (شحوب) في أجزاء واسعة من الكبد مع وجود ضخامة فيه واستدارة في حوافه لدى أرانب المجموعة الخامسة G5	20
96	مظهر الكلى الطبيعي لدى أرانب مجموعة الشاهد	21
96	تبدل لوني (شحوب) في الكلى لدى أرانب المجموعة الثانية G2	22
96	تبدل لوني (شحوب) في الكلى لدى أرانب المجموعة الثالثة G3	23
96	مظهر طبيعي لكلى أرانب المجموعة الرابعة G4	24
96	آفة عقيدية بيضاء اللون صلبة القوام في كلى أرانب المجموعة الخامسة G5	25
96	آفة عقيدية بيضاء اللون صلبة القوام في كلى أرانب المجموعة الخامسة G5	26
98	أجزاء من القولون والمستقيم طبيعية لدى أرانب مجموعة الشاهد G1	27
98	آفات ورمية عقيدية على الطبقة المصلية للقولون لدى أرانب المجموعة الثانية G2	28
98	آفات ورمية عقيدية منتشرة على الطبقة المصلية للقولون ووجود نزف لدى أرانب المجموعة الثالثة G3	29
98	آفة ورمية عقيدية على الطبقة المصلية للقولون لدى أرانب المجموعة الرابعة G4	30
98	آفات ورمية عقيدية منتشرة ومختلفة الأحجام على الطبقة المصلية للقولون ووجود نزف لدى أرانب المجموعة الخامسة G5	31
98	آفات ورمية عقيدية منتشرة ومختلفة الأحجام على الطبقة المصلية للقولون ووجود نزف لدى أرانب المجموعة الخامسة G5	32
99	مقطع في نسيج كبد مجموعة الشاهد يلاحظ فيه وريد مركزي وجيبانات دموية وصفائح الخلايا الكبدية الطبيعية. تكبير 400، صبغة H&E	33
99	مقطع في نسيج كبد مجموعة الشاهد يلاحظ فيه جيبانات دموية وصفائح الخلايا	34

	الكبدية والخلايا البطانية وخلايا كوبفر. تكبير 1000، صبغة H&E	
100	مقطع في نسيج الكبد المجموعة الثانية يلاحظ فيه وجود تورم غيمي وتنكس مائي ونخر في بعض الخلايا الكبدية. تكبير 400، صبغة H&E	35
100	مقطع في نسيج الكبد المجموعة الثانية يلاحظ فيه وجود تورم غيمي ونخر في بعض الخلايا الكبدية وارتشاح للعدلات. تكبير 1000، صبغة H&E	36
100	مقطع في نسيج كبد المجموعة الثالثة يلاحظ فيه تليف في جزء من الكبد وخلل تنسج في الأقنية الصفراوية ونزف بينها وتنكس في الخلايا الكبدية. تكبير 100، صبغة H&E	37
100	مقطع في نسيج كبد المجموعة الثالثة يلاحظ فيه وريد مركزي وجيبانات دموية وتنكس مائي في الخلايا الكبدية. تكبير 400، صبغة H&E	38
101	مقطع في نسيج الكبد يلاحظ فيه غياب المعالم النسيجية الطبيعية وخلل تنسج في الأقنية الصفراوية محاطة بنسيج ضام. تكبير 400، صبغة H&E	39
101	مقطع في نسيج كبد المجموعة الثالثة يلاحظ فيه تنكس مائي ونخر في الخلايا الكبدية. تكبير 1000، صبغة H&E	40
101	مقطع في نسيج كبد المجموعة الثالثة يلاحظ فيه تنكس مائي في الخلايا الكبدية ونزف بينها وخلل تنسج في الأقنية محاطة بنسيج ضام. تكبير 400، صبغة H&E	41
101	مقطع في نسيج كبد المجموعة الثالثة يلاحظ فيه تكاثر أقنية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى. تكبير 1000، صبغة H&E	42
102	مقطع في نسيج كبد مجموعة الرابعة يلاحظ فيه وريد مركزي وجيبانات دموية وصفائح الخلايا الكبدية ذات بنية طبيعية. تكبير 400، صبغة H&E	43
102	مقطع في نسيج كبد المجموعة الرابعة يلاحظ فيه تورم غيمي ونخر في بعض الخلايا الكبدية. تكبير 1000، صبغة H&E	44
103	مقطع في نسيج كبد المجموعة الخامسة يلاحظ فيه خلل تنسج في الأقنية الصفراوية محاطة بنسيج ضام وخلايا كبدية منتكسة. تكبير 100، صبغة H&E	45
103	مقطع في نسيج كبد المجموعة الخامسة يلاحظ فيه تليف وخلل تنسج في الأقنية الصفراوية محاطة بنسيج ضام. تكبير 100، صبغة H&E	46
103	مقطع في نسيج كبد المجموعة الخامسة يلاحظ فيه خلل تنسج في الأقنية الصفراوية محاطة بنسيج ضام. تكبير 100، صبغة H&E	47
103	مقطع في نسيج كبد المجموعة الخامسة يلاحظ فيه تكاثر أقنية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى. تكبير 400، صبغة H&E	48
103	مقطع في نسيج كبد المجموعة الخامسة يلاحظ فيه تليف وتنكس مائي ونخر في الخلايا الكبدية ونزف بينهما. تكبير 400، صبغة H&E	49
103	مقطع في نسيج كبد المجموعة الخامسة يلاحظ فيه تكاثر أقنية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى وتكون ورم ممتد إلى لمعة القناة. تكبير 400، صبغة H&E	50
104	مقطع في نسيج كبد المجموعة الخامسة يلاحظ فيه تكاثر أقنية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى. تكبير 400، صبغة H&E	51

104	مقطع في نسيج كبد المجموعة الخامسة يلاحظ فيه رد فعل التهابي تمثل بارتشاح اللمفاويات ونزف. تكبير 400، صبغة H&E	52
104	سرطان الأقمية الصفراوية يلاحظ فيه تكاثر أقمية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى. تكبير 1000، صبغة H&E	53
104	سرطان الأقمية الصفراوية يلاحظ فيه تكاثر أقمية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى. تكبير 1000، صبغة H&E	54
104	سرطان الأقمية الصفراوية يلاحظ فيه تكاثر أقمية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى. تكبير 1000، صبغة H&E	55
104	سرطان الأقمية الصفراوية يلاحظ فيه تكاثر أقمية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى. تكبير 1000، صبغة H&E	56
105	مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد مجموعة الشاهد يلاحظ فيه كبة كلوية والانابيب الكلوية القاصية والدانية ذات بنية سليمة. تكبير 400، صبغة H&E	57
105	مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد مجموعة الشاهد يلاحظ فيه الانابيب الكلوية القاصية والدانية ذات بنية سليمة. تكبير 400، صبغة H&E	58
105	مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد مجموعة الشاهد يلاحظ فيه كبة مالبيكي ذات بنية سليمة. تكبير 1000، صبغة H&E	59
105	مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد مجموعة الشاهد يلاحظ فيه الانابيب الكلوية القاصية والدانية ذات بنية سليمة. تكبير 1000، صبغة H&E	60
106	مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد المجموعة الثانية يلاحظ فيه توسع في المسافة البولية وتورم غيمي في الانابيب الكلوية القاصية والدانية. تكبير 400، صبغة H&E	61
106	مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد المجموعة الثانية يلاحظ فيه تورم غيمي في الانابيب الكلوية القاصية والدانية. تكبير 400، صبغة H&E	62
106	مقطع عرضي في كبة كلوية ذات بنية سليمة يجاورها أنبوب كلوي متكس في أفراد المجموعة الثانية. تكبير 1000، صبغة H&E	63
106	مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد المجموعة الثانية يلاحظ فيه تورم غيمي حاد وتنكس مائي في بعض الانابيب الكلوية القاصية والدانية. تكبير 1000، صبغة H&E	64
107	مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد المجموعة الثالثة يلاحظ فيه تشتت في الكبة الكلوية وتنكس في الانابيب الكلوية القاصية والدانية ونخر في بعض الانابيب. تكبير 400، صبغة H&E	65
107	مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد المجموعة الثالثة يلاحظ فيه تنكس هيليني في الانابيب الكلوية ونخر في بعض الانابيب الكلوية. تكبير 400، صبغة H&E	66
107	مقطع عرضي في قشر الكلية يلاحظ فيه كبة كلوية مشتتة واتساع في المسافة البولية يجاورها انابيب كلوية منتخرة. تكبير 1000، صبغة H&E	67
107	مقطع عرضي في قشر الكلية يلاحظ فيه تنكس هيليني في الانابيب الكلوية ونزف بينها. تكبير 1000، صبغة H&E	68
108	مقطع عرضي في قشر الكلية يلاحظ فيه كبة كلوية ذات بنية طبيعية مع وجود بعض الانابيب الكلوية المنتكسة. تكبير 400، صبغة H&E	69
108	مقطع عرضي في قشر الكلية يلاحظ فيه الانابيب الكلوية ذات بنية طبيعية مع وجود بعض الانابيب الكلوية المنتكسة. تكبير 400، صبغة H&E	70

71	مقطع عرضي في قشر الكلية يلاحظ فيه كبة كلوية ذات بنية سليمة يجاورها تورم غيمي في بعض الأنابيب كلوية. تكبير 1000، صبغة H&E	108
72	مقطع عرضي في قشر الكلية يلاحظ فيه تورم غيمي حاد ونخر في بعض الأنابيب الكلوية ونزف بينها. تكبير 1000، صبغة H&E	108
73	مقطع عرضي في قشر الكلية يلاحظ فيه تخرب واسع في البنية النسيجية للكلية وكبب كلوية ملتهبة. تكبير 100، صبغة H&E	109
74	مقطع عرضي في قشر الكلية يلاحظ فيه غياب المعالم النسيجية للكلية وكبة كلوية ملتهبة وأخرى ضامرة وارتشاح لمفاويات كبير حولها. تكبير 400، صبغة H&E	109
75	مقطع عرضي في قشر الكلية يلاحظ فيه غياب المعالم النسيجية للكلية وكبة كلوية ملتهبة وأنابيب كلوية متهلنة وارتشاح لمفاويات كبير حولها. تكبير 400، صبغة H&E	109
76	مقطع عرضي في قشر الكلية يلاحظ فيه غياب المعالم النسيجية للكلية وكبة كلوية ملتهبة وارتشاح لمفاويات والعدلات والبلاعم حولها. تكبير 400، صبغة H&E	109
77	مقطع عرضي في غدد معوية مكونة من ظهارة عمودية بسيطة تحيط بلمعة انبوبية يلاحظ العديد من الخلايا للمفاوية الحرة. تكبير 400، صبغة H&E	110
78	مقطع طولي في غدد معوية مكونة من ظهارة عمودية بسيطة تحيط بلمعة انبوبية يلاحظ العديد من الخلايا للمفاوية الحرة ويلاحظ خلايا لمفاوية تخرق الظهارة. تكبير 400، صبغة H&E	110
79	مقطع عرضي في غدد معوية مكونة من ظهارة عمودية بسيطة تحيط بلمعة انبوبية منغمسة في الصفيحة الخاصة ويلاحظ العديد من الخلايا للمفاوية الحرة. تكبير 400، صبغة H&E	110
80	مقطع طولي في غدد معوية مكونة من ظهارة عمودية بسيطة تحيط بلمعة انبوبية يلاحظ العديد من الخلايا للمفاوية الحرة ويلاحظ خلايا لمفاوية تخرق الظهارة. تكبير 1000، صبغة H&E	110
81	مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية ذات اشكال مختلفة. تكبير 400، صبغة H&E	111
82	مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية ذات اشكال مختلفة. تكبير 400، صبغة H&E	111
83	مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها، وتكاثر عشوائي للخلايا الظهارة القولونية. تكبير 400، صبغة H&E	111
84	مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية ذات اشكال مختلفة، ونزف بينها. تكبير 1000، صبغة H&E	111
85	مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها، وتكاثر عشوائي لخلايا الظهارة القولونية. تكبير 1000، صبغة H&E	112
86	مقطع عرضي القولون، يلاحظ فيه تكاثر عشوائي لخلايا الظهارة القولونية. تكبير 1000، صبغة H&E	112
87	بوليبات غدية، يلاحظ فيها فرط تنسج في الغدد المعوية. تكبير 400، صبغة H&E	112
88	مقطع في غدد معوية، يلاحظ خلل تنسج وتكاثر عشوائي لخلايا الظهارة القولونية. تكبير 400، صبغة H&E	112

113	مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية ذات اشكال مختلفة. تكبير 1000، صبغة	89
113	مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية ذات اشكال مختلفة وبعضها خاتمية الشكل. تكبير 1000، صبغة H&E	90
113	مقطع عرضي في غدد معوية مكونة من ظهارة عمودية بسيطة تحيط بلمعة أنبوبية، يلاحظ فيه خلل تنسج في غدة معوية، والعديد من الخلايا للمفاوية الحرة. تكبير 400، صبغة H&E	91
113	مقطع طولي في غدد معوية مكونة من ظهارة عمودية بسيطة تحيط بلمعة أنبوبية، يلاحظ فيه خلل تنسج في غدة معوية، ويلاحظ خلايا لمفاوية تخترق الظهارة. تكبير 400، صبغة H&E	92
114	مقطع عرضي في غدد معوية مكونة من ظهارة عمودية بسيطة تحيط بلمعة أنبوبية، ويلاحظ فيه خلل تنسج في ثلاث غدد معوية، والعديد من الخلايا للمفاوية الحرة. تكبير 400، صبغة H&E	93
114	مقطع طولي في غدد معوية، يلاحظ فيه خلل تنسج في غدة معوية، ويلاحظ خلايا لمفاوية تخترق الظهارة. تكبير 400، صبغة H&E	94
114	مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية ذات اشكال مختلفة. تكبير 1000، صبغة H&E	95
114	مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية ذات اشكال مختلفة. تكبير 1000، صبغة H&E	96
115	سرطان غدي قولوني، أجزاء ضعيفة التمايز من الورم. تكبير 400، صبغة H&E	97
115	سرطان غدي قولوني، تكاثر عشوائي للظهارة القولونية ضعيفة التمايز تتألف من صفائح متداخلة من خلايا ظهارية، الخلايا ذات صفات خبيثة. تكبير 400، صبغة H&E	98
115	سرطان غدي قولوني، تكاثر عشوائي للظهارة القولونية ضعيفة التمايز تتألف من صفائح متداخلة من خلايا ظهارية، الخلايا ذات صفات خبيثة. تكبير 1000، صبغة H&E	99
115	سرطان غدي قولوني، تكاثر عشوائي للظهارة القولونية ضعيفة التمايز تتألف من صفائح متداخلة من خلايا ظهارية، الخلايا ذات صفات خبيثة. تكبير 1000، صبغة H&E	100
116	مقطع عرضي في غدد معوية، يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية ذات اشكال مختلفة. تكبير 1000، صبغة H&E	101
116	مقطع عرضي في غدد معوية، يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية ذات اشكال مختلفة. تكبير 1000، صبغة H&E	102
116	سرطان غدي قولوني، تكاثر عشوائي للظهارة القولونية ضعيفة التمايز تتألف من صفائح متداخلة من خلايا ظهارية، الخلايا ذات صفات خبيثة. تكبير 1000، صبغة H&E	103
116	مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية ذات اشكال مختلفة، وتكاثر عشوائي للظهارة القولونية ضعيفة التمايز. تكبير 1000، صبغة H&E	104

قائمة المصطلحات والمختصرات

المختصرات	المصطلح باللغة الإنكليزية	المصطلح باللغة العربية
DMH	1,2-Dimethylhydrazine	1،2-ثنائي ميثيل هيدرازين
DMAB	3,2-Dimethyl-4-aminobiphenyl	3،2-ثنائي ميثيل-4-أمينوبيفينيل
PhIP	2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine	2-أmino-1-ميثيل-6-فينيلimidazo(4،5-ب)بيريدين
AML	Acute Myeloid Leukemia	ابيضاض الدم النقوي الحاد
-	Apoptotic Bodies	الأجسام الاستماتية
ROS	Reactive Oxygen Species	الإجهاد التأكسدي
FDA	U.S. Food and Drug Administration	إدارة الغذاء والدواء الأمريكية
NASA	National Aeronautics and Space Administration	الإدارة الوطنية للملاحة الجوية والفضاء
ATP	Adenosine Triphosphate	أدينوسين ثلاثي الفوسفات
AOM	Azoxymethane	الأزوكسي ميثان
-	Apoptosis	الاستماتة
XR	X-rays	الاشعة السينية
UV	Ultraviolet Radiation	الاشعة فوق البنفسجية
AFP	Alpha-fetoprotein	ألفا فيتو بروتين
AN	Alkyl Nitrosamine	الكيل نيتروزأمين
IFN- γ	Interferon-gamma	الانترفيرون-جاما
IL-1 β	Interleukin-1 beta	الانترلوكين-1 بيتا
IL-6	Interleukin-6	الانترلوكين-6
Ang II	Angiotensin II	الانجيوتنسين الثاني
CYP450	Cytochrome Enzymes P450	انزيمات السيتوكروم P450
RAF	RAF Kinase Enzymes	أنزيمات كيناز راف
LINAC	Linear Accelerator Systems	أنظمة المعجل الخطي
CIN	Chromosomal Instability	انعدام الاستقرار الصبغي
O $_2^{\cdot-}$	Superoxide Anion	أنيون فائق الأكسيد
-	Tumors	الأورام
-	Benign Tumors	الأورام الحميدة
-	Malignant Tumors	الأورام الخبيثة
-	Methyldiazonium ion	أيون ميثيل ديازونيوم
TP53-p53	Tumor protein 53	بروتين الورم 53
PKB	Protein Kinase B	بروتين كيناز ب
PSGs	Pregnancy-specific Glycoproteins	البروتينات السكرية الخاصة بالحمل
-	Kinase Proteins	بروتينات الكيناز
-	Macrophages	البلاعم
BaP	Benzo[a]pyrene	بنزو(أ) بيرين
ACF	Aberrant Crypt Foci	بؤر الخبيثات الشاذة
β -catenin	Beta-catenin	بيتا-كاتينين
H2O2	Hydrogen Peroxide	بيروكسيد الهيدروجين
GPx	Glutathione Peroxidase	بيروكسيداز الجلوتاثيون
EMT	Epithelial-Mesenchymal Transition	التحول الظهاري-الميزانشيمي
PET	Positron Emission Tomography	التصوير المقطعي البوزيتروني

CT	Computed Tomography	التصوير المقطعي المحوسب
MIBG	Meta-iodobenzylguanidine Imaging	التصوير النووي ميتا أيودوبنزيل جوانيديين
MRI	Magnetic Resonance Imaging	التصوير بالرنين المغناطيسي
-	DNA Replication	تضاعف الحمض النووي
-	Epigenetic Modifications	تعديلات لا جينية
-	Angiogenesis	تكون الأوعية الدموية
-	DNA Damage	تلف الحمض النووي
-	Fatty Degeneration	التنكس الدهني
-	Vacuolar Degeneration	التنكس الفجوي
-	Hydropic Degeneration	التنكس المائي
UC	Ulcerative Colitis	التهاب القولون التقرحي
-	Cloudy Swelling	التورم غيمي
TQ	Thymoquinone	الثيموكينون
-	Free Radicals	الجذور الحرة
SRS	Stereotactic Radiosurgery	الجراحة الإشعاعية المجسمة
-	Robotic Surgery	الجراحة الروبوتية
GSH	Glutathione	الجلوتاثيون
GSSG	Oxidized Glutathione	الجلوتاثيون المؤكسد
-	Oncogene	الجين الورمي
-	Genes	الجينات
-	DNA Mismatch Repair Genes	جينات اصلاح عدم تطابق الحمض النووي
TSGs	Tumor Suppressor Genes	الجينات الكابحة للورم
-	Carcinogenic Genes	الجينات المسرطنة
-	Genome	الجينوم
p53	Guardian of the Genome	حارس الجينوم
PCV	Packed Cell Volume	حجم مكداس الدم
RNA	Ribonucleic Acid	الحمض النووي الريبوزي
miRNA	MicroRNA	الحمض النووي الريبوزي الميكروي
ncRNA	Non-coding Ribonucleic Acid	الحمض النووي الريبوزي غير المشفر
DNA	Deoxyribonucleic Acid	الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين
-	Tissue Biopsies	الخزعات النسيجية
Hgb	Hemoglobin	خضاب الدم
DCs	Dendritic Cells	الخلايا التغصنية
CSCs	Cancer Stem Cells	الخلايا الجذعية السرطانية
APCs	Antigen-Presenting Cells	الخلايا المقدمة للمستضد
Mo-DCs	Monocyte-derived Dendritic Cells	خلايا تغصنية مشتقة من الوحيدات
-	Cancer Cell	الخلية السرطانية
FAP	Familial Adenomatous Polyposis	داء السلائل الورمي الغدي العائلي
CD	Crohn's Disease	داء كرون
SOD	Superoxide Dismutase	ديسموتاز فائق الأكسيد
COX-2	Cyclooxygenase-2	سايكلو أوكسيجيناز-2
-	Cancer	السرطان
SRCC	Signet Ring Cell Carcinoma	سرطان الخلايا الحلقية الخاتم
NSCLC	Non-Small Cell Lung Cancer	سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة

AD	Adenocarcinoma	السرطان الغدي
MAC	Mucinous Adenocarcinoma	السرطان الغدي المخاطي
CRC	Colorectal Cancer	سرطان القولون والمستقيم
-	Medullary Carcinoma	السرطان اللبي
-	Metastatic Cancer	السرطان النقيلي
-	Hallmarks of Cancer	سمات السرطان
Cis	Cisplatin	السيسبلاتين
ER	Endoplasmic Reticulum	الشبكة الهيولية الداخلية
PLT	Platelets	الصفائح الدموية
-	Traditional Medicine	الطب التقليدي
-	Mutation	الطفرة
-	Gain of Function Mutation	طفرة اكتساب الوظيفة
-	S phase	طور التضاعف
-	G1 phase	طور النمو الأول
PIF	Tumor-Derived Proteolysis-Inducing Factor	العامل المحفز لتحلل البروتين المشتق من الورم
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	عامل النمو البطاني الوعائي
IGF	Insulin-like Growth Factor	عامل النمو الشبيه بالانسولين
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor	عامل النمو الكيميائي للصفائح الدموية
TGF- β	Transforming Growth Factor Beta	عامل النمو المحول بيتا
TNF	Tumor Necrosis Factor	عامل نخر الورم
MSI	Microsatellite Instability	عدم استقرار الساتل الصغري
RT	Radiation Therapy	العلاج الإشعاعي
3D-CRT	3D Conformal Radiation Therapy	العلاج الإشعاعي المطابق ثلاثي الأبعاد
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy	العلاج الإشعاعي الموجه بالصورة
IMRT	Intensity-Modulated Radiation Therapy	العلاج الإشعاعي معدل الشدة
-	Surgical Treatment	العلاج الجراحي
-	Gene Therapy	العلاج الجيني
TCT	Targeted Cancer Therapy	العلاج الدوائي الموجه للسرطان
Chemo	Chemotherapy	العلاج الكيميائي
-	Immunotherapy	العلاج المناعي
-	Hormone Therapy	العلاج الهرموني
-	Comparative Oncology	علم الأورام المقارن
CCOGC	Canine Comparative Oncology Genomics Consortium	علم جينوم الأورام المقارن للكلاب
-	Genetic Factors	عوامل جينية
-	Epigenetic Factors	عوامل لا جينية
-	Space Disse	فراغ ديس
-	Hypermethylation	فرط الميثلة
PI3K	Phosphoinositide 3-kinase	فوسفوينوسيتيد 3 كيناز
AdV	Adenoviruses	الفيروسات الغدية
-	Retroviruses	الفيروسات القهقرية
AAV	Adeno-Associated Viruses	الفيروسات المرتبطة بالغدية
-	Colon	القولون
CAT	Catalase	الكاتالاز
-	Caspase	كاسبيز

-	Liver	الكبد
DSS	Dextran Sodium Sulfate	كبريتات الصوديوم ديكستران
MDM2	Mouse Double Minute 2	كروموسومات دقيقة مزدوجة فأرية 2
WBCs	White Blood Cells	كريات الدم البيضاء
RBCs	Red Blood Cells	كريات الدم الحمراء
Cr	Creatinine	الكرياتينين
OCF	Oxidized Chlorofluorescein	كلوروفلوريسين المؤكسد
-	Kidneys	الكلَى
PDK1	Phosphoinositide-Dependent Kinase 1	كيناز 1 المعتمد على الفوسفوينوسيتيد
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase	كيناز البروتين المنشط بالميتوجين
GSK-3 β	Glycogen Synthase Kinase 3 Beta	كيناز سينثاز الغلايكون 3 بيتا
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase	كيناز مُنظم بالإشارة خارج الخلية
JAK	Janus Kinase	كيناز يانوس
CDKs	Cyclin-Dependent Kinases	الكينازات المعتمدة على السايكلين
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma	لمفوما لاهودجكين
MDA	Malondialdehyde	مالون ثنائي الألدريد
MPO	Myeloperoxidase	المايلوبيروكسيداز
-	Lynch Syndrome	متلازمة لينش
-	Mitochondrial Pathway	مسار الميتوكوندريا
-	Death Receptor Pathway	مسار مستقبل الموت
-	Gene Fusion Pathway	مسار موقع الاندماج المرتبط بالجين
CEA	Carcinoembryonic Antigen	المستضد السرطاني المضغي
TAA	Common Tumor-Associated Antigens	المستضدات الشائعة المرتبطة بالورم
NCA	Nonspecific Cross-reacting Antigens	المستضدات المتصالبة غير المحددة
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	مستقبل عامل نمو البشرة
ActRII	Activin Receptors Type II	مستقبلات الأكتيفين من النوع الثاني
CARs	Chimeric Antigen Receptors	مستقبلات المستضد الخيميري
-	Rectum	المستقيم
-	Microtome	مشرّاح
DARPA	Defense Advanced Research Projects Agency	مشروع البحوث الدفاعية المتقدمة
-	Spectrophotometer	المطياف الضوئي
-	Mild	معتدل
GFR	Glomerular Filtration Rate	معدل الترشيح الكبيبي
NCI	National Cancer Institute	المعهد الوطني للسرطان
MDR	Multidrug Resistance	مقاومة الأدوية المتعددة
WHO	World Health Organization	منظمة الصحة العالمية
-	Carcinogens	المواد المسرطنة
PCD	Programmed Cell Death	الموت المبرمج
US	Ultrasound	الموجات فوق الصوتية
-	Methylation	الميثلة
MAM	Methylazoxymethanol	ميثيل أزوكسي ميثانول
USP	Ubiquitin-Specific Protease	نازعة بروتين يوبيكويتين
LDH	Lactate Dehydrogenase	نازعة هيدروجين اللاكتات
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription	ناقل الإشارة ومنشط النسخ
AST	Aspartate Aminotransferase	ناقلة أمين الأسبارتات
ALT	Alanine Aminotransferase	ناقلة أمين الألانين

-	Necrosis	النخر الخلوي
UPS	Ubiquitin-Proteasome System	نظام يوبيكويتين-بروتياسوم
BRAF	v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B	النظير الفأري للجين المسرطن ساركوما الفيروسي ب
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog deleted on Chromosome 10	نظير الفوسفاتيز والتنسين المحذوف على الكروموسوم 10
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog	النظير الفيروسي للجين المسرطن ساركوما الجرذان لكيرستن
-	Checkpoints	نقاط السيطرة
-	Hypoxia	نقص الأكسجة
-	Metastasis	النقيلة
CIMP	CpG Island Methylator Phenotype	النمط الظاهري لفرط مثيلة جزيرة CpG
NDEA	N-Nitrosodiethylamine	ن-نيتروسو دي إيثيل أمين
-	Nucleus	النواة
WT	Wild Type	النوع البري
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin	هدف الرابامايسين في الثدييات
-	Histones	الهستونات
APC	Adenomatous Polyposis Coli	الورم الغدي البوليبي القولوني
-	Myeloid Cell Tumor	الورم النقوي الخلوي

يهدف هذا البحث إلى تقييم الأثر الوقائي والعلاجي المحتمل للثيموكينون، وهو مركب طبيعي مشتق من حبة البركة، والسيسبلاتين، وهو أحد عقاقير العلاج الكيميائي الشائعة، مع التركيز على فهم كيفية مساهمة هذين المركبين، سواء استخدموا منفردين أو بالاشتراك، في تثبيط أو تقليل تكون الأورام في القولون والمستقيم بعد أحداثها تجريبياً باستخدام عقار الأزوكسي ميثان.

أُجريت الدراسة على 60 أرنباً ذكراً من سلالة محلية، تتراوح أعمارها بين 4-6 أشهر، وبمتوسط وزن 1200-1400 غ. استمرت التجربة لمدة ثمان أسابيع. قُسمت الأرانب عشوائياً إلى خمس مجموعات متساوية (12 أرنباً لكل مجموعة) لتقييم طرق علاجية مختلفة. حُفنت مجموعات الدراسة باستثناء المجموعة الأولى (الشاهد السليبي) بجرعتين من عقار الأزوكسي ميثان لتحريض أورام القولون والمستقيم، عن طريق الحقن ضمن التجويف البريتوني بجرعة (15 ملغ/كغ)، بفواصل زمنية أسبوع بين الجرعتين. بعد الانتهاء من حقن عقار الأزوكسي ميثان، أُعطيت مجموعات الدراسة باستثناء المجموعة الأولى (G1) عقاري الثيموكينون والسيسبلاتين على الشكل التالي: المجموعة الثانية (G2) جُرعت عقار الثيموكينون فقط عن طريق الفم بجرعة (50 ملغ/كغ) يومياً وحتى نهاية التجربة، فيما حُفنت المجموعة الثالثة (G3) بعقار السيسبلاتين ضمن التجويف البريتوني بجرعة علاجية تراوحت ما بين (7.2-7.74 ملغ/كغ) بفواصل زمنية (14) يوم بين كل جرعة بعد أن حُسبت وفق معادلة موستلر. أما المجموعة الرابعة (G4)، فُجُرعت عقار الثيموكينون عن طريق الفم بجرعة (50 ملغ/كغ) يومياً وحتى نهاية التجربة، بالإضافة إلى ذلك حُفنت بعقار السيسبلاتين ضمن التجويف البريتوني بجرعة علاجية تراوحت ما بين (7.2-7.74 ملغ/كغ) بفواصل زمنية (14) يوم بين كل جرعة بعد أن حُسبت وفق معادلة موستلر، بينما تُركت المجموعة الخامسة (الشاهد الإيجابي) دون علاج طيلة فترة التجربة.

تم جمع عينات الدم بشكل دوري (في اليوم الأول، بعد الانتهاء من حقن الأزوكسي ميثان، وفي اليوم الأخير من التجربة) لإجراء تحاليل دموية وكيميائية حيوية. بعد انتهاء فترة الدراسة، تم التضحية بالحيوانات، وتم تسجيل التغيرات التشريحية المرضية العيانية، وأُخذت عينات من أنسجة الكبد، الكلى، والقولون والمستقيم لإجراء الفحص النسيجي المرضي الدقيق.

كشفت الدراسة عن مجموعة من النتائج المهمة على المستويات الإكلينيكية، الدموية، الكيميائية الحيوية، والنسجية، إذ لوحظت اضطرابات عصبية وهضمية في المجموعات المعالجة بالسيسبلاتين، تمثلت في فقدان الشهية، ونقص الوزن، ومشاكل عينية مثل جحوظ العينين والتهابات متفاوتة الشدة، كما كان تساقط الشعر ملحوظاً في الحيوانات التي حُفنت بالسيسبلاتين. أظهرت جميع مجموعات الدراسة انخفاضاً معنوياً ذا دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، في كل من تعداد خلايا الدم الحمراء (RBCs)، وخضاب الدم (Hgb)، ومكداس الدم (PCV)، ووزن الجسم، مقارنةً بمجموعة الشاهد السليبي (G1) في المقابل، سجلت هذه المجموعات ارتفاعاً معنوياً ذا دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، في تعداد خلايا الدم البيضاء (WBCs)،

**والصفيحات الدموية (PLT) ، والمستند المضغي السرطاني (CEA)، وأنزيمات الكبد ناقلة الأمين
الأنين (ALT) وناقلة الأمين أسبارتات (AST)، والكرياتينين، مقارنةً بمجموعة الشاهد السلبي.**

لوحظت تغيرات تشريحية مرضية عيانية في الكبد لدى مجموعات الدراسة على شكل تبدلات لونية (شحوب) واحتقان في أجزاء منه ونزف تحت المحفظة وتضخم في الكبد. بالنسبة للكلية تجلت التغيرات المرضية على شكل حدوث احتقان ونزف وبدت بلون شاحب مع وجود آفات عقدية في الكلية. وتجلت التغيرات التشريحية المرضية العيانية بالنسبة للأجزاء المدروسة من القولون والمستقيم بوجود احتقان ونزف ووجود آفات ورمية ذات قوام صلب وذات أحجام مختلفة غير متجانسة. أما التغيرات المرضية النسيجية في الكبد فكانت على شكل احتقان في الجيبانات الدموية والأوردة المركزية، ولوحظ التورم الغيمي، والتتكس المائي (الفجوي) في الخلايا الكبدية، والتتكس الدهني، والنخر، وفطر تتسج في الأوعية الصفراوية، وتنشآت ورمية في الأوعية الصفراوية، كما لوحظ تليف في أجزاء من الكبد، وترافقت هذه التغيرات مع ردود فعل التهابية تمثلت بزيادة ارتشاح خلايا كوبفر، واللمفاويات حول المسافات البابية وبالقرب من الأوردة المركزية. وتمثلت التغيرات المرضية النسيجية في الكلية باحتقان الأوعية الدموية، ولوحظ التتكس، والنخر في ظهارة النبيبات الكلوية، والكيبيبات الكلوية، بالإضافة إلى نزف بين بعض النبيبات الكلوية القاصية والدانية، كما لوحظ رد فعل التهابي بارشاح العدلات وبعض اللمفاويات والخلايا العملاقة. وتجلت التغيرات المرضية النسيجية بالنسبة للأجزاء المدروسة من القولون والمستقيم بوجود ضمور في بعض الغدد المعوية الخبيثة، وخلل تتسج في بعضها، وخبيئات معوية شاذة، وتنشآت ورمية داكنة اللون، وسرطانة غدية في ظهارة القولون، وبوليبيات غدية، وكذلك وجود احتقان في الأوعية الدموية، ورد فعل التهابي تمثل بارشاح العدلات واللمفاويات وخلايا عملاقة.

الكلمات المفتاحية: ثيموكينون - سيسبلاتين - أزوكسي ميثان - تغيرات المرضية النسيجية - كبد - كل - القولون والمستقيم.

الفصل الأول
المقدمة وأهداف البحث:

Chapter one
Introduction and Objectives
of Research:

1-1 المقدمة Introduction:

على الرغم من عقود من الأبحاث الأساسية والسريية والتجارب المستمرة للعلاجات الجديدة، يظل السرطان يمثل عبئاً عالمياً متزايداً. إذ يُعد السرطان السبب الثاني للوفاة بعد أمراض القلب والأوعية الدموية، مع ما يُقدر بنحو 9.7 مليون حالة وفاة سنوياً. في عام 2022، تم تسجيل ما يقارب 20 مليون حالة إصابة جديدة بالسرطان. بناءً على التغيرات المتوقعة في النمو السكاني والشيخوخة، وبافتراض ثبات معدلات السرطان الاجمالية، فمن المتوقع أن يتجاوز عدد حالات السرطان الجديدة 35 مليون حالة بحلول عام 2050. تمثل هذه الزيادة نسبة 77% مقارنة بـ 20 مليون حالة المقدرة في عام 2022 (Bray et al., 2024).

يُلقي هذا العبء بقله السلبي على الحالة الجسدية والنفسية والمالية للأفراد، الأسر، المجتمعات، والأنظمة الصحية على حد سواء. تواجه العديد من الأنظمة الصحية في البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل تحديات كبيرة في مواجهة هذا العبء المتزايد، حيث تفتقر غالباً إلى الاستعداد الكافي. ونتيجة لذلك، لا يحصل عدد كبير من مرضى السرطان حول العالم على تشخيص وعلاج فعالين في الوقت المناسب. على النقيض من ذلك، نجحت البلدان التي تتمتع بأنظمة صحية متطورة وقوية في تحسين معدلات البقاء على قيد الحياة للمصابين بالعديد من أنواع السرطان. يعزى هذا التحسن إلى الكشف المبكر عن المرض، مما يتيح التدخل العلاجي الفعال، وتقديم رعاية شاملة للمتعافين (Tran et al., 2022).

السرطان لدى الحيوانات موثق جيداً عبر التاريخ، لكن أهميته البحثية تزايدت بشكل ملحوظ خلال المائة عام الماضية. ولقد ساهمت الدراسات على الحيوانات بشكل كبير في تعزيز فهمنا العام لعملية تكون السرطان، وذلك من خلال اكتشاف الجينات المسرطنة (Oncogenes) والجينات الكابحة للورم (Tumor Suppressor Genes) (Li et al., 2021)، إذ تُعتبر السرطانات التي تصيب الكلاب والقطط أقرب النماذج الحيوانية للسرطان البشري، وفقاً للتصنيف النسيجي الدولي للأورام الذي نشرته منظمة الصحة العالمية عام 1970 (Beveridge and Sobin, 1976). بالإضافة إلى ذلك، تُعد القوارض نماذج حيوانية معتمدة على نطاق واسع في تطوير الأدوية المضادة للسرطان لكل من الإنسان والحيوان. يعود هذا الاعتماد إلى التشابه الكبير في عمليات الأيض (الاستقلاب)، والانتشار، والإطراح للأدوية المضادة للسرطان بينها وبين البشر (Lucroy and Suckow, 2020).

السرطانة الغدية (Adenocarcinoma) هي نوع من السرطان يتشكل في الخلايا الظهارية المسؤولة عن إنتاج السوائل أو المخاط. تُعرف الأنسجة التي تحتوي على هذا النوع من الخلايا الطلائية أحياناً باسم الأنسجة الغدية. تُصنف معظم سرطانات الثدي، والقولون، والبروستات كسرطانات غدية (Chen et al., 2022).

تُعد سرطانة القولون والمستقيم (Colorectal Cancer, CRC) أحد أكثر الأورام الخبيثة انتشاراً على مستوى العالم، ويتميز بمعدل وفيات مرتفع (Roshandel et al., 2024). تشير الدراسات إلى أن

التغير في النمط الغذائي قد يُسهم في زيادة حدوث هذا النوع من السرطان بين الشباب أيضاً (Saraiva et al., 2023). سرطان القولون والمستقيم قد يتطور من أورام حميدة، تتحول إلى أورام غدية خبيثة تحت تأثير عدة عوامل (Xi and Xu, 2021). تلعب الالتهابات، واختلال توازن الجراثيم المعوية، واضطرابات التمثيل الغذائي دوراً متزايداً في تطور سرطان القولون والمستقيم (Shah and Itzkowitz, 2022; Yang et al., 2024). لا تقتصر فعالية الأدوية المستخدمة في علاج السرطان على قتل الخلايا السرطانية سريعة النمو فحسب، بل تؤثر أيضاً على الخلايا السليمة، مما يؤدي إلى سمية جهازية تُعيق الأداء الطبيعي للخلايا. ترتبط معظم عوامل العلاج الكيميائي بسمية خطيرة تحد من استخدامها، مما يستلزم توخي الحذر الشديد عند تطبيقها (Farooq et al., 2021). على سبيل المثال، تُستخدم مركبات مثل السيبلاتين والفلوروراسيل بشكل شائع في العلاج الكيميائي لسرطان القولون والمستقيم (Vodenková et al., 2020). ومع ذلك، غالباً ما يكون استخدامها على المدى الطويل محدوداً بسبب ردود الفعل السلبية. لذلك، تبرز أهمية اكتشاف أساليب علاجية أكثر أماناً وفعالية للوقاية من سرطان القولون والمستقيم وتطوره (Chen et al., 2024).

تُشير الإحصائيات إلى تزايد حالات الإصابة والوفيات بسرطان القولون والمستقيم عالمياً. من الشائع أن يُسبب العلاج الكيميائي والإشعاعي سموماً تُقلل من فعاليتهما وتُسهم في مقاومة الخلايا السرطانية لهذه العلاجات. لذلك، هناك حاجة ماسة إلى علاجات مستهدفة إضافية لتحسين جودة حياة المرضى ونتائج العلاج (Vail et al., 2024).

العلاج بالأعشاب اكتسب اهتماماً متزايداً كدواء تكميلي وبديل للوقاية من السرطان وعلاجه، نظراً لمزاياه المتمثلة في الأمان، والسمية المنخفضة، وقلة الآثار الجانبية السلبية (Cui et al., 2021). ومع ذلك، فإن النقص في معرفة وفهم المكونات النشطة والآليات الأساسية للأعشاب الطبية يُحد بشكل كبير من الاستفادة الكاملة منها ومن منتجاتها في علاج الأورام (Sun et al., 2021).

1-2- الهدف من الدراسة:

- ❖ دراسة التغيرات النسيجية المرضية الحاصلة في أنسجة الكبد والكلية والقولون والمستقيم بعد إحداث السرطان.
- ❖ دراسة التغيرات النسيجية المرضية الناتجة عن العلاج بعقار السيبلاتين في أنسجة الكبد والكلية والقولون والمستقيم عند الأرناب المستحدث عندها السرطان.
- ❖ دراسة التغيرات النسيجية المرضية الناتجة عن العلاج بمركب الثيموكينون في أنسجة الكبد والكلية والقولون والمستقيم عند الأرناب المستحدث عندها السرطان.
- ❖ دراسة التغيرات النسيجية المرضية الناتجة عن المشاركة العلاجية لعقاري السيبلاتين والثيموكينون في أنسجة الكبد والكلية والقولون والمستقيم عند الأرناب المستحدث عندها السرطان.

❖ دراسة التغيرات في بعض المؤشرات الدموية والبيوكيميائية عند مجموعات الدراسة المستحدث عندها السرطان.

الفصل الثاني
الدراسة المرجعية:
Chapter Two
Literature Review:

2-الدراسة المرجعية:

2-1- تعريف السرطان:

السرطان هو مصطلح شامل يضم مجموعة واسعة من الأمراض التي يمكن أن تصيب أي جزء من الجسم. يُشار إليه أحياناً بمصطلحات مثل الأورام الخبيثة أو التنتشات. من السمات المميزة للسرطان هو التولد السريع لخلايا شاذة تتكاثر خارج نطاق حدودها الطبيعية. هذه الخلايا لديها القدرة على غزو الأجزاء المجاورة من الجسم والانتشار إلى أعضاء أخرى، وهي عملية تُعرف باسم النقيلة (Metastasis). تُعد النقائل المنتشرة على نطاق واسع السبب الرئيسي للوفاة من جراء السرطان. يُصنف السرطان كسبب رئيسي للوفاة على مستوى العالم، ففي عام 2022 أودى بحياة ما يقارب 10 ملايين شخص، وهو ما يمثل حالة وفاة واحدة تقريباً من كل ست وفيات (Siegel et al., 2022).

يُصيب السرطان كلاً من الإنسان والحيوان. وقد لاحظ العلماء، منذ النصف الثاني من القرن الثامن عشر، وجود تطابق كبير بين علم الأورام في الطب البشري والطب البيطري (Oh and Cho, 2023). في الواقع، تُظهر الأورام التي تتطور لدى الكلاب والحيوانات الأخرى العديد من الخصائص المشتركة مع السرطانات البشرية. تتضمن هذه الخصائص المظهر النسيجي للورم تحت المجهر، والسلوك البيولوجي، والاستجابة للجراحة والعلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي، بالإضافة إلى تكرار الورم والانبثاث (Tarone et al., 2019). هذا التشابه الكبير يُتيح فرصة فريدة للجراحين البيطريين ونظرائهم من البشر للتعلم في مجال علم الأورام المقارن. يُشكل هذا العلم أساساً لنهج "دواء واحد" في أبحاث الأمراض، والذي يهدف إلى تطوير علاجات يمكن أن تفيد كلا النوعين (Vail et al., 2019).

2-2-أنواع الأورام: حميدة وخبيثة

تُصنف الأورام بشكل عام إلى نوعين رئيسيين:

2-2-1-الأورام الحميدة (Benign Tumors):

تتميز الأورام الحميدة بتكاثرها الموضعي وتطورها المحدود، وغالباً ما تُشبه خلايا العضو الذي نشأت فيه. لا تنتشر هذه الأورام إلى أجزاء أخرى من الجسم. ينشأ ضررها بشكل أساسي من الضغط الذي تُسببه على العضو المتكونة فيه. من أمثلتها: الأورام الليفية في الرحم (Uterine Fibroids)، والمعروفة أيضاً بالأورام العضلية الملساء، الأورام الوعائية في الجلد (Hemangiomas)، الأورام الشحمية (Lipomas) التي تظهر في الرقبة والكتفين (Boutry et al., 2022).

2-2-2-الأورام الخبيثة Malignant Tumors:

تعرف الأورام الخبيثة باسم السرطان Cancer تتميز بنمو الخلايا غير المحدود وقدرتها على غزو الأنسجة المحيطة بها. بالإضافة إلى ذلك، يمكنها إرسال نقائل (Metastases) عبر الدم واللمف لتغزو أماكن بعيدة في الجسم. إذا لم تُعالج هذه الأورام أو لم تستجب للعلاج، فإنها تؤدي إلى الوفاة. من أكثر

أنواعه شيوعاً سرطان الثدي Breast Cancer وسرطان الرئة Lung Cancer وسرطان القولون والمستقيم Colorectal Cancer وسرطان الكبد Liver Cancer (Patel, 2022).

2-3-نشأة السرطان وأسبابه :Origin of The Cancer

تحتوي الخلية، وهي الوحدة الوظيفية الأساسية للكائنات الحية، على النواة (Nucleus). تُمثل النواة مركز التحكم في الخلية، حيث تضم الجينوم (Genome) الخاص بها. يتكون الجينوم البشري من 23 زوجاً من الكروموسومات. يتألف كل كروموسوم من شريط طويل من الحمض النووي منقوص الأوكسجين (DNA). يلتف هذا الحمض النووي بإحكام حول بروتينات أساسية تُدعى الهستونات (Histones)، والتي تحمل شحنة موجبة وتساعد في تنظيم بنية الـ DNA داخل النواة. يحتوي الـ DNA على الجينات (Genes)، وهي وحدات وراثية تحمل المعلومات الضرورية لتصنيع البروتينات. تُشفّر هذه المعلومات الجينية بواسطة الحمض النووي الريبوزي (Ribonucleic Acid, RNA) لتوجيه وظائف خلوية محددة (Saxena and Zou, 2022). إن حدوث طفرات (Mutations) في الجينات يمكن أن يؤدي إلى تعطيل أو إيقاف وظيفة البروتين الذي تشفره تلك الجينات. هذا الخلل يحوّل الخلية السليمة إلى خلية متضررة تُعرف بالخلية السرطانية (Cancer Cell). لذلك، أحدث التشخيص الجزيئي للسرطانات (Molecular Diagnosis) تحسناً ملحوظاً في نتائج العلاجات. فكل نوع من السرطان يرتبط بجينات محددة تزداد فيها نسبة حدوث الطفرات. تُعد معرفة هذه الجينات المتحورة أمراً ضرورياً للغاية لاستهدافها علاجياً وتطوير علاجات أكثر فعالية وتخصصاً (Colaprico et al., 2020).

إن الأورام الخبيثة عادةً ما تُعرف بأن لديها القابلية على استعمار العضو الذي تكونت فيه، فضلاً عن قابليتها على إرسال "النقائل" (Metastases) عن طريق الدم واللمف إلى أجزاء أخرى من الجسم (Abd Radzak et al., 2022). أما العوامل التي تؤدي إلى حدوث الطفرة فهي كثيرة، من ضمنها التدخين الذي أصبح المسبب الرئيسي لسرطان الرئة، فضلاً عن دوره في سرطان الفم والمريء، وكذلك سرطان المثانة والكلى والبنكرياس (Davalos and Esteller, 2023).

من العوامل الأخرى التي تُسبب الطفرة هو التعرض للملوثات البيئية، فضلاً عن السمنة والتقدم في العمر. من الأسباب الأخرى هي الوراثة بنوعها الجينية، أي التي تُغير تسلسلات الحمض النووي (DNA)، وفوق جينية (Epigenetic) (Danylova and Komisarenko, 2020). والتي تؤدي إلى إعادة برمجة الحمض النووي (DNA) دون تغيير تسلسلات القواعد النيتروجينية، مثل تعديلات الهيستون (Histone Modifications) والمثيلة (Methylation). إن هذا الخلل يسمح للخلايا السرطانية بالتكاثر والانتشار واكتساب صفات جديدة مثل تكوين أوعية دموية لدعم بقائها (Hart et al., 2020). تحدث معظم الطفرات الجينية بعد الولادة ولا تكون مورثة. يمكن أن تحدث بسبب عدد من المسببات للطفرات، مثل التدخين والإشعاع والفيروسات والمواد الكيميائية المسببة للسرطان (المواد المسرطنة

(carcinogens) والسمنة والهرمونات والالتهابات المزمنة وعدم ممارسة الرياضة (Lotfollahzadeh *et al.*, 2023).

2-4- الجذور الحرة و حدوث السرطان Free Radicals and Cancer:

تُعرف جذور الأكسجين النشطة (Reactive Oxygen Species - ROS)، أو ما تُسمى بالجذور الحرة (Free Radicals)، بأنها جزيئات تمتلك إلكترونات غير مرتبطة في غلافها الخارجي، مما يجعلها نشطة وشديدة التفاعل. تتواجد هذه الجزيئات في حركة دائمة للبحث عن ذرة أو جزيء لترتبط به وتستقر. تُعتبر هذه الجزيئات منتجات ثانوية لعملية الاستقلاب الغذائي، وتلعب أدواراً مهمة في نقل الإشارات الخلوية. على الرغم من وجودها في الخلية الطبيعية بمستويات منخفضة وثابتة، إلا أن ارتفاع مستوياتها يُسبب ضرراً للخلية. من أنواعها (Hydrogen Peroxide (H₂O₂), Superoxide Anion Radical (Sies and Jones, 2020) (O₂⁻). تتكون هذه الأنواع داخل الخلية بشكل أساسي في الميتوكوندريا، أو قد تتكون بسبب عوامل الإجهاد الخارجية مثل الإشعاع والملوثات. كما تُولدها الخلايا كمنتجات ثانوية للعمليات البيولوجية (Obeng, 2020).

جذور الأكسجين النشطة (ROS) تؤدي أدواراً فسيولوجية مهمة جداً، ويتم تنظيم مستوياتها داخل الخلية بواسطة مضادات الأكسدة مثل الجلوتاثيون (Glutathione). لكن عند فقدان التوازن بين إنتاجها وقدرة الجسم على إزالة تأثيرها السمي الضار، يحدث ما يُعرف بالإجهاد التأكسدي (Oxidative stress). وتلعب دوراً في نقل الإشارة بين الخلايا، مما يجعلها تلعب دوراً مهماً في بدء السرطان وانتشاره. يبدأ هذا الدور من تكون السرطان، ويمتد ليشمل دعمه على سبيل المثال بواسطة توليد الأوعية الدموية له (Angiogenesis) وينتهي بغزوه واستعمار الجسم. وقد وُجد أن ارتفاع مستوياتها أدى إلى عدم الاستقرار الجيني وتلف في الحمض النووي (DNA)، ومن ثم حدوث الطفرة (Rajavel *et al.*, 2021).

الإجهاد التأكسدي (Oxidative Stress) يؤثر سلباً على البروتينات الحيوية، مثل البروتين الكابح للورم p53. يتحكم هذا البروتين في عدد كبير من الجينات وينظم دورة الخلية، لكن الإجهاد التأكسدي يفقده وظيفته التنظيمية، مما يعطل دوره المثبط للسرطان. علاوة على ذلك، قد يتسبب الإجهاد التأكسدي في حدوث تغيرات هيكلية لبروتين p53، مما يؤدي إلى توجيهه لتفسير بروتينات تدعم نمو الورم. تُعرف هذه الظاهرة باسم طفرة اكتساب الوظيفة (Gain of Function mutation) (Wang *et al.*, 2021). في الواقع وجد أن الخلايا السرطانية غالباً ما ترفع مستويات جذور الأكسجين النشطة (ROS) إلى حد معين لدعم بقائها ونموها. ومع ذلك، عند ارتفاع هذه المستويات بشكل مفرط، تُصبح سامة للخلايا السرطانية نفسها وتحدث فيها إجهاداً تأكسدياً شديداً. يمكن أن يؤدي هذا الإجهاد التأكسدي العالي جداً إلى تنشيط مسار الموت المبرمج (Apoptosis) في الخلايا السرطانية، وذلك من خلال إعادة تفعيل بروتين p53

هذه المفارقة تُشير إلى إمكانية استغلال التحكم في مستويات جذور الأكسجين النشطة كاستراتيجية علاجية محتملة للسرطان (Cordani et al., 2020).

2-5- الموت الخلوي المبرمج (Programmed Cell Death):

يُعرف الموت الخلوي المبرمج (Programmed Cell Death)، أو ما يُسمى أيضاً الاستماتة (Apoptosis)، بأنه أحد أكثر أنواع الموت الخلوي شيوعاً. تُعد هذه العملية البيولوجية آلية منظمة تتخلص من خلاياها من الخلية عندما لا تكون هناك حاجة لبقائها، وذلك بطريقة لا تسبب إطلاق مواد ضارة إلى المنطقة المحيطة بها. يلعب الموت المبرمج دوراً حيوياً في الحفاظ على صحة الأنسجة والأعضاء عن طريق التخلص من الخلايا القديمة أو التالفة واستبدالها بخلايا جديدة (Morana et al., 2022). يتم تنشيط الموت المبرمج عبر مسارين رئيسيين هما:

2-5-1- المسار الخارجي (Extrinsic Pathway) أو مسار مستقبل الموت (Death Receptor Pathway):

ينشط هذا المسار استجابةً لإشارات من خارج الخلية. وذلك عبر ارتباط جزيئات إشارية (Ligands) تسمى جزيئات الموت (Death Ligands) بمستقبلات خاصة تسمى مستقبلات الموت (Death Receptors) الموجودة على سطح الخلية. عندما يرتبط Fas Ligand (FasL) بمستقبله Fas Receptor الموجود على سطح الخلية، ويتكون معقد يسمى Death-Inducing Signaling Complex (DISC). يقوم هذا المعقد بدوره بتنشيط إنزيم Caspase-8، الذي ينشط لاحقاً Caspase-3 ويؤدي تنشيط Caspase-3 إلى بدء مسار الموت المبرمج في الخلية (Zamaraev et al., 2020).

2-5-2- المسار الداخلي (Intrinsic Pathway) أو مسار الميتوكوندريا (Mitochondrial Pathway):

يُحفز هذا المسار بواسطة إشارات من داخل الخلية، مثل تلف الحمض النووي (DNA damage) أو الإجهاد التأكسدي. يستجيب بروتين p53 لهذه الإشارات وينشط الجينات المحفزة للموت المبرمج (Pro-apoptotic genes)، مثل: BAX (Bcl-2-associated X protein)، بالإضافة إلى PMAIP1 (Phorbol-12-myristate-13-acetate-induced protein 1) وايضاً PUMA (p53-upregulated modulator of apoptosis)، تتسبب هذه الجينات في تثبيط البروتينات المضادة للموت المبرمج (Anti-Apoptotic Genes) مثل Bcl-2 (B-cell lymphoma 2)، والذي يعمل عادةً كحارس يمنع خروج Cytochrome c من الغشاء الخارجي للميتوكوندريا. عند تثبيط Bcl-2، تتكون ثقب في غشاء الميتوكوندريا، مما يؤدي إلى تحرر Cytochrome c إلى السيتوبلازم، يرتبط Cytochrome c المنحدر مع Apaf-1 (Apoptotic protease activating factor 1)، مما ينشط سلسلة من إنزيمات الكاسباز: Caspase-9 ثم Caspase-3 ثم Caspase-7. تعمل هذه الكاسبازات المنشطة على تفعيل إنزيم DNase، المسؤول عن تقطيع الحمض النووي (Villalpando et al., 2021). تبدأ الخلية بعد ذلك بالانكماش ويتكثف الكروماتين ويتفكك، ثم تتكون

الأجسام الاستماتية (Apoptotic Bodies). يتم التخلص من هذه الأجسام بطريقة منظمة بواسطة البلاعم (Phagocytes)، دون التسبب في التهاب أو ضرر للأنسجة المحيطة (Morana et al., 2022).

2-6- سمات الخلايا السرطانية:

تُحدد "سمات السرطان" (Hallmarks of Cancer) مجموعة من الخصائص الأساسية التي تكتسبها الخلايا الخبيثة، مما يمكنها من النمو غير المنظم والتطور الورمي. تُقدم هذه السمات، التي صاغها العالمان دوغلاس هان وروبرت واينبرغ، إطاراً مفاهيمياً لفهم تعقيد الأورام، السمات العشر الرئيسية هي:

1. الاكتفاء الذاتي بإشارات النمو (Sustaining Proliferative Signaling): تكتسب الخلايا السرطانية القدرة على تحفيز تكاثرها الذاتي دون الحاجة إلى محفزات خارجية.
2. التملص من مثبطات النمو (Evading Growth Suppressors): تتجاهل الخلايا الخبيثة الإشارات الطبيعية التي تمنع انقسام الخلايا وتتحكم في نموها.
3. مقاومة الموت الخلوي (Resisting Cell Death): تكتسب الخلايا السرطانية القدرة على تجنب آليات الموت المبرمج (Apoptosis) التي تُزيل الخلايا التالفة أو غير المرغوب فيها.
4. التكاثر اللانهائي (Enabling Replicative Immortality): على عكس الخلايا الطبيعية ذات العمر التكاثري المحدود، تستطيع الخلايا السرطانية التكاثر بشكل غير محدود.
5. تحفيز تكون الأوعية الدموية (Inducing Angiogenesis): تُحفز الخلايا السرطانية نمو شبكة أوعية دموية جديدة لتأمين إمدادات مستمرة من الأكسجين والمغذيات.
6. تنشيط الغزو والانبثاث (Activating Invasion and Metastasis): تكتسب الخلايا السرطانية القدرة على غزو الأنسجة المجاورة والانتشار إلى مواقع بعيدة في الجسم.
7. إعادة برمجة استقلاب الطاقة (Deregulating Cellular Energetics): تُغير الخلايا السرطانية من مساراتها الاستقلابية لتدعم متطلباتها العالية من الطاقة والكتلة الحيوية، غالباً ما تفضل التحلل اللاهوائي للجلوكوز (Warburg effect).
8. تجنب تدمير الجهاز المناعي (Avoiding Immune Destruction): تتطور الخلايا السرطانية لتُقلل من التعرف عليها وتدميرها بواسطة الجهاز المناعي.
9. عدم الاستقرار الجينومي والطفرات (Genome Instability and Mutation): تُظهر الخلايا السرطانية مستويات مرتفعة من عدم الاستقرار الجيني، مما يؤدي إلى تراكم سريع للطفرات.
10. الالتهاب المعزز للورم (Tumor-Promoting Inflammation): يُساهم الالتهاب المزمن في البيئة المحيطة للورم في تعزيز نموه وتطوره (Hanahan and Weinberg, 2011).

إن فهم الخصائص الجوهرية للسرطان وآلياته الوراثية أمر بالغ الأهمية لتطوير وتنفيذ علاجات فعالة (Miles et al., 2020). لا يُعزى السرطان عادةً إلى طفرة في جين واحد؛ بل هو نتيجة لتراكم عدد من

الطفرات الجينية. تُشير الأبحاث إلى أن خمس أو ست طفرات على الأقل ضرورية لإضفاء النمط الظاهري السرطاني على الخلية، وقد تم تأكيد هذا الحد الأدنى تجريبياً. كل طفرة تمثل خطوة متقدمة ضمن مسارات كيميائية حيوية معقدة ومتفاعلة، تدفع الخلية نحو التحول الخبيث (Hahn and Weinberg, 2002).

7-2- تشخيص السرطان:

لتشخيص السرطان بدقة، يتبع الأطباء عادةً نهجاً يتضمن واحداً أو أكثر من الإجراءات التشخيصية التالية:

1. **الفحص البدني:** يقوم الطبيب بتحسس مناطق معينة من الجسم بحثاً عن أي كتل أو تضخم في الأعضاء قد تشير إلى وجود ورم. يتضمن الفحص البدني أيضاً ملاحظة أي تغيرات غير طبيعية في الجلد، مثل تغيرات اللون، والتي قد تكون مؤشراً على السرطان (Zhang et al., 2023).
 2. **الاختبارات الدموية والكيمياء الحيوية.** تساعد هذه الاختبارات، التي تشمل تحاليل الدم والبول، في الكشف عن التشوهات التي يمكن أن تكون مرتبطة بالسرطان. على سبيل المثال، قد تكشف عن وجود علامات ورمية معينة أو تغيرات في مستويات مواد كيميائية حيوية تشير إلى خلل وظيفي (Beniwal et al., 2023).
 3. **اختبارات التصوير.** تُمكن اختبارات التصوير الأطباء من فحص العظام والأعضاء الداخلية للكشف عن الأورام أو انتشارها. تشمل اختبارات التصوير الشائعة المستخدمة في تشخيص السرطان: التصوير المقطعي المحوسب (CT) يوفر صوراً مقطعية مفصلة للأنسجة والأعضاء، ومضان العظام (Bone Scan) يكشف عن انتشار السرطان إلى العظام، التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) يستخدم موجات الراديو ومجالاً مغناطيسياً لإنشاء صور مفصلة للأنسجة الرخوة، التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) يكشف عن النشاط الاستقلابي للخلايا، مما يساعد في تحديد الخلايا السرطانية النشطة، الموجات فوق الصوتية (Ultrasound) تستخدم الموجات الصوتية لتكوين صور للأعضاء الداخلية، الأشعة السينية (X-ray) تُستخدم لتصوير العظام وبعض الأعضاء، اختبار التصوير النووي باستخدام ميتا أيودوبنزيل جوانيديين (MIBG) يُستخدم لتشخيص أنواع معينة من الأورام التي تمتص هذه المادة المشعة (Scott et al., 2024).
 4. **خزعات نسيجية (Biopsies):** تُعد الخزعة في معظم الحالات الطريقة الوحيدة لتشخيص السرطان بشكل نهائي. أثناء هذا الإجراء، يقوم الطبيب بجمع عينة صغيرة من الخلايا أو الأنسجة المشتبه بها لإرسالها إلى المختبر لتحليلها بواسطة أخصائي علم الأمراض. تعتمد طريقة جمع العينة على نوع السرطان وموقعه (Brunt et al., 2021).
- ## 8-2- مراحل السرطان وفهم مدى تقدم المرض:

يُعد تحديد مراحل السرطان عملية حاسمة لتحديد مدى انتشار المرض في الجسم، مما يساعد الأطباء في وضع خطة علاجية مناسبة وتحديد مآل المرض. توجد أنظمة مختلفة لتحديد مراحل السرطان، وأكثرها شيوعاً هما نظام التدرج TNM ونظام المراحل العام.

2-8-1- نظام التدرج TNM: نظام TNM هو المعيار الأكثر استخداماً عالمياً لتحديد مراحل السرطان، وتعتمد عليه معظم المستشفيات والمراكز الطبية. يوفر هذا النظام وصفاً تفصيلياً للورم بناءً على ثلاث مكونات رئيسية، متبوعة بأرقام تُقدم معلومات إضافية حول كل مكون. على سبيل المثال، T1N0MX أو T3N1M0 (Saadeldeen, 2024):

الورم الأولي (T): يصف حجم الورم الأساسي أو مدى انتشاره الموضعي.

TX: لا يمكن قياس الورم الرئيسي.

T0: لا يوجد دليل على وجود ورم أساسي.

T1، T2، T3، T4: تشير إلى زيادة في حجم الورم الأساسي أو تغلغله في الأنسجة المحيطة. كلما زاد الرقم بعد "T"، زاد حجم الورم أو مدى نموه. يمكن تقسيم "T" بشكل فرعي (مثل T3a و T3b) لتوفير مزيد من التفاصيل (Rami-Porta, 2024).

العقد اللمفاوية المحيطة (N): يصف وجود أو عدم وجود انتشار للسرطان في العقد اللمفاوية القريبة.

NX: لا يمكن تقييم السرطان في العقد اللمفاوية القريبة.

N0: لا يوجد دليل على وجود سرطان في العقد اللمفاوية القريبة.

N1، N2، N3: تشير إلى عدد وموقع العقد اللمفاوية التي تحتوي على خلايا سرطانية. كلما زاد الرقم بعد "N"، زاد عدد العقد اللمفاوية المصابة (Asare et al., 2025).

نقائل بعيدة (M): يصف ما إذا كان السرطان قد انتشر إلى أجزاء أخرى بعيدة من الجسم (الانبثاث).

MX: لا يمكن تقييم وجود نقائل بعيدة.

M0: لم ينتشر السرطان إلى أعضاء أو مناطق أخرى من الجسم.

M1: انتشر السرطان إلى أعضاء أو مناطق أخرى من الجسم.

2-8-2- نظام المراحل: بالإضافة إلى نظام TNM، تُستخدم أنظمة مراحل عامة لتبسيط تصنيف السرطان إلى خمس مراحل رئيسية، تُحدد مدى تطوره (Abu-Freha et al., 2025).

المرحلة 0 (Stage 0): توجد خلايا غير طبيعية، ولكنها لم تتجاوز مكان نشأتها ولم تنتشر إلى الأنسجة المجاورة. قد لا تكون سرطانية بالكامل بعد، ولكن لديها القدرة على التطور إلى سرطان.

المرحلة 1 (Stage I): يكون السرطان موضعياً في منطقة صغيرة، ولم ينتشر إلى العقد اللمفاوية أو الأنسجة الأخرى.

المرحلة 2 (Stage II): نما السرطان، لكنه لا يزال محصوراً نسبياً ولم ينتشر إلى أجزاء بعيدة من الجسم.

المرحلة 3 (Stage III): نما السرطان بشكل أكبر، وربما انتشر إلى العقد اللمفاوية المحيطة أو الأنسجة القريبة.

المرحلة 4 (Stage IV): انتشر السرطان إلى أعضاء أو مناطق أخرى بعيدة من الجسم. يُشار إلى هذه المرحلة أيضاً باسم السرطان النقيلي (Metastatic Cancer) أو المتقدم (Advanced Cancer) (Keel et al., 2024).

9-2- توزيع الحالات والوفيات وأنواع السرطان:

أشار تقرير أعدته الوكالة الدولية لبحوث السرطان في جميع أنحاء العالم إلى أنه حدث ما يقدر بنحو 20 مليون حالة سرطان جديدة وما يقرب من 9,7 مليون حالة وفاة بالسرطان في عام 2022. كما تجاوز سرطان الرئة سرطان الثدي عند الإناث باعتباره أكثر أنواع السرطانات شيوعاً، مع ما يقدر بنحو 2,5 مليون حالة جديدة (12,4%)، يليه سرطان الثدي (11,6%) والقولون والمستقيم (9,6%) والبروستات (7,3%) والمعدة (4,9%) (Bray et al., 2024). ظل سرطان الرئة السبب الرئيسي للوفاة بالسرطان، مع ما يقدر بنحو 1,8 مليون حالة وفاة (18,7%) تليها سرطانات القولون والمستقيم (9,3%) والكبد (7,8%) والثدي (6,9%) والمعدة (6,8%) (Bray et al., 2024).

10-2- سرطان القولون والمستقيم (CRC):

تعكس تسمية "سرطان القولون والمستقيم" (Colorectal Cancer) بدقة الأعضاء التشريحية الرئيسية التي يتطور فيها هذا النوع من السرطان. فالكلمة "Colorectal" هي كلمة مركبة مشتقة من مصطلحي "Colon" (القولون) و "Rectum" (المستقيم)، مما يحدد بدقة الأجزاء الأساسية المتأثرة ضمن الأمعاء الغليظة (NCI, 2025).

يُعد سرطان القولون والمستقيم (Colorectal Cancer, CRC) مصطلحاً شاملاً يغطي الأورام الخبيثة التي تنشأ في القولون (الجزء الأطول من الأمعاء الغليظة)، والموصل المستقيمي السيني، والمستقيم (الأجزاء الأخيرة من الأمعاء الغليظة قبل الشرج)، تاريخياً، تُشكّل سرطانات القولون الجزء الأكبر من هذه الأورام، حيث تصل نسبتها إلى ثلثي إجمالي الحالات، بينما تشكل سرطانات الموصل المستقيمي السيني والمستقيم الثلث المتبقي، على الصعيد العالمي، يحتل سرطان القولون والمستقيم المرتبة الثانية بين أكثر أنواع السرطان شيوعاً لدى الرجال والثالثة لدى النساء (Bray et al., 2024).

يُعالج سرطان القولون والمستقيم (Colorectal Cancer, CRC) عادةً من خلال استراتيجية علاجية فردية أو مزيج من عدة طرق علاجية. تشمل المقاربات العلاجية الشائعة: الجراحة والعلاج الكيميائي (Chemotherapy) والعلاج الإشعاعي (Radiation Therapy) والمناعي (Immunotherapy)، رغم فعالية هذه العلاجات، غالباً ما يواجه المرضى آثاراً جانبية متنوعة تؤثر على جودة حياتهم. من أبرز هذه الآثار: اضطرابات الدم، تساقط الشعر، فقدان الشهية، الإسهال، ألم عام في الجسم، التعب الشديد

(Fatigue)، الإمساك، وكذلك آثاراً جانبية في الجهاز العصبي المركزي التي تؤثر على نوعية حياة مرضى السرطان (Nappi et al., 2020). تمّ تكريس جهود بحثية مكثفة بهدف اكتشاف علاجات طبيعية أو عوامل وقائية دوائية. تهدف هذه الجهود إلى منع أو تخفيف تطور وانتشار المرض، والوقاية من حدوثه، وكذلك الحد من تكرار الإصابة به (Marino et al., 2023).

2-11- أسباب سرطان القولون والمستقيم:

تُعدّ أسباب سرطان القولون والمستقيم (CRC) معقدة، إذ تتشابك فيها عوامل وراثية، وبيئية، وعوامل متعلقة بنمط الحياة. وعلى الرغم من التطورات الكبيرة في طرق الكشف المبكر والعلاجات المتاحة، فإن نتائج البقاء على قيد الحياة في المراحل المتقدمة من المرض غالباً ما تظل غير مبشرة. يُعزى هذا التحدي بشكل رئيسي إلى عاملين حاسمين: تطوّر مقاومة الأدوية حيث تفقد الخلايا السرطانية استجابتها للعلاجات الكيميائية أو المستهدفة، وحدث الانتثاث (Metastasis) وهو انتشار الخلايا السرطانية من الورم الأولي إلى أعضاء أخرى في الجسم (Mansour et al., 2024).

يزيد التاريخ العائلي للإصابة بسرطان القولون والمستقيم (CRC) أو وجود سلائل (بوليبات) في القولون لدى قريب من الدرجة الأولى (مثل الأب، الأم، الأخ، الأخت، أو الابن) بشكل كبير من خطر الإصابة بهذا المرض. علاوة على ذلك، تُساهم بعض التغيرات الجينية الموروثة المحددة، والمعروفة باسم المتلازمات السرطانية الوراثية، في رفع هذا الخطر بشكل ملحوظ. (Firzara et al., 2024). تُعدّ كل من متلازمة لينش (Lynch Syndrome) وداء السلائل الورمي الغدي العائلي (Familial Adenomatous Polyposis, FAP) من أبرز المتلازمات الوراثية التي تزيد بشكل كبير من خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم. يمكن أن تُشكل هاتان المتلازمتان ما يصل إلى 20% من حالات سرطان القولون والمستقيم لدى المرضى دون سن الخمسين. وهذا يُؤكد الأهمية البالغة للاستشارة الوراثية والفحوصات الجينية لهذه الفئة من المرضى (Møller et al., 2025).

بالإضافة إلى العوامل الوراثية، تُشكل الأمراض الالتهابية المزمنة عوامل خطر بارزة للإصابة بسرطان القولون والمستقيم. ومن أمثلة هذه الأمراض: داء كرون (Crohn's disease)، التهاب القولون التقرحي (Ulcerative Colitis, UC)، يُبرز هذا الارتباط الدور المحوري الذي يلعبه الالتهاب المزمن في تحفيز عملية التسرطن (Ghouri et al., 2020). تُساهم العديد من العوامل البيئية وعوامل نمط الحياة بشكل مباشر في زيادة خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم (Lewandowska et al., 2022).
العمر: يزداد خطر الإصابة بالسرطان بشكل ملحوظ مع التقدم في العمر؛ إذ تُشخص غالبية الحالات لدى الأفراد الذين تتجاوز أعمارهم 50 عاماً. ومع ذلك، هناك ارتفاع ملحوظ في معدل الإصابة بين الشباب في السنوات الأخيرة، **السمنة:** ترتبط السمنة بزيادة معدل حدوث سرطان القولون والمستقيم،

فالأفراد الذين لديهم مؤشر كتلة جسم (BMI) أعلى من النطاق الصحي (19-24) لديهم فرصة أكبر للإصابة، يرتبط تدخين السجائر ومضغ التبغ بزيادة خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم (Kulhánová et al., 2020).

يرفع النظام الغذائي الغني باللحوم الحمراء، واللحوم المصنعة، واللحوم المشوية، بالإضافة إلى انخفاض تناول الألياف، من خطر الإصابة بسرطان القولون والمستقيم (Song et al., 2020). يمكن أن يزيد الاستهلاك المرتفع للكحول من خطر الإصابة بهذا السرطان، يزيد نمط الحياة الخامل من خطر الإصابة، بينما تساعد التمارين الرياضية المنتظمة في تقليل هذا الخطر (Kulhánová et al., 2020). يمتلك الرجال والنساء السود في الولايات المتحدة أعلى معدلات الإصابة بسرطان القولون والمستقيم بين جميع المجموعات العرقية (Khor et al., 2023). تزيد الإصابة السابقة بسرطان القولون والمستقيم أو وجود سلائل في القولون بشكل كبير من قابلية الإصابة مرة أخرى (Khan et al., 2020).

12-2 دور الجينات الطافرة في سرطان القولون والمستقيم Colorectal Cancer:

تتحدّر مليارات الخلايا السرطانية في الأصل من خلية واحدة تعرضت لاضطراب أدى إلى خلل في العوامل الجينية وفوق جينية (Epigenetic Factors) التي تُسبب نشوء المرض. ومع ذلك، فإن خلاً جينياً واحداً لا يكون كافياً لتحويل الخلية الطبيعية إلى خلية سرطانية، بل يجب أن يكون هناك تراكم لمجموعة من الأخطاء التي تُعرض على تكون السرطان (Lotfollahzadeh et al., 2023). تُعد الطفرة (Mutation) الأساس الجزيئي لنشوء السرطان، والتي قد تحدث بسبب العمليات الحيوية داخل الخلية أو نتيجة لضرر من خارج الخلية، مما يُسبب تلفاً في الجينات. ومع تراكم هذه الأضرار، تُصبح الخلية أقل قدرة على إصلاحها، مما يؤدي إلى خلل في الوظيفة البيولوجية للخلية (Hanselmann and Welter, 2022). حيث تؤدي الطفرة إلى توقف عمل الجينات الكابحة للورم (Tumor Suppressor Genes)، مما يفسح المجال للجينات الورمية (Oncogenes) للعمل لصالح الخلايا السرطانية من خلال إنتاج عدد كبير جداً من البروتينات التي تُحفز انقسام الخلية، والتي من الممكن أن تكون ذات وظيفة مختلفة عن البروتينات الطبيعية. على عكس الخلايا الطبيعية، لا توقف الخلايا السرطانية دورة الخلية وتُصلح الضرر، بل تستمر بالانقسام وبشكل أسرع من المعتاد، فتتكون خلايا ذات شكل غير طبيعي وبروزات تُشبه أذرع السرطان (Habane et al., 2021). بشكل عام، هناك نوعان رئيسيان من الجينات التي قد يؤدي فقدان وظيفتها إلى تطور سرطان القولون والمستقيم.

13-2 الجينات الكابحة للورم Tumor Suppressor Gens:

تُعرف هذه الفئة من الجينات باسم الجينات الكابحة للأورام (Tumor Suppressor Genes). وهي تُشكل حارساً أساسياً للحمض النووي (DNA) داخل الخلية. تتمثل وظيفتها الرئيسية في الاستجابة لأنواع مختلفة من الضرر، سواء كان منشأه داخل الخلية أو خارجها. عند اكتشاف أي ضرر، تعمل هذه

الجينات على إيقاف انقسام الخلية وتنشيط عملية الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) إذا كان إصلاح الضرر غير ممكن عندما تُصاب هذه الجينات بالطفرات، فإنها تفقد وظيفتها الوقائية، مما يسمح للخلايا بالانقسام والانتشار دون قيود، وبالتالي ينمو السرطان. يُعد جين السلائل الغدية القولونية (Adenomatous Polyposis Coli, APC) أحد أبرز وأكثر الجينات الكابحة للأورام شيوعاً التي تُصاب بالطفرات في سرطان القولون والمستقيم، حيث تُوجد طفرات فيه في حوالي 80% من الحالات (Kumar et al., 2023). تُعد الطفرات في جين (APC) حدثاً أساسياً ومبكراً في تطور سرطان القولون والمستقيم. هذا يعني أن التغيرات في هذا الجين غالباً ما تكون من أولى الخطوات التي تدفع الخلية نحو التحول السرطاني. (Wang et al., 2024). عادةً ما تكون الطفرات في جين APC من نوع طفرات التوقف (Stop Mutations) أو إزاحة الإطار (Frame Shifts). تُسفر هذه الطفرات عن إنتاج بروتينات APC مبتورة وغير وظيفية، مما يعطل دورها الحيوي ككبح للورم (Slattery et al., 2017).

يتمثل الدور الكلاسيكي لبروتين APC في تعزيز تدمير بيتا-كاتين (β -catenin)، الذي يُعدّ عامل نسخ أساسي. تؤدي الطفرات في جين APC إلى إلغاء هذه الوظيفة، مما ينتج عنه تنشيط مستمر لمسار إشارات Wnt التقليدي. يُعتبر هذا التنشيط المستمر سمة مميزة لجميع سرطانات القولون والمستقيم تقريباً (Wang et al., 2024). من خلال التنظيم السلبي لمسار إشارات Wnt، يلعب بروتين APC أدواراً حاسمة في مواجهة تطور السرطان. فهو يعمل أولاً على مواجهة التكاثر والحد من النمو والانقسام غير المنضبط للخلايا، ويعزز التمايز ويشجع الخلايا على التطور إلى أنواع متخصصة ذات وظائف محددة، ثانياً يسهل موت الخلايا المبرمج (Apoptosis) أذ يحفز الخلايا المتضررة أو الشاذة على التخلص من نفسها بطريقة منظمة، ثالثاً يثبط الغزو وتطور الورم من خلال منع الخلايا السرطانية من الانتشار وغزو الأنسجة المجاورة أو البعيدة (Hankey et al., 2018).

بالإضافة إلى دوره المحوري في مسار إشارات Wnt، يُشارك بروتين APC في العديد من العمليات الخلوية الحيوية الأخرى مثل: تنظيم المغزل الانقسامي إذ يُسهّل APC الفصل الصحيح للكروموسومات أثناء انقسام الخلية مما يضمن توزيعاً دقيقاً للمادة الوراثية، ويحدد قطبية الخلية والهجرة إذ يتوضع جين APC في محيط الخلية وبروزاتها، مما يلعب دوراً في تحديد قطبية الخلية والهجرة الاتجاهية المناسبة، وهي عمليات ضرورية لتكوين الأنسجة وتجديدها. وينشط تضاعف الحمض النووي، يثبط APC تضاعف الحمض النووي (DNA) من خلال التفاعل المباشر معه، مما يُساهم في الحفاظ على استقرار الجينوم. كما يشارك في عمليات خلوية أخرى مثل: التصاق الخلايا ببعضها وبالنسيج المحيط، وهجرتها، بالإضافة إلى آليات إصلاح الحمض النووي التالف (Wang et al., 2024).

1-13-2- الجين TP53:

يُشَفَّر جين TP53 بروتين p53، الذي يُعرف بـ "حارس الجينوم" (Guardian of the Genome) أو "البروتين الكابح للورم" (Tumor Suppressor Protein). يتألف هذا البروتين من 393 حمضاً أمينياً. يمتاز بروتين p53 بعمر نصفي قصير لا يتجاوز 20 دقيقة، بينما يشير الرقم 53 في تسميته إلى كتلته الجزيئية المقدرة بـ 53 كيلو دالتون (Borrero and El-Deiry, 2021).

تُعد الطفرات في بروتين p53 عاملاً شائعاً في تطور سرطان القولون والمستقيم البشري، حيث تُسهم في حوالي 40-50% من هذه الحالات. تكمن الوظيفة الأساسية لبروتين p53 في الحفاظ على سلامة الحمض النووي (DNA)، مما يجعله المنظم الرئيسي لمصير الخلية. يعمل بروتين p53 بمثابة "فرامل" حيوية تُبطئ عملية الانقسام الخلوي، باحثاً عن أي أخطاء محتملة في هذه العملية. يتمتع p53 بالقدرة على التواجد في كل من الهيولى والنواة. في الظروف الطبيعية، يكون بروتين p53 في حالة خاملة لكنه ينشط استجابةً لإشارات محددة، مثل تلف الحمض النووي أو الإجهاد التأكسدي، ليتولى دوره الحيوي في حماية الخلية ومنع تحولها السرطاني (Abuetab et al., 2022).

لا تزال الآلية الدقيقة التي يتلقى بها بروتين p53 إشارات التنشيط غير مفهومة تماماً، لكن يُعتقد أن هناك عوامل محتملة تساهم في ذلك. من بين هذه العوامل، قد تكون شظايا الحمض النووي (DNA) المتكسرة محفزاً رئيسياً لتنشيطه، أو ربما نقص مستويات الأوكسجين (Hypoxia) داخل بيئة الورم. من المعروف أن الأورام الخبيثة غالباً ما تتميز بانخفاض تدفق الدم، مما يؤدي إلى نقص الأوكسجين. ومع ذلك، تتكيف الخلايا السرطانية بسرعة مع هذه البيئة القاسية عن طريق إطلاق إشارات تحث على تكوين أوعية دموية جديدة (Angiogenesis) لدعم نمو الورم وتزويده بالغذاء والأوكسجين. في بعض الحالات، يتمكن بروتين p53 من التغلب على هذا التحدي قبل وصول إمدادات الدم الكافية للورم. يفعل ذلك عن طريق إرسال إشارات تؤدي إلى الموت المبرمج للخلية (Apoptosis) في الخلايا السرطانية، وبالتالي يقضي عليها ويمنع انتشارها. هذا الدور المحوري لـ p53 يسلط الضوء على أهميته كخط دفاع أساسي ضد تطور السرطان (Wang et al., 2022).

لقد أحدث تحديد تسلسل الجينوم البشري ثورة في فهمنا للأمراض، وفتح آفاقاً علاجية واعدة، خاصة في مجال علاج السرطان. أصبح بالإمكان الآن رسم خريطة جينية مفصلة للخلية السرطانية ومقارنتها بالخلية الطبيعية. تُمكننا هذه المقارنة من تحديد الجين أو الجينات التي تحتوي على خلل (طفرات) والتي تُسهم في تطور السرطان، مما يسمح باستهدافها علاجياً بشكل دقيق. إن استهداف الطفرات الجينية لعلاج الأورام يُسهم بشكل كبير في تطوير المقاييس السريرية وتحسين النتائج العلاجية. عندما يتم استهداف الحمض النووي أو أنسجة الورم التي تحتوي على تغيرات جينية نادرة، فإن ذلك لا يُعزز فقط فهمنا للمؤشرات البيولوجية للسرطان، بل يُقلل أيضاً من التكاليف العلاجية مقارنة بالنهج التقليدي الذي يعتمد على استجابة المرضى الذين لديهم استجابة جينية عامة تُعزز الاستجابة العلاجية. هذا النهج الموجه نحو الطفرات يُقدم علاجاً أكثر فعالية وتخصيصاً (Suehnholz et al., 2024).

يُمارس بروتين p53 دوره الحيوي في تنظيم عمل الخلية من خلال تواجده في كل من النواة والهيولى (السيتوبلازم). يتحكم هذا البروتين الكابح للورم في توازن انقسام الخلايا ويُحافظ على سلامة الجينوم. يعمل p53 على إبطاء عملية الانقسام الخلوي ليتمكن من تدارك أي خلل في الحمض النووي (DNA). ويتحقق ذلك بفضل تواجده ونشاطه في نقاط السيطرة (Checkpoints) الخاصة بالخلية، وهي مراحل حرجة تُفحص فيها سلامة الحمض النووي قبل السماح للخلية بالتقدم في دورتها (Shi et al., 2021). تتعرض الخلية لأنواع مختلفة من الضرر، سواء كان مصدره خارجياً، مثل التعرض للأشعة فوق البنفسجية (UV Radiation)، أو السموم، أو المواد الكيميائية؛ أو داخلياً، مثل الإجهاد التأكسدي (Oxidative Stress) أو الأخطاء التي تحدث أثناء تضاعف الحمض النووي (DNA Replication). يؤدي هذا الضرر إلى تكسر أجزاء من الحمض النووي، مما يحفز بدوره بروتينات الكيناز (Kinase Proteins) (Bakker et al., 2024).

يقوم تنشيط بروتينات الكيناز بتحفيز وتنشيط بروتين p53 وزيادة مستوياته داخل الخلية. يستجيب p53 للضرر عن طريق إيقاف دورة الخلية في طور النمو الأول (G1 phase)، وهو الطور الذي تنمو فيه الخلية وتستعد للانقسام. يمنع p53 بذلك انتقال الخلية إلى طور التضاعف (S phase)، حيث يتم تضاعف الحمض النووي. يُنجز p53 ذلك بتنشيط بروتين p21 (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor)، الذي يرتبط بـ الكينازات المعتمدة على السايكلين (Cyclin-Dependent Kinases - CDKs)، وهي الإنزيمات الدافعة لدورة الخلية، ويعمل على تثبيطها (Gomzikova et al., 2021). إذا لم يتم إصلاح الضرر في الحمض النووي، يتخذ p53 إجراءً حاسماً آخر لمنع نسخ الحمض النووي المتضرر إذ يأمر الخلايا بقتل نفسها من خلال عملية تُعرف بـ "الاستماتة" (Apoptosis)، تتم هذه العملية غالباً عبر المسار الداخلي الذي يشمل الميتوكوندريا، وهي عضيات حيوية موجودة في الهيولى ولها دور مركزي في إنتاج الطاقة الخلوية. تتضمن هذه العملية سلسلة من التغيرات البيولوجية المعقدة داخل الخلية، بقيادة جينات الموت مثل عائلة البروتينات الكاسبيزية (Caspase)، التي تعمل على تفكيك مكونات الخلية الداخلية بشكل منظم، لتُنتهي وجود الخلية فيزيولوجياً، وهذا يضمن إزالة الخلايا المتضررة التي قد تتحول إلى خلايا سرطانية، مما يحافظ على سلامة الكائن الحي (Harakeh et al., 2023).

2-14- الجينات الورمية Oncogenes:

الجينات الورمية (Oncogenes) هي جينات مسؤولة في الحالة الطبيعية عن تنظيم نمو وتكاثر الخلايا. ومع ذلك، عندما تحدث فيها طفرات، فإنها تُصبح "جينات ورمية"، مما يؤدي إلى زيادة تعبيرها الجيني بشكل غير منظم. هذا التعبير الجيني المفرط يعزز بشكل مباشر تقدم السرطان ونمو الورم، على عكس الجينات الكابحة للآورام (مثل TP53 التي ناقشناها سابقاً والتي تمنع النمو المفرط)، تعمل الجينات الورمية كـ "مسرعات" للنمو الخلوي غير المنضبط عندما تُصاب بالطفرات. هذا الخلل في التوازن بين

الجينات التي تشجع النمو وتلك التي تكبحه هو سمة مميزة للسرطان (Kontomanolis et al., 2020). من بين الجينات الورمية التي يرتبط تعبيرها المرتفع بشكل وثيق بسرطان القولون والمستقيم هو جين KRAS. تُكتشف الطفرات في جين KRAS، وتحديداً في الكودونات 12 و 13 و 61، في حوالي 30-40% من حالات سرطان القولون والمستقيم. كما تُعدّ هذه الطفرات شائعة جداً في البؤر الخبيثة غير النمطية (Aberrant Crypt Foci, ACF)، حيث تُوجد في 60-90% منها. يُسهم تنشيط إشارات KRAS في تعزيز النمو الورمي بشكل كبير، ويزيد من احتمالية انتشار الخلايا السرطانية إلى العقد الليمفاوية. بالإضافة إلى ذلك، يُنشط هذا الجين مسارات إشارات حيوية أخرى تُساهم في تطور السرطان، مثل مسار Raf/MEK/ERK ومسار PI3K/AKT/PKB (Yaeger et al., 2023).

طفرة BRAF V600E تُعدّ من الطفرات الجينية الهامة في سياق سرطان القولون والمستقيم، حيث تُوجد في حوالي 20.3% من الحالات غير المنتقاة. ترتبط هذه الطفرة بقوة بفرط مثيلة جين MLH1 (Methylated in Lymphoid and Histiocytic Cells 1)، مما يشير إلى أنها قد تكون حدثاً مبكراً في تطور الأورام التي تُظهر النمط الظاهري لفرط مثيلة جزيرة CpG (CIMP - CpG Island) (Methylator Phenotype). للأسف، ترتبط طفرة BRAF V600E بسوء تشخيص المرض، وتُضفي مقاومة للعلاجات المضادة لمستقبل عامل النمو البشري (EGFR - Epidermal Growth Factor Receptor). هذا يجعل علاج الأورام التي تحمل هذه الطفرة أكثر تحدياً، ويتطلب استراتيجيات علاجية بديلة أو مجمعة (Elez et al., 2025).

الطفرات في جين PIK3CA تُعدّ عاملاً مهماً في سياق تسرطن سرطان القولون والمستقيم. تُنشط هذه الطفرات مسار PI3K/AKT/mTOR، وهو مسار إشارات رئيسي يُعزز تكاثر الخلايا وبقائها. يُنشط إنزيم PI3K بدوره كلاً من AKT1 و AKT2، مما يُعزز نمو الورم عن طريق تحفيز عملية الانتقال الظهاري-اللحمي (Epithelial to Mesenchymal Transition, EMT). تُسهم هذه العملية في زيادة قدرة الخلايا السرطانية على الغزو والانتشار. تتواجد معظم طفرات PIK3CA بالتزامن مع طفرات أخرى، وغالباً ما تكون هذه الطفرات مترافقة مع طفرات في جينات أخرى مثل KRAS أو BRAF، مما يُشير إلى تعقيد الشبكات الجينية المتسببة في تطور السرطان وتحدياته العلاجية (Voutsadakis, 2023).

الجين الورمي MYC يُعدّ عاملاً رئيسياً في تطور العديد من السرطانات، بما في ذلك سرطان القولون والمستقيم. يتم تنظيم هذا الجين بالزيادة (Up-Regulated) بواسطة مجموعة من جزيئات الحمض النووي الريبوزي الميكروي (miRNAs - microRNAs). تُقترن هذه الـ miRNAs في التعبير عنها في الأورام القولونية المستقيمة، وتلعب دوراً حاسماً في تقدم المرض من الورم الغدي (Adenoma) إلى السرطان الغدي (Adenocarcinoma). بالإضافة إلى ذلك، تُسهم بعض جزيئات الحمض النووي الريبوزي غير المشفر الطويلة (long non-coding RNAs - lncRNAs)، مثل CCAT1-L،

وCCAT2، في زيادة تنظيم MYC. يُعزز هذا التنشيط بدوره نشاط مسار Wnt، وهو مسار إشارات خلوي حيوي يُعرف بدوره المحوري في تنظيم نمو الخلايا وتمايزها، ولكن تنشيطه المفرط يُسهم في تطور السرطان (Saeed et al., 2023).

مستقبل عامل النمو البشري (EGFR) ومسارات الإشارات المرتبطة به تلعب دوراً محورياً في تطور وتفاقم سرطان القولون والمستقيم. غالباً ما يُلاحظ إفراط في التعبير عن EGFR في خلايا سرطان القولون والمستقيم، وهذا التعبير المرتفع يؤدي إلى تنشيط عدة مسارات إشارات داخل الخلية. تشمل هذه المسارات الحيوية RAS/RAF/MAPK، وPI3K/PTEN/AKT، وJAK/STAT. يُعدّ تنشيط هذه المسارات أمراً حاسماً لعدة عمليات تساهم في تطور السرطان، بما في ذلك: بقاء الخلايا (Cell Survival) حيث تُعزز هذه المسارات قدرة الخلايا السرطانية على البقاء على قيد الحياة في الظروف القاسية، تكاثر الخلايا (Cell Proliferation) مما يؤدي إلى نمو غير منضبط للورم، الانبثاث (Metastasis) أي قدرة الخلايا السرطانية على الانتشار إلى أجزاء أخرى من الجسم، تكون الأوعية الدموية (Angiogenesis) وهي عملية حيوية لتزويد الورم بالدم والمغذيات اللازمة لنموه وتطوره (Napolitano et al., 2024).

تُستخدم مثبطات مستقبل عامل النمو البشري (EGFR)، مثل السيتوكسيماب (Cetuximab) والبانيتوموماب (Panitumumab)، لاستهداف هذا المستقبل في علاج سرطان القولون والمستقيم. تعمل هذه الأدوية عن طريق الارتباط بـ EGFR ومنع تنشيطه، وبالتالي تثبيط مسارات الإشارات النهائية التي تُعزز نمو الخلايا السرطانية وبقائها، على الرغم من فعالية مثبطات EGFR في بعض الحالات، إلا أن وجود طفرات في جينات مثل KRAS، وNRAS، وBRAF يُمكن أن يؤدي إلى مقاومة لهذه العلاجات. تُسهم هذه الطفرات في تنشيط مستمر للمسارات الإشارية النهائية (مثل RAS/RAF/MAPK) بشكل مستقل عن EGFR (Lebedeva et al., 2025).

غالباً ما يتعرض مسار Janus kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription (STAT) لخلل في التنظيم في سرطان القولون والمستقيم. يرتبط هذا الخلل بقوة بتطور الورم، حيث يسهم في عدة عمليات حيوية تدعم نمو السرطان وانتشاره، بما في ذلك: تكاثر الخلايا يعزز نمو الخلايا السرطانية غير المنضبط، مقاومة موت الخلايا المبرمج (Apoptosis) يجعل الخلايا السرطانية أكثر قدرة على البقاء على قيد الحياة، الانبثاث (Metastasis) يدعم قدرة الخلايا السرطانية على الانتشار إلى أعضاء أخرى، التهرب المناعي يساعد الخلايا السرطانية على التملص من الجهاز المناعي، الحفاظ على الخلايا الجذعية السرطانية يسهم في استمرارية الورم وقدرته على التجدد. يتفاعل التنشيط الشاذ لهذا المسار مع جزيئات ورمية مختلفة، ويمكن تنشيطه بواسطة السيتوكينات الالتهابية، مثل IL-6 (إنترلوكين-6) وNF-κB (العامل النووي كابا-باء). بالإضافة إلى ذلك، تُسهم طفرات جين APC (المورث الكابح للورم المرتبط بالورم الغدي القولوني) وخلل التوازن الميكروبي في الأمعاء في

تنشيط مسار JAK/STAT (Li and Huang, 2024).

2-14-1 آلية تفعيل الجينات الورمية:

ينشأ سرطان القولون والمستقيم نتيجة لآلية واحدة أو مجموعة من ثلاث آليات جزيئية رئيسية وهي: انعدام الاستقرار الصبغي (Chromosomal Instability, CIN)، والنمط الظاهري لمثيلة جزيرة CpG (Island Methylator Phenotype, CIMP)، وعدم استقرار الساتل الصغري (Microsatellite Instability, MSI) (Ionescu et al., 2023).

انعدام الاستقرار الصبغي (CIN) يُعدّ الآلية الأكثر شيوعاً في تطور سرطان القولون والمستقيم، حيث تُمثل حوالي 65-70% من الحالات المتفرقة (غير الوراثية). تتميز هذه الآلية بحدوث تغيرات هيكلية وعددية واسعة النطاق في الكروموسومات، بما في ذلك فقدان أو اكتساب أجزاء كبيرة منها. يُسفر هذا الخلل عن تغيرات جوهريّة في عدد نسخ الجينات (Gene Copy Number Alterations) وتأثيرات واسعة على وظيفة الخلية، يتضمن انعدام الاستقرار الصبغي ظواهر مثل اختلال الصيغة الصبغية (Aneuploidy)، وهو وجود عدد غير طبيعي من الكروموسومات، وفقدان التغايرية (Loss of Heterozygosity, LOH)، حيث تفقد الخلية نسخة وظيفية من جين معين كانت تمتلك نسختين منه في الحالة الطبيعية. غالباً ما يبدأ مسار CIN بطفرات في جين APC (Adenomatous Polyposis Coli)، وهو جين كابح للورم. تلي ذلك عادةً طفرات تؤدي إلى تنشيط الجين الورمي KRAS، ومن ثم تعطيل جين TP53، يُشير هذا التسلسل إلى مسار تطوري متعدد الخطوات يُسهم فيه تراكم الأخطاء الجينية في نشأة وتطور سرطان القولون والمستقيم (Khot et al., 2020).

النمط الظاهري لمثيلة جزيرة CpG (CIMP) آلية جزيئية مهمة في تطور سرطان القولون والمستقيم. تتميز هذه الآلية بحدوث فرط مثيلة (Hypermethylation) لمجموعات CpG، وهي مناطق غنية بالسيتوزين والجوانين، تقع في مناطق المحفزات (Promoters) لعدد كبير من الجينات الكابحة للأورام. على سبيل المثال، تُصاب جينات مثل MGMT وMLH1 بفرط المثيلة في حالات CIMP. تؤدي هذه المثيلة المفرطة إلى إسكات (Silencing) هذه الجينات دون تغيير تسلسل الحمض النووي (DNA) الخاص بها، مما يعني تعطيل وظيفتها الوقائية في كبح نمو الورم. هذا التعطيل يُسهم بشكل مباشر في تطور السرطان. غالباً ما يرتبط النمط الظاهري CIMP بوجود طفرة BRAF، وقد يتزامن أيضاً مع عدم استقرار الساتل الصغري (MSI). يُشير هذا الارتباط إلى تداخل معقد بين الآليات الجزيئية المختلفة التي تُسهم في نشأة وتطور سرطان القولون والمستقيم (Park et al., 2024).

يمثل عدم استقرار الساتل الصغري (MSI) آلية جزيئية حاسمة في تطور سرطان القولون والمستقيم. تتضمن هذه الظاهرة تعطيلاً للتغيرات الجينية في التسلسلات المتكررة القصيرة من الحمض النووي، والمعروفة باسم السواتل الصغرية (Microsatellites). ينشأ MSI بشكل أساسي نتيجة لخلل في جينات إصلاح عدم تطابق الحمض النووي (DNA Mismatch Repair, MMR). تُعدّ هذه الجينات

مسؤولة عن تصحيح الأخطاء التي تحدث أثناء تضاعف الحمض النووي. عندما تتعطل وظيفة جينات MMR، تتراكم الأخطاء في السوائل الصغيرة، مما يؤدي إلى عدم استقرار جيني. يُعدّ MSI علامة مميزة لمتلازمة لينش العائلية (Lynch Syndrome)، وهي متلازمة وراثية تزيد من خطر الإصابة بأنواع معينة من السرطان، بما في ذلك سرطان القولون والمستقيم. كما يظهر MSI في حوالي 15% من حالات سرطان القولون والمستقيم المتفرقة (Sporadic cases)، أي التي لا تُورث. جدير بالذكر أن فرط مثيلة (Hypermethylation) لجينات MMR يمكن أن يؤدي أيضاً إلى تعطيلها، وبالتالي يُسهم في حدوث عدم استقرار السائل الصغري، حتى في غياب الطفرات الجينية الموروثة في جينات MMR نفسها (Flecchia et al., 2022).

تُظهر البيانات الحالية أن سرطان القولون والمستقيم ينجم عن شبكة شديدة الترابط من التغيرات الجينية، حيث لا تعمل الطفرات في الجينات الرئيسية مثل APC أو KRAS بشكل منفصل. بدلاً من ذلك، تُطلق هذه الطفرات تأثيرات متتالية عبر مسارات إشارات خلوية متعددة، مثل مسارات Wnt، وPI3K/AKT، وMAPK، وJAK/STAT، يفسر هذا التداخل المعقد سبب قدرة الطفرات في جين واحد (مثل BRAF V600E) على إضفاء مقاومة للعلاجات التي تستهدف مساراً آخر، مثل العلاجات المضادة لمستقبل عامل النمو البشري (Anti-EGFR therapies)، حتى عندما يكون الجين المستهدف الأساسي (EGFR) من النوع البري (Wild-Type) أي لا يحمل طفرات، وذلك لأن الطفرات في الجينات الأخرى تُنشّط المسارات البديلة التي تُمكن الخلايا السرطانية من تجاوز التنشيط المستهدف. يُشير هذا التعقيد إلى ضرورة تبني نهج شامل للتنميط الجزيئي لتحديد التغيرات القابلة للاستهداف والتنميط بالاستجابة العلاجية في سرطان القولون والمستقيم. يجب الانتقال من تحليلات الجين الواحد إلى فهم على مستوى المسار بالكامل، مما يُمثل ركيزة أساسية للطب الشخصي (Personalized Medicine) في علاج السرطان. هذا الفهم يُسلط الضوء على القدرة الفائقة للخلايا السرطانية على التكيف لتجاوز التنشيط الموجه من خلال تنشيط مسارات بديلة (Ionescu et al., 2023).

15-2- أنواع سرطان القولون Type of Colon Cancer:

1-15-2- السرطان الغدي Adenocarcinoma:

يُشكل السرطان الغدي (Adenocarcinoma) النوع الأكثر شيوعاً لسرطان القولون والمستقيم، حيث يمثل ما بين 90% إلى 98% من إجمالي الحالات. يُصنف هذا الورم على أنه ورم ظهاري خبيث ينشأ من الخلايا الظهارية الغدية السطحية التي تُبطن القولون والمستقيم، يتميز هذا الورم بقدرته على غزو جدار الأمعاء، متوغلاً بشكل تدريجي. يبدأ باختراق الطبقة العضلية المخاطية، ويصل أخيراً إلى الطبقة المصلية. مجهرياً، تظهر الخلايا الورمية عادةً بشكل غير منظم، مُشكلةً هياكل أنبوبية. من السمات المجهرية المميزة أيضاً تراصف طبقي متعدد (Pluristratification) حيث تتراصف الخلايا في أكثر من طبقة واحدة، والتجاويف المتعددة (Multiple Lumens) وجود فجوات أو تجاويف داخلية متعددة

ضمن التراكيب الورمية، قلة النسيج الداعم (Stroma) النسيج الضام الداعم بين الخلايا السرطانية. تُكسب هذه الخصائص الورم مظهراً مترافقاً أو "متلاصقاً" (Back-to-Back Appearance) (Nasseri et al., 2021).

2-15-2- السرطان الغدي المخاطي Mucinous cancer:

السرطان الغدي المخاطي هو نوع فرعي مميز من السرطانات الغدية، يتميز بتراكم الميوسين خارج الخلية (Extracellular Mucin) بكميات تتجاوز 50% من الحجم الكلي للورم. يرتبط هذا المخاط غالباً بوجود تجمعات أو هياكل أنبوبية الشكل من النسيج الظهاري الورمي (Neoplastic Epithelial Tissue) (Luo et al., 2019). إذا ظل المخاط متجمعاً داخل الخلية الورمية (Intracellular Mucin)، فإنه يمارس ضغطاً على النواة، دافعاً إياها نحو محيط الخلية. تؤدي هذه الظاهرة إلى تشكل ما يُعرف باسم "خلية فص الخاتم" (Signet-Ring Cell)، والتي تظهر مميزة تحت المجهر بتشابها مع شكل الخاتم (Hugen et al., 2016).

2-15-3- سرطان خلايا فصي الخاتم Signet Ring Cell Carcinoma:

يتميز سرطان الخلايا الفصي الخاتم (Signet Ring Cell Carcinoma) بكونه نوعاً فرعياً من السرطان الغدي، ويُشخص عند وجود أكثر من 50% من الخلايا السرطانية التي تُظهر خصائص الخلايا الفصي الخاتم. تتسم هذه الخلايا بوجود فجوة كبيرة مملوءة بالميوسين داخل السيتوبلازم، والتي تدفع النواة إلى المحيط، مما يمنح الخلية مظهراً يشبه الخاتم. بالمقارنة مع سرطان المعدة، حيث يُعد سرطان الخلايا الفصي الخاتم أكثر شيوعاً، فإن وجوده في القولون نادر، إذ يمثل أقل من 1% من جميع سرطانات القولون والمستقيم (Arifi et al., 2015).

2-15-4- السرطان اللبي Medullary cancer:

يُعد السرطان اللبي (Medullary Carcinoma) نوعاً نادراً للغاية من سرطانات القولون، حيث يُمثل حوالي 5 حالات لكل 10,000 تشخيص لسرطان القولون. يُقدر متوسط معدل وقوعه السنوي بحوالي 3.47 حالة لكل 10 ملايين شخص، أي ما يُعادل 0.75% (Scott et al., 2021). يتميز هذا الورم، من الناحية النسيجية، بوجود صفائح من الخلايا الظهارية الورمية. هذه الخلايا تتمتع بنوى حويصلية كبيرة (Large Vesicular Nuclei) ذات مظهر منتفخ وواضح، بُنى داخل النواة أكثر وضوحاً، سيتوبلازم وفير (Abundant Cytoplasm) كمية كبيرة من المادة الهيلولية التي تملأ الخلية. بشكل عام، تظهر هذه الأورام بحدود واضحة ومميزة في عينات الاستئصال الجراحية. كما ترتبط بوجود عدد كبير من الخلايا الليمفاوية المتسللة للورم (Tumor-Infiltrating Lymphocytes - TILs) (Ehler et al., 2021). مجهرياً، تُبدي الخلايا الورمية مظهراً مُتحد الخلايا (Syncytial Appearance)، أي تبدو وكأنها كتلة واحدة غير مقسمة، بالإضافة إلى سيتوبلازم حمضي (Eosinophilic Cytoplasm).

يرتبط هذا النوع من الأورام أيضاً بوجود كثافة عالية من الخلايا اللمفاوية داخل وحول الورم (Nasseri *et al.*, 2021).

2-16-علاج السرطان:

في الوقت الحالي، تتوفر عدة طرق رئيسية لعلاج السرطان. تُستخدم هذه الطرق منفردة أو مجتمعة كجزء من خطة علاج شاملة تُصمم خصيصاً لكل مريض وحسب نوع السرطان ومرحلته. تشمل هذه الطرق: العلاج الجراحي (Surgery)، والعلاج الكيميائي (Chemotherapy)، والعلاج الإشعاعي (Radiation Therapy)، والعلاج الهرموني (Hormone Therapy) (Taefehshokr *et al.*, 2021)، والعلاج المناعي (Immunotherapy) (Sadeghi *et al.*, 2023)، العلاج الدوائي الموجه للسرطان (Targeted Therapy) (Montoya *et al.*, 2021) والعلاج الجيني (Gene Therapy) (Cesur- Ergün and Demir- Dora, 2023).

2-16-1-العلاج الجراحي (Surgery):

تُعد الجراحة، أو الاستئصال الجراحي، أحد الأساليب العلاجية الأساسية والتقليدية المستخدمة على نطاق واسع في تدبير العديد من الأورام، سواء كانت حميدة أو خبيثة. تكمن أهميتها في قدرتها على إزالة الورم بشكل مباشر. غالباً ما تُعتبر الجراحة أقل ضرراً على الأنسجة السليمة المحيطة بالورم مقارنة ببعض العلاجات الأخرى مثل العلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي، وذلك لأن تأثيرها يكون موضعياً ومحدداً على منطقة الورم المستهدف (Li *et al.*, 2022). إضافةً إلى كونها من العلاجات التقليدية، يُعد السبب الرئيسي لاستخدام الجراحة في علاج الأورام هو القدرة على استئصال الورم بشكل مباشر، مما يقلل من التأثير على الأنسجة السليمة المحيطة قدر الإمكان (Pokorny *et al.*, 2022).

يُمكن إجراء العلاج الجراحي بعدة طرق، تتضمن:

2-16-1-1- الجراحة المفتوحة (Open Surgery): وتُعرف أيضاً بالجراحة التقليدية، حيث يتم إجراء شق جراحي كبير للوصول المباشر إلى الورم وإزالته والعقد اللمفاوية المجاورة (Thai *et al.*, 2020).

2-16-1-2- الجراحة بالتنظير (Minimally Invasive Surgery): يتم فيها إجراء بضع شقوق صغيرة بدلاً من إجراء شق واحد كبير مثل الجراحة المفتوحة، ثم يتم من خلال مساعدة منظار وهو عبارة عن أنبوب رفيع موصول بكاميرا يتم من خلالها مشاهدة الورم ومراقبته، تعرض الكاميرا الصورة على شاشة مما يساعد الجراح على مراقبة الورم مع مراقبة الأنسجة المحيطة به، بعد ذلك يتم استئصال الورم بمساعدة أدوات جراحية خاصة (Teman *et al.*, 2021).

2-16-10-3- الجراحة الروبوتية (Robotic Surgery):

تُعد الجراحة الروبوتية إحدى التقنيات المتقدمة في الجراحة طفيفة التوغل، حيث تستخدم الروبوت كأداة أساسية. الروبوت هو جهاز ميكاتروني، أي يجمع بين مبادئ الميكانيكا، والإلكترونيات، والمعلوماتية. يمكن برمجة هذا الجهاز لأداء مهام محددة وتسلسل عمليات بشكل تلقائي، أو يمكن التحكم فيه يدوياً

بواسطة الجراح عبر واجهات تحكم متقدمة تعتمد على الكمبيوتر أو أنظمة ميكانيكية دقيقة (Rivero, Moreno et al., 2023).

بدأ تطبيق الجراحة الروبوتية في سبعينيات القرن الماضي كمشروع عسكري أقرته الإدارة الوطنية للملاحة الجوية والفضاء (NASA)، بتمويل من إدارة مشروع البحوث الدفاعية المتقدمة (DARPA) (Townsend and MajidiRad, 2022) كان الهدف الأولي هو توفير الرعاية الطبية لرواد الفضاء في المركبات الفضائية والجنود في ساحات القتال، وكذلك في حالات الكوارث الطبيعية، من خلال التحكم في الروبوتات عن بُعد (George et al., 2018)، شهد عام 1992 تطوراً ملحوظاً حيث تم إجراء أول عملية جراحية روبوتية لاستئصال البروستات. في العام نفسه، حصل الروبوت الطبي ROBODOC على الموافقة، وتم استخدامه لإجراء جراحة رأب مفصل الورك الكلي بدون استخدام الإسمنت (Morrell et al., 2021). علاوة على ذلك، تُجرى عمليات استئصال القولون والمستقيم باستخدام الجراحة الروبوتية منذ أكثر من 20 عاماً (Ravendran et al., 2023)، تعتمد الجراحة الروبوتية بشكل كبير على سرعة نقل البيانات. حتى تأخير قصير في نقل البيانات، حوالي 250 ملي ثانية، يمكن أن يزيد بشكل كبير من الوقت اللازم لإكمال العملية الجراحية مقارنة بالوقت الفعلي. ومع ذلك، لا تزال الجراحة الروبوتية ممكنة حتى مع حدوث تأخير يصل إلى 1000 ملي ثانية (Gidaro et al., 2014).

2-16-2- العلاج الكيميائي (Chemotherapy):

في أواخر القرن التاسع عشر، بدأت مساهمات بول إيرليخ، الكيميائي الألماني الشهير، في تطوير الأدوية لمعالجة الأمراض. يُنسب إليه الفضل في صياغة مصطلح "العلاج الكيميائي" وتعريفه بأنه استخدام المواد الكيميائية في علاج الأمراض. كما كان إيرليخ أول من وثق فعالية النماذج الحيوانية لاختبار المركبات الكيميائية، مما مهد الطريق لتطوير أدوية السرطان. من أبرز إنجازاته، في عام 1908، تطوير دواء قائم على الزرنيخ لعلاج مرض الزهري باستخدام نموذج الأرانب. على الرغم من اهتمامه بعلاجات السرطان، بما في ذلك عوامل الأكللة الأولية، إلا أن إيرليخ لم يكن متفائلاً بنجاحها في البداية، وهو ما عكسته اللافتة على باب مختبره: "تخلوا عن كل أمل يا من تدخلون" (DeVita and Chu, 2008).

شهدت الحرب العالمية الثانية نقطة تحول غير متوقعة في تاريخ العلاج الكيميائي. على الرغم من أن الغازات السامة لم تُستخدم كعلاج، إلا أن حادثة عرضية تمثلت في انسكاب غاز خردل الكبريت على القوات في ميناء باري بإيطاليا، أدت إلى ملاحظة تأثيرات سُمّية ملحوظة على نقي العظم والعقد الليمفاوية لدى الجنود المعرضين. استناداً إلى هذه الملاحظة، قام الباحثان غودمان وجيلمان بتجربة استخدام خردل النيتروجين على فئران مصابة بأورام ليمفاوية، مما أظهر تراجعاً في حجم الورم (Goldin and Johnson., 1977) لاحقاً، طبق زميلهما، جراح الصدر غوستاف ليندسكوغ، خردل النيتروجين على مريض يعاني من سرطان العقد الليمفاوية اللاهودجكن مع انسداد حاد في المجاري التنفسية، وأسفر

العلاج عن تراجع المرض. أُجريت هذه الدراسات في عام 1943، لكن نتائجها ظلت سرية حتى عام 1946 بسبب حساسيتها المتعلقة باستخدام الغازات (Gilman, 1946).

بعد رفع السرية ونشر الوثائق في عام 1946، انتشر استخدام خردل النيتروجين في علاج الأورام الليمفاوية، ولكن تبين أن نتائجه كانت قصيرة الأمد. في السياق ذاته، أدت الدراسات على حمض الفوليك، الذي اكتُشف في عام 1937، إلى نتائج واعدة مماثلة لتلك التي لوحظت مع خردل النيتروجين. بناءً على ذلك، تم تطوير سلسلة من نظائر حمض الفوليك، مثل أمينوبترين والأميثوبترين (المعروف حالياً باسم ميثوتريكسات)، والذي أثبتت فعالية لا جدال فيها في علاج السرطان (Gilman, 1963).

2-16-2- تطور العلاج الكيميائي الحديث The Evolution of Modern Chemotherapy

شهدت فترة الخمسينات من القرن الماضي حالة من التشاؤم في مجال علاج السرطان، وذلك بسبب النتائج قصيرة الأمد لعلاج خردل النيتروجين. إلا أن هذا التشاؤم تبدد سريعاً مع اكتشاف الكورتيكوستيرويدات. على الرغم من أنها كانت مخصصة في البداية لعلاج مرضى السرطان، فقد وُجد أنها أيضاً تُعطي نتائج قصيرة الأمد عند استخدامها منفردة. وفي عام 1958، تم استخدام مركب 5-فلورويوراسيل (FU-5)، ولكن لم تتوفر بيانات جوهرية حول فعاليته إلا بعد سنوات عديدة (Goldin, 1979).

في ستينات القرن العشرين، سيطرت الجراحة والعلاج الإشعاعي على مجال علاج السرطان. أما في سبعينات القرن الماضي، فقد بدأ استخدام العلاج الكيميائي كعامل مساعد للجراحة أو العلاج الإشعاعي. في تلك الحقبة، تم اعتماد العلاج الكيميائي المركب لعلاج سرطان الدم الحاد وسرطان الغدد الليمفاوية هودجكن. أدى النجاح الملحوظ للعلاج الكيميائي في هذين المرضين إلى زيادة الثقة في قدرة الأدوية على علاج أنواع مختلفة من السرطانات المعقدة. كما شجع هذا النجاح على إجراء المزيد من الدراسات حول العلاج الكيميائي المساعد، بالإضافة إلى الدراسات الجزيئية حول التشوهات في الخلايا السرطانية، وهي عمليات تُعد مهمة اليوم للتحقق من فعالية الأدوية الجديدة وتصميم علاجات أكثر تخصصاً (DeVita and Chu, 2008).

2-16-2- آلية عمل العلاج الكيميائي Mechanism of Action

يعمل العلاج الكيميائي عن طريق إيقاف قدرة الخلايا السرطانية على الانقسام وتحفيز موت الخلايا المبرمج (Apoptosis). يكون الانقسام في الخلايا الطبيعية متوازناً مع موت الخلايا، ويتم تنظيم ذلك بواسطة آليات خلوية معقدة. في الخلايا السرطانية، تكون نسبة تكاثر الخلايا السرطانية مرتفعة جداً وغير منضبطة (Tilsed et al., 2022).

تهدف أدوية العلاج الكيميائي إلى إحداث تغييرات في الخلايا السرطانية تُوقف نموها وتؤدي في النهاية إلى موتها. يُمكن تقسيم العلاج الكيميائي إلى نوعين رئيسيين (Ding et al., 2022):

- العلاج الكيميائي المثبط للخلايا السرطانية (Cytostatic Chemotherapy): يعمل على إبطاء أو إيقاف نمو الخلايا السرطانية دون قتلها بالضرورة.
- العلاج الكيميائي السام للخلايا (Cytotoxic Chemotherapy): يعمل على قتل الخلايا السرطانية مباشرة.

على الرغم من فعاليته، فإن أدوية العلاج الكيميائي لا تفرق دائماً بين الخلايا السرطانية سريعة الانقسام والخلايا السليمة، مما يؤدي إلى آثار جانبية تعتمد على الجرعة، مثل: تساقط الشعر، الغثيان، التعب، والقيء. في الجرعات العالية، قد يُعاني المرضى من نقص المناعة (Immunosuppression)، مما يزيد من خطر الإصابة بالتهابات معقدة قد تُهدد الحياة. يوجد ما مجموعه 332 دواءً معتمداً من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) في مجال علاج السرطان (Olivier et al., 2021)، تُصمم أدوية العلاج الكيميائي السام للخلايا (Cytotoxic Chemotherapy) لاستهداف الخلايا السرطانية وقتلها بشكل فعال. يتم ذلك في المقام الأول عن طريق إحداث تأثيرات سامة على الحمض النووي (DNA) أو الجزيئات الحيوية الأخرى في الخلية، مما يؤدي إلى إنتاج جذور الأكسجين النشطة (Reactive Oxygen Species - ROS). تُسبب هذه الجذور النشطة أضراراً خلوية تؤدي في النهاية إلى موت الخلية السرطانية. ومع ذلك، من المهم الإشارة إلى أن هذه الأدوية، بطبيعتها، لا تستطيع التمييز بشكل كامل بين الخلايا السرطانية سريعة الانقسام والخلايا السليمة. ولهذا السبب، تتأثر الخلايا الطبيعية إلى حد ما بهذه الأدوية، مما يؤدي إلى ظهور الآثار الجانبية المعروفة للعلاج الكيميائي (Kaur et al., 2023).

2-16-3- الأدوية المستخدمة في العلاج الكيميائي Drugs used in chemotherapy:

تُعد آلية العمل لكل دواء وتداخله مع الأدوية الأخرى من العوامل الأساسية التي تُستخدم في تصنيف أدوية العلاج الكيميائي، نظراً لتنوع تركيباتها وطرائق تأثيرها، قد تتدرج بعض هذه الأدوية تحت أكثر من فئة واحدة، وقد يكون لها آليات عمل متعددة داخل الخلية السرطانية. كل دواء كيميائي يمتلك تركيباً كيميائياً فريداً، مما يؤثر على خصائصه الدوائية. يمكن استخدام هذه الأدوية بشكل منفرد (Monotherapy) أو ضمن علاجات مركبة (Combination Therapies) لزيادة الفعالية وتقليل مقاومة الخلايا السرطانية (Anand et al., 2023).

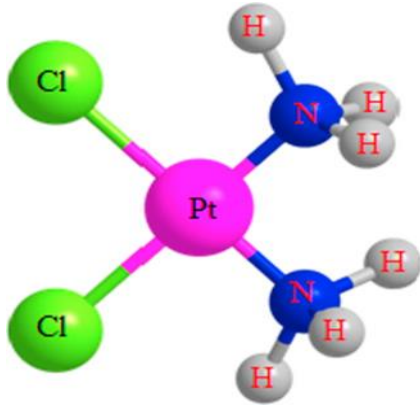
2-16-3-1 عوامل الأكللة Alkylating Agents:

يُنسب الفضل في تركيب المركبات الكيميائية المحتوية على البلاتين إلى الكيميائي الإيطالي ميشيل بيروني (Michel Peyronie) في عام 1845. ومع ذلك، لم تُكشف خصائصها المضادة للسرطان إلا في عام 1965 على يد عالم الأحياء الأمريكي بارنيت روزنبرغ (Barnett Rosenberg)، الذي أكد فعاليتها البيولوجية في هذا المجال، أسفرت الدراسات السريرية اللاحقة على مركبات البلاتين عن اكتشاف

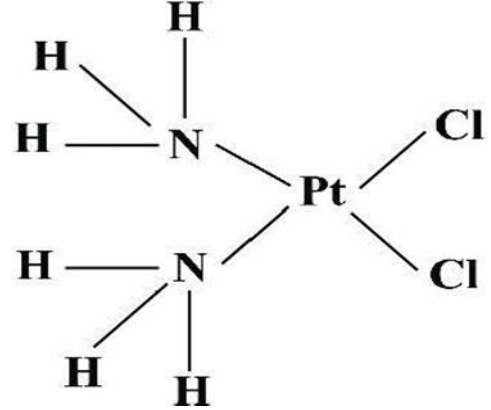
عقار السيسبلاتين (Cisplatin). تم استخدام السيسبلاتين لأول مرة في عام 1977، حيث أظهر فعالية سريرية ملحوظة ضد سرطان المثانة وسرطان الخصية (Ghosh, 2019)، بعد اكتشاف فعاليته ضد سرطان المثانة والخصية، أظهر السيسبلاتين (Cisplatin) فعالية واسعة النطاق ضد العديد من الأورام السرطانية الأخرى (Lugones et al., 2022)، على الرغم من أن المركب كان يُعرف لسنوات عديدة باسم "Peyrone chloride" نسبةً لمكتشفه ميشيل بيروني، إلا أن خصائصه العلاجية لم تُثبت بشكل قاطع حتى عام 1978. في ذلك العام، تأكد نجاحه في علاج عدة أنواع من السرطانات، بما في ذلك سرطان المبيض، سرطان عنق الرحم، سرطان القولون والمستقيم، سرطان البروستاتا، وسرطان الرئة. لاحقاً، ظهر تأثيره أيضاً في علاج سرطان العقد الليمفاوية (Lymphoma) والسااركوما العظمية (Osteosarcoma)، بالإضافة إلى أنواع أخرى من السرطان (Tchounwou et al., 2021)، يُعد السيسبلاتين أول علاج كيميائي يُستخدم بشكل فعال ضد مرض السرطان (Giacomini et al., 2020).

2-16-2-3-1-1-1: السيسبلاتين Cisplatin:

Cis-) II السيسبلاتين (Cisplatin)، المعروف علمياً باسم سيس-ثنائي أمين ثنائي كلورو بلاتين (Cis-) II Diamminedichloroplatinum(II) - CDDP (Awad et al., 2020)، هو دواء كيميائي محوري يعتمد على البلاتين. يُستخدم هذا الدواء بفعالية في علاج العديد من الأورام الخبيثة التي تُصيب أنسجة مختلفة في الجسم (Romani et al., 2022)، مثل سرطان المثانة Bladder cancer، وسرطان المبيض Ovarian cancer وسرطان الرئة Lung cancer، وسرطان الخصية Testicular cancer، وسرطان المريء Esophageal cancer، وسرطان عنق الرحم Cervical cancer، وسرطان الثدي Breast cancer، يُعطى السيسبلاتين غالباً عن طريق الحقن الوريدي. وقد أثبت نجاحه سريرياً في معالجة الأورام السرطانية بشكل أساسي نظراً لوجود رابطتي كلوريد حول ذرة البلاتين المركزية في تركيبه الكيميائي (Tchounwou et al., 2021) كما هو موضح بالشكل (2-3).



الشكل (3): البنية ثلاثية الابعاد للسيسبلاتين



الشكل (2): التركيب الكيميائي للسيسبلاتين

(Tchounwou et al., 2021)

يبدأ عمل السيسبلاتين داخل الجسم بعد أن يدخل إلى هيولى الخلايا السرطانية. بمجرد وصوله إلى هناك، يُشكل السيسبلاتين روابط تساهمية قوية مع الحمض النووي (DNA). هذه الروابط تُعرقل بشكل فعال عمليات أساسية وحيوية للخلية السرطانية وهي: ترجمة الحمض النووي (DNA Transcription) وهي العملية التي يتم فيها تحويل المعلومات الوراثية من DNA إلى RNA لصنع البروتينات، تضاعف الحمض النووي (DNA Replication) وهي العملية التي تقوم بها الخلية بنسخ حمضها النووي قبل الانقسام، عرقلة هاتين العمليتين تُنشط آلية إصلاح الحمض النووي (DNA Repair Mechanism) داخل الخلية، عندما تفشل هذه الآليات في إصلاح الضرر الكبير الذي أحدثته السيسبلاتين، فإن ذلك يؤدي في النهاية إلى تحفيز الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) للخلايا السرطانية المصابة. بهذا، يُقضي السيسبلاتين على الخلايا السرطانية من خلال إحداث ضرر غير قابل للإصلاح في مادتها الوراثية (Tchounwou et al., 2021)، وأن نشاطه المضاد للسرطان ليس مقتصرًا فقط على الارتباط بالحمض النووي DNA وتثبيط عملية الانقسام الخلوي (هذه الأحداث بدورها تؤدي إلى الموت المبرمج للخلايا)، بل يتعدى ذلك، حيث أكدت بعض الدراسات أن للسيسبلاتين تأثيرات مناعية عن طريق استخدامه كمعدّل مناعي Immunomodulatory (تنظيم التوازن في الجهاز المناعي) (Park et al., 2019).

السيسبلاتين أظهر فائدة كبيرة إذ يساعد المرضى في البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات بنسبة 5.3% بعد استخدامه في العلاج (Dasari and Tchounwou, 2014). إنَّ الخاصية السمية للسيسبلاتين مماثلة لكل أنواع العلاجات الكيميائية، حيث أنه لا يؤثر على الخلايا السرطانية فحسب بل كذلك يمكن أن يؤثر على الخلايا الطبيعية ويرتبط بالحمض النووي الخاص بها وبالتالي يثبط تضاعفه ونسخه (Zon and Bednarek, 2023)، ولهذا السبب يؤدي استخدامه إلى آثار ضارة للمريض بما في ذلك نقص المغنيسيوم Hypomagnesemia، والتسمم الكلوي Nephrotoxicity، وتثبيط عمل المناعة Immunosuppression والتهاب الإذن Otitis، واعتلال الاعصاب Katabalo Neuropathies (Katabalo et al., 2018)، إضافة إلى ذلك، فأن بعض المرضى يطورون مقاومة لعلاج السيسبلاتين وذلك بسبب

تطور بعض الجينات أو البروتينات المقاومة للأدوية المتعددة (Multiple drug resistance MDR)، وأن هذه المقاومة للأدوية تشكل عقبة كبيرة أمام علاج السرطان، وبالتالي فإن إعطاء السيسبلاتين مع منتجات طبيعية ممكن أن يقلل الآثار الجانبية له ويعطي آلية عمل مختلفة كنهج محتمل لمنع تطور السرطان، بالإضافة إلى تحسين كفاءة العلاج الكيميائي (Awad et al., 2020).

2-16-3- العلاج الإشعاعي (Radiation Therapy):

العلاج الإشعاعي (Radiation Therapy) يُعد أحد الركائز الأساسية في علاج السرطان، ويعود تاريخه إلى اكتشافات علمية مهمة. في عام 1895، اكتشف الفيزيائي الألماني فيلهلم كونراد رونتجن (Wilhelm Conrad Röntgen) الأشعة السينية (X-rays)، وكان هذا الاكتشاف نقطة تحول حاسمة في مجال علاج السرطان. بعد فترة وجيزة من اكتشافها، بدأت الأشعة السينية تُستخدم في علاج السرطان في الطب البيطري والبشري على حد سواء. كما أسهمت أبحاث عالمة ماري كوري (Marie Curie) الرائدة في الراديوم (Radium) في فوزها بجائزة نوبل مرتين، وأدخلت هذه الأبحاث العلاج الإشعاعي بشكل فعال إلى المجال الطبي. تطور العلاج الإشعاعي ليصبح تخصصاً طبياً متميزاً بحد ذاته، وله فروع متعددة مثل علاج الأورام بالإشعاع (Radiation Oncology). يتطلب إجراء العلاج الإشعاعي فريقاً من المتخصصين من مختلف التخصصات لضمان التخطيط الدقيق والتنفيذ الآمن والفعال للعلاج (Baskar and Itahana, 2017).

يُستخدم الإشعاع المؤين في العلاج الإشعاعي بهدف تدمير الخلايا السرطانية. عند تعرض الأجسام البيولوجية للإشعاع المؤين، تتسبب طاقته في شحن الجسيمات كهربائياً، وهي العملية التي تُعرف بـ "التأين". تنتقل الطاقة من الإشعاع إلى خلايا الجسم التي يمر من خلالها. هذه الطاقة يُمكنها أن تُحدث أحد التأثيرين التاليين: أولاً، القتل المباشر للخلايا السرطانية حيث تُدمر الطاقة الإشعاعية الخلايا السرطانية بشكل مباشر. ثانياً، إتلاف الحمض النووي (DNA) تُصيب الطاقة الإشعاعية المادة الوراثية للخلية السرطانية (الحمض النووي الريبوزي منقوص الأكسجين - DNA). عندما يتلف الحمض النووي، تفقد الخلية السرطانية قدرتها على التكاثر والانقسام، مما يؤدي في النهاية إلى موتها. بشكل أساسي، يستغل العلاج الإشعاعي هذه الآلية لتدمير الخلايا السرطانية أو منعها من النمو والانقسام، مما يُساهم في السيطرة على الورم أو القضاء عليه (Sia et al., 2020).

في العلاج الإشعاعي، تُوصف الجرعة الإشعاعية بكمية الطاقة الممتصة بواسطة الأنسجة. وحدة الجرعة الممتصة هي جراي (Gy)، حيث يُعادل 1 جراي جولاً واحداً من الطاقة الممتصة لكل كيلوغرام من الأنسجة (Chaput and Regnier, 2021). تتمثل إحدى التحديات الرئيسية للعلاج الإشعاعي في تأثيره على الخلايا الطبيعية المحيطة بالكتلة الورمية الرئيسية. ومع ذلك، تُساهم التقنيات الحديثة في التصوير ومحاولات الاستهداف الدقيق للكتلة السرطانية، بالإضافة إلى قدرة الخلايا الطبيعية على استعادة

وظائفها بشكل أسرع من الخلايا السرطانية التي تفتقر لأنظمة الإصلاح الخلوي الفعالة، في تقليل الأضرار الناجمة عن الإشعاع (Wang and Tepper, 2021).

2-16-3-1 تقنيات العلاج الإشعاعي Radiation therapy techniques:

2-16-3-1-1 التجزئة (Fractionation): يستخدم العلاج الإشعاعي المجزأ مفهوم الفرق البيولوجي الإشعاعي بين الخلايا الطبيعية والخلايا السرطانية. تعتمد هذه التقنية على تعريض الخلايا لجرعات إشعاعية شبه مميتة على مدار فترات زمنية، مما يسمح للخلايا الطبيعية التي تمتلك أنظمة إصلاح فعالة بالتعافي، بينما تتراكم الأضرار في الخلايا السرطانية التي تفتقر لهذه الأنظمة، مما يُضاعف نسبة بقاء الخلايا الطبيعية على الخلايا السرطانية بشكل كبير (Yan et al., 2020).

2-16-3-2 العلاج الإشعاعي المطابق ثلاثي الأبعاد (3D-Conformal Radiation Therapy):

3D-CRT (-): بعد أن أصبح استخدام المجال ثنائي الأبعاد قديماً، أصبح العلاج الإشعاعي المعتمد على نظام المجال ثلاثي الأبعاد، والقائم على التصوير المقطعي المحوسب (CT scan)، هو الطريقة الرئيسية لتحديد أبعاد كتل السرطان بدقة، وتجنب الأعضاء الحيوية المحيطة، وتحديد الهدف بدقة للعلاج الإشعاعي (Ahmad et al., 2022).

2-16-3-3 العلاج الإشعاعي مُعدّل الشدة (Intensity-Modulated Radiation Therapy):

IMRT): تستخدم هذه التقنية نظام تخطيط عكسي، يُمكن من خلاله تعديل شدة حزم الإشعاع المستخدمة أثناء العلاج. يُتيح ذلك استهداف الورم بشكل تفاضلي بجرعات عالية مع تقليل الجرعة الواصلة للأعضاء الحيوية المحيطة، مما يُقلل الآثار الجانبية بشكل كبير (DeWees et al., 2022).

2-16-3-4 العلاج الإشعاعي المُوجه بالصورة (Image-Guided Radiation Therapy):

IGRT): يُساعد استخدام أنظمة التصوير قبل العلاج، وأحياناً أثناءه، في تحديد موضع الإشعاع بشكل صحيح للغاية. تُتيح هذه التقنية توجيه الأشعة بعيداً عن الأعضاء الحيوية واستهداف كتل الورم فقط بدقة، مما يُقلل بشكل كبير من الأخطاء الناجمة عن عدم دقة التوجيه (De Crevoisier et al., 2022).

2-16-4 العلاج المناعي (Immunotherapy):

يُعرف العلاج المناعي (Immunotherapy)، أو ما يُسمى أحياناً العلاج البيولوجي (Biologic Therapy)، بأنه استراتيجية علاجية للأمراض المختلفة تعتمد على التلاعب بالجهاز المناعي للجسم. يهدف هذا النوع من العلاج إلى تعديل أو تعزيز استجابة الجهاز المناعي لمكافحة المرض. ينقسم العلاج المناعي إلى نوعين رئيسيين هما: العلاج المناعي الفعال (Active Immunotherapy) يُحفز هذا النوع الجهاز المناعي للمريض لإنتاج استجابة مناعية خاصة به ضد المرض، والعلاج المناعي المنفعل (Passive Immunotherapy) يتضمن هذا النوع إعطاء المريض مكونات مناعية جاهزة، مثل الأجسام المضادة، التي توفر حماية فورية، من الجدير بالذكر أن الأمراض المعدية غالباً ما يمكن

السيطرة عليها بسهولة وفعالية من خلال استراتيجيات التطعيم التقليدية، والتي تُعد شكلاً من أشكال العلاج المناعي الفعال حيث تُحفز الجهاز المناعي على إنتاج أجسام مضادة وذاكرة مناعية ضد مسببات الأمراض (Korman et al., 2022)، يُعد السرطان هدفاً رئيسياً في مجال العلاج المناعي في الوقت الحالي. تتطلب دراسة السرطان وتطوير علاجات مناعية فعالة فهماً عميقاً للجهاز المناعي، لا سيما من حيث: آلياته التنظيمية كيفية تنظيم الجهاز المناعي لنفسه لضمان استجابات مناسبة وتجنب مهاجمة الأنسجة السليمة، تحديد المستضد المناسب: تحديد الجزيئات (المستضدات) الموجودة على سطح الخلايا السرطانية والتي يمكن للجهاز المناعي التعرف عليها واستهدافها، تحسين الاستجابة المناعية: تطوير استراتيجيات لتعزيز قوة ومدة الاستجابة المناعية ضد الخلايا السرطانية، يُعتبر التفاعل بين الخلايا المقدمة للمستضد (Antigen-Presenting Cells - APCs) والخلايا التائية (T-cells) أمراً حيوياً في الاستجابة المناعية المضادة للسرطان. تُعد الخلايا التغصنية (Dendritic Cells) نوعاً من الخلايا المقدمة للمستضد وتُعتبر من أكثر الخلايا نشاطاً وفعالية في بدء وتوجيه الاستجابات المناعية المضادة للأورام، وذلك لقدرتها الفائقة على التقاط المستضدات، معالجتها، وتقديمها للخلايا التائية (Dempke et al., 2017)، تلعب الخلايا التغصنية (DCs) دوراً محورياً في بدء الاستجابات المناعية والتحكم فيها، وذلك من خلال تنظيم تنشيط الخلايا اللمفاوية التائية (T-cells) والبائية (B-cells)، توجد هذه الخلايا في جميع أنحاء الجسم في شكلها غير الناضج، حيث تقوم بمسح الأنسجة باستمرار بحثاً عن مسببات الأمراض أو أي إشارات خطر، تُعتبر الخلايا التغصنية فريدة من نوعها بفضل قدرتها الفائقة على اكتشاف المستضدات ومعالجتها. تتعاون هذه الخلايا مع بقية مكونات الجهاز المناعي لتقديم هذه المستضدات بطريقة تُحفز استجابة مناعية قوية ومتخصصة للمستضدات (Dolan and Gupta, 2014).

خلال فترة حياة الكائن الحي، تُوجد هذه الخلايا غالباً في تجمعات صغيرة كخلايا احتياطية غير متميزة (Immature) وخاملة (Quiescent). في هذه الحالة غير الناضجة، تكون الخلايا التغصنية غير قادرة على تحفيز الخلايا التائية (T-cells) بفعالية، وذلك بسبب نقص الإشارات التنشيطية الملحقة الضرورية، مثل جزيئات CD40، CD54، و CD86. ومع ذلك، فإن هذه الخلايا مجهزة تجهيزاً عالياً بمستقبلات متخصصة، مثل مستقبلات Fc γ و Fc ϵ ، التي تُمكنها من التقاط المستضدات (Antigen Capture) بكفاءة. عند التقاط المستضدات، ومع توفر التحفيز المناسب (مثل إشارات الخطر الناتجة عن العدوى أو تلف الأنسجة)، تخضع الخلايا التغصنية لعملية نضوج (Maturation). خلال هذه العملية، تُغير الخلايا التغصنية من خصائصها، وتُصبح قادرة على الهجرة إلى الأعضاء اللمفاوية الثانوية (مثل العقد اللمفاوية والطحال). هناك، تُقدم الخلايا التغصنية الناضجة المستضدات (Ag) إلى الخلايا التائية، مما يؤدي إلى إحداث استجابة مناعية فعالة ومتخصصة (Lonberg and Korman, 2017).

لإنتاج العلاج المناعي الخاص بالسرطان، تُتبع خطوات دقيقة تبدأ بأخذ الخلايا الوحيدة (Monocytes) من دم مريض السرطان. تُزرع هذه الخلايا في المختبر بوجود عوامل النمو GM-CSF و IL-4. تُحفز هذه العوامل تحول الخلايا الوحيدة إلى خلايا تغصنية مشتقة من الوحيدات (Monocyte-Derived Dendritic Cells - Mo-DCs) بعد الحصول على الخلايا التغصنية الناضجة، تُحمل هذه الخلايا بمستضدات مُشتقة من الورم باستخدام طرق مختلفة (Donia et al., 2015). أولاً، تغذية الخلايا التغصنية بمحلول الورم الذاتي (Autologous Tumor Lysate) يتم تحضير هذا المحلول من خلايا الورم الخاصة بالمريض نفسه، ثم تُغذى الخلايا التغصنية بهذا المحلول لتمكينها من التقاط ومعالجة المستضدات الورمية. التنقيب الكهربائي (Electroporation) أو النفاذية الكهربائية (Electropermeabilization) للخلايا التغصنية باستخدام mRNA من الورم في هذه الطريقة، تُعرض الخلايا التغصنية لنبضات كهربائية قصيرة تُحدث ثقباً مؤقتاً في غشائها، مما يسمح بإدخال جزيئات الـ mRNA المُستخلصة من خلايا الورم إلى داخلها. تُترجم هذه الـ mRNA لاحقاً إلى بروتينات ورمية داخل الخلايا التغصنية. إذا كان الحصول على الورم الذاتي صعباً للغاية، يمكن اللجوء إلى بدائل أخرى، مثل تحميل الخلايا التغصنية ببروتينات الورم الخيفي (Allogeneic Tumor Proteins)، أو بالمستضدات الشائعة المرتبطة بالورم (Tumor-Associated Antigens - TAAs)، التي تُعبّر عنها أنواع متعددة من السرطانات (Ott et al., 2013). بعد تحميل الخلايا التغصنية بالببتيدات أو المستضدات الورمية، يتم تنشيطها عبر روابط محددة، مثل السيويكينات النشطة. تُعد هذه الخطوة ضرورية لضمان نضج الخلايا التغصنية وقدرتها على تحفيز استجابة مناعية قوية. بعد عملية التنشيط، تُخزن هذه الخلايا باستخدام الثلج الجاف (Dry Ice) للحفاظ على حيويتها وفعاليتها. تُستخدم هذه الخلايا التغصنية المُجهزة كلقاح مناعي للسرطان، حيث تُحقن في المريض بهدف تحفيز جهازهم المناعي لمهاجمة الخلايا السرطانية (Toney et al., 2023).

2-16-5- العلاج الهرموني (Hormone Therapy):

الهرمونات هي مواد كيميائية، غالباً ما تكون بروتينات أو مشتقاتها، يُنتجها الجسم. تعمل هذه الهرمونات كمرسلات، لتساعد في التحكم في كيفية عمل خلايا معينة في مختلف أنحاء الجسم، ويُعد العلاج الهرموني (Hormone Therapy) أسلوباً علاجياً يستفيد من هذه الآلية البيولوجية. يستخدم هذا العلاج الهرمونات نفسها أو أدوية شبيهة بالهرمونات لعلاج بعض أنواع السرطان وحالات طبية أخرى. يهدف العلاج الهرموني، في سياق السرطان، إما إلى منع إنتاج الهرمونات التي تُغذي نمو الخلايا السرطانية أو حجب تأثير هذه الهرمونات على الخلايا السرطانية المستهدفة (Desai et al., 2021).

تُعتبر بعض أنواع السرطان، التي يُشار إليها بالسرطانات المعتمدة على الهرمونات (Hormone-Dependent Cancers)، في نموها وتكاثرها على وجود هرمونات معينة في الجسم. يعمل العلاج الهرموني (Hormone Therapy) على استهداف هذه الآلية من خلال منع إنتاج الهرمونات: حيث تُقلل الأدوية من مستويات الهرمونات في الجسم. تغيير طريقة عمل الهرمونات: تُعيق الأدوية ارتباط الهرمونات بالخلايا السرطانية أو تُعدل مسارات الإشارات الهرمونية. تهدف هذه الاستراتيجيات إلى إبطاء أو إيقاف نمو هذه الأنواع من السرطان. قد يُستخدم العلاج الهرموني كعلاج وحيد لبعض المرضى، أو قد يُعطى جنباً إلى جنب مع علاجات أخرى مثل العلاج الكيميائي (Chemotherapy) أو العلاج الإشعاعي (Radiation Therapy) لتعزيز الفعالية الكلية للعلاج (Baber et al., 2016).

يُعطى العلاج الهرموني عادةً عن طريق الفم، وذلك على شكل حبوب، أو كبسولات، أو سائل، في بعض الأحيان، يمكن إعطاؤه كحقنة أو جرعة، تجدر الإشارة إلى أن بعض أنواع التدخل الجراحي قد تؤثر بشكل مباشر على مستويات الهرمونات في الجسم. على سبيل المثال، قد تتضمن الجراحة إزالة أعضاء مسؤولة عن إنتاج هرمونات معينة تُغذي نمو السرطان (مثل استئصال المبيضين في بعض حالات سرطان الثدي، أو استئصال الخصيتين في سرطان البروستات). لذلك، يمكن اعتبار هذه الإجراءات الجراحية نوعاً من العلاج الهرموني، نظراً لتأثيرها المباشر على البيئة الهرمونية للورم (Abraham and Staffurth, 2020).

تعتمد مدة العلاج الهرموني على عدة عوامل، تشمل: نوع السرطان المعالج تختلف البروتوكولات العلاجية باختلاف الأنواع المختلفة من السرطان التي تستجيب للعلاج الهرموني، نوع الدواء المُعطى: لكل دواء هرموني خصائصه الفريدة التي تؤثر على مدة العلاج، الحالة الصحية العامة للمريض: تؤثر المشاكل الصحية الأخرى التي قد يعاني منها الشخص على قرار تحديد مدة العلاج، بناءً على هذه العوامل، يمكن إعطاء العلاج الهرموني لأسابيع أو شهور أو حتى سنوات (Tombal et al., 2010).

الآثار الجانبية يمكن أن يتعرض كل من يتلقى العلاج الهرموني إلى آثار جانبية. فتعتمد الآثار الجانبية للعلاج الهرموني على نوع العلاج المستخدم وقد تشمل: هبات ساخنة (Hot flashes)، التعرق الليلي (Night sweats)، الشعور بالتعب (Fatigue)، مشاكل العظام (Bone problems) مثل ترقق العظام (Osteoporosis)، انعدام الرغبة الجنسية (Loss of libido)، انخفاض الخصوبة (Decreased fertility) (Andreu et al., 2022).

2-16-6- العلاج الدوائي الموجّه للسرطان (Targeted Drug Therapy for Cancer):

تُعد الأدوية الموجهة (Targeted Therapies) نوعاً متقدماً من العلاج الذي يستخدم مركبات دوائية مُصممة خصيصاً لتحديد ومهاجمة أجزاء معينة من الخلايا السرطانية. هذه الأدوية تستهدف مستقبلات جزيئية محددة التي تُحرك نمو السرطان وانتشاره، على عكس العلاج الكيميائي التقليدي الذي يستهدف الخلايا سريعة الانقسام بشكل عام. لا تُستخدم الأدوية الموجهة لعلاج جميع أنواع السرطان، بل هي

فعالة في حالات معينة فقط تعتمد على وجود هذه الأهداف الجزيئية. نظراً لآلية عملها الدقيقة، تختلف الأدوية الموجهة في طريقة تأثيرها عن أدوية العلاج الكيميائي القياسي، وبالتالي فإن آثارها الجانبية عادةً ما تكون مختلفة وأقل حدة على الخلايا السليمة (Zhong et al., 2021).

هذه الأدوية تُحدث تأثيرات متعددة تؤدي في النهاية إلى القضاء على الخلايا السرطانية أو تثبيط نموها، وتشمل هذه التأثيرات: وقف نمو الخلايا السرطانية إذ تتدخل الأدوية الموجهة في مسارات الإشارة التي تُحفز انقسام وتكاثر الخلايا السرطانية، وإحداث تغييرات في بروتينات الخلايا السرطانية إذ تُعدل هذه الأدوية وظيفة بروتينات معينة ضرورية لبقاء الخلية السرطانية، مما يؤدي إلى خلل وظيفي ومن ثم موت الخلية، تثبيط الجهاز المناعي لقتل الخلايا السرطانية. بعض الأدوية الموجهة تُعزز قدرة الجهاز المناعي على التعرف على الخلايا السرطانية ومهاجمتها، توجيه العلاج الكيميائي والإشعاعي إلى مواقع الخلايا السرطانية لقتلها: يمكن للأدوية الموجهة أن تعمل كمركبات توصيل (Delivery Vehicles) تُوصل الأدوية الكيميائية أو الإشعاعية مباشرة إلى الخلايا السرطانية، مما يزيد من فعاليتها ويقلل من تأثيرها على الخلايا السليمة، يمكن استخدام العلاج الدوائي الموجه كعلاج منفرد لبعض أنواع السرطان، خاصة تلك التي تُظهر أهدافاً جزيئية واضحة. كما يُمكن استخدامه بالتزامن مع علاجات أخرى مثل الجراحة، والعلاج الكيميائي، والعلاج الإشعاعي، لتعزيز النتائج العلاجية وتحقيق أقصى فائدة للمريض (Lee et al., 2018).

على الرغم من دقتها، فإن الأدوية الموجهة للسرطان يمكن أن تسبب آثاراً جانبية، والتي تختلف عن تلك المرتبطة بالعلاج الكيميائي التقليدي. تشمل هذه الآثار ما يلي: تغيرات جلدية: مثل الحكة، الطفح الجلدي، الجفاف، والحساسية للضوء. قد يلاحظ المرضى أيضاً تغيرات في لون الجلد، بالإضافة إلى تغيرات في نمو الشعر ولونه، مشاكل في القلب والأوعية الدموية: قد تتضمن ارتفاع ضغط الدم، النزيف، الجلطات الدموية، واضطرابات في نظم القلب، الوذمة: ظهور تورم في الوجه، اليدين، والقدمين، من المهم أن يتواصل المرضى مع فريق الرعاية الصحية الخاص بهم للإبلاغ عن أي آثار جانبية يواجهونها، حيث يمكن في كثير من الأحيان إدارة هذه الأعراض والتخفيف من حدتها (Liu and Kurzrock, 2014).

2-16-7- العلاج الجيني (Gene Therapy):

ينطوي العلاج الجيني (Gene Therapy) على تعديل الجينات داخل خلايا الجسم. يهدف هذا التعديل إلى علاج الأمراض أو إيقاف تقدمها، تُعد الجينات الوحدة الأساسية للمعلومات الوراثية، وتحتوي على الحمض النووي (DNA). يُشكل هذا الحمض النووي الشفرة الوراثية التي تُتحكم في شكل الجسم ووظيفته، بدءاً من النمو والتطور وصولاً إلى تنظيم أجهزة الجسم المختلفة. عندما لا تقوم الجينات

بوظيفتها بشكل صحيح، قد يؤدي ذلك إلى حدوث المرض يهدف العلاج الجيني إلى تصحيح هذه الاختلالات الوراثية عن طريق إدخال جينات جديدة، أو تعديل الجينات الموجودة، أو تعطيل الجينات التي تُسبب المرض، بهدف استعادة الوظيفة الخلوية الطبيعية أو منح الخلايا قدرات علاجية جديدة (Sharma et al., 2025).

يعتمد العلاج الجيني على تعديل المادة الوراثية داخل خلايا الجسم بهدف علاج الأمراض أو تحسين قدرة الجسم على مكافحتها. تكمن الفكرة الأساسية في استبدال جين معيب أو إضافة جين جديد يُضفي وظيفة علاجية على الخلايا، يبشر العلاج الجيني بعلاج نطاق واسع من الأمراض مثل السرطان والتليفات الكيسية وأمراض القلب والداء السكري والناعور والإيدز (Sayed et al., 2022). نظراً لأن الجينات لا يمكنها الدخول إلى الخلايا بسهولة بمفردها، فإن إدراجها يتطلب استخدام وسيلة نقل. تُعرف هذه الوسيلة باسم الناقل (Vector)، ويُشار إليه أحياناً بالناقل الموجه. يعمل الناقل كمرحلة تُوصل الجين العلاجي إلى الخلايا المستهدفة داخل الجسم، تُعد هذه النواقل ضرورية للتغلب على الحواجز الطبيعية التي تحمي الخلايا، مثل الغشاء الخلوي، وضمان وصول الجين إلى المكان الصحيح حيث يمكنه أداء وظيفته (Sobol et al., 2021).

تُعد النواقل الفيروسية (Viral Vectors) الأكثر شيوعاً في العلاج الجيني، وذلك لقدرتها الطبيعية على التعرف على خلايا معينة، والدخول إليها، ثم توصيل المادة الوراثية إلى جينوم الخلية المضيفة. يستغل الباحثون هذه الخاصية عن طريق إزالة الجينات الأصلية المسببة للأمراض، والاستبدال بها جينات علاجية لازمة لوقف المرض أو تصحيحه. من الأمثلة على النواقل الفيروسية المستخدمة في العلاج الجيني: الفيروسات القهقرية (Retroviruses) قادرة على إدماج الجين في جينوم الخلية المضيفة، الفيروسات الغدية (Adenoviruses) معروفة بكفاءتها في توصيل الجينات لمجموعة واسعة من الخلايا، الفيروسات المرتبطة بالغدية (Adeno-Associated Viruses - AAVs) تُعتبر هذه النواقل فعالة بشكل خاص وتُظهر أمان جيد، أحد الأمثلة البارزة على العلاج الجيني القائم على نواقل AAV هو دواء جلايبرا (Glybera)، الذي صمم لعلاج نقص ليباز البروتين الدهني (Lipoprotein Lipase Deficiency). كان جلايبرا من أوائل العلاجات الجينية التي حصلت على موافقة وكالة الأدوية الأوروبية في عام 2012. ومع ذلك، قامت الشركة المصنعة بسحبه من السوق في عام 2017، ويعزى ذلك إلى قلة الطلب عليه، بالإضافة إلى تكلفته الباهظة التي بلغت حوالي مليون يورو (Mehta et al., 2023).

بالإضافة إلى النواقل الفيروسية، تُستخدم أنواع أخرى من النواقل غير الفيروسية (Non-viral Vectors) في العلاج الجيني، والتي تتميز ببعض المزايا مثل انخفاض الاستجابة المناعية وسهولة التصنيع على نطاق واسع. تشمل هذه النواقل (Tiwari, 2023):

الحمض النووي العاري (Naked DNA): وهو ببساطة جزيئات الحمض النووي المجردة التي تُحقن مباشرة في الأنسجة.

معقد الجسيمات الشحمية موجبة الشحنة مع الحمض النووي (Cationic Liposome-DNA Complexes): تتكون من جسيمات شحمية (دهنية) ذات شحنة موجبة ترتبط بالحمض النووي المشحون سالباً، لتشكل معقدات تُسهل دخول الحمض النووي إلى الخلايا.

معقدات دنا مع الربطة (Ligand-DNA Conjugates): حيث يتم ربط الحمض النووي بجزيئات تعرف على مستقبلات معينة على سطح الخلايا المستهدفة.

مسدس الجينات أو نظام توصيل الجسيمات البيولوجية (Gene Gun or Biolistic Particle Delivery System): يُستخدم هذا النظام لإطلاق جسيمات صغيرة مغلقة بالحمض النووي بسرعة عالية لتخترق الخلايا.

الجسيمات الشحمية موجبة الشحنة (Cationic Liposomes):

تُعد الجسيمات الشحمية موجبة الشحنة حويصلات مجهرية يتراوح حجمها عادةً بين 50 و 500 نانومتر. تتميز هذه الجسيمات بقدرتها على دخول الخلايا عن طريق عملية الالتقام الخلوي (Endocytosis). لقد أثبت استخدامها في توصيل الحمض النووي بأمان وكفاءة إلى الخلايا السرطانية، سواء من خلال الحقن المباشر في الورم أو عبر التوصيل الجهازى (Systemic Delivery) إلى مجرى الدم. على الرغم من وجود هذه التقنيات غير الفيروسية، إلا أن معظم الطرق الأخرى لا تزال تواجه تحديات كبيرة تتعلق بالفعالية والتطبيق السريري، ولا يمكن إعطاؤها بشكل روتيني حتى الآن بسبب عقبات متعددة تتطلب المزيد من البحث والتطوير (Nsairat et al., 2022).

2-16-9 التجارب السريرية (Clinical Trials):

التجارب السريرية للسرطان هي دراسات بحثية تُجرى على البشر بهدف تقييم سلامة وفعالية العلاجات الجديدة. تُعد هذه التجارب ضرورية للعلماء والأطباء لتحديد ما إذا كان العلاج الجديد آمناً ومدى نجاحه مقارنةً بالخيارات المتاحة. في العديد من التجارب السريرية للسرطان، يُختبر العلاج الجديد عن طريق مقارنته بعلاج قياسي (Standard Treatment) (Lien et al., 2013). يُشكل العلاج القياسي أحد أفضل الخيارات العلاجية المستخدمة حالياً لنوع معين من السرطان. يُقدم العديد من الأشخاص مساعدة قيمة للتقدم العلمي كل عام باختيارهم المشاركة في التجارب السريرية كجزء من خطة علاجهم للسرطان. وبفضل مساهماتهم، يمكن للعديد من الأفراد الاستفادة من المعرفة المكتسبة في هذه التجارب، حتى بعد سنوات من إجرائها (Varkaris et al., 2016).

2-17- علم الأورام المقارن (Comparative Oncology):

يُعدّ علم الأورام المقارن (Comparative Oncology) مجالاً بحثياً حديثاً ومهماً يركز على دراسة السرطان وتطوير علاجات فعالة له. يعتمد هذا العلم على استخدام الحيوانات الأليفة، مثل الكلاب والقطط، بالإضافة إلى القوارض، ككائنات حية لدراسة وتقييم المؤشرات الحيوية الجديدة والأدوية المضادة للسرطان قبل تطبيقها سريرياً على البشر، لقد تزايدت أهمية هذه الحيوانات كنماذج تجريبية بشكل ملحوظ، حيث أُجريت دراسات مكثفة لتحليل أوجه التشابه والاختلاف بين أنواع السرطانات التي تحدث بشكل تلقائي في الحيوانات والبشر. وقد أسهم هذا النهج في نمو كبير في أبحاث الأورام المقارنة، لتشمل مجالات واسعة تمتد من العلوم الأساسية إلى التجارب السريرية (Oh and Cho, 2023).

تُعدّ السرطانات من الأمراض الشائعة التي تُصيب مجموعة واسعة من الحيوانات بشكل طبيعي، بما في ذلك الكلاب، القطط، الأرانب، والخيول (Dhawan et al., 2022)، ويُشخص عدد كبير من حالات السرطان لدى الكلاب والقطط سنوياً (Hernandez et al., 2018). تقليدياً، اعتمدت أبحاث السرطان البشري بشكل كبير على نماذج القوارض، نظراً لمزاياها العملية مثل صغر الحجم والتكلفة المنخفضة. ومع ذلك، تُظهر نماذج الفئران للسرطان قيوداً واضحة في محاكاتها الدقيقة للأورام البشرية. يرجع هذا التباين بشكل أساسي إلى أن الأورام تنشأ بشكل تلقائي وعفوي في البشر، بينما يتطلب تكوين الورم في نماذج القوارض تحفيزاً اصطناعياً. هذا الاختلاف في آلية التنشؤ قد يؤثر على مدى تمثيل هذه النماذج للعمليات البيولوجية المعقدة للسرطان البشري (Onaciu et al., 2020).

تُعدّ الكلاب والقطط نماذج حيوية ممتازة في مجال علم الأورام المقارن، وذلك لقدرتها على تطوير أورام تنشأ بشكل تلقائي، وتُظهر تشابهاً كبيراً مع العديد من الأورام البشرية، سواء على المستوى النسيجي أو الجزيئي. تُشير الأدلة القوية إلى وجود جينات ومسارات بيولوجية متشابهة بين الحيوانات والبشر، والتي تلعب دوراً محورياً في عملية تكون الأورام (Oncogenesis). على سبيل المثال، تم رصد ارتباط كبير بين جينات BRCA1 و BRCA2 من نوع SNP (تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة) وبين سرطان الثدي، ليس فقط لدى البشر، بل أيضاً في سلالة كلاب السبرينغر الإنجليز، مما يُبرز قيمة هذه النماذج الحيوانية في فهم آليات السرطان المشتركة وتطوير استراتيجيات علاجية فعالة (Schiffman and Breen, 2015).

يُشكل السرطان تحدياً صحياً كبيراً في الكلاب بالولايات المتحدة، حيث يُصاب مليون من أصل 77 مليون كلب بالسرطان سنوياً. تُشير الإحصائيات إلى أن 50% من حالات سرطان الكلاب تتطور في الحيوانات التي تبلغ 10 سنوات أو أكثر من العمر، وأن ربع الكلاب ستُصاب بالسرطان خلال حياتها (Davis and Ostrander, 2014)، في هذا السياق، أطلقت الولايات المتحدة مشروعاً بحثياً رائداً يُعرف باسم "علم الجينوم الأورام المقارن للكلاب (Canine Comparative Oncology Genomics Consortium - CCOGC) في عام 2004. يتبع هذا المشروع للمعهد الوطني للسرطان (NCI)، ويهدف إلى إنشاء مستودع شامل لأنسجة سرطان الكلاب وعينات الدم، بهدف فك تشفير جيناتها وإجراء

أبحاث متقدمة في مجال السرطان تُظهر الأبحاث أن المناطق التنظيمية غير المشفرة لجينوم الكلاب أكثر تشابهاً مع الجينوم البشري مقارنةً بجينوم القوارض (Paolon and Khanna, 2008) ، كما أن خريطة الكروماتين تُظهر تداخلاً أكبر بين الكلاب والبشر (40%-50%) مقارنةً بالفئران والبشر (10%-20%). علاوة على ذلك، يُعتقد أن التغيرات فوق الجينية (Epigenetic changes) قد تكون أكثر تشابهاً بين الكلاب والبشر منها بين الفئران والبشر (Son et al., 2023).

18-2- حَبَّةُ الْبَرَكَةِ *Nigella Sativa*:

حبة البركة (الاسم العلمي: *Nigella sativa*) هي نبات زهري عشبي حولي يتبع فصيلة الحوذانيات (Ranunculaceae). يتواجد هذا النبات بشكل طبيعي في البلدان المطلة على حوض البحر الأبيض المتوسط وفي دول جنوب غرب آسيا، مثل الهند، باكستان، والمملكة العربية السعودية. تُعرف حبة البركة بالعديد من الأسماء الشائعة، منها البذور السوداء، والكمون الأسود، والكرأوية السوداء، والبذور المباركة (The Blessed Seed)، وزهرة جوزة الطيب، والكزبرة الرومانية. في الدول العربية، تُشتهر أيضاً بأسماء مثل الحبة السوداء أو حبة البركة. أما في مناطق مثل الهند، باكستان، وسريلانكا، فتُعرف باسم كالونجي (Kalonji) أو كالاجيرا (Kalajira) أو كولونجي (Kolonji) (Hannan et al., 2021). من الناحية الشكلية، تُصنف حبة البركة كشجيرة صغيرة. تتميز هذه الشجيرة بأوراقها الخضراء المقسمة والمدمبة (أو المستدقة)، وأزهارها الرقيقة التي غالباً ما تكون ذات لون وردي، أو أبيض، أو أصفر، أو أرجواني. تُنتج النبتة كبسولات كبيرة تحتوي بداخلها على العديد من البذور السوداء الصغيرة (Hamed et al., 2023)، (الصور 1-2). تُعرف حبة البركة منذ قرون، وقد استخدمها قدماء المصريين والإغريق. بالإضافة إلى ذلك، ورد ذكرها في العديد من النصوص الدينية والقديمة. فقد وصف النبي محمد (ﷺ) قوتها العلاجية بقوله: "إن في الحبة السوداء شفاء من كل داء إلا السام. والسام الموت". كما أُشير إلى حبة البركة باسم "الكمون الأسود" في الكتاب المقدس (Tariq, 2008).



الصورة (2): زهرة حبة البركة

الصورة (1): بذور حبة البركة.

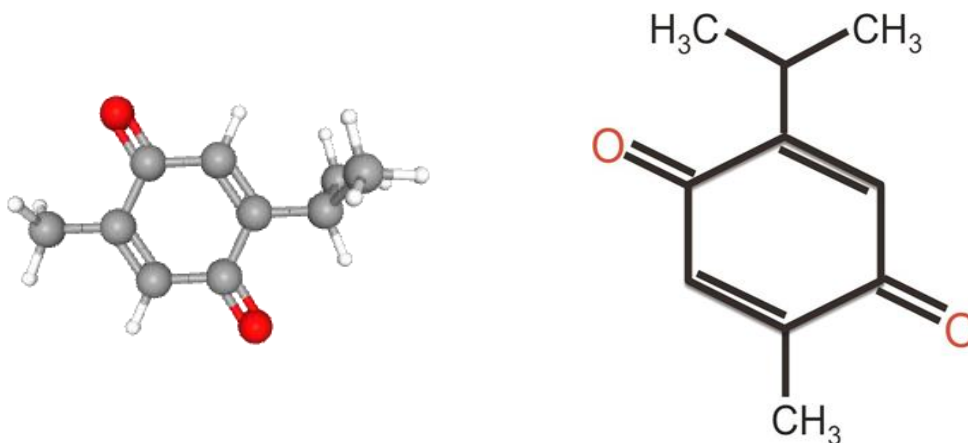
(Tariq, 2008).

استُخدمت حبة البركة (*Nigella sativa*) تقليدياً لآلاف السنين، ليس فقط في الطهي كمادة حافظة للطعام وكبهار في الجبن، الخبز، والحساء (Burdock, 2022). وأيضاً لأغراض التجميل. عُرفت بذور وزيت حبة البركة بإمكاناتها العلاجية في تعزيز الصحة والمحافظة عليها. لأكثر من 2000 عام، استُخدمت حبة البركة كعلاج طبيعي لمجموعة واسعة من الأمراض والحالات، تشمل السعال، نزلات البرد، الصداع، الإسهال، الربو، التهاب الشعب الهوائية، الروماتيزم، السكري، ارتفاع ضغط الدم، الإكزيما، الزحار، مشاكل الجهاز الهضمي، والسمنة (Hossain et al., 2021). زاد اهتمام الباحثين لهذا النبات الطبي بهدف تحديد وعزل مكوناته النشطة. وقد أثبت أن حبة البركة تحتوي على مجموعة متنوعة من المكونات الكيميائية، بما في ذلك: الزيت الثابت، الزيت المتطاير، البروتين، الكربوهيدرات، الفلويديات، الصابونينات، الألياف الخام، بالإضافة إلى الفيتامينات والمعادن الأساسية مثل الحديد، الكالسيوم، البوتاسيوم، والصوديوم (Hannan et al., 2021).

يُشكل الزيت الثابت حوالي 37% من المكونات الكلية لبذور حبة البركة، ويتكون بشكل أساسي من أحماض دهنية غير مشبعة. في المقابل، يُمثل الزيت المتطاير (Volatile Oil) نسبة تتراوح بين 0.4% إلى 2.5% من مكونات البذور، ويحتوي على العديد من المركبات، يُعدّ الثيموكينون (Thymoquinone) أكثرها وفرة (Kohandel et al., 2021). بالإضافة إلى الثيموكينون، تم تحديد العديد من المكونات الأخرى ذات النشاط الدوائي في زيت حبة البركة المتطاير، وتشمل: ديثيموكينون (Dithymoquinone)، ثيمول (Thymol)، ثيموهيدروكينون (Thymohydroquinone)، كارفاكرول (Carvacrol)، ألفا هيدرين (α -Hydrin)، نيجلدين (Nigellidine)، ونيجيليسين (Nigellicine). هذه المركبات تُساهم مجتمعة في الخصائص العلاجية المتنوعة لحبة البركة (Dalli et al., 2021).

2-18-1- الثيموكينون Thymoquinone:

يُعدّ الثيموكينون (Thymoquinone - TQ) المكون النشط بيولوجياً الأساسي المستخرج من الزيت المتطاير لبذور حبة البركة (*Nigella sativa*). يوجد الثيموكينون على هيئة مسحوق بلوري ذي لون أصفر (Butnariu et al., 2022). وقد تم استخراجه وعزله لأول مرة في عام 1963 بواسطة الداخني (El-Dakhkhny, 1963). تُسبب معظم الخصائص الطبية والعلاجية لبذور حبة البركة إلى الثيموكينون، مما جعله موضوعاً لأبحاث مكثفة وواسعة النطاق بهدف توضيح إمكاناته العلاجية. علاوة على ذلك، أثبت الثيموكينون امتلاكه للعديد من الوظائف الحيوية في كل من التجارب داخل الجسم الحي (in vivo) وخارج الجسم الحي (in vitro). تشمل هذه الوظائف خصائص مضادة للالتهابات، ومضادة للأورام، ومضادة للأكسدة، ومضادة للبكتيريا، ومضادة للفيروسات، ومضادة لمرض السكري، بالإضافة إلى كونه معززاً للمناعة (Shahid et al., 2022).



الشكل (4): التركيب الكيميائي للثيموكينون. الشكل (5): البنية ثلاثية الابعاد للثيموكينون.
(Butnariu et al., 2022).

2-18-2- دور الثيموكينون المضاد للأورام Anti-Tumor Activity of TQ

تمت دراسة خصائص الثيموكينون (TQ) المضادة للأورام بشكل مكثف لتحديد آليات عمله. وقد أظهرت الأبحاث أن الثيموكينون يمتلك تأثيراً قوياً مضاداً للسرطان عن طريق قمع نمو الخلايا السرطانية، وهي الآلية الأساسية لأي عامل علاجي مضاد للسرطان (Almajali et al., 2021). بالإضافة إلى ذلك، تم تقييم قدرة الثيموكينون على تثبيط تكاثر مجموعة واسعة من الخلايا السرطانية. شملت هذه الدراسات أنواعاً مختلفة من السرطانات، منها: سرطان العظام (Homayoonfal et al., 2022)، وسرطان الثدي والمبيض (Adinew et al., 2021; Kale et al., 2023)، وسرطان القولون والمستقيم (Kurowska et al., 2023)، وسرطان الكبد (Saddiq et al., 2022)، وسرطان البنكرياس (Butnariu et al., 2022)، وسرطان الرئة (Tabassum et al., 2022)، وأورام الدماغ والجهاز العصبي (Guler et al., 2021)، سرطان البروستاتا (Alshyarba et al., 2021) وسرطان الدم (Al-Rawashde et al., 2021).

أظهر الثيموكينون فعالية ملحوظة ضد خطوط الخلايا السرطانية التي تُعاني من مقاومة الأدوية المتعددة (Multi-Drug Resistance - MDR). على سبيل المثال، يمتلك الثيموكينون القدرة على تثبيط نمو الخلايا السرطانية وتحفيز موت الخلايا المبرمج (Apoptosis) في خطوط خلايا سرطان العظام عند الكلاب المقاوم للسيسبلاتين (Cisplatin-Resistant Canine Osteosarcoma Cell Lines) (Shoieb et al., 2003).

بالإضافة إلى ذلك، أظهر الثيموكينون تأثيراً كبيراً مضاداً للورم في خطوط خلايا سرطان الرحم، وسرطان الدم، وسرطان البنكرياس المقاوم للأدوية المتعددة (Worthen et al., 1998). من الجدير بالذكر أن الثيموكينون يُظهر سمية خلوية ضئيلة في الخلايا غير السرطانية، مما يُشير إلى انتقائيته المحتملة تجاه الخلايا السرطانية (Gurung et al., 2010; Kaseb et al., 2007; Ivankovic et al., 2006). تُعزى الآلية المضادة لتكاثر الخلايا السرطانية للثيموكينون إلى قدرته على تحريض موت الخلايا المبرمج

وتقييد الدورة الخلوية (Cell Cycle Arrest) (Banerjee et al., 2009; Gali-Muhtasib et al., 2006; Shoieb et al., 2003) وقد كشفت الدراسات عن عدة مسارات جزيئية يُفَعِّلها التيموكينون لتحقيق هذه التأثيرات وهي تنظيم جينات موت الخلايا المبرمج في دراسة على خطوط خلايا سرطان القولون HCT-116، حث التيموكينون موت الخلايا المبرمج من خلال زيادة تنظيم تعبير البروتينين p53 و p21، بينما خفض تعبير البروتين Bcl-2، وهو بروتين مضاد لموت الخلايا المبرمج Gali-Muhtasib et al., 2004).

مسار الميتوكوندريا و Caspase يحفز التيموكينون موت الخلايا المبرمج في خلايا سرطان الدم النقوي الأرومي HL-60 عن طريق تعطيل إمكانات غشاء الميتوكوندريا وتفعيل إنزيم Caspase-8 (El-Mahdy et al., 2005). كما تسبب في موت الخلايا المبرمج في خلايا سرطان الدم اللمفاوي الحاد من خلال إنتاج جذور الاكسجين النشطة (Reactive Oxygen Species - ROS)، مما أدى إلى فقدان إمكانات غشاء الميتوكوندريا (Hussain et al., 2011)، مسارات إشارات أخرى أظهر أن تأثيرات موت الخلايا المبرمج المستحثة بواسطة التيموكينون في خلايا سرطان الثدي MCF-7/DOX كانت بسبب زيادة تنظيم PTEN مع قمع p-Akt (Arafa et al., 2011). بالإضافة إلى ذلك، وُجد أن التيموكينون يزيد من تنظيم p73 مع خفض UHRF1 في خلايا سرطان الدم اللمفاوي الحاد (Alhosin et al., 2010) كما تسبب التيموكينون في تثبيط STAT3 و NF-κB ومنتجاتهما الجينية التنظيمية في خلايا المايلوما المتعددة U266 وخلايا KBM-5 النقيية البشرية، على التوالي (Li et al., 2010; Badr et al., 2011).

تلف الحمض النووي. في خلايا الورم الأرومي الدبقي M059J و M059K، أحدث التيموكينون تلفاً في الحمض النووي (DNA damage) عن طريق تثبيط التيلوميراز (Telomerase)، مما أدى إلى استنزاف التيلومير (Telomere Depletion) (Gurung et al., 2010). تنشيط مسارات البروتين كيناز ومع ذلك، تم تحفيز تنشيط مسارات JNK و p38 MAPK، مع تقليل تنظيم الميوسين-4، بواسطة التيموكينون وأدى إلى موت الخلايا المبرمج في خلايا سرطان البنكرياس FG/COLO357 (Torres et al., 2010).

وقد تم توثيق فعالية التيموكينون في تثبيط تكاثر خلايا سرطانية متنوعة من أصول مختلفة، مما يؤكد على آلياته المتعددة الأوجه. ففي النماذج الحيوانية، أثبت تأثيره على خلايا سرطان الورم الحليمي الفأري (SP-1) وخلايا سرطان مغزلي الخلايا الفأري (I7) (Gali-Muhtasib et al., 2004).

أما في خطوط الخلايا البشرية، فقد وُجد أن التيموكينون يثبط نمو خلايا سرطان البروستات LNCaP (Kaseb et al., 2007) كما امتدت هذه التأثيرات لتشمل خلايا سرطان الدم اللمفاوي الحاد (Alhosin et al., 2010)، وخلايا سرطان العظام البشري MNNG/HOS (Roepke et al., 2007) وخلايا سرطان الثدي المقاومة لـ Doxorubicin MCF-7/DOX (Arafa et al., 2011).

2-18-3- مشاركة التيموكينون مع أدوية العلاج الكيميائي:

أظهرت دراسات عدة تأثيراً قوياً للتيموكينون في تحسين المؤشرات العلاجية لبعض العوامل المضادة للأورام. من الأمثلة على ذلك، في الدراسات المخبرية التي أجريت على خط خلايا سرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة (NSCLC) من النوع NC1-H460، أدى الجمع بين التيموكينون والسيسلاتين إلى زيادة ملحوظة في السمية الخلوية تجاه الخلايا السرطانية (Jafri et al., 2010). وفي سياق مشابه، لوحظ في خطوط خلايا سرطان البنكرياس البشري HPAC و BxPC-3 أن إعطاء التيموكينون بالتزامن مع الأوكساليبلاتين والجمسيتابين قد عزز من تأثيرهما المضاد للأورام (Banerjee et al., 2010). بالإضافة إلى ذلك، قام التيموكينون بتعزيز الأثر السام للخلايا (Cytotoxic Effect) لكل من الباكليتاكسيل والدوكسوروبيسين ضد خلايا سرطان الدم النقوي المزمن البشري (Chronic Myeloid Leukemia-CML) من النوع KBM-5 (Sethi et al., 2008)، كما ساهم في تعزيز نشاط موت الخلايا المبرمج الذي تحدثه أدوية مثل الثاليدوميد والبورتيزوميب في سلالات الخلايا النقيية المتعددة البشرية (Li et al., 2010) U266 (Human Multiple Myeloma Cell Lines).

2-18-4- دور التيموكينون الوقائي:

لقد تم تقييم التيموكينون، وهو المكون النشط الحيوي الرئيسي في زيت الحبة السوداء، بشكل مكثف لدوره الوقائي والعلاجي في نماذج حيوانية متنوعة للسرطان. تشير النتائج إلى قدرته على التدخل في عملية التسرطن وتقليل السمية المرتبطة بالعلاج الكيميائي، مع الحفاظ على الفعالية المضادة للأورام. أدى التيموكينون جنباً إلى جنب مع الأدوية المضادة للسرطان المتاحة سريرياً للحماية ضد السمية الناجمة عن هذه العلاجات الكيميائية التقليدية، دون التأثير على فعاليتها العلاجية (Gali-Muhtasib et al., 2006; Salem, 2005).

في سرطان القولون أدى التيموكينون إلى خفض ملحوظ في عدد وحجم بؤر الخبايا الشاذة (Aberrant Crypt Foci - ACF)، وهي علامات مبكرة لتطور الأورام في سرطان القولون المستحث بـ 2,1-ثنائي ميثيل هيدرازين في الفئران (Gali-Muhtasib et al., 2008) وفي نموذج أورام المعدة منع التيموكينون حدوث الأورام المعوية المستحدثة بواسطة بنزو(أ)بيرين (Benzo(a)Pyrene - BP) في الفئران (Badary et al., 1999^a).

وفي نموذج سرطان الكبد المستحدث بـ N-نيتروسو دي إيثيلامين (N-Nitrosodiethylamine- NDEA) في الفئران، قلل التيموكينون من الضرر الكبدي وعلامات الورم، كما ثبت تكوين العقيدات الكبدية وقلل من تكاثر الأورام (Raghunandhakumar et al., 2013). وخفف التيموكينون من السمية الكلوية الناتجة عن إيفوسفاميد في الفئران الحاملة للسرطان، وعزز فعالية إيفوسفاميد، وقلل من معدل الوفيات وفقدان وزن الجسم (Badary et al., 1999^b). أفادت دراسة أجراها (Badary et al.,)

2001) إلى أن الثيموكينون، المركب النشط في حبة البركة، يمتلك تأثيراً مضاداً للورم ضد أورام الساركوما الليفية (Fibrosarcomas) المستحثة في الفئران بواسطة 20-ميثيل كولانثرين (20-Methylcholanthrene).

كما حمى من السمية الكلوية الناجمة عن السيبلاتين في الفئران والجرذان، مع تعزيز التأثير المضاد للأورام للسيبلاتين (**Badary et al., 1997**). وعزز الثيموكينون فعالية الدوكسوروبيسين ومنع السمية القلبية التي يسببها هذا الدواء (**Nagi and Mansour, 2000; Al-Shabanah et al., 1998**). أظهرت دراسة أخرى أجراها (**Mansour, 2000**)، أن الثيموكينون يوفر حماية ضد السمية الكبدية المستحثة بـ رابع كلوريد الكربون في الفئران. أخيراً، في نموذج مقوم لسرطان البنكرياس، أدى الإعطاء المتزامن للثيموكينون مع جمسيتابين وأوكساليبلاتين إلى تعزيز الفعالية المضادة للورم لكلا الدواءين (**Banerjee et al., 2009**).

تم الإبلاغ عن قدرة الثيموكينون على تثبيط نمو الخلايا السرطانية المزروعة في نماذج الطعم الحيوانية، مما يدعم خصائصه المضادة للأورام في سرطان البروستاتا C4-2B (**Kaseb et al., 2007**)، وخلايا سرطان الرئة NCI-H460 (**Jafri et al., 2010**)، وخلايا سرطان البنكرياس HPAC (**Banerjee et al., 2009**)، وخلايا سرطان القولون HCT-116 (**Gali-Muhtasib et al., 2008**).

2-18-5- دور الثيموكينون في تثبيط نقائل الورم وتكوين الأوعية الدموية:

تُشير العديد من الدراسات إلى أن الثيموكينون يمتلك تأثيراً محتملاً في تثبيط العمليات الحيوية الرئيسية لانتشار السرطان، وهي نقائل الورم (Metastasis) وتكوين الأوعية الدموية (Angiogenesis)، أبلغت دراسة أجراها (**Yi et al., 2008**) أن الثيموكينون يُعيق انبثاث (Migration) وغزو (Invasion) وتشكيل الأوعية (Tube Formation)، هذه التأثيرات تدعم دور الثيموكينون كمثبط لتكوين الأوعية الدموية، في ذات الدراسة، لوحظ أن الثيموكينون قلل بشكل كبير من كثافة الأوعية الدموية الدقيقة (Microvessel Density) ضمن الأورام في نموذج الطعم (Xenograft Model) باستخدام خلايا سرطان البروستاتا PC-3، هذا يشير إلى قدرته على تقييد التوعية الدموية للورم، وهو عامل حاسم في نموه واستدامته.

أثبت الثيموكينون قدرته على منع الانبثاث والغزو في خلايا سرطان الثدي MDA-MB-231 (**Woo et al., 2011**) كما أظهر تأثيراً مشابهاً في خلايا سرطان القولون من النوع C26، حيث قلل من قدرتها على الانبثاث والغزو (**Gali-Muhtasib et al., 2008**). أفادت دراسة أخرى عن التأثير المثبط للثيموكينون على خلايا سرطان البنكرياس FG/COLO357، حيث منع انتشار هذه الخلايا (**Torres et al., 2010**) بالإضافة إلى ذلك، أعاق الثيموكينون انتشار خلايا سرطان الرئة ذي الخلايا غير الصغيرة من النوع NCIH460 (**Jafri et al., 2010**).

2-18-6- الدراسات السريرية على الثيموكينون:

- على الرغم من النتائج الواعدة للثيموكينون في الدراسات المخبرية والحيوانية، لا يزال عدد الدراسات السريرية على البشر محدوداً. تُعزى هذه القيود إلى عدة عوامل رئيسية (Odeh et al., 2012):
- عدم وضوح الجرعة الآمنة والفعالة: لا يوجد حتى الآن تحديد واضح لأقصى جرعة آمنة ومقبولة من الثيموكينون في البشر، على الرغم من عدم الإبلاغ عن سمية معروفة له بجرعات معينة.
 - الخصائص الدوائية السلبية:

1. الذوبانية والتوافر البيولوجي: الثيموكينون ذو طبيعة كارهة للماء (Hydrophobic)، مما يؤدي إلى ضعف قابليته للذوبان في الماء وانخفاض توافره البيولوجي. هذا يحد من امتصاصه وقد يمنعه من الوصول بتركيزات علاجية كافية إلى مواقع الأورام، خاصة في الحالات الخبيثة المنتشرة.
2. نقص بيانات الحرائك والديناميكا الدوائية: إن الافتقار إلى بيانات شاملة حول الحرائك الدوائية (Pharmacokinetics - PK) والديناميكا الدوائية (Pharmacodynamics - PD) للثيموكينون في البشر يعيق تصميمه للدراسات السريرية.
3. التفاعلات مع مكونات الدم: يُظهر الثيموكينون، تفاعلات معقدة مع مكونات الدم، مما قد يؤثر على فعاليته المضادة للسرطان. فقد أظهرت دراسة أجراها (El-Najjar et al., 2011) أن الثيموكينون يرتبط بشكل كبير ببعض بروتينات البلازما الرئيسية وهما: ألبومين مصل الأبقار (Bovine Serum Albumin - BSA) والبروتين السكري حمض α -1 (Alpha-1-acid Glycoprotein - AGP). تلعب هذه البروتينات أدواراً حاسمة في نقل الأدوية وإزالة سمومها (Quinlan et al., 2005; Fournier et al., 2000)، وقد يؤثر تفاعل الثيموكينون معها على توافره الحيوي (Bioavailability) أو فعاليته.

2-18-7- الدراسات الدوائية في النماذج الحيوانية:

- للتغلب على بعض هذه التحديات، تم إجراء دراسات للحرائك الدوائية في نماذج حيوانية:
- دراسة على الأرانب (Alkharfy et al., 2015) بعد إعطاء الثيموكينون عن طريق الفم (20 ملغ/كغ) وعن طريق الوريد (5 ملغ/كغ)، كانت قيم نصف العمر الحيوي ($t_{1/2}$, Elimination half-life) 63.43 دقيقة للإعطاء عن طريق الفم و 274.61 دقيقة للإعطاء عن طريق الوريد، على التوالي. كان متوسط وقت الامتصاص (Absorption half-life) حوالي 217 دقيقة، بينما بلغ التوافر البيولوجي النسبي 58%. تُشير هذه البيانات إلى التخلص السريع نسبياً للثيموكينون عند الإعطاء الفموي وتؤكد امتصاصه البطيء. دراسة أخرى على الأرانب (Abdelwahab et al., 2013) أظهرت هذه الدراسة أن إعطاء الثيموكينون في صورة حاملات دهنية نانوية (Nanoliposomal Formulations) عن

طريق الفم أدى إلى تحسين ملحوظ في الحرائك الدوائية للثيموكينون، حيث ازداد نصف العمر الحيوي إلى 4.49 ساعة. يشير هذا إلى أن الأنظمة النانوية قد تحسن من التوافر البيولوجي والثابتية للثيموكينون.

2-19- المواد الكيميائية المسببة لسرطان القولون والمستقيم:

شهد فهمنا لتطور سرطانات الجهاز الهضمي، وتحديد الأورام المعوية والقولونية، تقدماً كبيراً بفضل تطوير نماذج حيوانية مستحثة كيميائياً. في عام 1941، كان لورينز وستيوارت أول من نجح في إحداث أورام معوية في الفئران. لقد حققوا ذلك عن طريق إطعام الحيوانات بمركبات مسرطنة معروفة مثل الدايبينزانثراسين (Dibenzanthracene) أو الميثيل كولانثرين (Methylcholanthrene). أدت هذه المعالجة إلى تطور أورام غدية (Adenomas) في المعدة والأمعاء الدقيقة (Kobaek-Larsen et al., 2000). في وقت لاحق، وتحديدًا في عام 1947، تمكن ليسكو وزملاؤه من إحداث سرطان القولون في الفئران عن طريق التغذية بـ الإيتريوم المشع (Radioactive Yttrium) (Miyamoto and Tani, 1989). بعد بضع سنوات، في عام 1963، أشار لأكير وزملاؤه إلى أن دراساتهم على الفئران التي تم إطعامها بكميات كبيرة من دقيق السيكاد، طورت سرطانات غدية قولونية (Adenocarcinomas) (Laqueur et al., 1963).

على مر السنين، تركزت الأبحاث التجريبية على تحديد المواد الكيميائية المسرطنة الأكثر تحديداً لسرطان القولون والمستقيم (Colorectal Cancer - CRC). تشمل هذه المواد: 2،3-ثنائي ميثيل -4-أمينوبيفينيل (DMAB)، ألكيل نيتروزامين مثل N-Methyl-N-Nitrosourea (MNU) و N-Methyl-N-Nitrosoguanidine (MNNG)، 2،1-ثنائي ميثيل هيدرازين (DMH)، أزوكسي ميثان (AOM)، و 2-أمينو-1-ميثيل-6-فينيلبيدازو (5،4-ب) بيريدين (PhIP) (Greene et al., 1987). يمكن تصنيف هذه المسرطنات بناءً على آليات عملها: العوامل غير المباشرة المفعول (Indirect-Acting Carcinogens): مثل DMAB, DMH, AOM، و PhIP. تتطلب هذه المركبات تحولاً استقلابياً (Metabolic Activation) بواسطة إنزيمات حيوية داخل الجسم لتتحول إلى أشكالها النشطة المسرطنة.

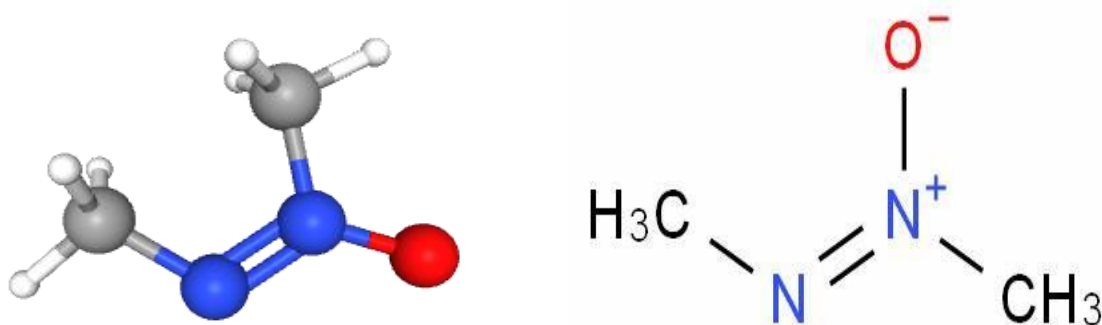
المسرطنات مباشرة المفعول (Direct-Acting Carcinogens): مثل MNU و MNNG. لا تحتاج هذه المركبات إلى تحفيز بيولوجي لتصبح نشطة، بل يمكنها التفاعل مباشرة مع الحمض النووي (DNA) لإحداث الضرر (Tanaka, 2009).

2-19-1- الأزوكسي ميثان Azoxymethane:

مركب كيميائي مسرطن وسام للأعصاب (Chen and Huang, 2009). صيغته الخطية هي $3\text{CH}_3\text{N}=\text{N}(\rightarrow\text{O})\text{CH}$ ، وصيغته الكيميائية $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ ، وكتلته المولية 74.083 غرام/مول. الأزوكسي ميثان مادة كيميائية موجودة في أوراق وثمار نخيل السيكاد التي تنمو في جزيرة غوام وهي

سامة للكبد ومسرطنة (Laqueur et al., 1963; Yagi, 2004; Bhattarai et al., 2025). من حيث الخصائص الفيزيائية، يُعرف الأزوكسي ميثان بقابليته للذوبان في الماء، والإيثير، والإيثانول، والكلوروفورم. تبلغ قابلية ذوبانه المبلغ عنها 200 ملغ/مل في الكلوروفورم و100 ملغ/مل في الماء. يتطلب التعامل مع الأزوكسي ميثان احتياطات أمان صارمة، حيث يُصنف على أنه "خطر" (Danger) ويحمل تصنيفات مخاطر تشمل السمية الحادة (عن طريق الفم)، والمسرطنة من الفئة B1، ومهيج للعين من الفئة 2، وسائل قابل للاشتعال من الفئة 3، ومهيج للجلد من الفئة 2 (Taufik et al., 2019; Sigma-Aldrich, 2025).

يُعد الأزوكسي ميثان (Azoxymethane - AOM) أداة بحثية أساسية، حيث يُستخدم بشكل واسع في النماذج الحيوانية لإحداث سرطان القولون والمستقيم (Colorectal Cancer - CRC). يُفضل استخدامه في هذا السياق لأنه يحفز الأورام بشكل تفضيلي في القولون البعيد للقوارض، وتُظهر هذه الأورام سمات مرضية (Pathological Features) تحاكي بشكل وثيق سرطان القولون والمستقيم البشري العشوائي (Sporadic Colorectal Cancer). هذه المحاكاة الدقيقة للخصائص النسيجية والجزئية لسرطان القولون والمستقيم البشري ترفع من أهمية النموذج، مما يجعله منصة حيوية للاختبارات قبل السريرية للعوامل العلاجية والوقائية الجديدة، ولفهم التفاعل المعقد بين العوامل الوراثية والبيئية في تطور سرطان القولون والمستقيم البشري (Megaraj et al., 2014; Aboulthana et al., 2024).



الشكل (6): التركيب الكيميائي للأزوكسي ميثان الشكل (7): البنية ثلاثية الأبعاد للأزوكسي ميثان
(Taufik et al., 2019).

الأزوكسي ميثان يمارس تأثيراته المسرطنة عبر سلسلة من العمليات الجزيئية المعقدة. تبدأ هذه العمليات بالتنشيط الاستقلابي للمركب، مما يؤدي لاحقاً إلى إحداث تلف في الحمض النووي (DNA) وحدث تغيرات جزيئية حاسمة تدفع نحو عملية التسرطن (Carcinogenesis). يُصنف الأزوكسي ميثان على أنه مادة مسرطنة أولية (Procarcinogen)، تلعب إنزيمات السيتوكروم P450 (Cytochrome P450) (Enzymes)، وبشكل خاص الإيزوإنزيم CYP2E1، دوراً رئيسياً في التنشيط الاستقلابي الأولي للأزوكسي ميثان (Megaraj et al., 2014). يتحول الأزوكسي ميثان عند إضافة مجموعة الهيدروكسيل (OH-) إلى ميثيل أزوكسي ميثانول (Methylazoxymethanol- MAM) على الرغم

من أن الكبد هو الموقع الرئيسي لتنشيط الأوزوكسي ميثان إلى MAM، فإن الاستقلاب المعوي يلعب أيضاً دوراً مهماً، وإن كان ثانوياً، في هذه العملية. هذا يشير إلى أن المستقلبات النشطة، مثل MAM أو نواتجها النهائية، إما تُنقل من الكبد إلى القولون (ربما عبر الصفراء)، أو تُنتج محلياً في القولون. يفسر هذا التفاعل المعقد بين الاستقلاب الكبدي والمعوي الاستهداف العضوي المحدد للأوزوكسي ميثان للقولون، بالرغم من أن التنشيط الأولي يحدث بشكل أساسي في الكبد (García et al., 2019).

ميثيل أوزوكسي ميثانول (MAM) هو مركب غير مستقر يتحلل تلقائياً في الظروف الفسيولوجية. يؤدي هذا التحلل إلى إنتاج الفورمالديهايد ونوع مؤكل عالي التفاعل، يُرجح أنه أيون الميثيل ديازونيوم (Methyldiazonium Ion)، يقوم هذا الأيون التفاعلي بعد ذلك بألكلة قواعد الحمض النووي (DNA)، مما يؤدي إلى تكوين نواتج إضافة الحمض النووي (DNA Adducts). من أبرز هذه النواتج O6-ميثيل جوانين (O6-mG) و N7-ميثيل جوانين (N7-mG). يُعد O6-mG ذا أهمية خاصة لأنه يُعرف بأنه أكثر نواتج الإضافة إحداثاً للطفرات ومساهماً رئيسياً في تكوين أورام القولون (Megaraj et al., 2014). إذا لم يتم إصلاح هذه القاعدة المؤكلة بواسطة الإنزيمات الخلوية المختصة بإصلاح الحمض النووي، فإنها تؤدي إلى عدم تطابق في القواعد (Base Mismatch) أثناء تضاعف الحمض النووي، مما يسبب لاحقاً طفرات تؤدي إلى تكوين أورام في الأنسجة المتأثرة. إن استمرار وجود O6-mG يمكن أن يؤدي إلى طفرات في الجينات المسرطنة (Oncogenes) وبدء عملية التسرطن. تؤدي نواتج إضافة الحمض النووي التي يسببها الأوزوكسي ميثان إلى تحولات جينية محددة من جوانين (G) إلى أدنين (A). تُسفر هذه التحولات عن طفرات منشطة في الجينات المسرطنة الرئيسية، وتحديدًا K-ras و β -catenin، داخل الخلايا القولونية (García et al., 2019).

يُسهم تراكم بروتين β -catenin في تنشيط مسار إشارات Wnt، والذي يُعد آلية رئيسية تكمن وراء عملية التسرطن في القولون الناجمة عن التعرض للأوزوكسي ميثان (AOM). علاوة على ذلك، يؤدي التعرض للأوزوكسي ميثان إلى زيادة تعبير بروتينات مثل Cyclin D1 و COX-2. كما يلاحظ ارتفاع في التعبير البروتيني لـ pro-TGF- α و pEGFR (الشكل المفسر لمستقبل عامل النمو البشري)، و pErbB2، و pERK. تُعد إشارات مستقبل عامل النمو البشري (EGFR) ضرورية لتكوين الأورام الغدية الدقيقة (Microadenomas)، تُعتبر هذه المسارات الجزيئية وتشمل طفرات K-ras، وتنشيط مسار Wnt/ β -catenin، وفرط تعبير COX-2، وخلل تنظيم إشارات EGFR، من السمات المميزة لسرطان القولون والمستقيم البشري. إن الحث المتسق لهذه المسارات المسرطنة المحددة والمعروفة جيداً في نماذج الأوزوكسي ميثان يشير إلى أن الأوزوكسي ميثان يحاكي بفعالية المحركات الجزيئية الحرجة وتطور سرطان القولون والمستقيم البشري. هذا يعزز القيمة الانتقالية للنموذج، مما يجعله منصة ممتازة لاختبار العلاجات الجديدة التي تستهدف هذه المسارات المحددة، حيث إن المشهد الجزيئي للنموذج يعكس عن كثب المشهد الجزيئي للمرض البشري (Schepelmann et al., 2022).

20-2- الجوانب النسيجية Histological Aspects:

20-2-1- الكبد Liver:

الكبد عضو بني مُحمر ومفصص، يقع بشكل أساسي في المنطقة الشرسوفية (Epigastric Region)، ويمتد إلى الجدارين البطنيين الأيسر والأيمن، ويتوضع بين القوسين الضلعين السابع من الجهة اليمنى والتاسع من الجهة اليسرى. سطحه الحجابي (الجداري) محدب وينطبق على الحجاب الحاجز مما يعكس موقعه من البطن، في المقابل، يكون سطحه الحشوي مقعراً ويحتوي على منطقة الباب الكبدي (Porta Hepatis)، وهي النقطة التي تدخل منها الأوعية الدموية والأقنية الصفراوية إلى الكبد وتخرج منه (Stamatova-Yovcheva et al., 2012). يتكون الكبد في الأرانب من خمسة فصوص وهي الفص الأيسر الوحشي (Left Lateral Lobe)، الفص الأيسر الإنسي (Left Medial Lobe)، الفص الأيمن (Right Lobe)، الفص المربع (Quadrate Lobe)، والفص المذنب (Caudate Lobe) (Stan, 2018). يُلاحظ غالباً أن الفص الكبدي الأيسر هو الأكبر، بينما الفص الأيمن هو الأصغر. من الخصائص التشريحية الهامة أن الفص المذنب والفصوص القحفية (Cranial Lobes) متميزة ومنفصلة، مما يسمح بدراسة كل منطقة على حدة. يتميز الفص المذنب بارتباط وثيق جداً بمنطقة السرة (Hilar Region) (Páramo et al., 2017).

يتلقى الكبد إمداده الدموي المزدوج من مصدرين رئيسيين هما الوريد البابي (Portal Vein) وينشأ من أوردة المعدة، الطحال، والأمعاء، ويشكل 70-80% من كمية الدم الواردة إلى الكبد. يتفرع من الوريد البابي الأصلي كل من الوريد البابي المذنب (Caudate Portal Vein) الذي يقع على الجانب الأيمن من الوريد البابي الأصلي ويغذي الفص المذنب، والوريد البابي الرئيسي (Main Portal Vein). يتفرع الوريد البابي الرئيسي بدوره إلى الوريد البابي الأيمن (Right Portal Vein) والوريد البابي الأيسر (Left Portal Vein). ينقسم الوريد البابي الأيسر لاحقاً إلى الوريد البابي الإنسي (Medial Left Portal Vein) والوريد البابي الأيسر الوحشي (Lateral Left Portal Vein). يمكن أن ينشأ فرع إضافي، وهو الوريد البابي السفلي الأيسر (Left Inferior Portal Vein)، إما من الوريد البابي الأيسر أو الوريد البابي الرئيسي (Páramo et al., 2017). والشريان الكبدي (Hepatic Artery) يشكل الدم الوارد منه 20-30% من إجمالي الإمداد الدموي للكبد. ويُعتبر الكبد غدة ذات إفراز مزدوج؛ خارجي يتمثل في إفراز الصفراء (Bile)، وداخلي يتمثل في إفراز بروتينات بلازما الدم (Plasma Proteins)، مثل الألبومين (Albumin) (Mescher, 2024).

من الناحية النسيجية، يُحاط الكبد بمحفظة رقيقة من النسيج الضام الكثيف (Dense Connective Tissue Capsule)، تُعرف بمحفظة جليسون الليفية (Glisson's Capsule)، والتي تغطي سطح

العضو وترسل حواجز ضامة قصيرة إلى النسيج الحشوي الأساسي، يُغطى سطحها بغشاء مصلي رقيق. تمتد من هذه المحفظة خيوط دقيقة من النسيج الضام الشبكي إلى الداخل، لتشكل إطاراً داعماً للخلايا الكبدية، الأوعية الدموية، والقنوات الصفراوية (Al-samawy et al., 2022).

تُشكل الفصيصات الكبدية (Hepatic Lobules) الوحدات البنوية والوظيفية للكبد. يحتوي كل فصيص على مسافات بابية (Portal Spaces) في محيطه ووريد مركزي (Central Vein)، تلاحظ الأوردة المركزية بتوزيع غير منتظم وعشوائي داخل الفصيصات الكبدية عند الأرباب، تتداخل الفصيصات الكبدية مع بعضها البعض بسبب قلة أو غياب الحواجز النسيجية الضامة (Al-Hamdany, 2019). المسافات البابية هي مناطق تتوضع في زوايا الفصيصات وتحتوي على نسيج ضام يضم وريداً (فرع من الوريد البابي)، وشُرِيناً (فرع من الشريان الكبدي)، وقناة ذات ظهارة مكعبة (فرع من الجهاز القنوي الصفراوي). تُعرف هذه البنى مجتمعة بالثالث البابي (Portal Triad) (Mescher, 2024).

الخلايا الكبدية (Hepatocytes) متعددة الأضلاع، وهي الخلايا الوظيفية الأساسية. تتوضع هذه الخلايا الكبدية في حبال أو صفائح غير منتظمة، مما يختلف عن الصفائح الأكثر انتظاماً التي تُرى في كبد الإنسان، تُعد حبال الخلايا الكبدية في الأرباب بسماكة خلية واحدة أو خليتين، وهي سمكة بشكل ملحوظ مقارنة بما هي عليه في كبد الإنسان، حيث تكون حبال الخلايا الكبدية عادةً بسماكة خلية واحدة فقط، بالإضافة إلى ذلك، فإن قطر الخلايا الكبدية وأنويتها أصغر في الأرباب مقارنة بالبشر. قطرها 10-15 ميكرون، ذات هيولى إيوزينية نظراً لاحتوائها على عدد كبير من الميتوكوندريا (Mitochondria). تحتوي الخلايا الكبدية على نواة أو نواتين، صغيرة ومستديرة الشكل وفيها نوية، تصل نسبة الخلايا المنتئية (Binucleated Cells) عند الأرباب إلى 13% مقارنة بالبشر 16% وتكثر قرب المسافات البابية وخاصة الأقفنية الصفراوية (Al-Hamdany, 2019).

بين حبال الخلايا الكبدية توجد الجيبانات الكبدية (Liver Sinusoids)، وهي أوعية غير منتظمة متسعة مكونة من طبقة غير مستمرة من خلايا بطانية مثقبة (Fenestrated Endothelial Cells) تحاط وتدعم الجيبانات الكبدية بأغمد من ألياف شبكية دقيقة، مما يسهل التبادل السريع للمواد بين الدم والخلايا الكبدية. تتفصل عن الخلايا الكبدية بواسطة صفيحة قاعدية رقيقة غير مستمرة وفراغ ضيق جداً يدعى الفراغ حول الجيباني (فراغ ديس Space Disse)، بالإضافة إلى الخلايا البطانية يوجد نوعين من الخلايا في الجيبانات الكبدية هما خلايا كوبفر (Kupffer Cells). وهي خلايا كروية الشكل ذات سيتوبلازم داكن وتلعب دوراً في الحماية من البكتيريا كبالعات كبيرة (Macrophages). توجد أيضاً خلايا إيتو (Ito Cells) وتعرف أيضاً بالخلايا النجمية الكبدية (Hepatic Stellate Cells) وظهارة صفراوية (Biliary Epithelium) داخل النسيج الكبدي (Leite et al., 2024).

2-20-2- الكلى Kidney:

تتوضع الكليتان عند الأرناب خلف الصفاق (Retroperitoneal)، على طول الجدار الخلفي لتجويف البطن على جانبي العمود الفقري، وجانبي الشريان الأبهر والوريد الأجوف السفلي، أسفل الحجاب الحاجز (Aref et al., 2025). تتوضع كلى الأرناب بشكل غير متماثل؛ حيث تقع الكلية اليمنى باتجاه الأعلى مقارنةً بالكلية اليسرى. تمتد الكلية اليمنى من الفقرة الصدرية الثالثة عشرة (T13) إلى الفقرة القطنية الثانية (L2)، ويصل قطبها العلوي إلى الكبد، بينما يمتد قطبها السفلي إلى الاثني عشر. في المقابل، تقع الكلية اليسرى من الفقرة القطنية الأولى (L1) إلى الثالثة (L3) (Kose et al., 2025) تُشكل الكليتان مع الحالبين والمثانة والإحليل الجهاز البولي (Gallardo and Vio, 2022).

تتخذ كلية الأرناب مظهراً خارجياً يشبه حبة الفاصولياء ولوناً بنياً محمراً. تُحاط بكمية كبيرة من الأنسجة الدهنية التي توفر لها الحماية من الصدمات. يختلف وزن الكلية في الأرناب تبعاً للعمر والجنس (Bürgisser et al., 2021). تُصنف كلى الأرناب على أنها أحادية الفصيصة (Unilobular) أو (Unipyramidal)، مما يعني أنها تحتوي على حليلة كلوية واحدة (Unipapillary)، تتكون من طبقتين رئيسيتين هما القشرة (Cortex) وهي الطبقة الخارجية وتكون داكنة اللون بسبب الإمداد الدموي الغزير، الذي يُقدر بنحو 70% من إجمالي تدفق الدم الكلوي. تظهر القشرة محببة لاحتوائها على الأجزاء الملتوية من الأنابيب الكلوية (النيبيبات الملتوية الدانية والقاصية). واللُب (Medulla) وهي الطبقة الداخلية وتظهر بلون فاتح نسبياً نظراً لقلّة إمدادها الدموي. تتميز بمظهر مخطط لاحتوائها على الأجزاء المستقيمة من النفرونات (حلقات هانلي والقنوات الجامعة)، بالإضافة إلى وجود أوعية دموية مستقيمة (Vasa Recta) (Alkhalissi, 2025).

للكلية حافتان مميزتان هما حافة وحشية محدبة (Lateral Convex Border)، وحافة أنسية مقعرة (Medial Concave Border). تتوسط الحافة الأنسية منطقة تُعرف بالسرة الكلوية (Renal Hilum). تُعد السرة الكلوية بوابة لدخول الشريان الكلوي (Renal Artery) والأعصاب الكلوية (Renal Nerves)، ونقطة خروج للوريد الكلوي (Renal Vein) والحالب (Ureter) الذي ينقل البول إلى المثانة البولية (Urinary Bladder) (Al-Juhaishi et al., 2024).

الكليون Nephrons:

يُعد الكليون الوحدة الوظيفية الأساسية للكلية، ويُقدر أن كل كلية تحتوي على آلاف من هذه الوحدات المجهرية. يتكون كل كليون من جسيم كلوي، ونيبيب ملفف داني، وعروة هانلي، ونيبيب ملفف قاصي، ونيبيب جامع. تتحد النبيبات الجامعة من عدة كليونات لتشكل القنوات الجامعة (Alkhalissi, 2025).

الجسيم الكلوي Renal Corpuscle:

يتكون الجسيم الكلوي من خصلة من الشعيرات الدموية تُسمى الكبيبة الكلوية Glomerulus تتوضع في قشرة الكلية (Renal Cortex) (Mahmood et al., 2024). تُعد الكبيبة مسؤولة عن عملية ترشيح

السوائل، التي تتكون من الماء، الكهارل، والبروتينات صغيرة الحجم (Gallardo and Vio, 2022). تتكون الكبيبة من حزمة مزدوجة من الأوعية الدموية الملتوية، تتجمع على شكل ضفيرة مترابطة بنسيج ضام (Rajab et al., 2024).

تُحاط الكبيبة الكلوية بمحفظة بومان (Bowman's Capsule)، التي تتكون من طبقتين خلويتين هما خلايا الطبقة الحشوية (Visceral Cells) تُعرف أيضاً بالطبقة الداخلية، وتتكون من خلايا متخصصة تُسمى الخلايا الرجاء (Podocytes). وخلايا الطبقة الجدارية (Parietal Cells) تُعرف أيضاً بالطبقة الخارجية، وتتكون من صفيحة قاعدية جدارية (Parietal Basement Membrane) وظهارة جدارية (Parietal Epithelium)، وهي ظهارة حرشفية بسيطة (Simple Squamous Epithelium). يتم ترشيح السوائل من الدم في الكبيبة عبر الطبقة الحشوية التي تحتوي على الخلايا الرجاء، مما ينتج عنه المرشح الكبيبي (Glomerular Filtrate) (Venâncio et al., 2024).

تشكل القشرة الكلوية الطبقة المحيطية من نسيج الكلية، وتمتد أقسام منها داخل اللب بين الأهرامات الكلوية، وتُعرف باسم الأعمدة الكلوية (Renal Columns). أما اللب الكلوي (Renal Medulla)، فهو الطبقة الواقعة بين قشرة الكلية وجيها. يتألف اللب من بنى مخروطية تُسمى الأهرامات الكلوية (Renal Pyramids). تتجه قواعد الأهرامات نحو القشرة، بينما تتجه رؤوسها نحو الجيب، مُشكّلة الحليمات الكلوية (Renal Papillae)، التي تفتتح عبرها ثقب الأقفنية الجامعة للبول على الكؤوس الصغيرة (Minor Calyces) (Aref et al., 2025).

النيبيب الملفف الداني Promixal Convolved Tube:

يشمل النيبيب الملتوي الداني جزءاً ملتوياً يقع في القشرة، وجزءاً مستقيماً يقع في اللب. يتميز الغشاء القمي لخلايا النيبيب الداني بوجود زغابات مجهرية (Microvilli) تُعطيه مظهر الفرشاة (Brush Border)، مما يُسهم بشكل كبير في زيادة مساحة السطح للتبادل بين اللعة والخلايا. الوظيفة الأساسية للنيبيبات الدانية هي إعادة امتصاص المواد والمركبات المفيدة للجسم مثل: الجلوكوز، الحموض الأمينية، الصوديوم، واليوتاسيوم (Alkhalissi, 2025).

العروة الكليونية Nephron Loop (عروة هانلي Loop of Henle):

عروة هانلي هي امتداد للنيبيب الداني، وتتضمن الفرع النازل الرفيع (Thin Descending Limb) ينزل إلى اللب، ويُبطّن بظهارة حرشفية بسيطة. الفرع الصاعد الثخين (Thick Ascending Limb) يعود نحو القشرة، ويتكون من ظهارة مكعبة (Cuboidal Epithelium) (Rajab et al., 2024).

النيبيب الملفف القاصي Distal Convolute Tube:

يصب النيبيب الملفف القاصي (Distal Convolute Tubule) في النبيبات الجامعة (Collecting Tubules) ويتضمن جزئين هما الجزء المستقيم (Straight Portion) والجزء الملفف (Convolved).

(Portion). يمر الجزء المستقيم من هذا النبيب في قطب من الكبيبة الكلوية (Renal Corpuscle)، وينتهي كجزء ملفف الشكل قبل تفريغ محتوياته في النبيبات الجامعة (Collecting Tubules)، التي تُبطن بظهارة مكعبة بسيطة (Venâncio et al., 2024).

النبيبات الجامعة:

تتألف النبيبات الجامعة المسؤولة عن تنظيم الماء في الجسم من نهاية الأنبوب، والقناة المجمعَة القشرية (Cortical Collecting Duct)، والقناة المجمعَة اللبية (Medullary Collecting Duct) (Rajab et al., 2024). تكمن الوظيفة الأساسية لهذه النبيبات في تنظيم التوازن (الحامضي-الأساسي) عن طريق إفراز الهيدروجين وامتصاص HCO_3^- ، وذلك بإنتاج بول مركّز (Concentrated Urine). يؤدي أي خلل في هذه الوظيفة إلى حدوث جفاف (Dehydration) في الجسم. تُبطن هذه الأنابيب بظهارة مكعبة (Cuboidal Epithelium) (Al-Juhaishi et al., 2024).

2-20-3- القولون Colon:

يُقسم القولون في الأرانب إلى جزئين وهما القولون القريب (Proximal Colon) الذي يماثل القولون الصاعد والمستعرض عن البشر، يغذي الشريان المساريقي الامامي القولون القريب، والقولون البعيد (Distal Colon) الذي يماثل القولون النازل والسيني عند البشر والذي يستمر بدوره في المستقيم، يغذي الشريان المساريقي الخلفي القولون البعيد. أو تشريحياً إلى أجزاء قريبة (متكيسة) وبعيدة (ملساء)، استناداً إلى خصائصهما المورفولوجية (Stan et al., 2014). يبدأ القولون الصاعد (Ascending Colon) مباشرةً من الأعور (Cecum)، ويمتد إلى الأعلى في المنطقة اليمنى من البطن. يتميز القولون الصاعد بوجود نتوءات شديدة ويُقسم إلى أربعة أجزاء تشريحية مميزة (Ranjan and Das, 2021) وهي الجزء القريب (أمبولة القولون - Ampulla Coli): يبلغ طوله التقريبي 10 سم، ويتميز بوجود ثلاث حزم من الأشرطة عضلية طولية قولونية (Taeniae coli) تفصل بينها صفوف من الجيوب (Haustra). يُعد هذا الجزء حيويًا في عملية الفرز الأولي للمواد الهضمية. الجزء الثاني يبلغ طوله 20 سم، ويحتوي هذا الجزء على شريط عضلي طولي واحد فقط، وعدد أقل من الجيوب ذات حجم أصغر. الجزء الثالث (المغزل القولوني Fusus Coli) يُعد هذا الجزء قصيراً، حيث يبلغ طوله حوالي 4 سم، ولكنه يتميز بكونه عضلياً، وغنياً بالتعصيب، ووافر بالأوعية الدموية (Stan et al., 2014). غالباً ما يُشار إليه على أنه "منظم عملية الهضم" للأمعاء، نظراً لدوره في التحكم بحركة محتويات الامعاء والفصل الانتقائي للمواد الهضمية، إما لتخميرها في الأعور أو لإخراجها كبراز (Band, 2024). الجزء الرابع لا يمكن تمييز هذا الجزء نسيجياً عن القولون المستعرض والقولون النازل (Johnson-Delaney, 2006). تُعد الثآليل أو النتوءات (Warzen) سمة تشريحية فريدة للأرانب، وهي عبارة عن نتوءات مخاطية كثيفة، يبلغ متوسط قطرها 0.5 ملم، تبطن الأسطح الداخلية للأكياس في القولون القريب. تعمل هذه الهياكل

على زيادة مساحة السطح المخصصة للامتصاص بشكل كبير، ويُعتقد أنها تُساهم في الفصل الميكانيكي للمواد الهضمية. يعكس التشريح الإجمالي المعقد والمتخصص لقلولون الأرنب القريب، بما في ذلك الأشرطة العضلية (Taeniae Coli)، والجيوب (Haustra)، والقلولون المغزلي (Fusus Coli) الفريد، والثآليل (Warzen)، دوره المتطور في الفصل الانتقائي للجسيمات والاحتفاظ بها (Smith, 2021). يُعرف القلولون المستعرض بأنه الجزء الأقصر من القلولون، الذي يتميز بكونه سميكاً. أما القلولون النازل، فهو طويل وطاف (Floating)، ويُظهر نمطاً مرناً نسبياً مع وجود جزء متوسع في نهايته يُشار إليه بالقلولون السيني، يُلاحظ القلولون الأملس أو البعيد (Smooth Colon) بطنياً للفقرة القطنية الرابعة (L4 Vertebra). يمر خلفاً لمسافة قصيرة، ثم بين الاثني عشر (Duodenum) وجسم الأعور (Cecal Body)، وأخيراً عرضياً خلف المعدة (Stomach). يكون الجزء المستعرض ملتصقاً بإحكام بالجدار البطني الظهري (Dorsal Abdominal Wall) (Stan et al., 2014). من الناحية النسيجية (Histologically)، يتكون القلولون (Colon)، من أربع طبقات وهي الغشاء المخاطي (Tunica Mucosa)، تحت المخاطية (Tunica Submucosa)، الطبقة العضلية (Tunica Muscularis Externa)، والطبقة المصلية/البرانية (Salimoglu et al., 2021) (Tunica Serosa/Adventitia).

الغشاء المخاطي (Tunica Mucosa):

يُبطّن الغشاء المخاطي في القلولون بظهارة عمودية بسيطة مزودة بحافة مخططة (Striated Border) (Carabano et al., 2020). تتخلل هذه الخلايا الظهارية العمودية الماصة (Absorptive Columnar Epithelial Cells) العديد من الخلايا الكأسية (Goblet Cells) المنتشرة على طول القلولون. يُعزى العدد المرتفع للخلايا الكأسية في قلولون الأرنب إلى طبيعته الوظيفية، مما يشير إلى قدرة كبيرة على إنتاج المخاط. يتميز الغشاء المخاطي (Tunica Mucosa) للقلولون بوجود طيات (Folds) بدلاً من الزغابات (Villi) البارزة التي تُعد سمة مميزة للأمعاء الدقيقة (Smith, 2021). توصف هذه الطيات في الأرانب بأنها قصيرة وغير حادة، ويُعتقد أنها تساهم في زيادة مساحة السطح (Surface Area) المخصصة للامتصاص (Mohammed et al., 2024). تمتد الغدد المعوية (Intestinal Glands) المتطورة جيداً، المعروفة أيضاً بخبايا ليبركون (Crypts of Lieberkuhn)، عميقاً في الصفيحة الخاصة (Lamina Propria). تُعد هذه الغدد المعوية أنبوبية مستقيمة وغير متفرعة، مبطنه بخلايا كأسية وخلايا امتصاصية أو خلايا قولونية وهي خلايا عمودية بسيطة. تتكون الصفيحة الخاصة، التي تشكل الدعامة الأساسية للطيات المخاطية، من نسيج ضام رخو غني بالأوعية الدموية (Blood Vessels) والأنسجة اللمفاوية (Lymphatic Tissue) بالإضافة إلى الغدد المعوية (Mohammed et al., 2024).

تحت المخاطية (Tunica Submucosa):

تتكون من شبكة رقيقة من الألياف الكولاجينية والخلايا الليفية (Carabano et al., 2020). تحتوي على نسيج ضام رخو مع أوعية دموية وجريبات لمفاوية (Salimoglu et al., 2021). الجدير بالذكر أن تحت مخاطية الأعور والقولون في الأرنب لا تحتوي عادة على غدد أو عقيدات لمفاوية، مما يميزها عن بعض أنواع الثدييات الأخرى (Mohammed et al., 2024). توجد ضفيرة ميسنر (Meissner's Plexus - الضفيرة تحت المخاطية) داخل هذه الطبقة (Salimoglu et al., 2021).

الطبقة العضلية الخارجية (Tunica Muscularis Externa):

تتألف الطبقة العضلية الخارجية من طبقة دائرية داخلية نموذجية وطبقة طولية خارجية من العضلات الملساء (Salimoglu et al., 2021). في القولون المتكيس، تتجمع طبقة العضلات الطولية الخارجية في حزم تُعرف بـ الأشرطة القولونية (Taeniae coli)، على الرغم من إمكانية وجود طبقة رقيقة جداً تغطي الطبقة الدائرية الداخلية في بعض المناطق (Carabano et al., 2020). تقع ضفيرة أورباخ (Auerbach's Plexus)، أو الضفيرة العضلية المعوية (Myenteric Plexus) بين هاتين الطبقتين العضليتين، وتلعب دوراً حيوياً في تنظيم الحركة المعوية (Salimoglu et al., 2021).

الطبقة المصلية (Tunica Serosa):

تتكون من نسيج ضام يحتوي على ألياف كولاجين وألياف شبكية وخلايا ليفية (Fibrocytes). كما أنها غنية بالأوعية الدموية والأوعية اللمفاوية (Carabano et al., 2020). السطح الخارجي للطبقة المصلية، يتكون من خلايا ظهارية حرشفية بسيطة (Ranjan and Das, 2021).

4-20-2- المستقيم Rectum:

المستقيم (Rectum) هو جزء قصير نسبياً يستمر من القولون السيني وينتهي عند فتحة الشرج، ويفتح إلى الخارج (Stan et al., 2014). بينما يبلغ طوله حوالي 12 إلى 16 سم في البشر (Salimoglu et al., 2021). فإنه يوصف بأنه قصير في الأرانب. بشكل عام، غالباً ما يبرز مستقيم الأرنب خارج تجويف الحوض، مصحوباً بغدده المستقيمية جانبياً، والمهبل أو القضيب بطنياً (El-Ghazali and Ali, 2018). تمتلك الأرانب غدداً مستقيمية مميزة (يُشار إليها أيضاً بالغدد المجاورة للمستقيم في بعض المراجع) (Stan et al., 2014)، وهي هياكل بيضاوية ممدودة تقع على الجانبين الجانبيين للمستقيم، يغذي الشريانين المساريقي المستقيمي الأوسط والخلفي المستقيم (El-Ghazali and Ali, 2018).

يشارك المستقيم في التركيب العام ذي الطبقات الأربع للأمعاء الغليظة: الغشاء المخاطي (Tunica Mucosa)، تحت المخاطية (Tunica Submucosa)، الطبقة العضلية الخارجية (Tunica Muscularis Externa)، والطبقة المصلية/البرانية (Tunica Serosa/Adventitia) (Salimoglu et al., 2021).

الغشاء المخاطي (Tunica Mucosa):

تُبطّن الظهارة العمودية البسيطة ذات الحافة الحرة المخططة الغشاء المخاطي، وهي مشابهة لتلك الموجودة في القولون (Carabano et al., 2020). توجد عدد مخاطية (خبايا)، مشابهة في تركيبها لتلك الموجودة في القولون، وتتميز بخبايا قصيرة وخلايا كأسية وفيرة (Johnson-Delaney, 2006). عند منطقة التحول الشرجية، تتسطح الظهارة العمودية تدريجياً لتصبح في النهاية ظهارة حرشفية مطبقة غير متقرنة، مما يوفر حماية ضد التآكل الميكانيكي. تتكون الصفيحة الخاصة (Lamina Propria)، التي تقع تحت الظهارة، من نسيج ضام يحتوي على أوعية دموية وليمفاوية وطبقة عضلية (العضلية المخاطية - Muscularis Mucosae) (Salimoglu et al., 2021).

تحت المخاطية (Tunica Submucosa):

تتكون تحت المخاطية من شبكة كثيفة من الألياف الكولاجينية (Carabano et al., 2020). تحتوي على نسيج ضام رخو مع أوعية دموية وجريبات لمفاوية وضميرة مايسنر (Meissner's Plexus) تُعرف أيضاً باسم الضفيرة تحت المخاطية (Submucosal Plexus). والجدير بالذكر أنها تحتوي على شبكة كثيفة من الأوردة، تشكل الضفيرة الوريدية المستقيمة (Rectal Venous Plexus) (Salimoglu et al., 2021).

الطبقة العضلية الخارجية (Tunica Muscularis Externa):

تتكون الطبقة العضلية الخارجية من طبقة دائرية داخلية سميكة وطبقة طولية خارجية أرق من العضلات الملساء. تستمر العضلات الدائرية الداخلية كالعضلة العاصرة الشرجية الداخلية (Internal Anal Sphincter)، بينما تستمر العضلات الطولية كالعضلة العاصرة الشرجية الخارجية (External Anal Sphincter) وتتدخل في الجلد حول فتحة الشرج (Salimoglu et al., 2021). تمتد طبقات العضلات الملساء حوالي 2 ملم خلفاً للوصلة الشرجية المستقيمة، حيث تحيط ألياف العضلات الهيكلية المرتبة بشكل دائري بالطبقة العضلية الخارجية، وتشكل معظم عضلات فتحة الشرج، وتحديداً جزءاً من العضلة العاصرة الشرجية الخارجية (Carabano et al., 2020).

الطبقة المصلية/البرانية (Tunica Serosa/Adventitia):

تُستبدل الطبقة المصلية، التي تغطي الجزء داخل الصفاق من المستقيم، بطبقة برانية (Adventitia) (تتكون من شبكة كثيفة من الألياف الكولاجينية والمرنة) على الجزء خلف الصفاق (Carabano et al., 2020). يشير الانتقال من الظهارة العمودية البسيطة إلى الظهارة الحرشفية الطبقيّة عند الوصلة الشرجية المستقيمة إلى تحول حاسم من وظائف الامتصاص والإفراز إلى وظائف الحماية ضد التآكل الميكانيكي الناتج عن مرور البراز (Salimoglu et al., 2021). تُغطى الغدد المستقيمة (Rectal Glands) بمحفظة سميكة من النسيج الضام ذات أوعية دموية قليلة. تمتد حواجز رقيقة من المحفظة، تقسم الغدد إلى العديد من الفصيصات. تتكون هذه الفصيصات من وحدات إفرازية خارجية مختلفة

(عنبيات) مبطنة بطبقة واضحة من الظهارة المكعبة البسيطة، وتتميز بنوى كروية بارزة (El-Ghazali and Ali, 2018).

21-2- المعايير الدموية المدروسة Studied Hematological Parameters:

يُعرف دم الأرانب بخصائصه المميزة التي تجعله يتجلط بسهولة بالغة عند درجة حرارة الغرفة. هذا يعني أنه سيتخثر بسرعة فائقة ما لم تُضف إليه مواد مانعة للتخثر فور سحبه. تُعد مادة K3 EDTA (ثلاثي بوتاسيوم إيثيلين ثنائي أمين رباعي حمض الأسيتيك) خياراً فعالاً ومناسباً لهذه الغاية، إذ تضمن الحفاظ على سيولة الدم اللازمة لإجراء تعداد دقيق لخلايا الدم الحمر والبيض (Dyer and Cervasio, 2008). تخضع المعايير الدموية والكيمياء الحيوية لدى الأرانب لتأثيرات معقدة من عدة عوامل فسيولوجية وبيئية. يلعب العمر والجنس والحمل والسلالة وظروف التربية أدواراً محورية في تحديد هذه المعايير (Murray, 2007)، على سبيل المثال، تُظهر الأرانب اليافعة التي تقل أعمارها عن 12 أسبوعاً أعداداً أقل من كريات الدم الحمراء، وكريات الدم البيضاء، والخلايا اللمفاوية مقارنة بالحيوانات البالغة. كما أن هناك تبايناً يومياً في أعداد الخلايا، حيث يبلغ إجمالي عدد كريات الدم البيضاء والخلايا اللمفاوية أدنى مستوياته عموماً في وقت متأخر بعد الظهر والمساء، يُعد الإجهاد عاملاً مؤثراً بشكل كبير على مختلف المعايير الدموية (Melillo, 2007)، فالتعرض للإجهاد المطول، سواء كان بسبب النقل، الضوضاء غير المألوفة، الروائح الغريبة، الألم المزمن، أو البيئة السيئة، يمكن أن يؤدي إلى استجابة فسيولوجية، وارتفاع عام في عدد كريات الدم البيضاء ومن الجدير بالذكر أن عمر كريات الدم الحمراء في الأرانب قصير نسبياً، إذ يبلغ حوالي 57 يوماً، مما يستدعي تجديداً مستمراً لهذه الخلايا، تؤثر التغذية أيضاً على صحة الدم لدى الأرانب. على سبيل المثال، يمكن أن يسبب تناول أوراق وسيقان نباتات مثل البطاطا والبادنجان إلى حدوث فقر الدم. كذلك، قد يؤدي استهلاك البصل والثوم إلى تأثيرات مماثلة، مسببة فقر الدم. بالإضافة إلى ذلك، ترتبط بعض الحالات المرضية بالمعايير الدموية، حيث تسبب حصوات الكلى والمثانة حالات نزف تُعرف سريرياً باسم البيلة الدموية (وجود دم في البول). ولأغراض التشخيص والمراقبة، من الضروري معرفة المستويات الطبيعية لهذه المعايير. يبلغ المستوى الطبيعي لكريات الدم الحمراء عند الأرانب ما بين 4.9 و 7.8 مليون كرية/ملم³، بينما يتراوح المستوى الطبيعي لكريات الدم البيضاء بين 5.2 و 12.5 ألف كرية/ملم³ (Melillo, 2007).

الهيماتوكريت أو مكداس الدم (Hematocrit (Hct) OR Packed Cell Volume (PCV): هو مقياس حيوي يعكس النسبة المئوية لحجم خلايا الدم الحمراء مقارنة بإجمالي حجم الدم. في الأرانب، تتراوح القيمة الطبيعية المرجعية لهذا المؤشر بين 31% و 50%، تتأثر هذه النسبة بعدة عوامل فسيولوجية وبيئية. يلعب العمر دوراً بارزاً؛ فالأرانب حديثة الولادة تُظهر عادةً نسبة هيماتوكريت مرتفعة، لكن هذه النسبة تنخفض بشكل ملحوظ عند بلوغها 20 يوماً من العمر، لتعود وترتفع تدريجياً حتى تصل إلى 90

يوماً (Abelson et al., 1999)، في المقابل، لا يتأثر الهيماتوكريت بشكل كبير بالجنس، حيث تكون الاختلافات بين الذكور والإناث شبه معدومة (Jain, 1986)، يُعد أي انحراف عن هذا النطاق الطبيعي مؤشراً مهماً على وجود حالة مرضية أو اضطراب فسيولوجي. انخفاض الهيماتوكريت (أقل من 30%) يشير هذا الانخفاض عادةً إلى وجود فقر دم. يمكن أن ينجم فقر الدم عن أسباب متعددة تشمل النزيف (سواء كان داخلياً أو خارجياً)، أو انحلال الدم داخل الأوعية الدموية، أو أمراض المناعة الذاتية مثل انحلال الدم المناعي الذاتي، وقد يكون أيضاً مؤشراً على تسمم الرصاص (Melillo, 2007)، ارتفاع الهيماتوكريت (أكثر من 50%) غالباً ما يُلاحظ هذا الارتفاع في حالات التجفاف، وكذلك عند تعرض الأرانب للإجهاد الحراري. يُفسر هذا الارتفاع بزيادة تركيز خلايا الدم الحمراء نتيجة لانخفاض حجم البلازما الكلي في الدم (De La Fuente et al., 2007).

خضاب الدم أو الهيموغلوبين (Hgb): هو بروتين يحمل الأكسجين موجود في كريات الدم الحمراء، ويُعد مؤشراً حيوياً آخر لصحة دم الأرانب. تتراوح القيمة الطبيعية المرجعية لخضاب الدم عند الأرانب بين 10 و 17.4 غ/دل. تُظهر مستويات خضاب الدم نمطاً مشابهاً لمستويات الهيماتوكريت فيما يتعلق بالتغيرات العمرية. فكما هو الحال مع الهيماتوكريت، تكون نسبة خضاب الدم مرتفعة عند الأرانب حديثة الولادة، ثم تعاود الارتفاع تدريجياً لتصل إلى مستوياتها الأعلى عند الأرانب بعمر 90 يوماً (Abelson et al., 1999)، بينما قد توجد اختلافات طفيفة في نسبة خضاب الدم بين سلالات الأرانب المختلفة، فإن هذه الاختلافات تُعتبر ضئيلة وذات أهمية سريرية محدودة (Kozma et al., 1974)، من ناحية أخرى، لا يُلاحظ أي تأثير يُذكر للجنس على نسبة خضاب الدم، مما يشير إلى أن هذه القيمة لا تختلف بشكل كبير بين الذكور والإناث (Jain, 1986)، بالإضافة إلى ذلك، تُبدي مستويات خضاب الدم تبايناً نهارياً (Circadian Rhythm)، حيث تكون المستويات أعلى في الصباح وتصل إلى أدنى مستوياتها في وقت متأخر بعد الظهر أو بداية المساء، يُعزى هذا التباين إلى الإيقاعات البيولوجية الطبيعية للجسم (Fox and Laird, 1970).

الصفائح الدموية (Platelets (Thrombocytes): تُعد الصفائح الدموية (Platelets)، المعروفة أيضاً باسم الثرومبوسايت (Thrombocytes)، مكونات خلوية صغيرة تلعب دوراً حيوياً في عملية تخثر الدم ووقف النزيف. تبلغ القيمة الطبيعية المرجعية لتعداد الصفائح الدموية عند الأرانب ما بين 200 ألف إلى 1000 ألف صفيحة/ملم³، يتأثر تعداد الصفائح الدموية بعدة عوامل، تشمل العمر والتوتر والحالات المرضية. فعلى سبيل المثال، يكون عدد الصفائح الدموية في الأرانب حديثة الولادة أقل من عددها عند الأرانب البالغة (Kriesten et al., 1987)، كما يمكن أن يؤدي إجهاد البرودة إلى زيادة في أعداد الصفائح الدموية لدى الأرانب، وكذلك في حالات العدوى الحادة (Vennen and Mitchell, 2009)، من الناحية المورفولوجية، توجد الصفائح الدموية في دم الأرانب إما على شكل مفرد أو في تجمعات. غالباً ما تظهر بأشكال مستطيلة أو أجسام بيضاوية يتراوح قطرها بين 1 إلى 3

ميكرون. تتميز هذه الصفائح بمحيط شاحب أو أرجواني غامق عند الفحص المجهرى (Kozma et al., 1974)، كما تجدر الإشارة إلى أن الصفائح الدموية لدى الأرانب تحتوي على نسبة عالية من السيروتونين (Fudge, 2000).

2-22- المعايير الكيمياء حيوية المدروسة Studied biochemical parameters:

تُقاس غالبية المعايير الكيمياء حيوية لدى الأرانب عادةً من عينات المصل أو البلازما الدموية. ومع ذلك، تبرز خاصية مهمة للدم تتمثل في سهولة تجلطه في درجة حرارة الغرفة. لذلك، من الضروري للغاية خلط عينة الدم بمضادات التخثر فور جمعها لتجنب تخرها السريع تُعد مادة الليثيوم هيبارين (Lithium Heparin) مانعاً مناسباً للتخثر لهذا الغرض. يُفضل الهيبارين لأنه، على عكس بعض موانع التخثر الأخرى، لا يُحدث تغييرات جوهرية في المعايير الكيمياء حيوية للدم، مما يضمن دقة النتائج المخبرية (Dyer and Cervasio, 2008). المعايير الكيمياء حيوية الرئيسية التي يمكن أخذها بعين الاعتبار في الدراسة تشمل:

2-22-1- المستضد المضغي السرطاني (CEA) Carcinoembryonic Antigen:

المستضد المضغي السرطاني (CEA) هو جزيء بروتيني سكري عالي الغليكوزيل، يبلغ وزنه الجزيئي حوالي 180 كيلو دالتون (Thompson and Zimmermann, 1988). يصنف المستضد المضغي السرطاني، شأنه شأن بروتين ألفا فيتو (AFP)، ضمن مجموعة المستضدات الجنينية السرطانية (Onco-Fetal Antigens). تُنتج هذه المستضدات بواسطة الظهارة المعوية خلال التطور الجنيني، ويتوقف إنتاجها عادةً عند الولادة. يُستخدم CEA سريرياً كواسم حيوي مصلي للأورام، لا سيما في تشخيص ومتابعة سرطان القولون والمستقيم، وأنواع أخرى من السرطانات الغدية مثل سرطان المعدة والرئة. بعد الولادة، يُفقد إنتاج CEA، ويظهر تعبيراً منخفضاً في أنسجة البالغين الطبيعية. لذلك، تُلاحظ مستويات منخفضة جداً من CEA في دم البالغين الأصحاء (Hammarström, 1999). تتكون عائلة جينات CEA من حوالي 17 جيناً نشطاً، تُقسم إلى مجموعتين فرعيتين. تتضمن المجموعة الأولى CEA والمستضدات المتصالبة غير المحددة (NCA)، بينما تضم المجموعة الثانية البروتينات السكرية الخاصة بالحمل (PSG) (Thompson, 1995)، غالباً ما تُلاحظ تركيزات مرتفعة من CEA في حالات سرطان القولون والمستقيم الغدي (Ballesta et al., 1995)، ومع ذلك، يمكن أن تحدث ارتفاعات طفيفة إلى معتدلة في مستويات CEA أيضاً في الأمراض غير الخبيثة التي تصيب الأمعاء، البنكرياس، الكبد، والرئتين. تشمل هذه الحالات: تليف الكبد، التهاب الكبد المزمن، التهاب البنكرياس، التهاب القولون التقرحي، داء كرون، الاستسقاء، داء السكري، قصور الغدة الدرقية، القرحة الهضمية، والتليف الرئوي (Morell, 1992)، تجدر الإشارة إلى أن التدخين يمكن أن يؤدي أيضاً إلى ارتفاع قيم CEA، ويجب أخذ ذلك في الاعتبار عند تفسير مستويات المستضد المضغي السرطاني (Fukuda et

(al., 1998). القيمة المرجعية الطبيعية لمستند CEA في الأرناب تتراوح بين 0-3.7 نانوغرام/مليتر، وفقاً لدراسة أجراها (El-Okle et al., 2017).

2-22-2- أنزيم ناقلة أمين الألانين (ALT): Alanine Amino Transferase

إنزيم ناقلة أمين الألانين (ALT)، الذي كان يُعرف سابقاً باسم ناقلة أمين الغلوتامات-البيروفات المصلية (SGPT)، هو إنزيم يحفز نقل مجموعة أمين من الألانين إلى ألفا-كيتوغلوتارات في دورة الألانين لتكوين الغلوتامات والبيروفات. يتواجد هذا الإنزيم في مصل الدم وجميع أعضاء الجسم (Evans, 2009)، بتركيزات عالية بشكل خاص في الكبد، وكميات كبيرة أيضاً في الكلى، العضلات الهيكلية، وعضلة القلب. كما يتواجد بمستويات أقل في البنكرياس والرئة (Vennen and Mitchell, 2009)، يُعد ارتفاع مستوى ALT في الدم مؤشراً مهماً على وظائف الكبد، حيث يرتفع في حالات النخر الخلوي الكبدي. يمكن أن يؤدي نقص الأكسجين في نسيج الكبد إلى زيادة نشاط هذا الإنزيم، وبالتالي، فإن أي إصابة كبدية ستؤدي إلى ارتفاع مستواه في مصل الدم (Melillo, 2007)، إضافة إلى ذلك، يرتفع مستوى نشاط هذا الإنزيم عند حدوث إصابات في العضلات (Lindena and Trautschold, 1986)، كما يمكن أن تزيد مستويات ALT في حالات التعرض لمستويات منخفضة من الرصاص، والسموم الفطرية، والتخدير، والأورام الكبدية المتقدمة، تبلغ القيمة المرجعية الطبيعية لإنزيم ALT في الأرناب 14-80 وحدة دولية/لتر (IU/L). يُعد نصف العمر الحيوي لهذا الإنزيم في الأرناب قصيراً جداً، حيث يبلغ 5 ساعات فقط. وهذا يختلف بشكل كبير مقارنة بحيوانات أخرى مثل الكلاب، التي يصل نصف عمرها الحيوي إلى 45-60 ساعة (Petra, 2016).

2-22-3- أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات (AST): Aspartate Amino Transferase

إنزيم ناقلة أمين الأسبارتات (AST)، الذي كان يُعرف سابقاً باسم ناقلة أمين الغلوتامات-أوكسالات المصلية (SGOT)، هو إنزيم يحفز تفاعل نقل مجموعة أمين بين الأسبارتات وألفا-كيتوغلوتارات، مما ينتج عنه تكوين أوكسالو أسيتات وغلوتامات. يلعب هذا الإنزيم دوراً في استقلاب الأحماض الأمينية وإنتاج الطاقة، يتوزع إنزيم AST في معظم أنسجة الجسم، باستثناء العظام، وتُسجل أعلى تركيزاته في الكبد والعضلات الهيكلية (Evans, 2009)، يرتفع تركيز أنزيم ناقلة الأمين الأسبارتات في حالات: الكدمات، الصدمة، النخر، الاجهاد الحراري، العدوى بالإنفلونزا، أورام وإصابات الكبد، التخدير بالهالوثان والايثوفلوران (Gil et al., 2007)، ويرتفع مستوى نشاط هذا الإنزيم عند حدوث أذيات في العضلات أيضاً (Lindena and Trautschold, 1986)، بشكل عام، يؤدي نقص الأكسجين في نسيج الكبد إلى زيادة ملحوظة في نشاط هذا الإنزيم. بناءً على ذلك، فإن أي إصابة كبدية ستؤدي حتماً إلى ارتفاع مستوى نشاط AST في مصل الدم (Melillo, 2007)، بالنسبة للأرناب، تتراوح القيمة المرجعية الطبيعية لإنزيم AST بين 14 و 113 وحدة دولية/لتر (IU/L). من الجدير بالذكر أن نصف العمر الحيوي لهذا الإنزيم في الأرناب قصير نسبياً، حيث يبلغ حوالي 5 ساعات فقط، يشير هذا النصف

القصور للعمر الحيوي إلى أن مستويات AST في الأرناب يمكن أن تعكس التغيرات الحادة في صحة الكبد أو العضلات بسرعة أكبر مقارنة بالحيوانات التي يكون لديها نصف عمر أطول لهذا الإنزيم (Petra, 2016). يُعد قياس مستوى نشاط إنزيمات الكبد، ALT وAST، وسيلة تشخيصية بالغة الأهمية لتقييم مدى الضرر الذي أصاب نسيج الكبد، عادةً ما تُستخدم قياسات هذين الإنزيمين معاً لتقديم تقييم شامل لوظائف الكبد، مما يساعد في التمييز بين أنواع مختلفة من الإصابات الكبدية وتحديد شدته (Gomez-Bautista et al., 1987).

2-22-4- الكرياتينين Creatinine:

الكرياتينين هو مركب نيتروجيني غير بروتيني (Watson et al., 2002)، يُعد ناتجاً أيضاً ثانوياً لعملية هدم الكرياتين والفوسفوكرياتين في الأنسجة العضلية. يتميز الكرياتينين بكونه لا يُعاد امتصاصه بشكل كبير في الأنابيب الكلوية، وبالتالي فإن معدل إفرازه الكلوي يعكس بشكل مباشر معدل الترشيح الكبيبي (Glomerular Filtration Rate, GFR). هذه الخاصية تجعله مؤشراً أكثر موثوقية لوظيفة الكلى مقارنةً باليوريا، حيث أنه أقل تأثراً بعوامل خارجية مثل النظام الغذائي وحالة الإماهة (Vennen and Mitchell, 2009). تزداد مستويات الكرياتينين في الدم في مجموعة متنوعة من الحالات السريرية التي تشير إلى خلل وظيفي أو تلف عضلي/كلوي، ومنها: النخر العضلي (Necrosis) وضمور العضلات (Atrophy)، فرط نشاط الغدة الدرقية (Hyperthyroidism)، التهابات، الحروق، الكسور، نقص التروية الدموية (Ischemia) والذي قد يؤدي إلى آزوتيميا (ارتفاع المركبات النيتروجينية في الدم) خاصة في حالات التجفاف (Dehydration) المصاحبة، كما يرتفع في حالات السكتة الدماغية (Stroke)، أمراض القلب، والنزيف داخل الجهاز الهضمي، الهلوثان والايروفلوران (Gil et al., 2007)، قصور الكلى (Renal Insufficiency)، التهاب الكبد الكلوية (Glomerulonephritis)، التهاب الكلية والحويضة (Pyelonephritis)، تليف الكلى (Renal Fibrosis)، وحصى الكلى (Nephrolithiasis)، وصولاً إلى الفشل الكلوي (Renal Failure) (Melillo, 2007)، تتراوح القيمة المرجعية الطبيعية للكرياتينين في مصل دم الأرناب السليمة بين 0.83 و 1.9 ملليغرام/ديسيلتر (mg/dL). من الضروري التأكيد على أن دقة النتائج تتطلب استخدام عينات حديثة، حيث لا يُوصى بالاعتماد على قيم العينات التي تم جمعها قبل أكثر من 24 ساعة (Petra, 2016).

2-23- الدراسات المرجعية Reference studies:

في دراسة أُجريت عام 2023 على الجرذان، تم حقن AOM بجرعة 15 ملغ/كغ مرة واحدة أسبوعياً لمدة أسبوعين لإحداث أورام القولون والمستقيم، أظهرت النتائج النسيجية للحيوانات التي حُقنت بالـ AOM تغيرات نسيجية تمثلت بحدوث خلل تنسج في بعض الغدد المعوية وزيادة في النشاط الانقسامى للخلايا واستئالة في النوى وغياب للخلايا الكأسية وقد طورت الحيوانات سرطان غدي في القولون، على المستوى

الجزئي، أظهرت الدراسة زيادة في التعبير عن مستوى Bcl-2 (بروتين مضاد للاستماتة) وانخفاضاً في التعبير عن مستوى Bax (بروتين محفز للاستماتة). كما انخفضت مستويات الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل SOD، CAT، و GPX، وارتفع مستوى MDA (مالون ثنائي الألدريد) في أنسجة القولون، مما يشير إلى زيادة الإجهاد التأكسدي (Jabbar et al., 2023). دراسة أخرى أجريت في عام 2024 على الفئران التي تم فيها استحداث سرطان القولون والمستقيم باستخدام نموذج AOM/DSS (الأزوكسي ميثان/كبريتات الصوديوم ديكستران). أظهرت هذه الدراسة ارتشاحاً للخلايا الالتهابية، وتطوير الحيوانات لسرطانات غدية في القولون، وتسبب ذلك في انخفاض أوزان حيوانات الدراسة، مما يؤكد العلاقة بين الالتهاب والتسرطن الناجم عن AOM (Lee et al., 2024).

أظهرت دراسة حديثة أجريت عام 2025 أن التيموكينون زاد من حساسية خلايا سرطان القولون والمستقيم من نوع Caco-2 لدواء الدوكسوروبيسين المضاد للسرطان، وذلك من خلال استهداف جين p21 ومسار PI3K/AKT هذا يشير إلى أهمية التيموكينون في العلاج الكيميائي لسرطان القولون والمستقيم. (Zhang et al., 2025). في سياق مماثل، أشارت دراسة أخرى نُشرت في عام 2025 إلى دور التيموكينون في تعزيز فعالية دواء الفلوروبوراسيل (FU-5) ضد خلايا سرطان القولون والمستقيم من نوع HT29 و SW480 ركزت هذه الدراسة على تأثير التيموكينون على مسار PI3K/AKT/mTOR، والإنزيمات التنظيمية المحللة للسكر، وتوازن الأكسدة والاختزال، والتي تُعد جميعها عوامل رئيسية في مقاومة الخلايا السرطانية للعلاجات الكيميائية. وكشفت النتائج أن المشاركة بين FU-5 والتيموكينون (TQ) أدت إلى خفض كبير في أعداد الخلايا السرطانية عبر جميع خطوط الخلايا المختبرة. وخلصت الدراسة إلى أن التيموكينون عزز فعالية العلاج الكيميائي من خلال تنظيم مثبطات الورم، وتنشيط الإشارات المسرطنة، وتعزيز تحلل السكر المؤكسد، وزيادة إنتاج جذور الأكسجين النشطة (ROS) في خطوط الخلايا السرطانية. (Aslam et al., 2025).

في دراسة أجريت على إناث الجرذان البالغة التي استُحدث فيها سرطان القولون والمستقيم باستخدام عقار الأزوكسي ميثان (AOM)، لاحظ (Alabdullah et al., 2016) ارتفاعاً معنوياً في تركيز المستضد المضغي السرطاني (CEA) في مصل دم الحيوانات ($P < 0,05$) مقارنةً بمجموعة الشاهد. فيما يخص الأضرار النسيجية الناجمة عن السيسبلاتين، أظهرت الدراسة تغيرات مرضية في الكبد شملت توسعاً واحتقاناً في الوريد المركزي والجيوب الكبدية، بالإضافة إلى تنكس دهني ونخر في الخلايا الكبدية. على النقيض، لم تُلاحظ أي تغييرات مماثلة في المجموعة التي عولجت بمركب التيموكينون.

وتأكيداً لهذه النتائج، قام (Abuzinadah and ahmad, 2019) بتقييم تأثير السيسبلاتين على نسيج الكبد في الجرذان. أظهر الفحص البيوكيميائي ارتفاعاً معنوياً في قيم إنزيمات الكبد ALT و AST ($P < 0.01$)، مقارنةً بمجموعة الشاهد. كشف الفحص النسيجي لعينات الكبد عن تغيرات مثل تنثني أنوية الخلايا الكبدية، واحتقان الوريد المركزي، بالإضافة إلى استجابة التهابية واضحة. وعلى صعيد الكلى

لوحظ ارتفاع معنوي في قيم الكرياتينين واليوريا ($P < 0.05$)، في الفحص البيوكيميائي مقارنةً بمجموعة الشاهد. أظهر الفحص النسيجي لعينات الكلى تنكساً مائياً ونخراً في الأنابيب الكلوية، فضلاً عن انكماش في محفظة بومان. وبالمثل، أكدت دراسة (Badreldin et al., 2015) على الفئران السمية الكلوية للسيسلاتين. فقد لوحظ نخر في الأنابيب الكلوية في المجموعة التي عولجت بالسيسلاتين وحده، بينما لم تُسجل هذه التغيرات في عينات المجموعة التي تلقت السيسلاتين مع الثيموكينون، مما يشير إلى دور وقائي محتمل للثيموكينون.

أُجريت عام 2024 تناولت تأثير الثيموكينون في تخفيف السمية الكلوية للسيسلاتين، حيث أدت المشاركة بين الدوائيين إلى خفض مستوى الكرياتينين في مصل دم الفئران، وحدت من السمية الكلوية الناتجة عن السيسلاتين فُسّر ذلك بالدور المضاد للأكسدة للثيموكينون. تُصاحب سمية السيسلاتين الكلوية انخفاضاً في الكاتالاز، والجلوتاثيون، والجلوتاثيون بيروكسيداز، بينما يرتفع مستوى المألون ثنائي الألدهيد (MDA)، مما يشير إلى تسارع عمليات التأكسد ويسمح بحدوث بيروكسيد الدهون (Li and Zhao, 2024).

دراسة أُجريت عام (2016)، والتي أُجريت على الجرذان إذ تم حقنها عقار الأزوكسي ميثان بجرعة 15 ملغ/كغ ضمن تجويف البريتوان لمدة أسبوعين، وأظهرت نتائج الدراسة حصول ارتفاع كبير في مستوى الانزيمات الكبدية (ALT-AST) وأدى أيضاً إلى زيادة مستويات أكسيد النيتريك والمألون ثنائي الألدهيد وخفض مستويات الجلوتاثيون والكاتالاز والجلوتاثيون بيروكسيداز والديسموتاز الفائق (Waly et al., 2016).

أشارت دراسة (Mahmoud et al., 2014)، التي أُجريت على فئران حُقنت بجرعتين من عقار الأزوكسي ميثان (10 ملغ/كغ) لمدة أسبوعين داخل التجويف البريتوني. أظهرت تلك الدراسة ارتفاعاً ملحوظاً في مستويات الكرياتينين واليوريا وحمض اليوريك في مصل دم الفئران. إضافة إلى ذلك، تسبب حقن الأزوكسي ميثان في رفع مستويات المؤكسدات، مثل بيروكسيد الدهون الكلوي وأكسيد النيتريك (NO)، بينما خفض مستويات الجلوتاثيون الكلوي ونشاطات الديسموتاز الفائق (SOD) والجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) بشكل كبير. وعلى الصعيد النسيجي، أحدث الأزوكسي ميثان تغيرات عدة، بما في ذلك توسع واحتقان وسماكة في جدر الأوعية الدموية، وتنكس في الأنابيب الكلوية والكُلب، ونخر، وارتشاح الخلايا الالتهابية. تُعزى هذه التغيرات إلى دور الأزوكسي ميثان في تحفيز الإجهاد التأكسدي.

أجرى (Nessa et al., 2011) دراسة لتقييم التأزر بين الثيموكينون والسيسلاتين في علاج سرطان المبيض الظهاري البشري. وجدت الدراسة أن أفضل تأثير تآزري حدث عندما تم إعطاء الثيموكينون أولاً، يليه حقن السيسلاتين بعد ساعتين. في المقابل، لوحظ أسوأ تأزر عند إعطاء المركبين في وقت واحد على شكل بلعات. وفي سياق آخر، استقصى (Jafri et al., 2010) تأثير الجمع بين الثيموكينون والسيسلاتين في علاج سرطان الرئة في الفئران. لوحظ أن إعطاء الثيموكينون وحده خلال 24 ساعة

أدى إلى تثبيط تكاثر الخلايا السرطانية. في المقابل، لم يؤدِ حقن السيبلاتين وحده إلى تثبيط ملحوظ خلال 24 ساعة، لكنه أظهر تثبيطاً كبيراً بعد 48 و 72 ساعة. أما عند المشاركة بين التيموكينون والسيبلاتين، فقد كانت الفعالية المضادة للسرطان أقوى وأكثر وضوحاً بعد 48 و 72 ساعة من الإعطاء المشترك، حيث وصلت نسبة تثبيط انتشار الخلايا السرطانية إلى 89%. أشارت دراسة حديثة إلى وجود تأثير تآزري محتمل بين التيموكينون والعلاجات الكيميائية التقليدية. ففي خلايا سرطان الرئة غير صغيرة الخلايا (NSCLC)، أظهر العلاج المركب من التيموكينون والسيبلاتين والإشعاع زيادة في موت الخلايا المبرمج وتقليلاً في نشاط مسار NF- κ B، الذي يوفر إشارات البقاء والنمو للخلايا السرطانية، يشير هذا إلى أن آلية مماثلة لتعديل المسارات يمكن أن تحدث في سرطان القولون والمستقيم عند الجمع بين العلاجين (Gurbilek et al., 2025).

نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل إليه (Li and Zhao, 2024)، في دراسته على الجرذان، حيث أدى تجريع التيموكينون إلى تخفيف السمية الكلوية الناجمة عن السيبلاتين. وقد ساهم ذلك في تحسين وظائف الكلى وتقليل الآذية الكلوية في الحيوانات التي حُقنت بالسيبلاتين. كما تتفق هذه النتائج مع دراسة أخرى أجريت على الجرذان، والتي أشارت إلى أن التيموكينون ساهم في حماية نسيج الكلى وحسن من وظائفها ضد التأثيرات السامة لعقار السيكلوفوسفاميد. إضافة إلى ذلك، حسّنت مشاركة التيموكينون مع هذا المضاد للسرطان مؤشرات تعداد الدم الكلي، ورفعت متوسط وزن الجسم لدى حيوانات الدراسة. يُعزى هذا التأثير الوقائي للتيموكينون إلى دوره في تخفيف الإجهاد التأكسدي وتقليل علامات الالتهاب (Mahmood et al., 2025).

وفيما يتعلق بالجهاز العصبي، استقصى (Kandeil et al., 2020) التغيرات النسيجية التي يسببها السيبلاتين في الدماغ والحبل الشوكي لدى الفئران البيضاء. كشفت النتائج عن احتقان ووذمة في الأوعية الدموية الدماغية. أما الفحص النسيجي للحبل الشوكي في المجموعة المعالجة بالسيبلاتين، فقد أظهر وذمة، احتقان، ونخراً في الخلايا العصبية. هذه التغيرات لم تُلاحظ في المجموعة التي تلقت السيبلاتين بالاشتراك مع التيموكينون، وأشار الفحص البيوكيميائي إلى أن التيموكينون قلل من الإجهاد التأكسدي. إضافة إلى خصائصه الوقائية من السمية، أُجريت دراسات لتقييم فعالية التيموكينون كعامل علاجي مساعد في علاج السرطان.

الفصل الثالث
المواد وطرائق العمل:
Chapter Three
Material and Methods:

3- المواد وطرائق العمل Material and Methods:

3-1 حيوانات التجربة Experimental Animals:

- ❖ أجري البحث على (60) أرنباً ذكراً، بعمر يتراوح ما بين (4-6) شهور، ووزن وسطي يتراوح ما بين (1200-1400) غ من سلالة محلية، تم الحصول عليها من مزارع تجارية لتربية الأرانب.
- ❖ تمت التربية في فصل الصيف من عام 2024، وذلك ضمن شروط صحية وظروف ملائمة لإجراء البحث، وكانت مدة التجربة (56) يوماً.

3-2 المواد المستخدمة في إجراء الدراسة:

- ❖ عقار السيسبلاتين: تم الحصول على عقار السيسبلاتين هندي المنشأ، على شكل فيال (50ml) حاوية على السيسبلاتين بتركيز (50mg) معدة للحقن العضلي أو تحت الجلد أو في تجويف البريتون، كما هو موضح بالصورة (3).



الصورة رقم (3): عقار السيسبلاتين.

- ❖ عقار الثيموكينون: تم الحصول على عقار الثيموكينون صيني المنشأ والمنتج من قبل شركة Scienceherb، الصورة (4)، من أجل تجريعه فمويًا لحيوانات التجربة، تم حل المركب بمذيب كحول الإيثانول المطلق ثم تم تمديده وكانت الجرعة المعطاة 50 ملغ/كغ وبشكل يومي.



الصورة (4): عقار الثيموكينون

❖ عقار الأزوكسي ميثان: من أجل الحصول على عقار الأزوكسي ميثان من أوراق نخيل السيكاد *C. revoluta Thunb* اعتمدت طريقة الموصوفة من قبل (Yagi, 2004)، إذ تم تجفيف أوراق نبات السيكاد وبعد ذلك تم طحن الأوراق، ثم نقع 100 غ من مسحوق الأوراق في 1000 مل من كحول إيثيلي وماء بنسبة (30:70%) على التوالي، تم تغطية المنقوع بورق القصدير، وترك المنقوع لمدة 24 ساعة، مع مراعاة التحريك المستمر له. بعد ذلك تم تصفية المنقوع باستعمال قمع وقطن، ثم تم ترشيح المنقوع بوساطة ورق الترشيح *Zelma*، بعد ذلك تم تبخير الراشح بوساطة المبخر الدوار بدرجة حرارة 40 م° إلى حين الحصول على سائل كثيف، ثم جفف السائل الكثيف باستعمال حمام مائي بدرجة حرارة 37 م° لمدة 48 ساعة بهدف الحصول على خلاصة صلبة. تم حلها بماء مقطر من أجل حقن حيوانات التجربة بها.



(5): مراحل تحضير نبات السيكاد: 1- أوراق النبات الخضراء، 2- أوراق النبات المجففة، 3- مطحون نبات السيكاد، 4- منقوع نبات السيكاد، 5- الراشح، 6- المستخلص النهائي جاهز للحقن.



الصورة (7): جزء من الجزء العملي.



الصورة (6): جزء من الجزء العملي.

3-3- تحديد الجرعة:

• عقار السيسبلاتين:

تم تحديد الجرعة المعدة للحقن ضمن التجويف البريتوني وذلك استناداً الى الجرعة الموصى بها ضمن النشرة الدوائية المرفقة مع هذا العقار والتي تراوحت ما بين 60-75 ملغ/كغ من مساحة سطح الجسم، بدلالة الجرعة المعطى للفرد البالغ عند الانسان، بجرعة مفردة يمكن تكرارها بفواصل زمني 14 يوم، 21 يوم (Zaballos et al., 2021) وفق المعادلة التالية:

$$Body Surface Area(m^2) = \sqrt{\frac{Height(cm) \times Weight(kg)}{3600}}$$

• عقار الأزوكسي ميثان:

تم تحديد الجرعة المعدة للحقن ضمن التجويف البريتوني، وذلك استناداً الى توصيات الدراسات المرجعية السابقة التي اوصت بأن جرعة 15 ملغ/كغ أحدثت سرطان القولون والمستقيم بنسبة بلغت أكثر من 80% عند القوارض المحقونة بالعقار (Suaeyun et al., 1997).

• عقار الثيموكينون:

من أجل تجريبه لحيوانات الدراسة تم حل الثيموكينون بمذيب كحول الإيثانول المطلق ثم تم تمديده بالماء المقطر، حيث كانت جرعة الثيموكينون المعطاة 50 ملغ/كغ بشكل يومي (Alabdullah et al., 2016).

4-3- تصميم التجربة Design the experiment:

وُضعت الأرانب في وحدة أبحاث كلية الطب البيطري، تم إتباع نظام غذائي تجاري متوازن، وبعد مرور فترة (15) يوماً وتأقلمها مع الوسط المحيط، قُسمت إلى (5) مجموعات، حيث ضمت كل مجموعة (12) أرانب وكانت المعاملة كالتالي:

المجموعة الأولى (الشاهد): عددها 12 أرنباً تم حقنها بمحلول ملحي فيزيولوجي معقم ضمن تجويف البريتون بمعدل جرعتين الأولى بعد الانتهاء من حقن الأزوكسي ميثان والثانية في اليوم الأخير من التجربة.

المجموعة الثانية: عددها 12 أرنباً حقنت بعقار الأزوكسي ميثان بجرعة (15ملغ/كغ) مرة واحدة بالأسبوع ولمدة أسبوعين داخل تجويف البريتون وجرعت (50ملغ/كغ) من عقار الثيموكينون فموياً يومياً وحتى نهاية فترة التجربة.

المجموعة الثالثة: عددها 12 أرنباً حقنت بعقار الأزوكسي ميثان بجرعة (15ملغ/كغ) مرة واحدة بالأسبوع ولمدة أسبوعين داخل تجويف البريتون وحقنت عقار السيسبلاتين (حسبت الجرعة حساب معادلة موسترل (Zaballos et al., 2021) داخل تجويف البريتون، تكرر الجرعة كل 14 يوم وحتى نهاية فترة التجربة.

المجموعة الرابعة: عددها 12 أرنباً حقنت بعقار الأزوكسي ميثان بجرعة (15ملغ/كغ) مرة واحدة بالأسبوع ولمدة أسبوعين داخل تجويف البريتون وجرعت (50 ملغ/كغ) من عقار الثيموكينون فموياً يومياً وحقنت عقار السيسبلاتين (حسبت وفق معادلة موسترل) داخل تجويف البريتون، تكرر الجرعة كل 14 يوم وحتى نهاية فترة التجربة.

المجموعة الخامسة: عددها 12 أرنباً حقنت بعقار الأزوكسي ميثان بجرعة (15ملغ/كغ) مرة واحدة بالأسبوع ولمدة أسبوعين داخل تجويف البريتون (Suaeyun et al., 1997).

5-3- جمع عينات الدم Collection Blood Samples:

جُمعت عينات الدم من حيوانات التجربة على ثلاث مراحل، المرحلة الأولى كانت بعد انقضاء فترة التأقلم أي في اليوم الأول من التجربة (اليوم 1)، أما المرحلة الثانية كانت بعد الانتهاء من حقن الأزوكسي ميثان أي في اليوم (14)، والاختيرة نهاية فترة التجربة أي في (اليوم 56)، أُخذت العينات من الوريد الأذني بواسطة محاقن سعة (3) مل كما هو موضح بالشكل (7-8)، وذلك بعد إجراء التعقيم المناسب لمكان سحب الدم. وبعد سحب عينات الدم، وضعت في أنابيب اختبار حاوية مانع التخثر (EDTA)، من أجل إجراء التحاليل الدموية، ووضعت في أنابيب اختبار حاوية على الهيبارين (Lithium Heparin)، من أجل إجراء تقدير نشاطات الانزيمات الكبدية ومستوى المستضد المضغي السرطاني والكرياتينين في مصل الدم. ثم نُقلت لمدة (15) دقيقة وبسرعة (3500) دورة/دقيقة، ثم تم سحب

المصل بواسطة Micropipette، ووُضِع المصل في أنابيب إيندورف محكمة الإغلاق سعة (1.5) مل وتم تسجيل البيانات المطلوبة ومن ثم تم حفظ هذه الأنابيب بدرجة حرارة (-20 درجة مئوية) في المجمدة



لحين إجراء الاختبارات اللازمة عليها.

الصورة رقم (9): سحب عينات الدم.

الصورة رقم (8): سحب عينات الدم.

6-3- الاختبارات الدموية التي تم إجراؤها:

تم اجراء التحاليل الدموية والبيوكيميائية في مخبر خاص في محافظة حماة.

7-3- الاختبارات الكيمياء حيوية التي تم إجراؤها:

1-7-3- تقدير مستوى المستضد المضغي السرطاني في مصل الدم: Determination of the

level of Carcinoembryonic Antigen in blood serum:

استخدمت طريقة المقايضة المناعية الكهروكيميائية أو الكهربية (ECLIA) لتقدير مستوى المستضد المضغي السرطاني وفق طريقة (Thompson and Zimmermann, 1988)، باستخدام عتيدة التحليل (Kit) والمصنعة من قبل شركة (Roche) السويسرية للصناعة الكواشف والصناعات الدوائية والتكنولوجيا الحيوية، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي:

1. مبدأ التفاعل: تقنية الساندويتش المدة الاجمالية للاختبار 18 دقيقة.

يُعد التفاعل تفاعلاً من نوع "الساندويتش" (Sandwich Principle) تبدأ العملية بوضع كمية محددة من عينة المصل أو البلازما في وعاء التفاعل. يُضاف إلى العينة نوعان من الأجسام المضادة المصنعة في المختبر، والمُخصصة للارتباط ببروتين CEA:

- جسم مضاد مُعدّل بالبيوتين (Biotinylated Antibody): يحتوي على جزيء البيوتين، الذي سيُستخدم لاحقاً لتنشيط المركب.

- جسم مضاد مُعلَّم بمركب الروثينيوم (Ruthenium-labeled Antibody): يحتوي على جزيء الروثينيوم، الذي يُعد العنصر الأساسي في عملية الكشف. إذا كان بروتين CEA موجوداً في العينة، فإن كلاً من الجسمين المضادين يرتبط به في مواقع مختلفة، مما يؤدي إلى تشكيل مركب معقد ثلاثي الأجزاء: (الجسم المضاد بالبيوتين) - (بروتين CEA) - (الجسم المضاد بالروثينيوم) وفق مبدأ المعادلة.

Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-complex (Ru(bpy)₃²⁺)

2. **عملية التثبيت والفصل:** بعد تكوين مركب الساندويتش، تُضاف إلى الوعاء جسيمات مغناطيسية دقيقة مغلقة ببروتين الستربتافيدين (Streptavidin). يتميز بروتين الستربتافيدين بارتباطه القوي والخاص جداً بجزيء البيوتين. وبفضل هذا الارتباط، تلتصق مركبات الساندويتش المعقدة بالسطح الصلب لهذه الجسيمات الدقيقة. بعد ذلك، تُستخدم القوة المغناطيسية لفصل هذه الجسيمات، التي تحمل المركبات المرتبطة، عن بقية المحلول غير المرتبط، مما يضمن دقة عالية في القياس.

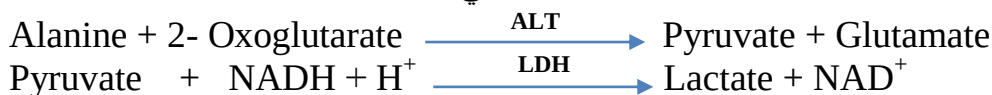
3. مرحلة الكشف والقياس (الكيمياء الضوئية الكهربائية):

هنا يأتي دور تقنية الكيمياء الضوئية الكهربائية (ECLIA). تُنقل الجسيمات الدقيقة إلى حجرة القياس، حيث يُطبق جهد كهربائي على القطب. هذا الجهد يحفز جزيء الروثينيوم الموجود في المركبات الملتصقة على سطح الجسيمات لإصدار إشعاع ضوئي (Chemiluminescence). تقوم أجهزة الكشف الضوئي المدمجة في الجهاز بقياس شدة هذا الضوء المنبعث. وتُعد هذه الشدة متناسبة بشكل مباشر مع كمية بروتين CEA الموجودة في العينة. كلما زاد تركيز CEA، زاد عدد مركبات الساندويتش المتشكلة، وبالتالي زادت كمية الروثينيوم المحفزة، مما يؤدي إلى انبعاث ضوء أكثر شدة. يعالج برنامج الجهاز هذه البيانات الضوئية ويحولها إلى قيمة رقمية لتركيز CEA، بالاستعانة بمنحنى معايرة مُخزن مسبقاً.

2-7-3-2- تقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في مصل الدم: Determination of the level of

alanine aminotransferase: enzyme in blood serum

استخدمت الطريقة الأنزيمية لتقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الألانين في مصل الدم وفق طريقة (Gella *et al.*, 1985)، باستخدام عتيدة التحليل (Kit) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) الإسبانية لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي:



إذ أجري الاختبار حسب توصيات الشركة المنتجة على جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer، وتمت قراءة نتائج العينات على طول الموجه (340) نانومتر.

3-7-3-3- تقدير مستوى أنزيم ناقلة أمين الأسبارتات في مصل الدم: Determination of the

level of aspartate transaminase enzyme in the blood serum

استخدمت الطريقة الأنزيمية لتقدير مستوى أنزيم ناقله أمين الأسبارتات في مصل الدم وفق طريقة (Gella et al., 1985)، باستخدام عتيدة التحليل (Kit) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) الاسبانية لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل كالتالي:



إذ أجري الاختبار حسب توصيات الشركة المنتجة على جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer، وتمت قراءة نتائج العينات على طول الموجه (340) نانومتر.

4-7-3- تقدير مستوى الكرياتينين في مصل الدم Determination of serum creatinine :level

استخدمت الطريقة الأنزيمية لتقدير مستوى الكرياتينين في مصل الدم وفق طريقة (Bartels and Böhmer, 1971)، باستخدام عتيدة التحليل (Kit) والمصنعة من قبل شركة (BIOSYSTEMS) الاسبانية لصناعة الكواشف، حيث كان مبدأ التفاعل بالشكل التالي:



إذ أجري الاختبار حسب توصيات الشركة المنتجة على جهاز المطياف الضوئي Spectrophotometer، وتمت قراءة نتائج العينات على طول الموجه (500±20) نانومتر.

8-3- دراسة الأعراض الإكلينيكية Clinical symptoms study

تم دراسة وتسجيل الأعراض الإكلينيكية لدى الأرانب ومقارنة هذه الأعراض مع مجموعة الشاهد طوال فترة التجربة من اليوم الأول وحتى اليوم الأخير (اليوم 56).

9-3- دراسة التغيرات التشريحية المرضية Pathological change study

دُبِحت أرانب التجربة بعد انتهاء فترة التجربة، وبعد تسجيل الأعراض الإكلينيكية التي ظهرت على الأرانب، وبعد إجراء الاختبارات الدموية والكيمياء الحيوية، وذلك لدراسة التغيرات التشريحية المرضية في الكبد والكلى والقولون والمستقيم، وُصفت التغيرات المرضية العيانية التي تتركز في أنسجة كل من الكبد والكلى والقولون والمستقيم، ثم أُخذت عينات من الكبد والكلى والقولون والمستقيم لدراسة التغيرات النسيجية المرضية.

10-3- تحضير المقاطع النسيجية Preparing Histological Sections

التثبيت Fixation: تم جمع العينات من الأعضاء المراد دراستها وحفظت بمحلول الفورمالين المتعادل 10% لمدة أسبوع.

الغسيل Washing: غسّلت بالماء الجاري لمدة 24 ساعة، لإزالة المثبت الزائد من النسيج، لأن المثبت سيؤثر على المراحل اللاحقة (مثل الفورمالين الذي يتداخل مع بعض الأصباغ) ثم وضعت العينات في جهاز الإدماج حيث خضعت للعمليات الآتية:

التجفيف Dehydration: تمت بتمرير العينات النسيجية عبر محاليل ذات تراكيز تصاعدية من الكحول بهدف سحب الماء من النسيج كما يلي:

1. كحول 70% لمدة ساعتين.
2. كحول 80% لمدة ساعتين.
3. كحول 90% لمدة ساعتين.
4. كحول 95% لمدة ساعتين.
5. كحول 100% لمدة ساعتين.
6. كحول 100% لمدة ساعتين.

الترويق Clearing: غمرت العينات في محلول الزايلين Xylene لمدة ثلاث ساعات مرتين وذلك لإزالة محاليل التجفيف.

الطمر Embedding: تم بواسطة هذه العملية إحلال شمع البرافين المنصهر مكان محلول الترويق وذلك بوضع العينات في خليط من شمع البرافين المنصهر مع محلول الترويق لمدة ساعتين، ثم تنقل العينات وتوضع في شمع البرافين المنصهر لمدة ساعتين. ثم تم صب قليل من البرافين المنصهر في قالب معدني (ستانلس ستيل) عمقه 0.5 سم ثم وضعت العينات فيه وثبتت العينة بالملقط لفترة قصيرة على وضعها العمودي لحين تصلب الشمع ثم أطبق على القالب المعدني بقالب بلاستيكي ليملى كامل القالب البلاستيكي من الأعلى بشمع البرافين المنصهر، ثم تركت القوالب حتى تتصلب لتتزع بعدها القوالب البلاستيكية الحاوية على العينة بسهولة من القوالب المعدنية.

التقطيع Sectioning: تم تقطيع العينات باستخدام المشراح اليدوي Microtome حيث تم تثبيت القالب الحاوي على العينة في جهاز التقطيع وضبطت سماكة المقطع لتكون 4 ميكرون، فحصلنا على شريط متسلسل (فلم) من المقاطع النسيجية بسماكة 4 ميكرون، وضعت في ماء دافئ (56) حتى تستوي المقاطع بشكل جيد ثم تم تحميلها على شرائح زجاجية.

الصبغة Staining: صُيغت فيما بعد الشرائح النسيجية بصبغة الهيماتوكسولين والأيوزين الروتينية (H&E).

التغطية Mounting: لحماية الشريحة النسيجية المصبوغة والحفاظ عليها لفترة طويلة، وُضعت قطرة من مادة التغطية (بلسم كندا) على الشريحة المصبوغة، ثم يُوضع الغطاء الزجاجي (coverslip) فوقها برفق. لتوفير وسط ذي معامل انكسار مناسب للفحص المجهرى (Mescher, 2024). دُرست التغيرات المرضية باستخدام مجهر وكاميرا OPTIKA.

11-3- التحليل الإحصائي Statistical Analysis:

تم تحليل النتائج باستخدام برنامج التحليل الإحصائي (IBM SPSS Statistics) بالإصدار 27 حيث تم مقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة ما بين مجموعات التجربة فيما بينها عن طريق

اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، وتم مقارنة المتوسطات الحسابية للمتغيرات المدروسة ما بين الأزمنة المدروسة فيما بينها عن طريق اختبار T ستودنت للعينات المزدوجة Paired-Samples T-Test، حيث اعتُبرت الفروقات معنوية وذلك عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) $(P<0.05)$.

الفصل الرَّابِع:
النتائج:
Chapter Four:
Results:

4- النتائج:

4-1- نتائج تقدير متوسط وزن الجسم:

بلغ متوسط وزن الجسم في مجموعات الدراسة الخمس عند بداية التجربة (اليوم الأول)، على التوالي (1417) غ، (1375) غ، (1366) غ، (1382) غ، (1373) غ، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم وزن الجسم عند بداية التجربة عدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة مجموعات الدراسة فيما بينها، كما هو مبين بالجدول (1)، والمخطط رقم (1).

وبلغ متوسط قيم وزن الجسم في مجموعات الدراسة الخمس بعد حقن الأروكسي ميثان (اليوم 14)، على التوالي (1521) غ، (1335) غ، (1355) غ، (1380) غ، (1343) غ، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم وزن الجسم بعد الحقن وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة جميعاً، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة المجموعة الثانية مع بقية مجموعات الدراسة (الثالثة والرابعة والخامسة)، ولوحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية عند مقارنة المجموعتين الرابعة والخامسة فيما بينهما، كما هو مبين بالجدول (1)، والمخطط رقم (1).

أما متوسط قيم وزن الجسم في مجموعات الدراسة الخمس في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، كان على التوالي (1719) غ، (1560) غ، (1280) غ، (1620) غ، (1071) غ، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم وزن الجسم في اليوم الأخير وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة جميعاً، ووجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية عند مقارنة المجموعة الثانية مع مجموعات الدراسة، ولوحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية عند مقارنة المجموعتين الثالثة والرابعة فيما بينهما ($P<0.05$)، أما المجموعة الخامسة فقد اختلفت معنوياً ($P<0.05$) عند مقارنتها مع جميع مجموعات الدراسة كما هو مبين بالجدول (1)، والمخطط رقم (1).

عند مقارنة متوسط قيم وزن الجسم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الأولى (الشاهد) لوحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة الزمن الأول مع الزمنين الثاني والثالث فقد بلغ متوسط وزن الجسم في الزمن الأول (1417) غ، وبلغ متوسط الوزن في الزمن الثاني (1521) غ، وبلغ متوسط وزن الجسم في الزمن الثالث (1719) غ.

وعند مقارنة متوسط قيم وزن الجسم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثانية لم نجد فرقاً معنوياً ذا دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة متوسط وزن الجسم في الزمن الأول والثاني حيث بلغ متوسط وزن الجسم على التوالي (1375) غ، (1335) غ، وبينما وجد فرق معنوي ذي دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة الزمن الأول والثالث حيث بلغ متوسط وزن الجسم على التوالي (1375) غ، (1560) غ.

أما عند مقارنة متوسط قيم وزن الجسم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثالثة لوحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة الزمن الأول مع الزمنين الثاني والثالث فقد بلغ متوسط وزن الجسم في الزمن الأول (1366) غ، وبلغ متوسط الوزن في الزمن الثاني (1355) غ، وبلغ متوسط وزن الجسم في الزمن الثالث (1280) غ.

وعند مقارنة متوسط قيم وزن الجسم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الرابعة لم نجد فرق معنوي ذا دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة متوسط وزن الجسم في الزمن الأول والثاني حيث بلغ متوسط وزن الجسم على التوالي (1382) غ، (1380) غ، وبينما وجد فرق معنوي ذي دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة الزمن الأول والثالث حيث بلغ متوسط وزن الجسم على التوالي (1382) غ، (1620) غ.

أما عند مقارنة متوسط قيم وزن الجسم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الخامسة لوحظ وجود فرق معنوي ذا دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة الزمن الأول مع الزمنين الثاني والثالث فقد بلغ متوسط وزن الجسم في الزمن الأول (1373) غ، وبلغ متوسط الوزن في الزمن الثاني (1343) غ، وبلغ متوسط وزن الجسم في الزمن الثالث (1071) غ.

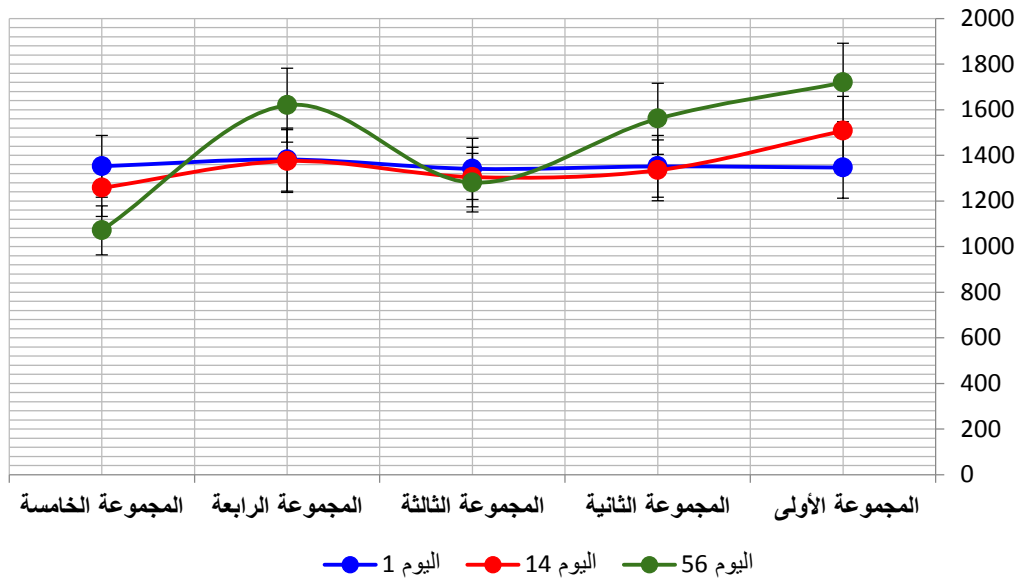
الجدول (1): نتائج تقدير متوسط وزن الجسم(غ).

المجموعات	اليوم الاول	اليوم (14)	اليوم (56)
المجموعة الاولى	1417±126.57	^a 1521±54.57*	^a 1719±85.52*
المجموعة الثانية	1375±78.62	^b 1335±58.81	^b 1560±69.12*
المجموعة الثالثة	1366±26.78	^b 1355±81.26*	^c 1280±93.20*
المجموعة الرابعة	1382±21.12	^{cb} 1380±74.46	^d 1620±75.04*
المجموعة الخامسة	1373±63.19	^{db} 1343±115.88*	^e 1071±48.17*

تدل الرموز (a,b,c,d,e) على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الخمس فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، في البرنامج الإحصائي SPSS 27 حيث اعتُبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P<0.05$)، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) عند المقارنة بين اليوم (1)، واليوم (14)، واليوم (56) ضمن نفس المجموعة.

المخطط البياني رقم (1): يشير الى متوسط أوزان الجسم في مجموعات الدراسة.

متوسط وزن الجسم



2-4- نتائج تساقط الشعر والتغيرات العينية في مجموعات الدراسة:

أظهرت نتائج تساقط الشعر في المجموعة الأولى عدم وجود تساقط للشعر في جميع أفراد المجموعة حيث كان الشعر ناعماً لماع، وكان مظهر أعين حيوانات هذه المجموعة لماعاً بدون وجود تغيرات مرضية فيها الصورة (10). وأظهرت نتائج المجموعة الثانية عدم وجود تساقط للشعر في جميع أفراد المجموعة لكن كان الشعر في حيوانات هذه المجموعة خشن قليلاً، ولم يلاحظ وجود تغيرات مرضية في أعين حيوانات هذه المجموعة، الصورة (11).



الصورة (11): يلاحظ فيها مظهر الشعر الطبيعي اللامع، ومظهر طبيعي للعينين لدى أرنب من مجموعة الشاهد G2.



الصورة (10): يلاحظ فيها مظهر الشعر الطبيعي اللامع، ومظهر طبيعي للعينين لدى أرنب من مجموعة الشاهد G1.

أما بالنسبة لنتائج المجموعة الثالثة حيث أظهرت بأن الادوية المضادة للسرطان أدت لتساقط الشعر عند افراد هذه المجموعة، حيث لوحظ التساقط في مناطق مختلفة ومتفرقة من الجسم كالבطن والظهر ومحيط العينين، ولوحظ وجود تغيرات مرضية في أعين افراد التجربة ايضاً تمثلت بجحوظ للعينين وحصول التهابات فيها، الصورة (12). نتائج المجموعة الرابعة أظهرت بأن مشاركة التيموكينون والسيسلاتين أدت لتساقط الشعر عند افراد هذه المجموعة ولكن كانت اقل بكثير من التغيرات التي حصلت عند إعطاء السيسلاتين لوحده حيث حصل التساقط فقط في منطقة الظهر، لم يلاحظ وجود تغيرات في العينين عند افراد هذه المجموعة الصورة (13)، بينما كانت نتائج المجموعة الخامسة عبارة خشونة في الشعر بدون تساقط للشعر في أي فرد من افراد المجموعة، التغيرات العينية كانت عبارة جحوظ في العينين فقط بدون وجود التهابات، الصورة (14).



الصورة (13): يلاحظ فيها تساقط الشعر في منطقة الظهر، ومظهر طبيعي للعينين لدى أرنب من مجموعة الرابعة G4.



الصورة (12): يلاحظ فيها تساقط شديد للشعر في منطقة الظهر والبطن، وجحوظ شديد للعينين لدى أرنب من مجموعة الثالثة G3.



الصورة (14): يلاحظ فيها شعر خشن ومجعد، ومظهر طبيعي للعينين لدى أرنب من مجموعة الثالثة G5.

3-4- الاعراض العامة:

عانت معظم حيوانات الدراسة المحقونة بعقار الأزوكسي ميثان من فقدان شهية وهيجان عصبي وعدوانية وذلك من خلال محاولتها عض الأيدي وقرض المشارب، بالإضافة الى خمول وتراجع في نشاطها وحيويتها وحدثت درجات متفاوتة من الاسهال، كانت أشدها في المجموعة الثالثة وأقلها في المجموعة الثانية تليها الرابعة، بينما لم تلاحظ اعراض ذات أهمية في مجموعة الشاهد.

4-4- نتائج التحاليل الدموية:

4-4-1- نتائج تقدير متوسط عدد كريات الدم الحمراء في مجموعات الدراسة:

بلغت متوسطات كريات الدم الحمراء في مجموعات الدراسة الخمس عند بداية التجربة (اليوم الأول)، على التوالي (5.42) مليون كرية/ملم³، (5.41) مليون كرية/ملم³، (5.31) مليون كرية/ملم³، (5.28) مليون كرية/ملم³، (5.37) مليون كرية/ملم³، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم كريات الدم الحمراء عند بداية التجربة عدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة مجموعات الدراسة فيما بينها، كما هو مبين بالجدول (2)، والمخطط رقم (2).

وبلغ متوسط قيم كريات الدم الحمراء في مجموعات الدراسة الخمس بعد حقن الأزوكسي ميثان (اليوم 14)، على التوالي (5.68) مليون كرية/ملم³، (4.38) مليون كرية/ملم³، (4.41) مليون كرية/ملم³، (4.32) مليون كرية/ملم³، (4.35) مليون كرية/ملم³، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم كريات الدم الحمراء بعد الحقن وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة جميعاً، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند بقية مجموعات الدراسة (الثانية والثالثة والرابعة والخامسة)، عند مقارنتها فيما بينهما، كما هو مبين بالجدول (2)، والمخطط رقم (2).

أما متوسط قيم كريات الدم الحمراء في مجموعات الدراسة الخمس في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، كان على التوالي (5.86) مليون كرية/ملم³، (5.33) مليون كرية/ملم³، (4.24) مليون كرية/ملم³، (5.55) مليون كرية/ملم³، (4.07) مليون كرية/ملم³، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة الثانية والثالثة والخامسة، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة المجموعة الثانية والثالثة والرابعة، أما المجموعة الخامسة فقد اختلفت معنوياً ($P<0.05$) عند مقارنتها مع جميع مجموعات الدراسة باستثناء المجموعة الثالثة، كما هو مبين بالجدول (2)، والمخطط رقم (2).

عند مقارنة متوسط قيم كريات الدم الحمراء في الأزمنة المختلفة للمجموعة الأولى (الشاهد) لم يلاحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية مع الزمن الثاني، حيث بلغ متوسط قيم كريات الدم الحمراء في الزمن الأول (5.42) مليون كرية/ملم³، وبلغ متوسط الوزن في الزمن الثاني (5.68) مليون كرية/ملم³،

عند مقارنة الزمن الأول مع الزمن الثالث لوحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، حيث بلغ متوسط قيم كريات الدم الحمراء في الزمن الثالث (5.86) مليون كرية/ملم³، وعند مقارنة متوسط قيم كريات الدم الحمراء في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثانية وجدنا فرقاً معنوياً ذا دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم كريات الدم الحمراء في الزمن الأول والثاني حيث بلغ متوسط قيم كريات الدم الحمراء على التوالي (5.41) مليون كرية/ملم³، (4.38) مليون كرية/ملم³، بينما لم يلاحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية عند مقارنته مع الزمن الثالث الذي بلغ متوسطه (5.33) مليون كرية/ملم³.

أما عند مقارنة متوسط قيم كريات الدم الحمراء في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثالثة لوحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة الزمن الأول مع الزمن الثاني فقد بلغ متوسط قيم كريات الدم الحمراء على التوالي (5.31) مليون كرية/ملم³، (4.41) مليون كرية/ملم³، ووجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية عند مقارنته مع الزمن الثالث الذي بلغ متوسطه (4.24) مليون كرية/ملم³. أما عند مقارنة متوسط قيم كريات الدم الحمراء في الأزمنة المختلفة للمجموعة الرابعة لوحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة الزمن الأول مع الزمن الثاني فقد بلغ متوسط قيم كريات الدم الحمراء على التوالي (5.28) مليون كرية/ملم³، (4.32) مليون كرية/ملم³، بينما لم يلاحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية عند مقارنته مع الزمن الثالث الذي بلغ متوسطه (5.55) مليون كرية/ملم³.

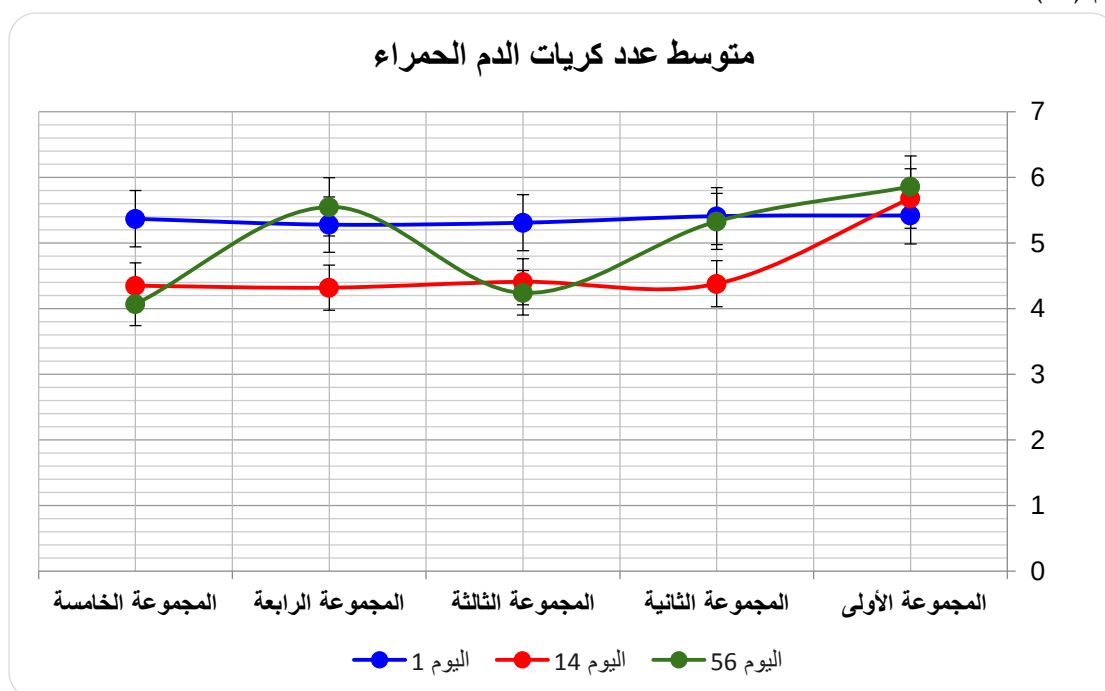
أما عند مقارنة متوسط قيم كريات الدم الحمراء في الأزمنة المختلفة للمجموعة الخامسة لوحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة الزمن الأول مع الزمنين الثاني والثالث فقد بلغ متوسط قيم كريات الدم الحمراء في الزمن الأول (5.37) مليون كرية/ملم³، وبلغ متوسط كريات الدم الحمراء في الزمن الثاني (4.35) مليون كرية/ملم³، وبلغ متوسط كريات الدم الحمراء في الزمن الثالث (4.07) مليون كرية/ملم³.

المجموعات	اليوم الأول (1)	اليوم (14)	اليوم (56)
-----------	-----------------	------------	------------

الجدول (2): نتائج متوسط عدد كريات الدم الحمراء (مليون كرية/ملم³).

^a 5.86± 0.42*	^a 5.68±0.44	5.42±0.46	المجموعة الاولى
^b 5.33± 0.32*	^b 4.38±0.48*	5.41±0.39	المجموعة الثانية
^c 4.24± 0.29*	^b 4.41± 0.32*	5.31±0.41	المجموعة الثالثة
^{ab} 5.55± 0.37*	^b 4.32± 0.26*	5.28±0.36	المجموعة الرابعة
^c 4.07± 0.45*	^b 4.35± 0.31*	5.37±0.67	المجموعة الخامسة

تدل الرموز (a,b,c,d,e) على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الخمس فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way ANOVA)، في البرنامج الإحصائي SPSS 27 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P < 0.05$)، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) عند المقارنة بين اليوم (1)، واليوم (14)، واليوم (56) ضمن نفس المجموعة.



المخطط البياني رقم (2): يشير الى متوسط عدد كريات الدم الحمراء في مجموعات الدراسة.

4-4-2- نتائج تقدير مستوى خضاب الدم:

بلغت متوسطات خضاب الدم في مجموعات الدراسة الخمس عند بداية التجربة (اليوم الأول)، على التوالي (11.27) غ/دل، (11.30) غ/دل، (11.27) غ/دل، (11.17) غ/دل، (11.25) غ/دل، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم خضاب الدم عند بداية التجربة عدم وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة، وعدم وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، عند مقارنة مجموعات الدراسة فيما بينها، كما هو مبين بالجدول (3)، والمخطط رقم (3).

وبلغ متوسط قيم خضاب الدم في مجموعات الدراسة الخمس بعد حقن الأوكسي ميثان (اليوم 14)، على التوالي (11.75) غ/دل، (8.84) غ/دل، (8.71) غ/دل، (8.81) غ/دل، (8.98) غ/دل، حيث

أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم خضاب الدم بعد الحقن وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة جميعاً، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند بقية مجموعات الدراسة (الثانية والثالثة والرابعة والخامسة)، عند مقارنتها فيما بينهما، كما هو مبين بالجدول (3)، والمخطط رقم (3).

أما متوسطات خضاب الدم في مجموعات الدراسة الخمس في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، كان على التوالي (12.19) غ/دل، (10.50) غ/دل، (8.5) غ/دل، (11.01) غ/دل، (8.10) غ/دل، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم خضاب الدم في اليوم الأخير وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة جميعاً، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة المجموعة الثانية والرابعة، بينما اختلفت المجموعة الخامسة مع جميع مجموعات الدراسة معنوياً ($P<0.05$)، باستثناء المجموعة الثالثة، كما هو مبين بالجدول (3)، والمخطط رقم (3).

عند مقارنة متوسط خضاب الدم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الأولى (الشاهد) لم يلاحظ وجود فرقاً معنوياً ذا دلالة إحصائية مع الزمن الثاني، حيث بلغ متوسط قيمة خضاب الدم في الزمن الأول (11.27) غ/دل، وبلغ متوسط خضاب الدم في الزمن الثاني (11.75) غ/دل، عند مقارنة الزمن الأول مع الزمن الثالث لوحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية ($P<0.05$)، حيث بلغ متوسط قيم خضاب الدم في الزمن الثالث (12.19) غ/دل.

وعند مقارنة متوسط قيم خضاب الدم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثانية وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم خضاب الدم في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطه على التوالي (11.30) غ/دل، (8.84) غ/دل، (10.50) غ/دل.

وعند مقارنة متوسط قيم خضاب الدم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثالثة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيمة خضاب الدم في الزمن الأول والثاني حيث بلغ متوسط قيم خضاب الدم على التوالي (11.27) غ/دل، (8.71) غ/دل، ووجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية بين الزمن الأول والثالث الذي بلغ متوسطه (8.5) غ/دل.

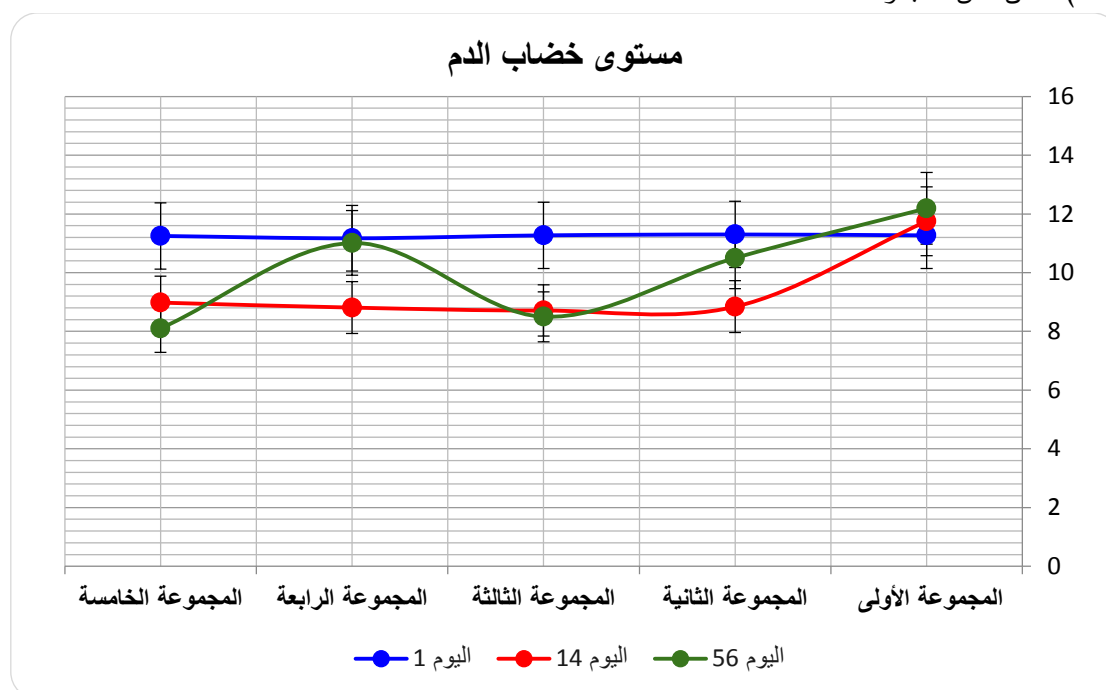
وعند مقارنة متوسط قيم خضاب الدم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الرابعة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيمة خضاب الدم في الزمن الأول والثاني حيث بلغ متوسط قيم خضاب الدم على التوالي (11.17) غ/دل، (8.81) غ/دل، بينما لم نلاحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية بين الزمن الأول والثالث الذي بلغ متوسطه (11.01) غ/دل.

وعند مقارنة متوسط قيم خضاب الدم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الخامسة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم خضاب الدم في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطه على التوالي (11.25) غ/دل، (8.98) غ/دل، (8.10) غ/دل.

المجموعات	اليوم الأول (1)	اليوم (14)	اليوم (56)
المجموعة الاولى	11.27±0.69	^a 11.75±0.88	^a 12.19±0.70*
المجموعة الثانية	11.30±0.65	^b 8.84±0.51*	^b 10.50±0.53*
المجموعة الثالثة	11.27±1.04	^b 8.71±0.55*	^c 8.50±1.14
المجموعة الرابعة	11.17±0.82	^b 8.81±0.60*	^b 11.01±0.93
المجموعة الخامسة	11.25±0.87	^b 8.98±0.38*	^c 8.10±0.51*

الجدول (3): نتائج تقدير مستوى خضاب الدم (غ/دل).

تدل الرموز (a,b,c,d,e) على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الخمس فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، في البرنامج الإحصائي SPSS 27 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P<0.05$)، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) عند المقارنة بين اليوم (1)، واليوم (14)، واليوم (56) ضمن نفس المجموعة.



المخطط البياني رقم (3): يشير الى نتائج تقدير مستوى خضاب الدم في مجموعات الدراسة.

4-4-3- نتائج تقدير مستوى مكداس الدم:

بلغت متوسطات مكداس الدم في مجموعات الدراسة الخمس عند بداية التجربة (اليوم الأول)، على التوالي (33.95%)، (33.65%)، (34.03%)، (33.63%)، (33.17%)، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم مكداس الدم عند بداية التجربة عدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة مجموعات الدراسة فيما بينها، كما هو مبين بالجدول (4)، والمخطط رقم (4).

وبلغ متوسط قيم مكداس الدم في مجموعات الدراسة الخمس بعد حقن الأزوكسي ميثان (اليوم 14)، على التوالي (34.59%)، (27.95%)، (26.93%)، (27.56%)، (27.45%)، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم مكداس الدم بعد الحقن وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة جميعاً، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند بقية مجموعات الدراسة (الثانية والثالثة والرابعة والخامسة)، عند مقارنتها فيما بينهما، كما هو مبين بالجدول (4)، والمخطط رقم (4).

أما متوسطات مكداس الدم في مجموعات الدراسة الخمس في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، كان على التوالي (35.80%)، (31.95%)، (26.24%)، (35.39%)، (25.90%)، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم مكداس الدم في اليوم الأخير وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع الثانية والثالثة والخامسة، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنتها مع المجموعة الرابعة، وأظهرت النتائج عن وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية بين المجموعة الثانية والثالثة والخامسة، بينما لم تختلف المجموعة الخامسة مع المجموعة الثالثة معنوياً، كما هو مبين بالجدول (4)، والمخطط رقم (4).

عند مقارنة متوسط مكداس الدم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الأولى (الشاهد) لم يلاحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية مع الزمن الثاني، حيث بلغ متوسط قيمة مكداس الدم في الزمن الأول (33.95%)، وبلغ متوسط الوزن في الزمن الثاني (34.59%)، عند مقارنة الزمن الأول مع الزمن الثالث لوحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية ($P<0.05$)، حيث بلغ متوسط قيم مكداس الدم في الزمن الثالث (35.80%).

وعند مقارنة متوسط قيم مكداس الدم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثانية وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم مكداس الدم في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطه على التوالي (33.65%)، (27.95%)، (31.95%).

وعند مقارنة متوسط قيم مكداس الدم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثالثة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم مكداس الدم في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطه على التوالي (34.03%)، (26.93%)، (26.24%).

وعند مقارنة متوسط قيم مكداس الدم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الرابعة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة

المجموعات	اليوم الأول (1)	اليوم (14)	اليوم (56)
المجموعة الاولى	33.95±1.08	^a 34.59±2.38	^a 35.80 ± 2.06*
المجموعة الثانية	33.65±1.03	^b 27.95±1.37*	^b 31.95 ± 1.32*
المجموعة الثالثة	34.03±1.07	^b 26.93±0.89*	^c 26.24 ± 1.11*
المجموعة الرابعة	33.63±2.00	^b 27.56±1.24*	^a 35.39 ± 2.46
المجموعة الخامسة	33.17±1.92	^b 27.45±1.66*	^c 25.90 ± 1.67*

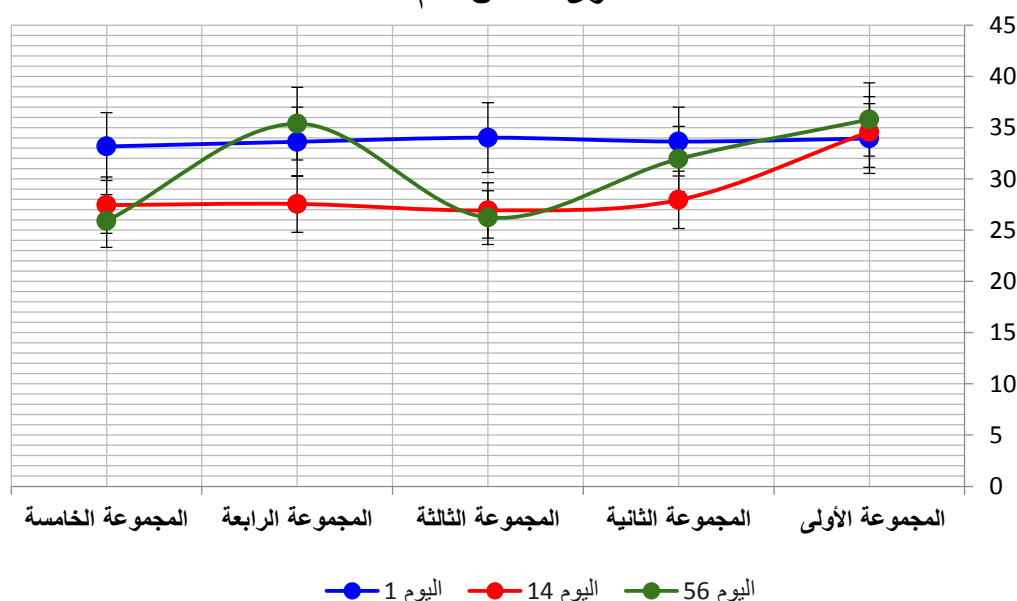
إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيمة مكداس الدم في الزمن الأول والثاني حيث بلغ متوسط قيم مكداس الدم على التوالي (33.63%)، (27.56%)، بينما لم نلاحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية بين الزمن الأول والثالث الذي بلغ متوسطه (35.39%).

وعند مقارنة متوسط قيم مكداس الدم في الأزمنة المختلفة للمجموعة الخامسة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم مكداس الدم في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطه على التوالي (33.17%)، (27.45%)، (25.9%).

الجدول (4): تقدير مستوى مكداس الدم (نسبة مئوية %).

تدل الرموز (a,b,c,d,e) على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الخمس فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، في البرنامج الإحصائي SPSS 27 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P<0.05$)، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) عند المقارنة بين اليوم (1)، واليوم (14)، واليوم (56) ضمن نفس المجموعة.

مستوى مكدهاس الدم



المخطط البياني رقم (4): يشير الى نتائج مستوى مكدهاس الدم في مجموعات الدراسة.

4-4-4- نتائج تقدير متوسط عدد كريات الدم البيضاء:

بلغت متوسطات كريات الدم البيضاء في مجموعات الدراسة الخمس عند بداية التجربة (اليوم الأول)، على التوالي (7.59) ألف كرية/ملم³، (7.68) ألف كرية/ملم³، (7.53) ألف كرية/ملم³، (7.53) ألف كرية/ملم³، (7.64) ألف كرية/ملم³، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم كريات الدم البيضاء عند بداية التجربة عدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، عند مقارنة مجموعات الدراسة فيما بينها، كما هو مبين بالجدول (5)، والمخطط رقم (5).

وبلغ متوسط قيم كريات الدم البيضاء في مجموعات الدراسة الخمس بعد حقن الأوزوكسي ميثان (اليوم 14)، على التوالي (7.75) ألف كرية/ملم³، (13.97) ألف كرية/ملم³، (14.15) ألف كرية/ملم³، (13.80) ألف كرية/ملم³، (13.88) ألف كرية/ملم³، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم كريات الدم البيضاء بعد الحقن وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة جميعاً، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، عند بقية مجموعات الدراسة (الثانية والثالثة والرابعة والخامسة)، عند مقارنتها فيما بينهما، كما هو مبين بالجدول (5)، والمخطط رقم (5).

أما متوسطات كريات الدم البيضاء في مجموعات الدراسة الخمس في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، كان على التوالي (7.67) ألف كرية/ملم³، (9.9) ألف كرية/ملم³، (9.66) ألف كرية/ملم³، (8.92) ألف كرية/ملم³، (18.13) ألف كرية/ملم³، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم كريات الدم البيضاء في اليوم الأخير وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة

المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة جميعاً، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة المجموعة الثانية والمجموعة الثالثة والرابعة، بالنسبة للمجموعة الخامسة فقد لوحظ وجود اختلافاً معنوياً ذا دلالة إحصائية بينها وبين جميع مجموعات الدراسة، كما هو مبين بالجدول (5)، والمخطط رقم (5).

عند مقارنة متوسط قيم كريات الدم البيضاء في الأزمنة المختلفة للمجموعة الأولى (الشاهد) لم يلاحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية مع الزمنين الثاني والثالث، حيث بلغ متوسط قيم كريات الدم البيضاء في الزمن الأول (7.59) ألف كرية/ملم³، وبلغ متوسط كريات الدم البيضاء في الزمن الثاني (7.75) ألف كرية/ملم³، حيث بلغ متوسط قيم كريات الدم البيضاء في الزمن الثالث (7.67) ألف كرية/ملم³.

المجموعات	اليوم الأول (1)	اليوم (14)	اليوم (56)
-----------	-----------------	------------	------------

وعند مقارنة متوسط قيم كريات الدم البيضاء في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثانية وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم كريات الدم البيضاء في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسط قيم كريات الدم البيضاء على التوالي (7.68) ألف كرية/ملم³، (13.97) ألف كرية/ملم³، (9.9) ألف كرية/ملم³.

وعند مقارنة متوسط قيم كريات الدم البيضاء في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثالثة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم كريات الدم البيضاء في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسط قيم كريات الدم البيضاء على التوالي (7.53) غ، (14.15) غ، (9.66) غ.

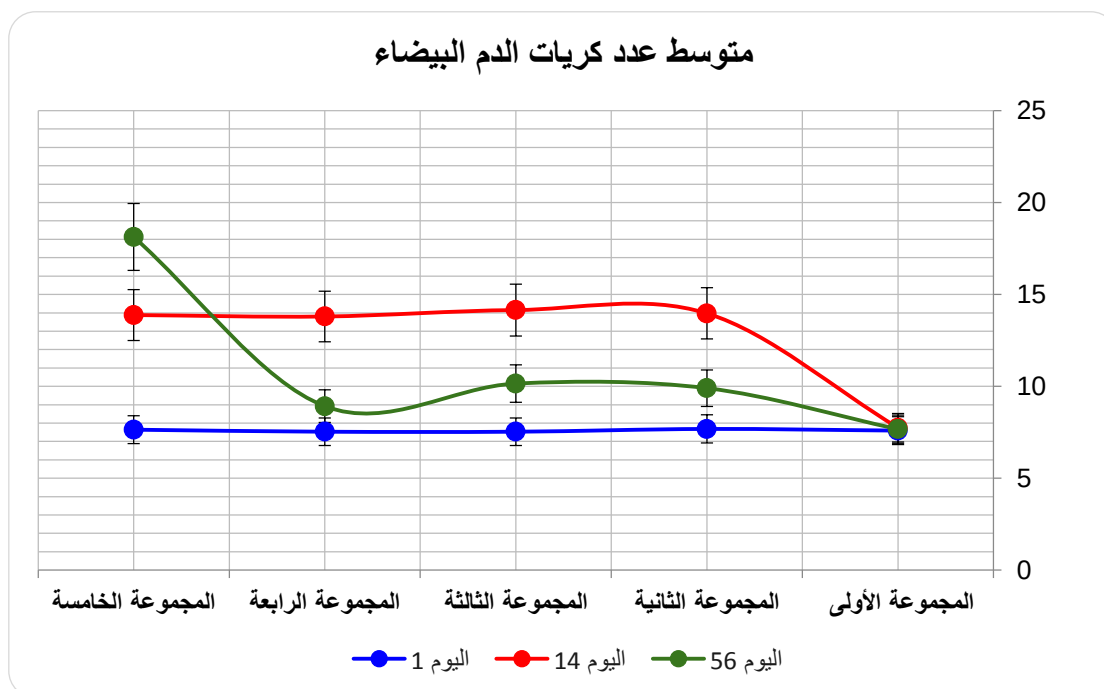
وعند مقارنة متوسط قيم كريات الدم البيضاء في الأزمنة المختلفة للمجموعة الرابعة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم كريات الدم البيضاء في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسط قيم كريات الدم البيضاء على التوالي (7.53) ألف كرية/ملم³، (13.80) ألف كرية/ملم³، (8.92) ألف كرية/ملم³.

وعند مقارنة متوسط قيم كريات الدم البيضاء في الأزمنة المختلفة للمجموعة الخامسة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم كريات الدم البيضاء في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسط قيم كريات الدم البيضاء على التوالي (7.64) ألف كرية/ملم³، (13.88) ألف كرية/ملم³، (18.13) ألف كرية/ملم³.

^a 7.67±0.29	^a 7.75±0.27	7.59±0.29	المجموعة الاولى
^b 9.9±0.53*	^b 13.97±0.59*	7.68±0.33	المجموعة الثانية
^b 9.66±1.21*	^b 14.15±0.70*	7.53±0.24	المجموعة الثالثة
^b 8.92±0.41*	^b 13.80±0.82*	7.53±0.36	المجموعة الرابعة
^c 18.13±1.20*	^b 13.88±1.06*	7.64±0.36	المجموعة الخامسة

الجدول (5): متوسط عدد كريات الدم البيضاء (ألف كرية/ملم³).

تدل الرموز (a,b,c,d,e) على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الخمس فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way ANOVA)، في البرنامج الإحصائي SPSS 27 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P < 0.05$)، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) عند المقارنة بين اليوم (1)، واليوم (14)، واليوم (56) ضمن نفس المجموعة.



المخطط البياني رقم (5): يشير الى متوسط عدد كريات الدم البيضاء في مجموعات الدراسة.

4-4-5- نتائج متوسط عدد الصفائح الدموية:

بلغت متوسطات الصفائح الدموية في مجموعات الدراسة الخمس عند بداية التجربة (اليوم الأول)، على التوالي (368) ألف صفيحة/ملم³، (376) ألف صفيحة/ملم³، (374) ألف صفيحة/ملم³، (371) ألف صفيحة/ملم³، (375) ألف صفيحة/ملم³، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم الصفائح الدموية عند بداية التجربة عدم وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، عند مقارنة

المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة مجموعات الدراسة فيما بينها، كما هو مبين بالجدول (6)، والمخطط رقم (6).

وبلغ متوسط قيم الصفحات الدموية في مجموعات الدراسة الخمس بعد حقن الأزوكسي ميثان (اليوم 14)، على التوالي (417) ألف صفحة/ملم³، (837) ألف صفحة/ملم³، (859) ألف صفحة/ملم³، (855) ألف صفحة/ملم³، (869) ألف صفحة/ملم³، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم الصفحات الدموية بعد الحقن وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة جميعاً، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند بقية مجموعات الدراسة (الثانية والثالثة والرابعة والخامسة)، عند مقارنتها فيما بينهما، كما هو مبين بالجدول (6)، والمخطط رقم (6).

أما متوسطات الصفحات الدموية في مجموعات الدراسة الخمس في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، كان على التوالي (434) ألف صفحة/ملم³، (560) ألف صفحة/ملم³، (528) ألف صفحة/ملم³، (477) ألف صفحة/ملم³، (1038) ألف صفحة/ملم³، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم الصفحات الدموية في اليوم الأخير وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع جميع مجموعات الدراسة، وأظهرت النتائج عدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية بين مجموعات الدراسة عند مقارنتهم فيما بينهم باستثناء المجموعة الخامسة، كما هو مبين بالجدول (6)، والمخطط رقم (6).

عند مقارنة متوسط الصفحات الدموية في الأزمنة المختلفة للمجموعة الأولى (الشاهد) لوحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية مع الزمنين الثاني والثالث، حيث بلغ متوسط قيمة الصفحات الدموية في الزمن الأول (368) ألف صفحة/ملم³، وبلغ متوسط الصفحات الدموية في الزمن الثاني (417) ألف صفحة/ملم³، حيث بلغ متوسط قيم الصفحات الدموية في الزمن الثالث (434) ألف صفحة/ملم³.

وعند مقارنة متوسط قيم الصفحات الدموية في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثانية وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم الصفحات الدموية في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطه على التوالي (376) ألف صفحة/ملم³، (837) ألف صفحة/ملم³، (560) ألف صفحة/ملم³.

وعند مقارنة متوسط قيم الصفحات الدموية في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثالثة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم الصفحات الدموية في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي (374) ألف صفحة/ملم³، (859) ألف صفحة/ملم³، (528) ألف صفحة/ملم³.

وعند مقارنة متوسط قيم الصفحات الدموية في الأزمنة المختلفة للمجموعة الرابعة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة

متوسط قيم الصفائح الدموية في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي (371)

المجموعات	اليوم الأول (1)	اليوم (14)	اليوم (56)
المجموعة الاولى	368.83±54.16	^a 417±78.51*	^a 434.41 ± 64.36*
المجموعة الثانية	376.5±55.83	^b 837.33±33.96*	^b 560.41 ± 37.78*
المجموعة الثالثة	374.58±49.67	^b 859.08±42.04*	^c 528 ± 60.68*
المجموعة الرابعة	371.83±44.02	^b 855.16±40.36*	^d 477.25 ± 47.44*
المجموعة الخامسة	375.58±63.66	^b 869.16±40.04*	^e 1038.33 ± 117.78*

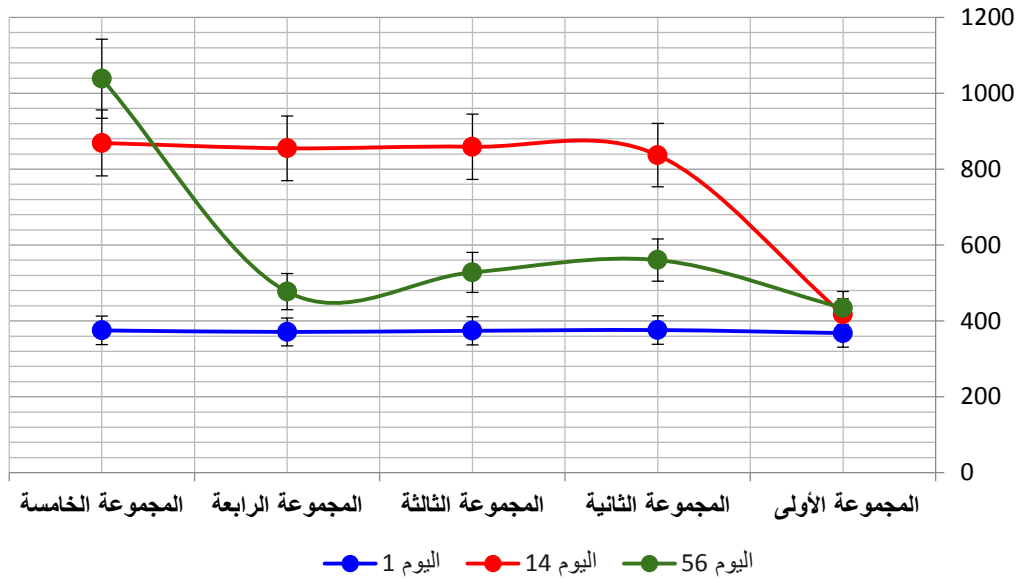
ألف صُفيحة/ملم³، (855) ألف صُفيحة/ملم³، (477) ألف صُفيحة/ملم³.

وعند مقارنة متوسط قيم الصفائح الدموية في الأزمنة المختلفة للمجموعة الخامسة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم الصفائح الدموية في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي (375) ألف صُفيحة/ملم³، (869) ألف صُفيحة/ملم³، (1038) ألف صُفيحة/ملم³.

الجدول (6): تقدير متوسط عدد الصفائح الدموية (ألف كرية/ملم³).

تدل الرموز (a,b,c,d,e) على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الخمس فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، في البرنامج الإحصائي SPSS 27 حيث اعتُبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P<0.05$)، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) عند المقارنة بين اليوم (1)، واليوم (14)، واليوم (56) ضمن نفس المجموعة.

متوسط عدد الصفائح الدموية



المخطط البياني رقم (6): يشير الى نتائج متوسط عدد الصفائح الدموية في مجموعات الدراسة.

5-4- نتائج التحاليل البيوكيميائية:

1-5-4- نتائج تقدير تركيز المستضد المضغي السرطاني:

بلغت متوسطات مستوى المستضد المضغي السرطاني في مجموعات الدراسة الخمس عند بداية التجربة (اليوم الأول)، على التوالي $(0.34)\text{ng/ml}$ ، $(0.35)\text{ng/ml}$ ، $(0.35)\text{ng/ml}$ ، $(0.32)\text{ng/ml}$ ، $(0.4)\text{ng/ml}$ ، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم المستضد المضغي السرطاني عند بداية التجربة عدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة مجموعات الدراسة فيما بينها، كما هو مبين بالجدول (7)، والمخطط رقم (7).

وبلغ متوسط قيم المستضد المضغي السرطاني في مجموعات الدراسة الخمس بعد حقن الأوزوكسي ميثان (اليوم 14)، على التوالي $(0.35)\text{ng/ml}$ ، $(4.40)\text{ng/ml}$ ، $(4.91)\text{ng/ml}$ ، $(4.15)\text{ng/ml}$ ، $(4.30)\text{ng/ml}$ ، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم المستضد المضغي السرطاني بعد الحقن وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة جميعاً، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند بقية مجموعات الدراسة (الثانية والثالثة والرابعة والخامسة)، عند مقارنتها فيما بينهما، كما هو مبين بالجدول (7)، والمخطط رقم (7).

أما متوسطات المستضد المضغي السرطاني في مجموعات الدراسة الخمس في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، كان على التوالي $(0.35)\text{ng/ml}$ ، $(2.5)\text{ng/ml}$ ، $(3.35)\text{ng/ml}$ ، $(1.88)\text{ng/ml}$ ، $(11.57)\text{ng/ml}$ ، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم المستضد المضغي السرطاني في

اليوم الاخير وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع جميع مجموعات الدراسة، وظهرت النتائج وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية بين مجموعات الدراسة عند مقارنتهم فيما بينهم، كما هو مبين بالجدول (7)، والمخطط رقم (7).

عند مقارنة متوسط المستضد المضغي السرطاني في الأزمنة المختلفة للمجموعة الأولى (الشاهد) لم

المجموعات	اليوم الأول (1)	اليوم (14)	اليوم (56)
-----------	-----------------	------------	------------

يلاحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية مع الزمنين الثاني والثالث، حيث بلغ متوسط قيمة المستضد المضغي السرطاني في الزمن الأول 0.34ng/ml ، وبلغ متوسط الوزن في الزمن الثاني 0.35ng/ml ، حيث بلغ متوسط قيم المستضد المضغي السرطاني في الزمن الثالث 0.35ng/ml . وعند مقارنة متوسط قيم المستضد المضغي السرطاني في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثانية وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط المستضد المضغي السرطاني في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطه على التوالي 0.35ng/ml ، 4.40ng/ml ، 2.5ng/ml . وعند مقارنة متوسط قيم المستضد المضغي السرطاني في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثالثة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم المستضد المضغي السرطاني في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي 0.35ng/ml ، 4.91ng/ml ، 3.35ng/ml .

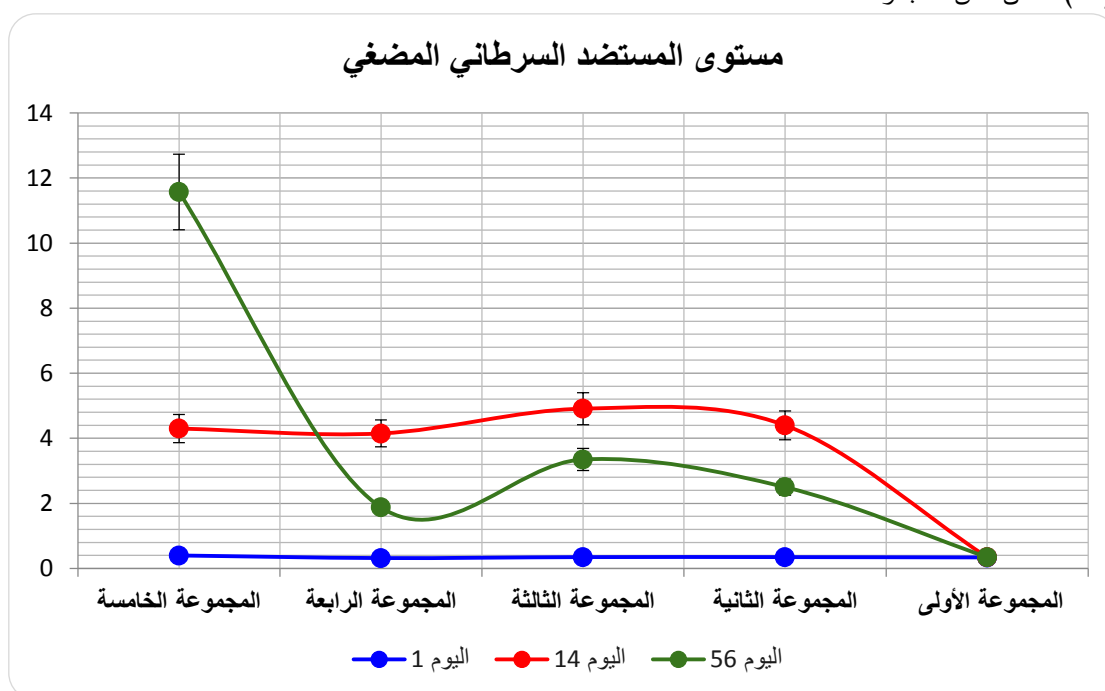
وعند مقارنة متوسط قيم المستضد المضغي السرطاني في الأزمنة المختلفة للمجموعة الرابعة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم المستضد المضغي السرطاني في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي 0.32ng/ml ، 4.15ng/ml ، 1.88ng/ml .

وعند مقارنة متوسط قيم المستضد المضغي السرطاني في الأزمنة المختلفة للمجموعة الخامسة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم المستضد المضغي السرطاني في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي 0.4ng/ml ، 4.30ng/ml ، 11.57ng/ml .

الجدول (7): نتائج تقدير تركيز المستضد المضغي السرطاني (نانوغرام/مل).

^a 0.35±0.15	^a 0.35±0.15	0.34±0.15	المجموعة الاولى
^b 2.5±0.60*	^b 4.40±0.43*	0.35±0.12	المجموعة الثانية
^c 3.35±0.54*	^b 4.91±0.40*	0.35±0.12	المجموعة الثالثة
^d 1.88±0.63*	^b 4.15±0.58*	0.32±0.16	المجموعة الرابعة
^e 11.57±0.46*	^b 4.30±0.42*	0.4±0.10	المجموعة الخامسة

تدل الرموز (a,b,c,d,e) على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الخمس فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way ANOVA)، في البرنامج الإحصائي SPSS 27 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P < 0.05$)، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) عند المقارنة بين اليوم (1)، واليوم (14)، واليوم (56) ضمن نفس المجموعة.



المخطط البياني رقم (7): يشير الى نتائج مستوى المستضد السرطاني في مجموعات الدراسة.

4-5-2- نتائج تقدير نشاط ناقلة الأمين الألانين:

بلغت متوسطات مستوى ناقلة الأمين الألانين في مجموعات الدراسة الخمس عند بداية التجربة (اليوم الأول)، على التوالي $(25.95)IU/I$ ، $(27.49)IU/I$ ، $(29.40)IU/I$ ، $(29.01)IU/I$ ، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم ناقلة الأمين الألانين عند بداية التجربة عدم وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة، وعدم وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، عند مقارنة مجموعات الدراسة فيما بينها، كما هو مبين بالجدول (8)، والمخطط رقم (8).

وبلغ متوسط قيم ناقلة الأمين الألانين في مجموعات الدراسة الخمس بعد حقن الأزوكسي ميثان (اليوم 14)، على التوالي $(30.23)IU/I$ ، $(203.92)IU/I$ ، $(211.55)IU/I$ ، $(203.18)IU/I$ ،

IU/I (197.93)، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم ناقلة الأمين الألائين بعد الحقن وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة جميعاً، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، عند بقية مجموعات الدراسة (الثانية والثالثة والرابعة والخامسة)، عند مقارنتها فيما بينهما، كما هو مبين بالجدول (8)، والمخطط رقم (8).

أما متوسطات ناقلة الأمين الألائين في مجموعات الدراسة الخمس في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، كان على التوالي IU/I (31.45)، IU/I (79.36)، IU/I (220.52)، IU/I (62.13)، IU/I (260.98)، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات ناقلة الأمين الألائين في اليوم الأخير وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع جميع مجموعات الدراسة، وظهرت النتائج وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية بين مجموعات الدراسة عند مقارنتهم فيما بينهم، كما هو مبين بالجدول (8)، والمخطط رقم (8).

عند مقارنة متوسط ناقلة الأمين الألائين في الأزمنة المختلفة للمجموعة الأولى (الشاهد) لوحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية مع الزمنين الثاني والثالث، حيث بلغ متوسط قيمة ناقلة الأمين الألائين في الزمن الأول IU/I (25.95)، وبلغ متوسط الوزن في الزمن الثاني IU/I (30.23)، حيث بلغ متوسط قيم ناقلة الأمين الألائين في الزمن الثالث IU/I (31.45).

وعند مقارنة متوسط قيم ناقلة الأمين الألائين في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثانية وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم ناقلة الأمين الألائين في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطه على التوالي IU/I (27.49)، IU/I (203.92)، IU/I (79.36).

وعند مقارنة متوسط قيم ناقلة الأمين الألائين في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثالثة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم ناقلة الأمين الألائين في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي IU/I (29.40)، IU/I (211.55)، IU/I (220.52).

وعند مقارنة متوسط قيم ناقلة الأمين الألائين في الأزمنة المختلفة للمجموعة الرابعة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم ناقلة الأمين الألائين في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي IU/I (29.01)، IU/I (203.18)، IU/I (62.13).

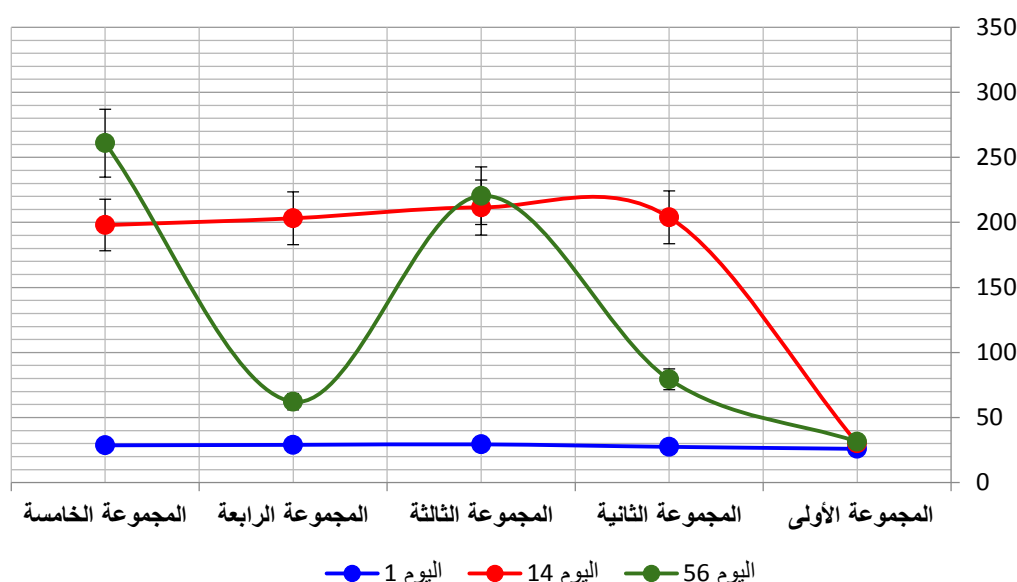
وعند مقارنة متوسط قيم ناقلة الأمين الألائين في الأزمنة المختلفة للمجموعة الخامسة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم ناقلة الأمين الألائين في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي IU/I (28.65)، IU/I (197.93)، IU/I (260.98).

الجدول (8): نتائج تقدير نشاط انزيم ناقلة الأمين الألائين (واحدة دولية/لتر).

تدل الرموز (a,b,c,d,e) على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الخمس فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، في البرنامج الإحصائي SPSS 27 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P < 0.05$)، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) عند المقارنة بين اليوم (1)، واليوم (14)، واليوم (56) ضمن نفس المجموعة.

المجموعات	اليوم الأول (1)	اليوم (14)	اليوم (56)
المجموعة الأولى	25.95±4.35	^a 30.23±3.04*	^a 31.45±3.15*
المجموعة الثانية	27.49±2.47	^b 203.92±43.97*	^b 79.36±13.56*
المجموعة الثالثة	29.40±3.31	^b 211.55±36.58*	^c 220.52±11.51*
المجموعة الرابعة	29.01±4.05	^b 203.18±33.69*	^d 62.13±9.52*
المجموعة الخامسة	28.65±4.08	^b 197.93±56.28*	^e 260.98±60.48*

مستوى أنزيم ناقلة الأمين الألانين



المخطط البياني رقم (8): يشير الى نتائج تقدير نشاط انزيم ناقلة الأمين الألانين في مجموعات الدراسة.

3-5-4- نتائج تقدير نشاط انزيم ناقلة الأمين الأسبارتات:

بلغت متوسطات مستوى ناقلة الأمين الأسبارتات في مجموعات الدراسة الخمس عند بداية التجربة (اليوم الأول)، على التوالي (25.32) IU/I، (25.40) IU/I، (26.60) IU/I، (27.31) IU/I، (24.57) IU/I، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم ناقلة الأمين الأسبارتات عند بداية التجربة عدم وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، عند مقارنة مجموعات الدراسة فيما بينها، كما هو مبين بالجدول (9)، والمخطط رقم (9).

وبلغ متوسط قيم ناقله الأمين الأسبارتات في مجموعات الدراسة الخمس بعد حقن الأزوكسي ميثان (اليوم 14)، على التوالي $(27.77)IU/I$ ، $(204.91)IU/I$ ، $(205.78)IU/I$ ، $(223.44)IU/I$ ، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم ناقله الأمين الأسبارتات بعد الحقن وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة جميعاً، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند بقية مجموعات الدراسة (الثانية والثالثة والرابعة والخامسة)، عند مقارنتها فيما بينهما، كما هو مبين بالجدول (9)، والمخطط رقم (9).

أما متوسطات ناقله الأمين الأسبارتات في مجموعات الدراسة الخمس في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، كان على التوالي $(27.61)IU/I$ ، $(96.78)IU/I$ ، $(228.65)IU/I$ ، $(65.85)IU/I$ ، $(286.9)IU/I$ ، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم ناقله الأمين الأسبارتات في اليوم الأخير وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع جميع مجموعات الدراسة، وظهرت النتائج وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية بين مجموعات الدراسة عند مقارنتهم فيما بينهم، كما هو مبين بالجدول (9)، والمخطط رقم (9).

عند مقارنة متوسط ناقله الأمين الأسبارتات في الأزمنة المختلفة للمجموعة الأولى (الشاهد) لوحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية مع الزمنين الثاني والثالث، حيث بلغ متوسط قيمة ناقله الأمين الأسبارتات في الزمن الأول $(25.32)IU/I$ ، وبلغ متوسط الوزن في الزمن الثاني $(27.77)IU/I$ ، حيث بلغ متوسط قيم كريات الدم الحمراء في الزمن الثالث $(27.61)IU/I$.

وعند مقارنة متوسط قيم ناقله الأمين الأسبارتات في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثانية وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم ناقله الأمين الأسبارتات في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطه على التوالي $(25.4)IU/I$ ، $(204.91)IU/I$ ، $(96.78)IU/I$.

وعند مقارنة متوسط قيم ناقله الأمين الأسبارتات في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثالثة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم ناقله الأمين الأسبارتات في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي $(26.6)IU/I$ ، $(205.78)IU/I$ ، $(228.65)IU/I$.

وعند مقارنة متوسط قيم ناقله الأمين الأسبارتات في الأزمنة المختلفة للمجموعة الرابعة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم ناقله الأمين الأسبارتات في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي $(27.31)IU/I$ ، $(223.44)IU/I$ ، $(65.85)IU/I$.

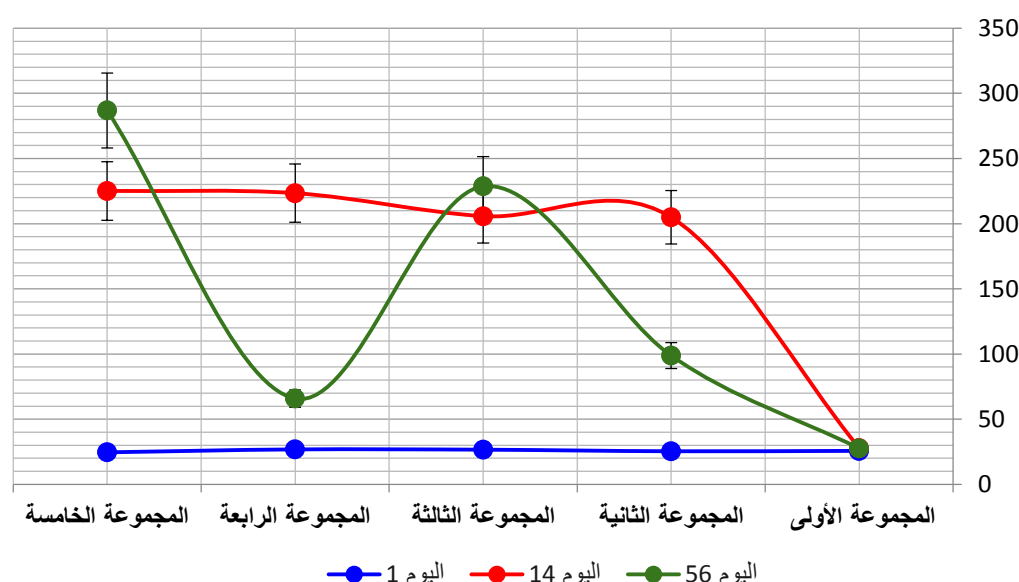
وعند مقارنة متوسط قيم ناقله الأمين الأسبارتات في الأزمنة المختلفة للمجموعة الخامسة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم ناقله الأمين الأسبارتات في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي $(24.57)IU/I$ ، $(225.15)IU/I$ ، $(286.9)IU/I$.

الجدول (9): نتائج تقدير نشاط انزيم ناقله الأمين الأسبارتات (واحدة دولية/لتر).

تدل الرموز (a,b,c,d,e) على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الخمس فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way-ANOVA)، في البرنامج الإحصائي SPSS 27 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P < 0.05$)، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) عند المقارنة بين اليوم (1)، واليوم (14)، واليوم (56) ضمن نفس المجموعة.

المجموعات	اليوم الأول (1)	اليوم (14)	اليوم (56)
المجموعة الاولى	25.32±3.97	^a 27.77±3.41	^a 27.61±3.34
المجموعة الثانية	25.40±2.47	^b 204.91±26.15*	^b 96.78±13.01*
المجموعة الثالثة	26.60±3.75	^b 205.78±41.12*	^c 228.65±11.36*
المجموعة الرابعة	27.31±4.30	^b 223.44±44.77*	^d 65.85±12.20*
المجموعة الخامسة	24.57±4.01	^b 225.15±48.77*	^e 286.9±44.06*

مستوى أنزيم ناقلة الأمين الأسبارتات



المخطط البياني رقم (9): يشير الى نتائج تقدير نشاط انزيم ناقلة الأمين الأسبارتات في مجموعات الدراسة.

4-5-4- نتائج تقدير مستوى الكرياتينين:

بلغت متوسطات مستوى الكرياتينين في مجموعات الدراسة الخمس عند بداية التجربة (اليوم الأول)، على التوالي (0.93)mg\dl، (0.92)mg\dl، (0.94)mg\dl، (0.91)mg\dl، (0.92)mg\dl، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم الكرياتينين عند بداية التجربة عدم وجود فروقا معنوية ذات

دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند مقارنة مجموعات الدراسة فيما بينها، كما هو مبين بالجدول (10)، والمخطط رقم (10).

وبلغ متوسط قيم الكرياتينين في مجموعات الدراسة الخمس بعد حقن الأزوكسي ميثان (اليوم 14)، على التوالي 1mg/dl ، $(2.06)\text{mg/dl}$ ، $(2.10)\text{mg/dl}$ ، $(2.09)\text{mg/dl}$ ، $(2.12)\text{mg/dl}$ ، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم الكرياتينين بعد الحقن وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة جميعاً، وعدم وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$)، عند بقية مجموعات الدراسة (الثانية والثالثة والرابعة والخامسة)، عند مقارنتها فيما بينهما، كما هو مبين بالجدول (10)، والمخطط رقم (10).

أما متوسطات الكرياتينين في مجموعات الدراسة الخمس في اليوم الأخير من الدراسة (اليوم 56)، كان على التوالي $(0.99)\text{mg/dl}$ ، $(1.32)\text{mg/dl}$ ، $(2.24)\text{mg/dl}$ ، $(1.14)\text{mg/dl}$ ، $(3.3)\text{mg/dl}$ ، حيث أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم الكرياتينين في اليوم الأخير وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع جميع مجموعات الدراسة، وظهرت النتائج وجود فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية بين مجموعات الدراسة عند مقارنتهم فيما بينهم، كما هو مبين بالجدول (10)، والمخطط رقم (10).

عند مقارنة متوسط الكرياتينين في الأزمنة المختلفة للمجموعة الأولى (الشاهد) لوحظ وجود فرق معنوي ذي دلالة إحصائية مع الزمنين الثاني والثالث، حيث بلغ متوسط قيمة الكرياتينين في الزمن الأول $(0.93)\text{mg/dl}$ ، وبلغ متوسط الوزن في الزمن الثاني 1mg/dl ، حيث بلغ متوسط قيم الكرياتينين في الزمن الثالث $(0.99)\text{mg/dl}$.

وعند مقارنة متوسط قيم الكرياتينين في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثانية وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم الكرياتينين في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطه على التوالي $(0.92)\text{mg/dl}$ ، $(2.06)\text{mg/dl}$ ، $(1.32)\text{mg/dl}$.

وعند مقارنة متوسط قيم الكرياتينين في الأزمنة المختلفة للمجموعة الثالثة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم الكرياتينين في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي $(0.94)\text{mg/dl}$ ، $(2.10)\text{mg/dl}$ ، $(2.24)\text{mg/dl}$.

وعند مقارنة متوسط قيم الكرياتينين في الأزمنة المختلفة للمجموعة الرابعة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم الكرياتينين في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي $(0.91)\text{mg/dl}$ ، $(2.09)\text{mg/dl}$ ، $(1.14)\text{mg/dl}$.

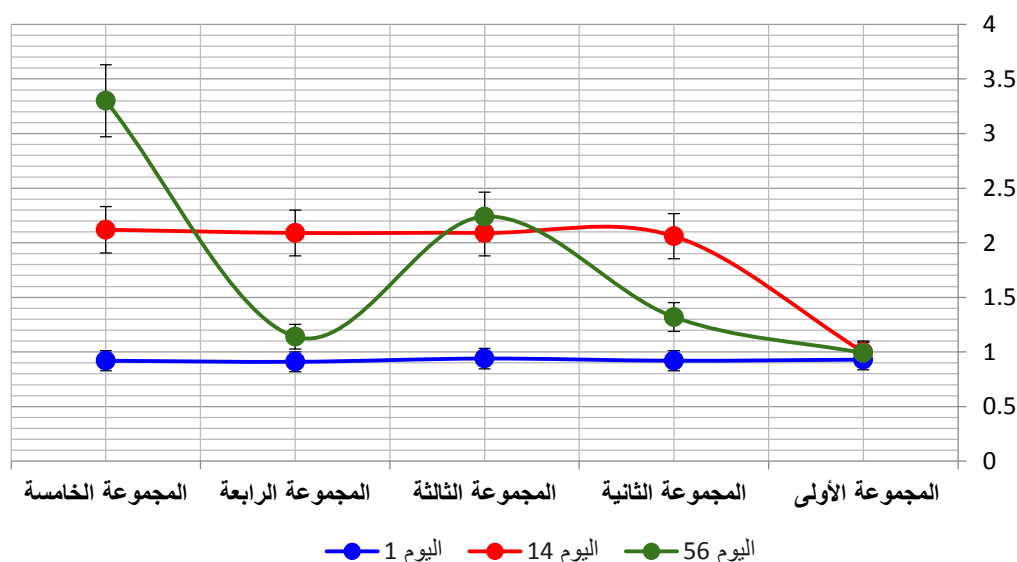
وعند مقارنة متوسط قيم الكرياتينين في الأزمنة المختلفة للمجموعة الخامسة وجدنا فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P<0.05$)، عند مقارنة متوسط قيم الكرياتينين في الزمن الأول والثاني والثالث حيث بلغ متوسطها على التوالي $(0.92)\text{mg/dl}$ ، $(2.12)\text{mg/dl}$ ، $(3.3)\text{mg/dl}$.

الجدول (10): تقدير مستوى الكرياتينين (ملغ/ديسلتر).

تدل الرموز (a,b,c,d,e) على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) في حال اختلافها ضمن نفس العمود، عند المقارنة بين مجموعات التجربة الخمس فيما بينها، باستخدام اختبار تحليل التباين أحادي الاتجاه (One-Way ANOVA)، في البرنامج الإحصائي SPSS 27 حيث اعتبرت الفروقات معنوية عند مستوى الدلالة (الاحتمالية) ($P<0.05$)، أما الرمز (*) فيدل على وجود فروقات معنوية ذات دلالة إحصائية عند مستوى الدلالة (5%) عند المقارنة بين اليوم (1)، واليوم (14)، واليوم (56) ضمن نفس المجموعة.

المجموعات	اليوم الأول (1)	اليوم (14)	اليوم (56)
المجموعة الاولى	0.93 ± 0.10	1.00 ± 0.10^a	0.99 ± 0.09^a
المجموعة الثانية	0.92 ± 0.09	2.06 ± 0.13^b	1.32 ± 0.06^b
المجموعة الثالثة	0.94 ± 0.10	2.10 ± 0.16^b	2.24 ± 0.08^c
المجموعة الرابعة	0.91 ± 0.10	2.09 ± 0.16^b	1.14 ± 0.08^d
المجموعة الخامسة	0.92 ± 0.10	2.12 ± 0.22^b	3.3 ± 0.25^e

مستوى الكرياتينين



المخطط البياني رقم (10): يشير الى نتائج تركيز الكرياتينين في مجموعات الدراسة.

6-4- نتائج التغيرات التشريحية العيانية في مجموعات الدراسة:

6-4-1- الكبد:

المجموعة الأولى (الشاهد):

تميز الكبد المدروس لأفراد هذه المجموعة بشكله الطبيعي وقوامه المتجانس، ولونه البني المحمر، وحوافه الحادة، كما لم يلاحظ وجود أي تغيرات مرضية عيانية، الصورة رقم (15).

المجموعة الثانية:

أظهرت نتائج عينات الكبد المدروسة لأفراد هذه المجموعة وجود تبدلات لونية (لون ابيض شاحب) في أحد أطراف الكبد، وزوال الحواف الحادة حيث أصبحت الحواف غير منتظمة، بينما كانت الأجزاء الباقية ذات لون طبيعي وقوام متجانس، الصورة رقم (16).

المجموعة الثالثة:

عند دراسة التغيرات في عينات الكبد لهذه المجموعة لوحظ فقدان الكبد لقوامه المتجانس، وكانت جميع الحواف غير منتظمة، بالإضافة لذلك لوحظ وجود تبدلات لونية في أجزاء متفرقة من الكبد ذات لون ابيض شاحب شعاعية الشكل، الصورة رقم (17).

المجموعة الرابعة:

أظهرت نتائج عينات الكبد المدروسة لأفراد هذه المجموعة في أحد أطراف الكبد، وزوال الحواف الحادة حيث أصبحت الحواف غير منتظمة، بينما كانت الأجزاء الباقية ذات لون طبيعي وقوام متجانس وحواف طبيعية حادة، الصورة رقم (18).

المجموعة الخامسة:

عند دراسة التغيرات التشريحية العيانية لكبد هذه المجموعة لوحظ عتامة في لون الكبد وذلك بالمقارنة مع مجموعة الشاهد، وزوال الحواف الحادة في كل أجزاء الكبد حيث أصبحت الحواف مستديرة كذلك لوحظ وجود تبدلات لونية منتشرة في أجزاء واسعة من الكبد ذات لون ابيض شاحب شعاعية الشكل، الصور رقم (19-20).



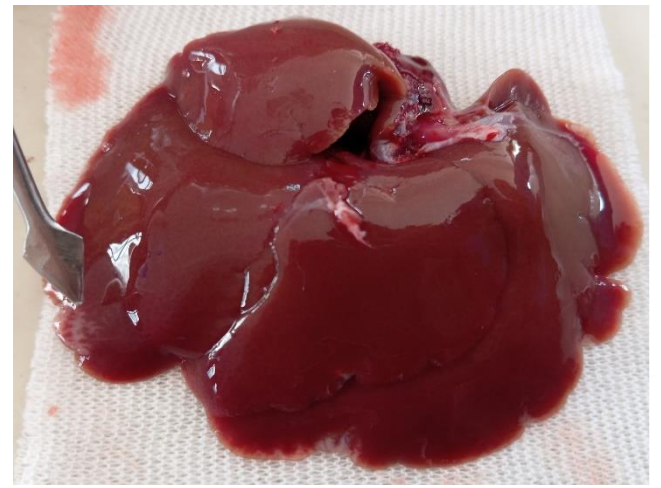
الصورة (16): يلاحظ فيها وجود تبدل لوني (شحوب) في أحد أجزاء الكبد مع وجود حواف مشرشرة لدى أرناب المجموعة الثانية



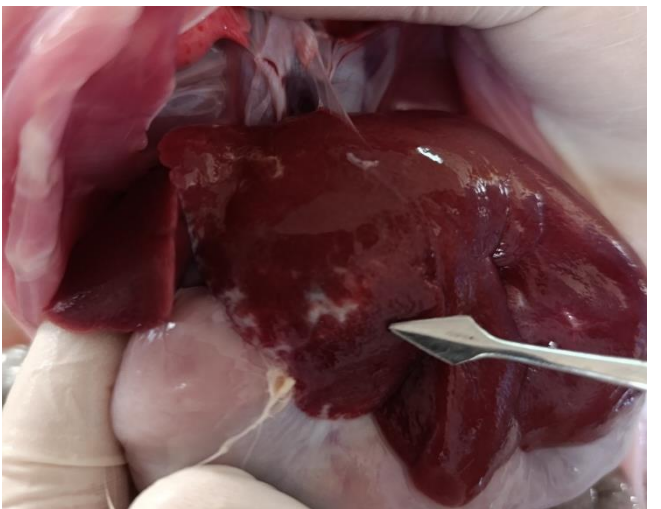
الصورة (15): توضح مظهر الكبد الطبيعي لدى أرناب المجموعة الأولى (الشاهد)



الصورة (18): توضح مظهر الكبد الطبيعي لدى أرناب المجموعة الرابعة



الصورة (17): يلاحظ فيها وجود تبدل لوني (شحوب) في أحد أجزاء الكبد مع وجود ضخامة في الكبد واستدارة في حوافه لدى أرناب المجموعة الثالثة



الصورتين (19-20): يلاحظ فيها وجود تبدل لوني (شحوب) في أجزاء واسعة من الكبد مع وجود ضخامة في الكبد واستدارة في حوافه لدى أرناب المجموعة الخامسة

4-6-2- الكلى:

المجموعة الأولى (الشاهد):

تميزت الكلى لأفراد هذه المجموعة بلونها البني المحمر المعتاد وقوام طبيعي متجانس، ولم يلاحظ وجود أي تغيرات مرضية عليها، الصورة رقم (21).

المجموعة الثانية:

أظهرت نتائج الفحص العياني لكلى افراد هذه المجموعة وجود تبدل لوني في الكلية والمشار له برأس المسبر، كما توضح الصورة رقم (22).

المجموعة الثالثة:

عند دراسة التغيرات في عينات الكلى لهذه المجموعة لوحظ وجود تبدلات لونية في أجزاء متفرقة من الكلى ذات لون ابيض شاحب الشكل، الصورة رقم (23).

المجموعة الرابعة:

عند دراسة عينات الكلى لأفراد هذه المجموعة لم نلاحظ وجود تغيرات فيها اذ بدت بمظهر ولون طبيعي، الصورة رقم (24).

المجموعة الخامسة:

عند دراسة التغيرات في عينات الكلى لأفراد هذه المجموعة لوحظ وجود تبدلات لونية في أجزاء متفرقة من الكلى ذات لون ابيض شاحب، ولوحظ وجود أفات عقدية منتشرة بيضاء اللون، الصور رقم (25-26).



صورة (22): يلاحظ فيها تبدل لوني (شحوب) في الكلى لدى أرانب المجموعة الثانية

الصورة (24): تظهر مظهر الكلى الطبيعي لدى أرانب المجموعة الرابعة

الصورة (23): يلاحظ أسود في الكلى



-4

3-6- القولون والمستقيم:



الصورتين (25-26): تظهر وجود آفة عقيدية بيضاء اللون (السهم الأسود)، صلابة القوام لدى أرانب المجموعة الخامسة

المجموعة الأولى:

بدأت الأجزاء المدروسة من القولون (القولون الهابط) والمستقيم سليمة في جميع أفراد هذه المجموعة، ولم تبدي أية تغيرات تشريحية مرضية عيانية، الصورة رقم (27).

المجموعة الثانية:

أظهرت نتائج الفحص التشريحي المرضي العياني لهذه المجموعة وجود تغيرات تشريحية مرضية تمثلت بوجود آفات ورمية عقيدية بيضاء اللون ذات أحجام مختلفة في القولون. كما هو موضح بالصورة رقم (28).

المجموعة الثالثة:

واظهرت نتائج الفحص التشريحي المرضي العياني لأفراد هذه المجموعة وجود آفات ورمية عقيدية ذات أحجام مختلفة منتشرة على أجزاء واسعة من القولون وشوهد أيضاً نزف وتبدلات لونية (احتقان) على الطبقة المصلية، كما هو موضح بالصورة رقم (29).

المجموعة الرابعة:

أظهرت نتائج الفحص التشريحي المرضي العياني لأفراد هذه المجموعة وجود تغيرات مرضية تمثلت بوجود آفات ورمية عقيدية بيضاء اللون في القولون وكذلك لوحظ وجود تبدلات لونية (احتقان) على الطبقة المصلية، كما هو موضح بالصورة رقم (30).

المجموعة الخامسة:

واظهرت نتائج الفحص التشريحي المرضي العياني لأفراد هذه المجموعة وجود آفات ورمية عقيدية ذات أحجام مختلفة منتشرة على أجزاء واسعة من القولون وشوهد أيضاً نزف وتبدلات لونية (احتقان) على الطبقة المصلية من القولون، كما هو موضح بالصور رقم (31-32).



الصورة (28): يلاحظ فيها وجود آفات ورمية عقيدية على الطبقة المصلية (السهم الأسود) لدى أرانب المجموعة الثانية



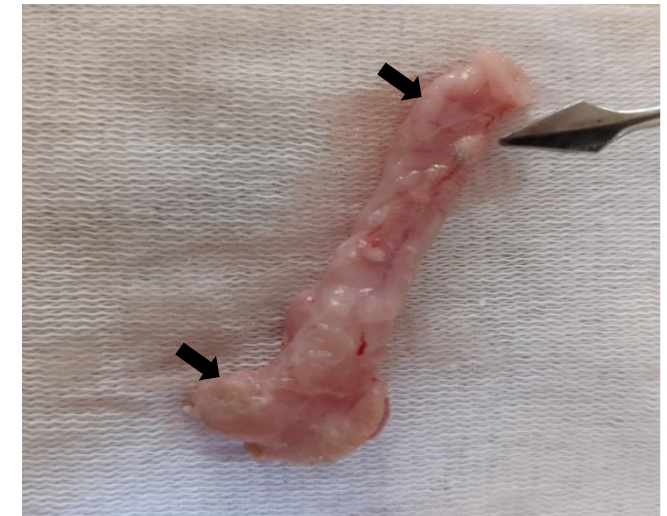
الصورة (27): تظهر أجزاء من القولون والمستقيم طبيعية لدى أرانب المجموعة الأولى (الشاهد)



الصورة (30): يلاحظ فيها وجود آفة ورمية عقيدية على الطبقة المصلية للقولون (السهم الأسود) لدى أرانب المجموعة الرابعة



الصورة (29): يلاحظ فيها وجود آفات ورمية عقيدية منتشرة على الطبقة المصلية للقولون (الأسهم السوداء) ووجود نزف، لدى أرانب المجموعة الثالثة

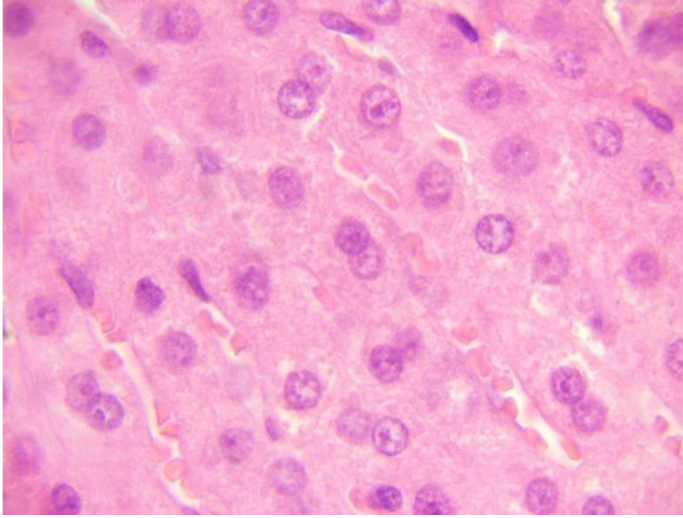


الصورتين (31-32): يلاحظ فيها وجود آفات ورمية عقيدية منتشرة مختلفة الأحجام على الطبقة المصلية للقولون (الأسهم السوداء) ووجود نزف، لدى أرانب المجموعة الخامسة

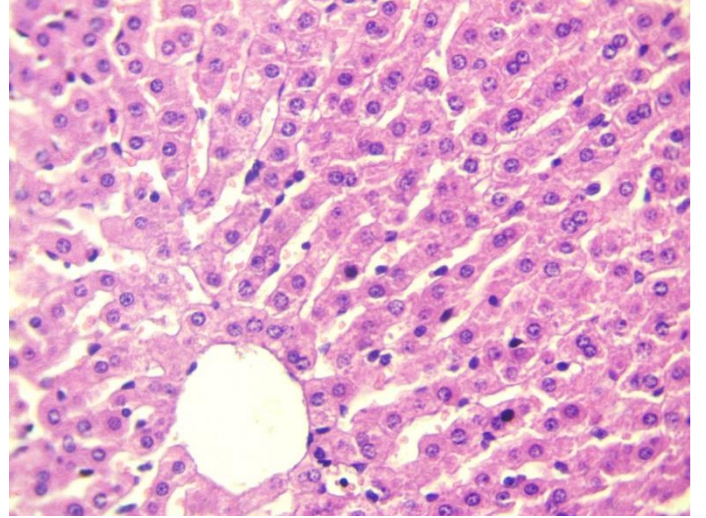
نتائج التغيرات المرضية النسيجية المجهرية:

4-7-1- الكبد:

المجموعة الأولى (الشاهد السلبي): أظهرت نتائج الدراسة المجهرية لعينات الكبد المأخوذة من افراد هذه المجموعة أن الكبد ذو مظهر طبيعي حيث توضع الخلايا الكبدية حول الوريد المركزي على شكل حبال يفصل بينها جيبانات دموية، وحافظ الكبد على البنية الشعاعية لنسيج الكبد، الصور رقم (33-34).

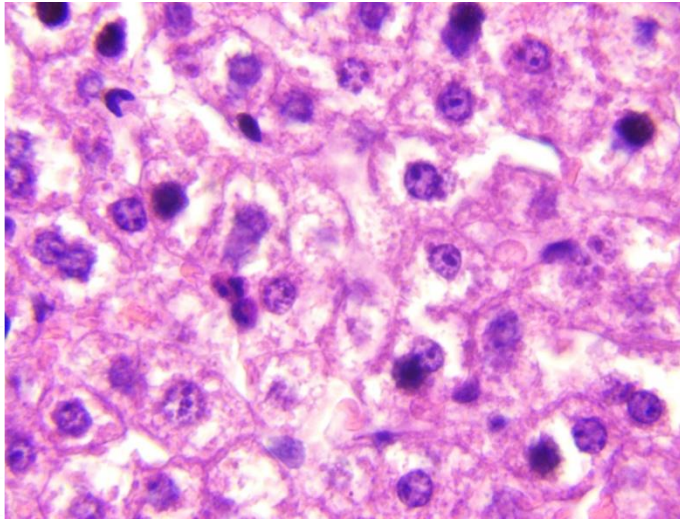


الصورة (34): مقطع في نسيج كبد مجموعة الشاهد يلاحظ فيه جيبانات دموية، وصفائح الخلايا الكبدية، والخلايا البطانية وخلايا كوبفر. تكبير 1000، صبغة H&E

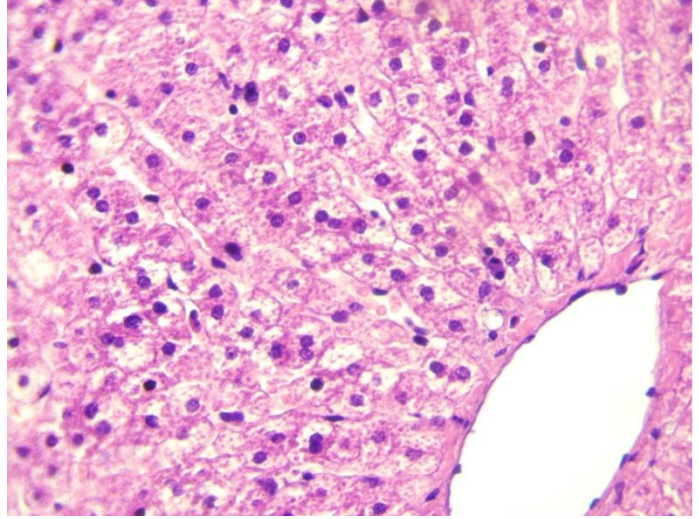


الصورة (33): مقطع في نسيج كبد مجموعة الشاهد يلاحظ فيه وريد مركزي، وجيبانات دموية، وصفائح الخلايا الكبدية. تكبير 400، صبغة H&E

المجموعة الثانية: عند دراسة التغيرات المجهرية في عينات الكبد، لوحظ أن مادة الثيموكينون المجرعة فمويًا قد ساهمت في الحفاظ على البنية الشعاعية المميزة للخلايا الكبدية بالرغم من وجود بعض بؤر التنكس والنخر في نسيج الكبد والتباعد بين الخلايا الكبدية لكن ضمن نطاق محدود. أما رد الفعل الالتهابي فقد كان عبارة عن ارتشاح بعض اللمفاويات والعدلات ضمن نسيج الكبد، الصور رقم (35-36).

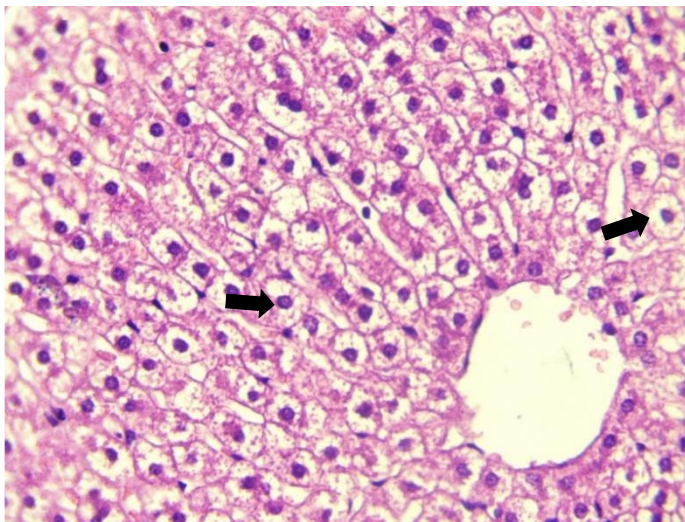


الصورة (36): مقطع في نسيج كبد المجموعة الثانية يلاحظ فيه وجود تورم غيمي (الأسهم السوداء) ونخر في بعض الخلايا الكبدية (السهم الأحمر) وارتشاح العدلات (السهم الأصفر). تكبير 1000، صبغة H&E

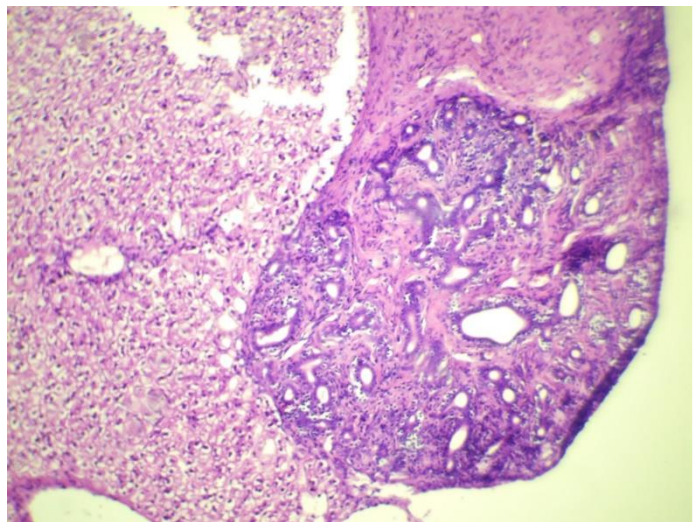


الصورة (35): مقطع في نسيج كبد المجموعة الثانية يلاحظ فيه وجود تورم غيمي وتنكس مائي (الأسهم السوداء) ونخر في بعض الخلايا الكبدية (الأسهم الحمراء). تكبير 400، صبغة H&E

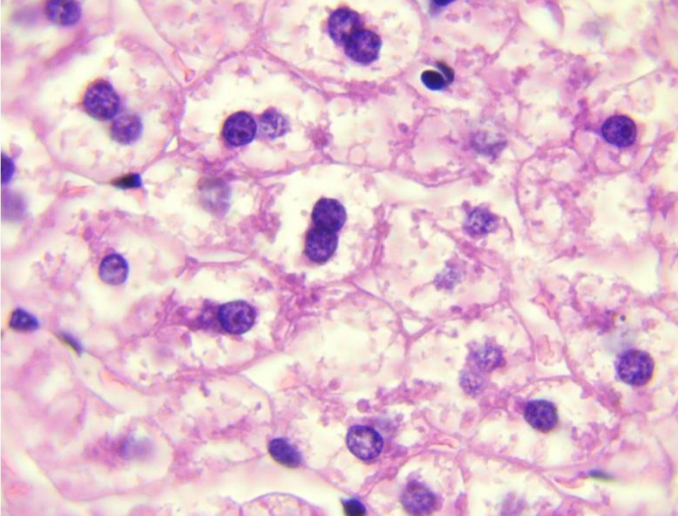
المجموعة الثالثة: عند دراسة التغيرات المجهرية في الكبد **ملاحظ** أن حقن مادة السييسبلاتين أدت إلى تباعد في الخلايا الكبدية وتخرّب البنية الشعاعية الحبلية المميزة للخلايا الكبدية، وعانت الخلايا من درجات مختلفة من الآذية الخلوية وتراوحت من حالات شديدة من التنكس المائي و معتدلة من **التنكس الدهني** ووصلت إلى النخر في الخلايا الكبدية، وشوهد احتقان في الأوعية الدموية والحيوانات الدموية والاوردة المركزية، بالإضافة إلى نزف، أما رد الفعل الالتهابي فقد كان محدوداً وتمثل بظهور العدلات واللمفاويات بأعداد قليلة جداً، الصور رقم (37-38-39-40-41-42).



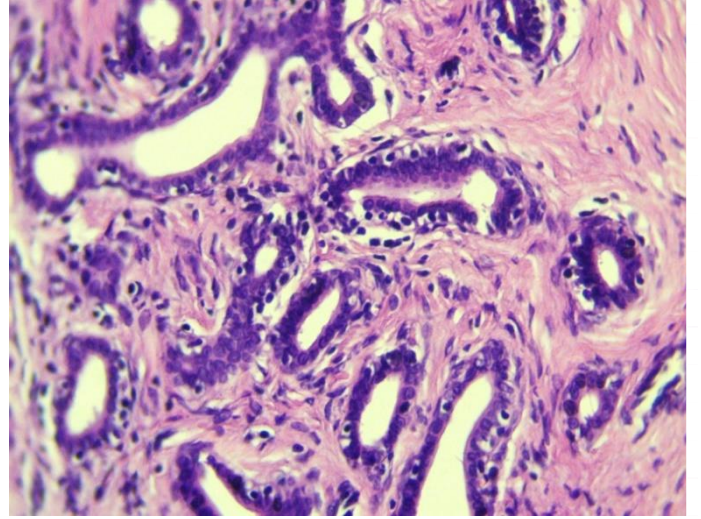
الصورة (38): مقطع في نسيج كبد مجموعة الثالثة يلاحظ فيه وريد مركزي، وحيوانات دموية، وتنكس مائي في الخلايا الكبدية (الأسهم السوداء). تكبير 400، صبغة H&E



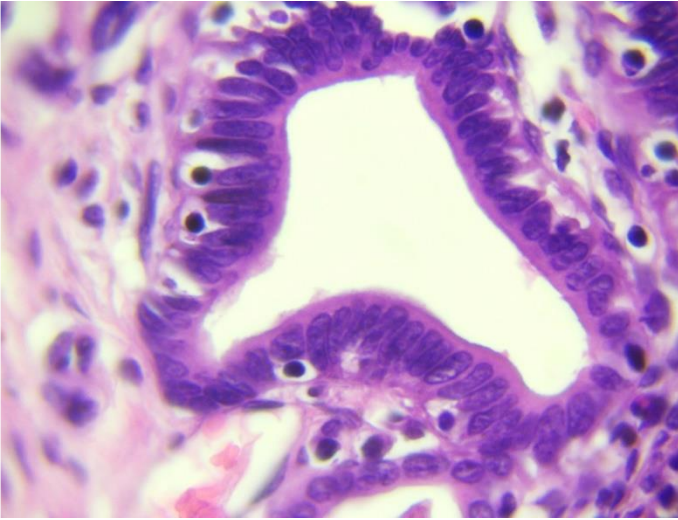
الصورة (37): مقطع في نسيج كبد مجموعة الثالثة يلاحظ فيه تليف في جزء من الكبد، وخلل تنسج في الأفتية الصفراوية، ونزف بينها، وتنكس في الخلايا الكبدية. تكبير 100، صبغة H&E



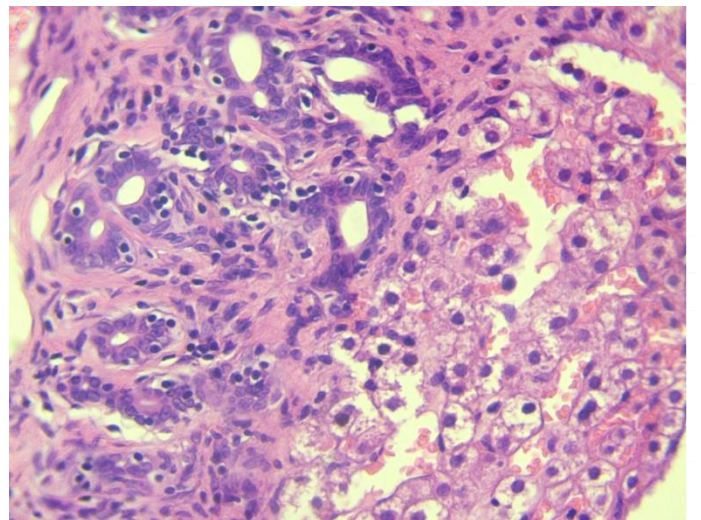
الصورة (40): مقطع في نسيج كبد يلاحظ فيه تنكس مائي (الأسهم السوداء) ونخر في الخلايا الكبدية (الأسهم الحمراء).
تكبير 1000، صبغة H&E



الصورة (39): مقطع في نسيج كبد يلاحظ فيه غياب معالم النسيج الطبيعية، وخلل تنسج في الاقنية الصفراوية محاطة بنسيج ضام (الأسهم الحمراء). تكبير 400، صبغة H&E

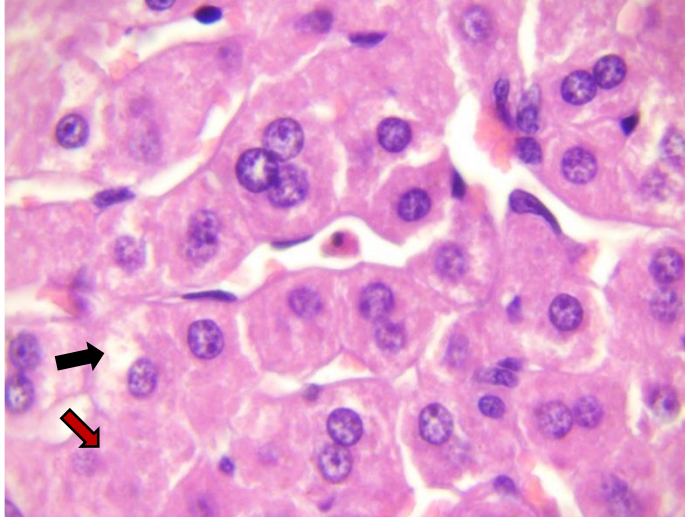


الصورة (42): مقطع في نسيج كبد يلاحظ فيه تكاثر أقنية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى (الأسهم الحمراء). تكبير 1000، صبغة H&E

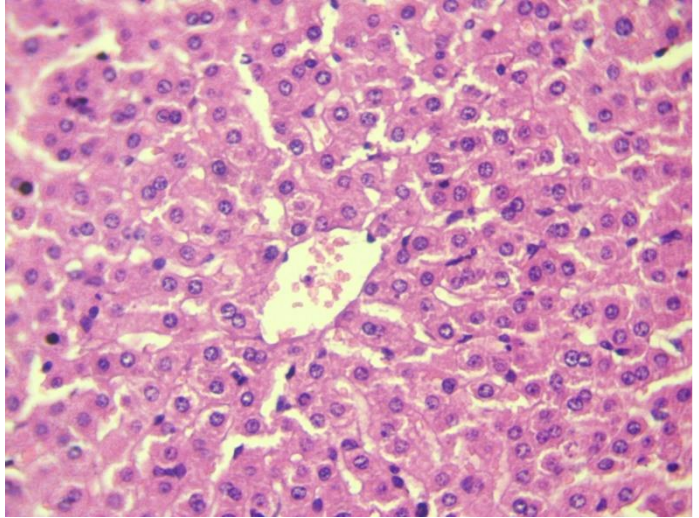


الصورة (41): مقطع في نسيج كبد يلاحظ فيه تنكس مائي في الخلايا الكبدية (السهم الأسود) ونزف بينها، وخلل تنسج في الاقنية الصفراوية محاطة بنسيج ضام (الأسهم الحمراء). تكبير 400، صبغة H&E

المجموعة الرابعة: عند دراسة التغيرات المجهرية في عينات الكبد، لوحظ أن مشاركة مادة الثيموكينون المجرعة فمويًا مع حقن مادة السيسبلاتين قد ساهمت بشكل فعال في الحفاظ على البنية الشعاعية الحبلية المميزة للخلايا الكبدية، مع وجود بعض بؤر التكتس في نسيج الكبد ضمن نطاق محدد، وكان نسيج الكبد في هذه المجموعة الأقرب إلى البنية الطبيعية للكبد، الصور رقم (43-44).

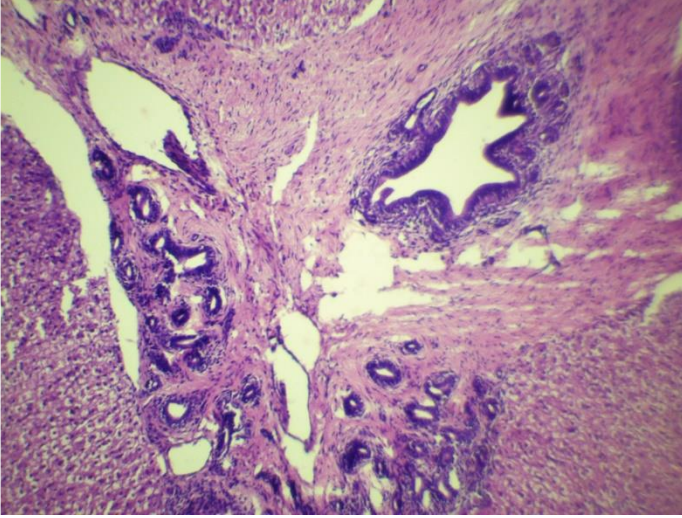


الصورة (44): مقطع في نسيج كبد يلاحظ فيه تورم غيمي (السهم الأسود) ونخر في بعض الخلايا الكبدية (السهم الأحمر). تكبير 400، صبغة H&E

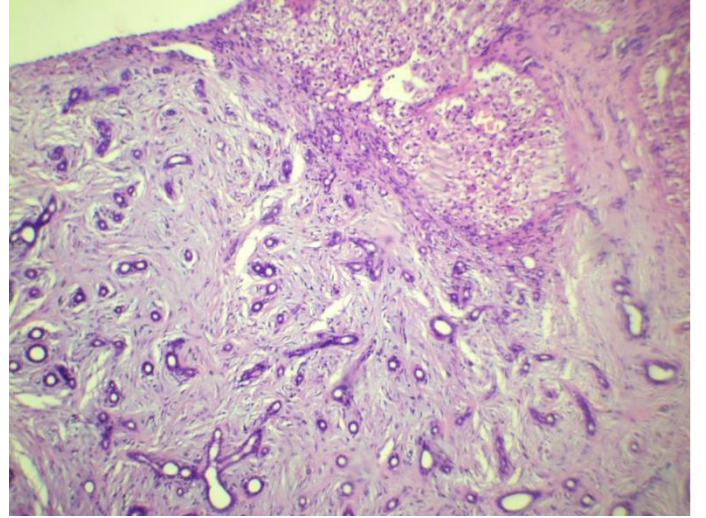


الصورة (43): مقطع في نسيج كبد يلاحظ فيه وريد مركزي، وجيبانات دموية، وصفائح الخلايا الكبدية ذات بنية طبيعية. تكبير 400، صبغة H&E

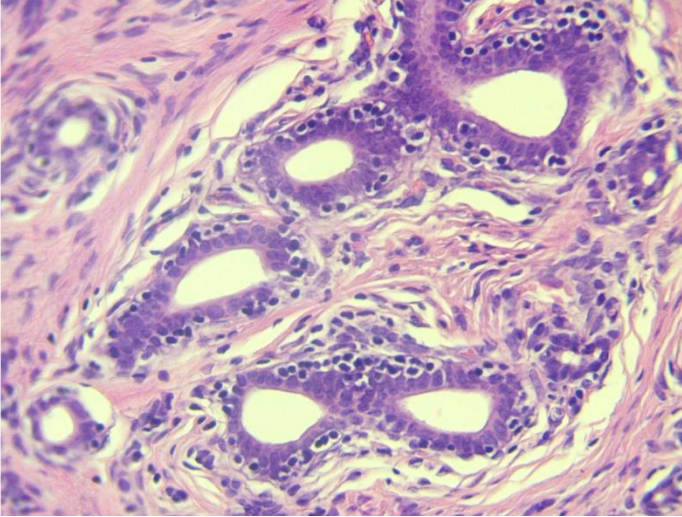
المجموعة الخامسة (الشاهد الإيجابي): عند دراسة التغيرات المجهرية في الكبد لوحظ أن حقن مادة الأزوكسي ميثان أدت إلى تباعد في الخلايا الكبدية وغياب البنية الشعاعية المميزة للخلايا الكبدية، وعانت الخلايا من درجات شديدة من الآذية الخلوية تراوحت بين التكتس المائي والتكتس الدهني ووصلت إلى النخر في الخلايا الكبدية، كذلك لوحظ تكاثر أقمية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى وهي دلالة على سرطان الطرق الصفراوية وهو سيئ الإنذار للغاية، وشهد احتقان في الأوعية الدموية والجيبانات الدموية والاوردة المركزية، بالإضافة إلى نزف، أما رد الفعل الالتهابي تمثل بظهور العدلات واللمفاويات وخلايا عملاقة بأعداد متوسطة، الصور رقم (45-46-47-48-49-50-51-52-53-54-55-56).



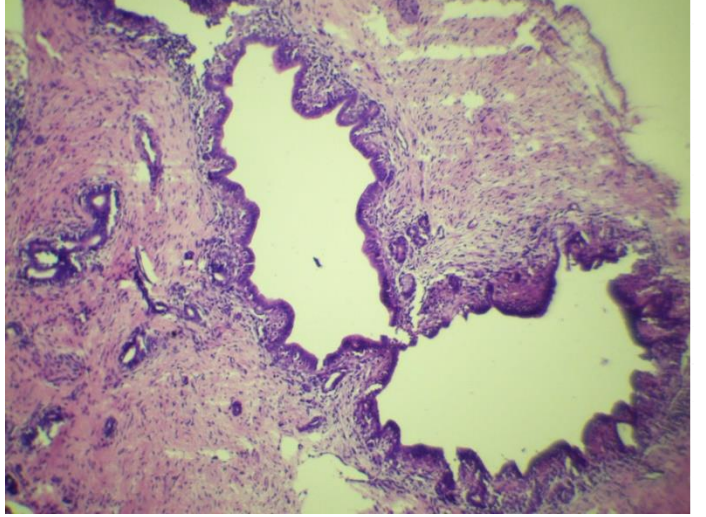
الصورة (46): مقطع في نسيج كبد يلاحظ فيه تليف، وخلل تنسج في الاقنية الصفراوية محاطة بنسيج ضام. تكبير 100، صبغة H&E



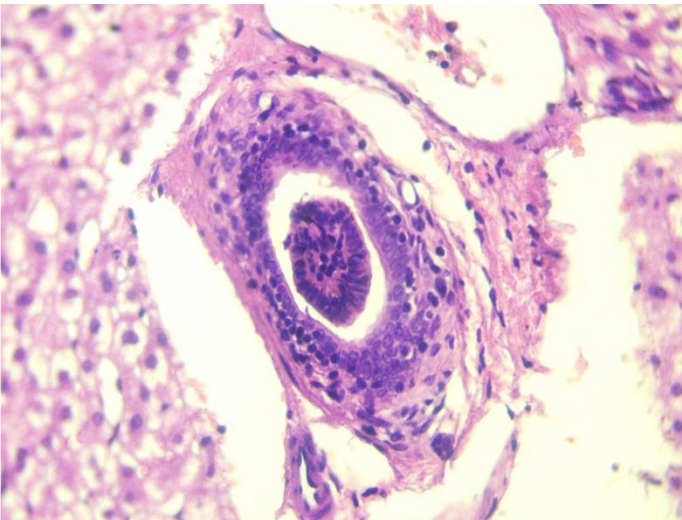
الصورة (45): مقطع في نسيج كبد يلاحظ فيه خلل تنسج في الاقنية الصفراوية محاطة بنسيج ضام وخلايا كبدية منتكسة. تكبير 100، صبغة H&E



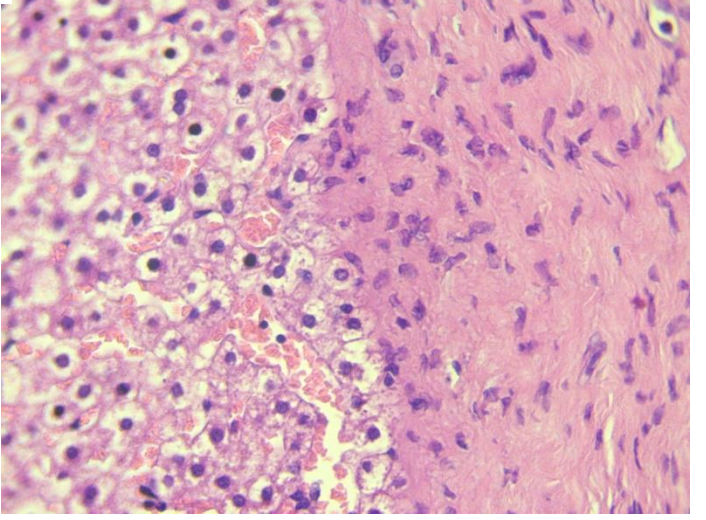
الصورة (48): مقطع في نسيج كبد يلاحظ فيه تكاثر أقنية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى (السهم الأحمر). تكبير 400، صبغة H&E



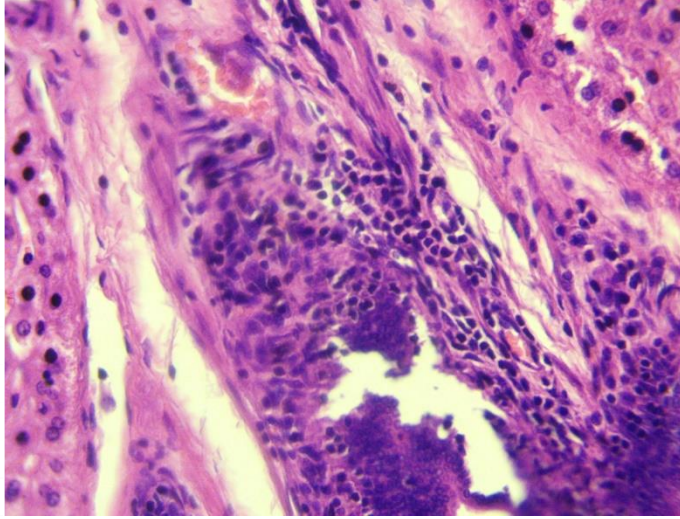
الصورة (47): مقطع في نسيج كبد يلاحظ فيه خلل تنسج في الاقنية الصفراوية محاطة بنسيج ضام. تكبير 100، صبغة H&E



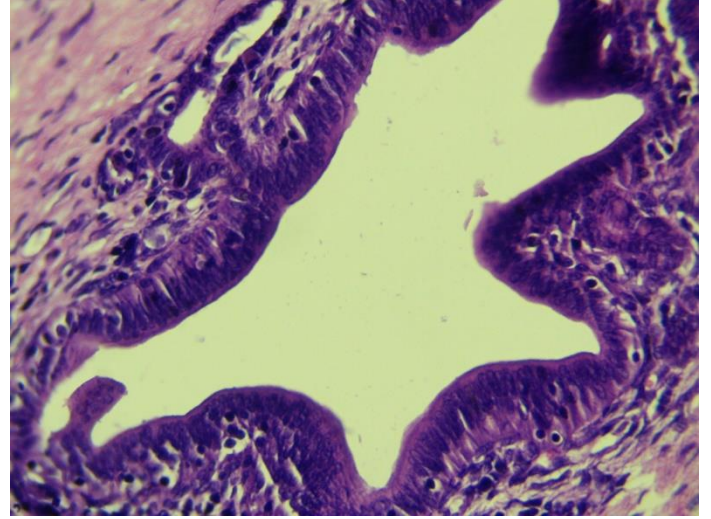
الصورة (50): مقطع في نسيج كبد يلاحظ فيه تكاثر أقنية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى (السهم الأحمر) وتكون ورم ممتد إلى لمعة القناة (السهم الأسود). تكبير 400، صبغة H&E



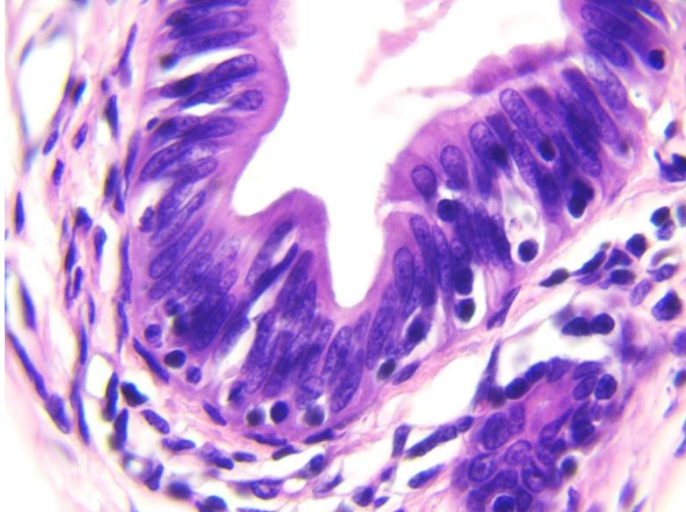
الصورة (49): مقطع في نسيج كبد يلاحظ فيه تليف في نسيج الكبد (السهم الأحمر)، وتتكس مائي (السهم الأسود) ونخر في الخلايا الكبدية (السهم الأصفر) ونزف بينها (السهم الفضي). تكبير 400، صبغة H&E



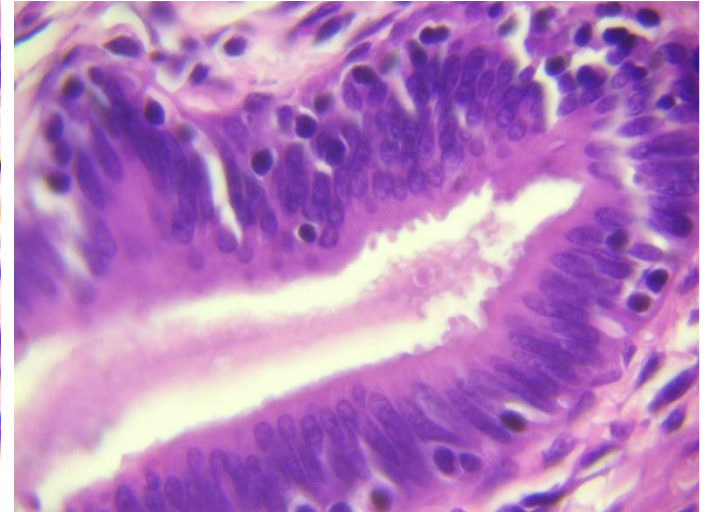
الصورة (52): مقطع في نسيج كبد يلاحظ فيه رد فعل التهابي تمثل بارتشاح اللمفاويات (الأسهم الحمراء) ونزف. تكبير 400، صبغة H&E



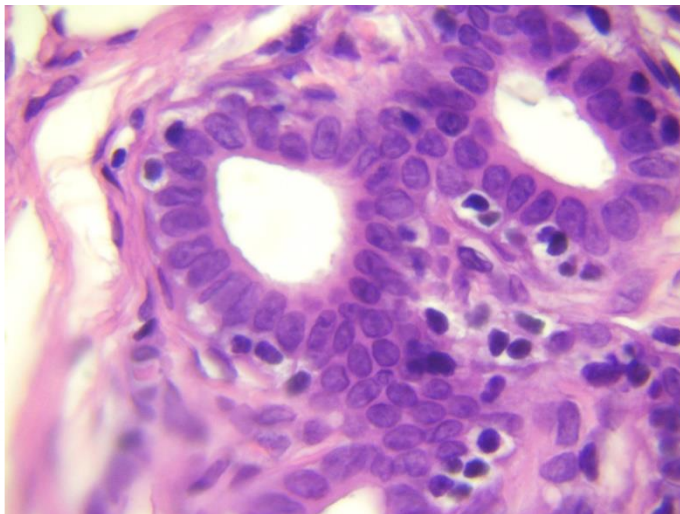
الصورة (51): مقطع في نسيج كبد يلاحظ فيه تكاثر أقمية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى (الأسهم الحمراء). تكبير 400، صبغة H&E



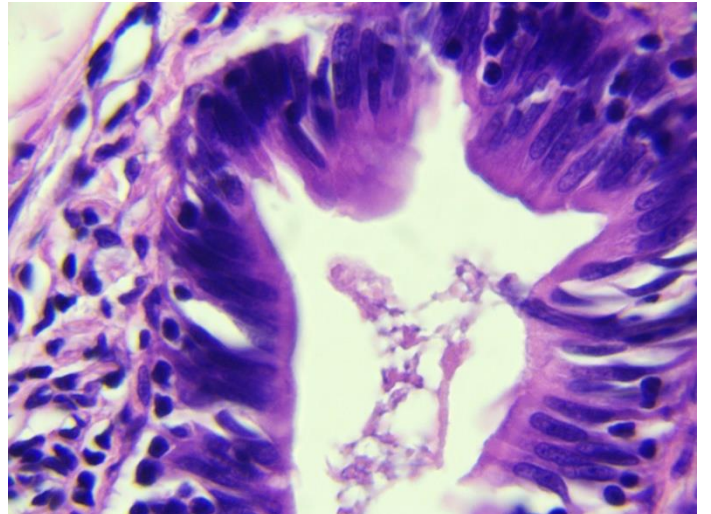
الصورة (54): سرطان الأقمية الصفراوية، يلاحظ فيه تكاثر أقمية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى (السهم الأحمر). تكبير 1000، صبغة H&E



الصورة (53): سرطان الأقمية الصفراوية، يلاحظ فيه تكاثر أقمية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى (الأسهم الحمراء). تكبير 1000، صبغة H&E



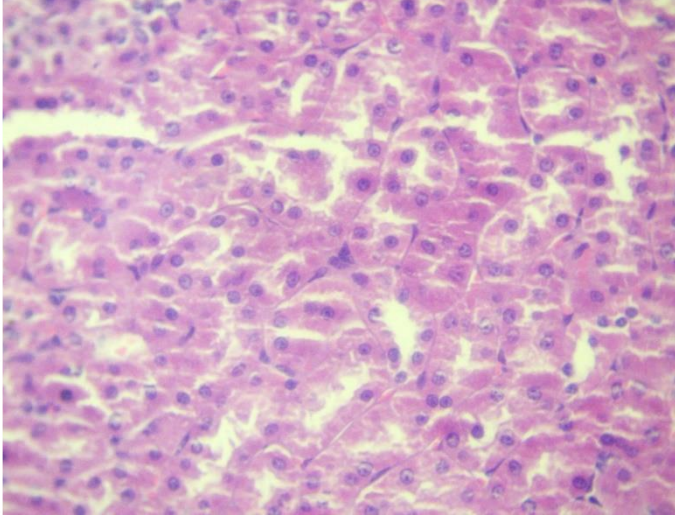
الصورة (56): سرطان الأقمية الصفراوية، يلاحظ فيه تكاثر أقمية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى (الأسهم الحمراء). تكبير 1000، صبغة H&E



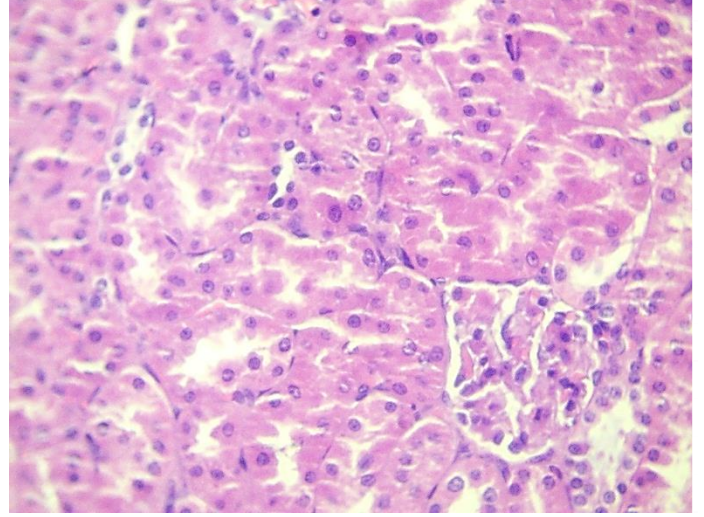
الصورة (55): سرطان الأقمية الصفراوية، يلاحظ فيه تكاثر أقمية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة كروماتين النوى (السهم الأحمر). تكبير 1000، صبغة H&E

4-7-2- الكلية:

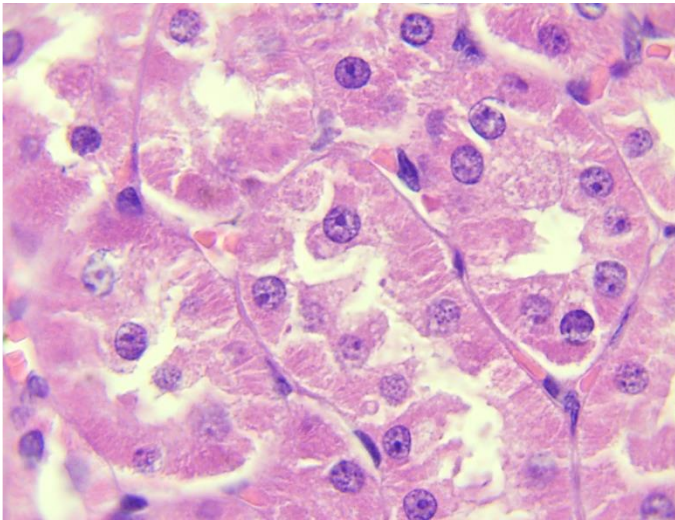
المجموعة الأولى (الشاهد السلبي): لوحظ عند دراسة التغيرات المرضية للعينات النسيجية للكلية، وضوح النسيج الطبيعي المميز للكلية والمحتوي على الكبد الكلوية والانابيب الكلوية القاصية والدانية، الصور رقم (57-58-59-60).



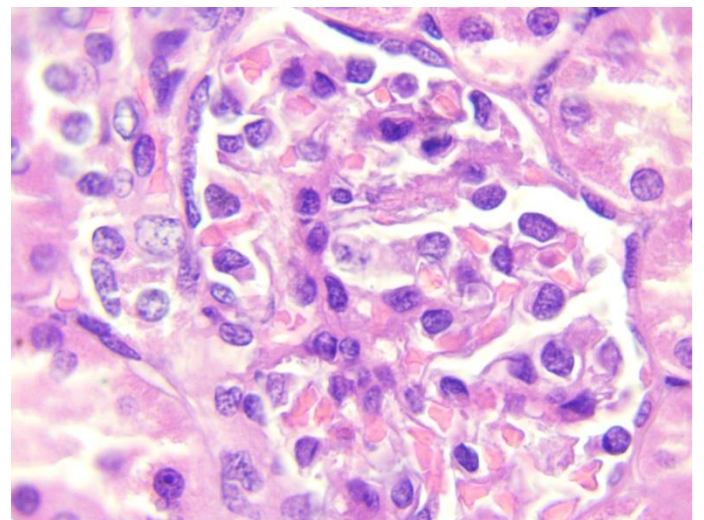
الصورة (58): مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد مجموعة الشاهد يلاحظ فيه الانابيب الكلوية القاصية والدانية ذات بنية سليمة. تكبير 400، صبغة H&E



الصورة (57): مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد مجموعة الشاهد يلاحظ فيه الكبد الكلوية والانابيب الكلوية القاصية والدانية ذات بنية سليمة. تكبير 400، صبغة H&E

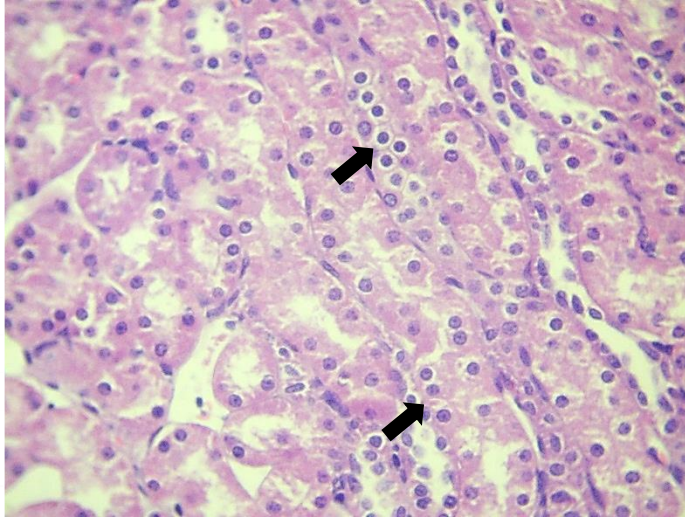


الصورة (60): مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد مجموعة الشاهد يلاحظ فيه أنابيب كلوية قاصية ودانية ذات بنية سليمة. تكبير 1000، صبغة H&E

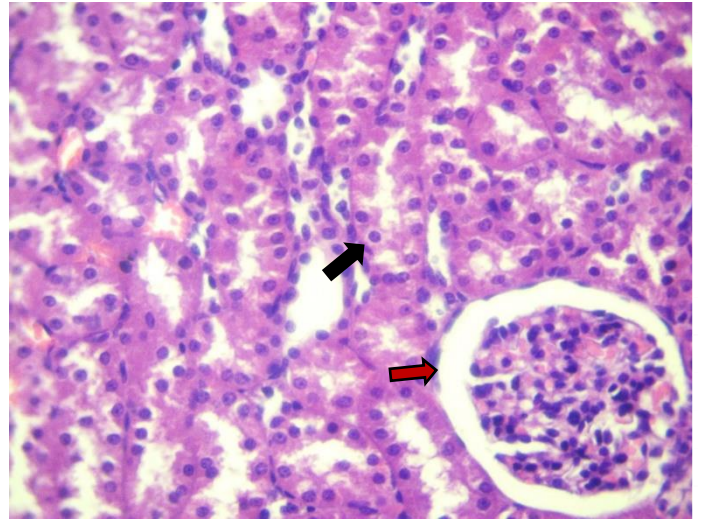


الصورة (59): مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد مجموعة الشاهد يلاحظ فيه كبة مالبكي ذات بنية سليمة. تكبير 1000، صبغة H&E

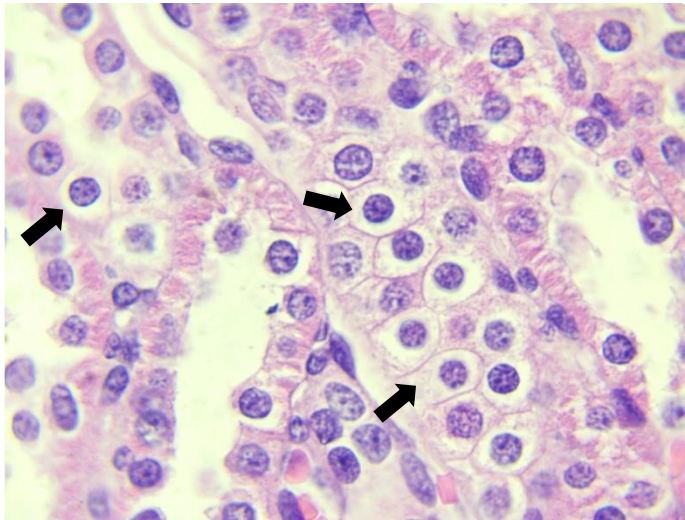
المجموعة الثانية: عند دراسة التغيرات المرضية لعينات الكلية المأخوذة من هذه المجموعة المجردة مادة الثيموكينون فموياً، لوحظ أنها ساهمت في تخفيف حدة التغيرات المرضية من خلال الحفاظ على بنية الكبد الكلوية وهيكلتها، وحافظت أيضاً على بنية الانابيب الكلوية وهيكلها مع وجود بعض بؤر التتس والنخر لبعض الانابيب الكلوية، ورد فعل التهابي تمثل بارتشاح اللمفاويات والعدلات بأعداد قليلة من الاوعية الدموية وتوضعها بين الانابيب الكلوية، الصور رقم (61-62-63-64).



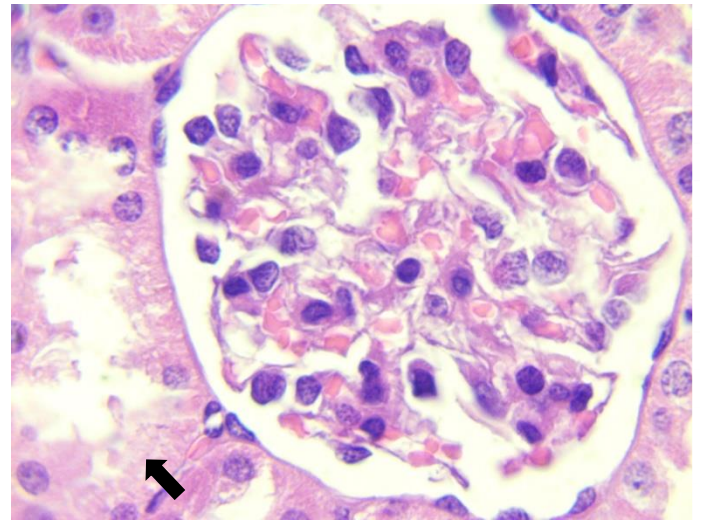
الصورة (62): مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد مجموعة الثانية يلاحظ فيه تورم غيمي في الانابيب الكلوية القاصية والدانية (الأسهم السوداء). تكبير 400، صبغة H&E



الصورة (61): مقطع عرضي في قشر الكلية لأفراد مجموعة الثانية يلاحظ فيه توسع في المسافة البولية (السهم الأحمر) وتورم غيمي في الانابيب الكلوية القاصية والدانية (السهم الأسود). تكبير 400، صبغة H&E

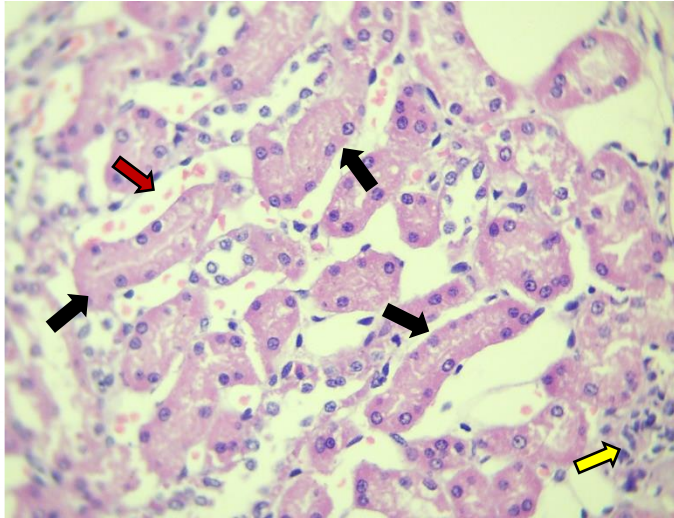


الصورة (64): مقطع عرضي في الأنابيب الكلوية، يلاحظ فيه وجود تورم غيمي حاد وتتكس مائي في بعض الانابيب (الأسهم السوداء) لأفراد مجموعة الثانية، تكبير 1000، صبغة H&E

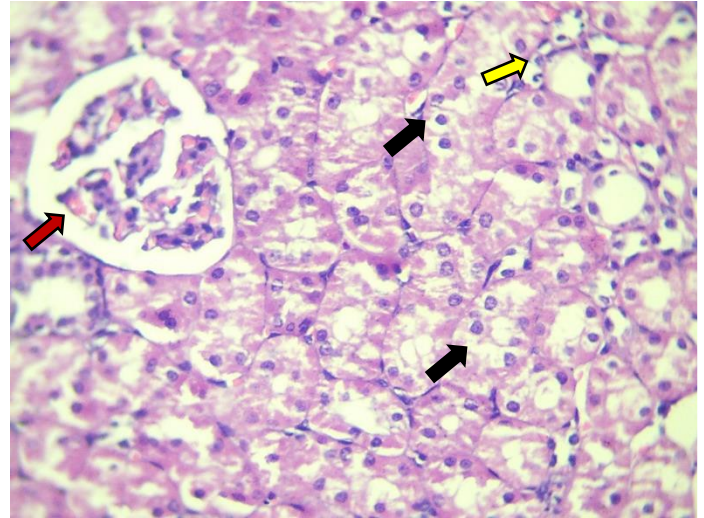


الصورة (63): مقطع عرضي في كبة كلوية ذات بنية سليمة، يجاورها أنبوب كلوي منتخر (السهم الأسود) في أفراد المجموعة الثانية. تكبير 1000، صبغة H&E

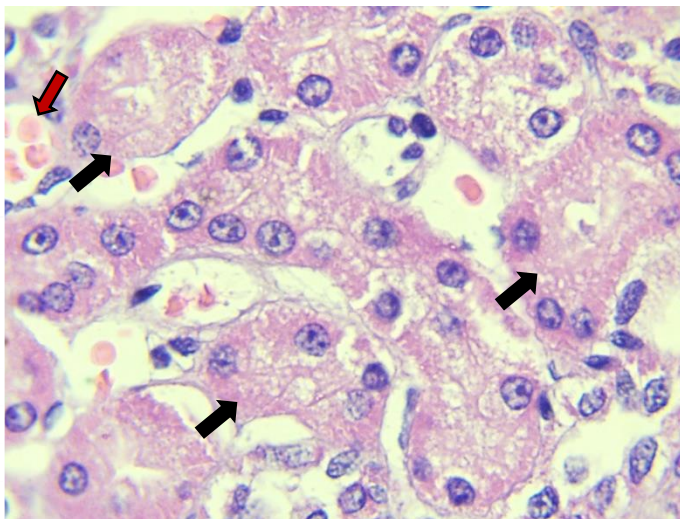
المجموعة الثالثة: لدى دراسة التغيرات المرضية المجهرية في الكلية لوحظ أن التغيرات المرضية تمثلت بحدوث درجات مختلفة من الآذية الخلوية حيث تراوحت التغيرات بين التورم الغيمي والتكس المائي والتكس الهيليوني ووجود بؤر نخرية شديدة في الخلايا الظهارية المبطنة للأنايب الكلوية والكبب الكلوية وفقدانها لبنيتها وهيكلها، وكذلك نزف بين الانايب الكلوية واحتقان داخلها، ورد فعل التهابي بأعداد متوسطة تمثلت بارتشاح للمفاويات والعدلات من الاوعية الدموية وتوضعها بين الانايب الكلوية، الصور رقم (65-66-67-68).



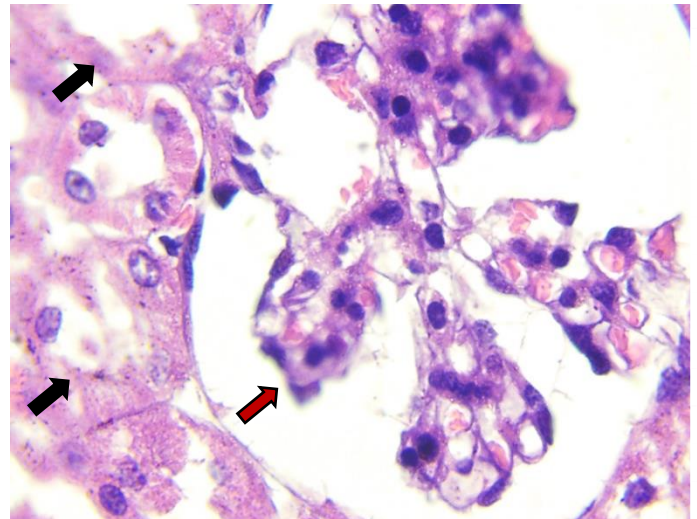
الصورة (66): مقطع عرضي في قشر الكلية، يلاحظ فيه تنكس هيليوني الانايب الكلوية (الأسهم السوداء)، ونخر في بعض الانايب الكلوية، ونزف (السهم الأحمر) وارتشاح خلايا التهابية بينها (السهم الأصفر). تكبير 400، صبغة H&E



الصورة (65): مقطع عرضي في قشر الكلية، يلاحظ فيه تشننت في الكبة الكلوية (السهم الأحمر)، وتنكس في الأنايب الكلوية (الأسهم السوداء)، ونخر (السهم الأصفر) في بعض الأنايب لدى أرناب المجموعة الثالثة. تكبير 400، صبغة H&E

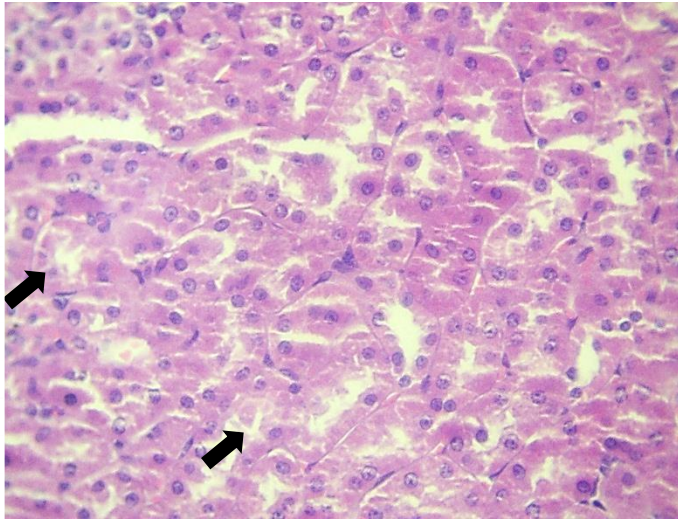


الصورة (68): مقطع عرضي في قشر الكلية، يلاحظ فيها تنكس هيليوني في الأنايب الكلوية (الأسهم السوداء)، ونزف بينها (السهم الأحمر). تكبير 1000، صبغة H&E

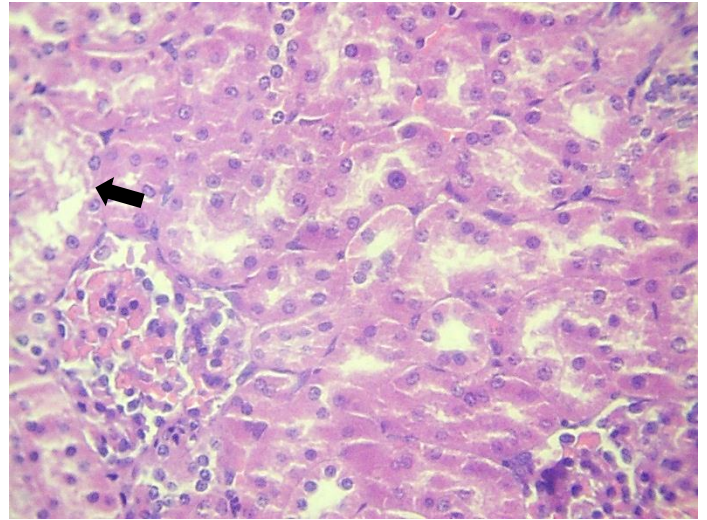


الصورة (67): مقطع عرضي في قشر الكلية، يلاحظ فيه كبة كلوية مشتتة واتساع في المسافة البولية (السهم الأحمر)، بجاورها أنابيب كلوية منتخرة (الأسهم السوداء). تكبير 1000، صبغة H&E

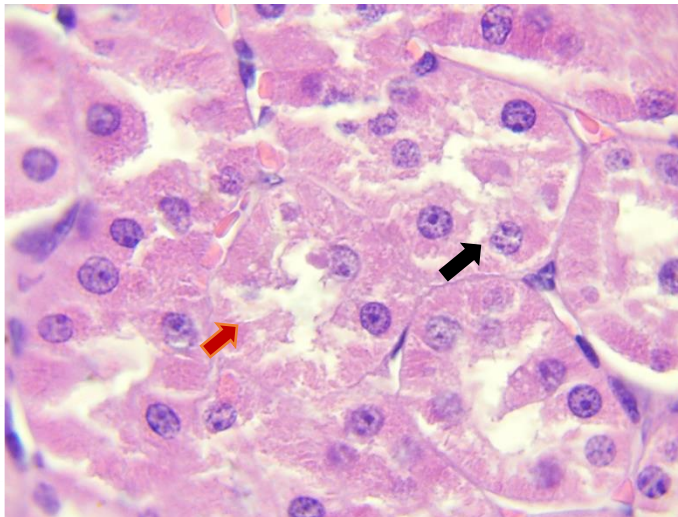
المجموعة الرابعة: عند دراسة التغيرات المرضية في عينات الكلى المأخوذة من افراد هذه المجموعة لوحظ أن مادة التيموكينون المجرعة فمويا بالمشاركة مع مادة السيسلاتين قد خففت بشكل كبير من التغيرات المرضية حيث حافظت هذه المشاركة بشكل من حدة التغيرات المرضية ولوحظ ذلك من خلال حفاظ الانابيب الكلوية والكبب الكلوية على بنيتها وهيكلها الطبيعي، وقد كانت العينات النسيجية في هذه المجموعة الأقرب للنسيج الطبيعي في مجموعة الشاهد، مع عدم اغفال وجود بعض البؤر التكتسية التي كانت على شكل تورم غيمي في بعض الانابيب الكلوية، الصور رقم (69-70-71-72).



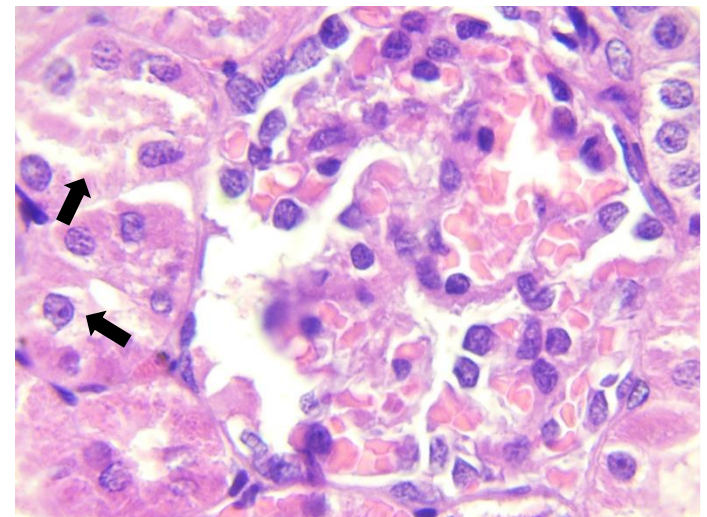
الصورة (70): مقطع عرضي في قشر الكلية، يلاحظ فيها أنابيب كلوية ذات بنية طبيعية، مع وجود بعض الانابيب المتكسة. تكبير 400، صبغة H&E



الصورة (69): مقطع عرضي في قشر الكلية، يلاحظ فيها كبب كلوية وأنابيب كلوية ذات بنية طبيعية، مع وجود بعض الانابيب المتكسة (السهم الأسود). تكبير 400، صبغة H&E

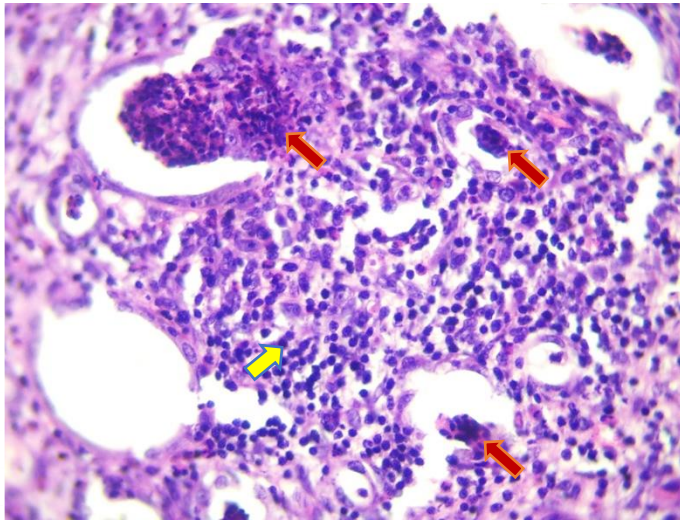


الصورة (72): مقطع عرضي في قشر الكلية، يلاحظ فيه تورم غيمي (السهم الأسود) ونخر في بعض الانابيب الكلوية (السهم الأحمر). تكبير 1000، صبغة H&E

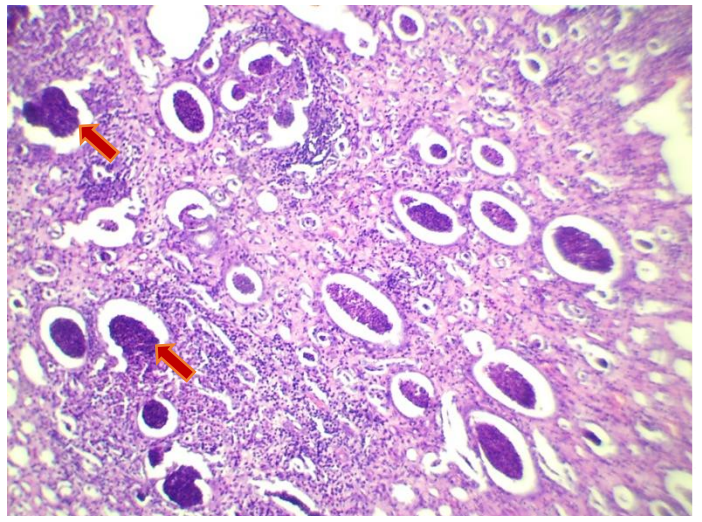


الصورة (71): مقطع عرضي في قشر الكلية، يلاحظ فيه كبة كلوية ذات بنية سليمة، يجاورها تورم غيمي في بعض الانابيب الكلوية (الأسهم السوداء). تكبير 1000، صبغة H&E

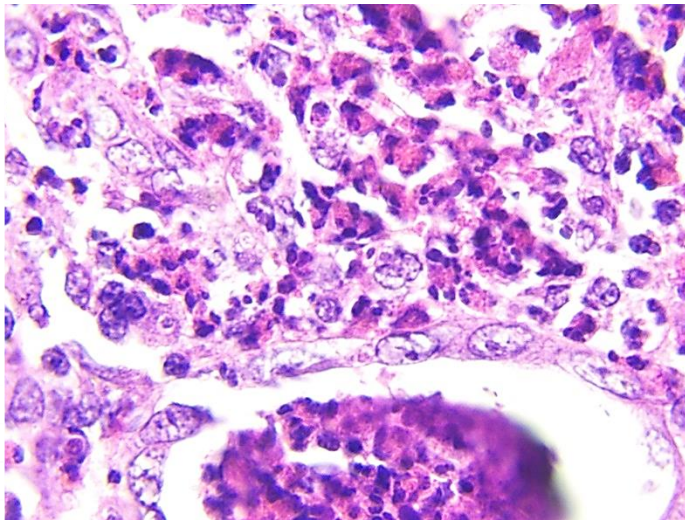
المجموعة الخامسة (الشاهد الايجابي): عند دراسة التغيرات المرضية المجهرية في الكلية، لوحظ حقن مادة الأزوكسي ميثان ضمن تجويف البريتون أدى إلى أن تغيرات مرضية تمثلت بحدوث درجات مختلفة من الآذية الخلوية حيث تراوحت التغيرات بين التورم الغيمي والتكس المائي ووجود بؤر نخرية شديدة في الخلايا الظهارية المبطننة للأنايبب الكلوية والكعب الكلوية وفقدانها لبنيتها وهيكلها بشكل واضح وكبير، ولوحظ أيضا ضمور في بعض الانايبب الكلوية والكعب الكلوية، وأجزاء متليفة من الكلية، وكذلك ارتشاح خلايا الدم الحمراء بين الانايبب الكلوية وداخلها بكميات كبيرة، ورد فعل التهابي شديد تمثل بارتشاح اللمفاويات والعدلات وخلايا عملاقة من الاوعية الدموية وتوضعها بين الانايبب الكلوية، الصور رقم (73-74-75-76).



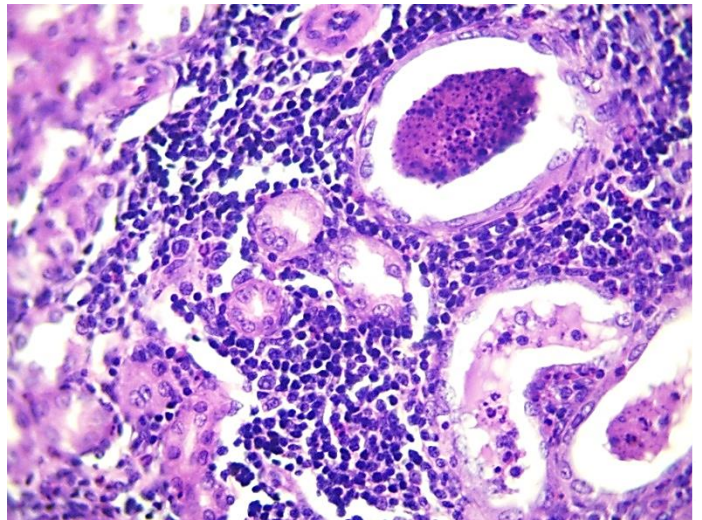
الصورة (74): مقطع عرضي في قشر الكلية، يلاحظ فيه غياب المعالم النسيجية للكلية، وكبة كلوية ملتهبة وأخرى ضامرة (الأسهم الحمراء)، وارتشاح لمفاويات كبير حولها (السهم الأصفر). تكبير 400، صبغة H&E



الصورة (73): مقطع عرضي في قشر الكلية، يلاحظ فيه تخرب واسع في البنية النسيجية للكلية، وكعب كلوية ملتهبة (الأسهم الحمراء). تكبير 100، صبغة H&E



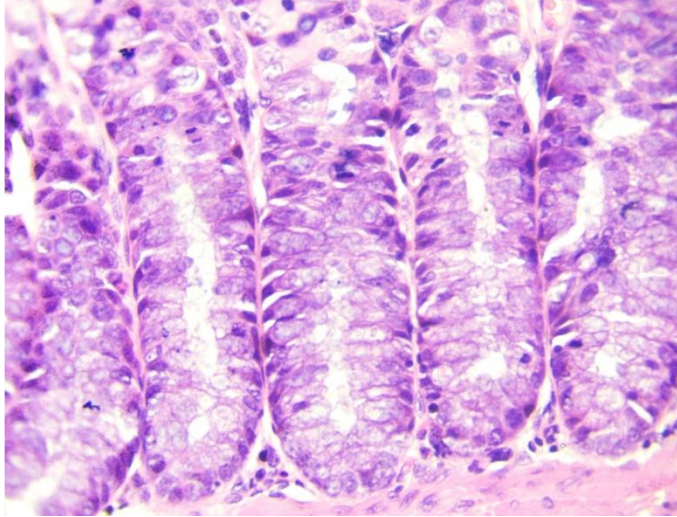
الصورة (76): مقطع عرضي في قشر الكلية، يلاحظ فيه غياب المعالم النسيجية للكلية، وكبة كلوية ملتهبة (السهم الأحمر)، وارتشاح للمفاويات والعدلات وخلايا عملاقة حولها (الأسهم السوداء). تكبير 1000، صبغة H&E



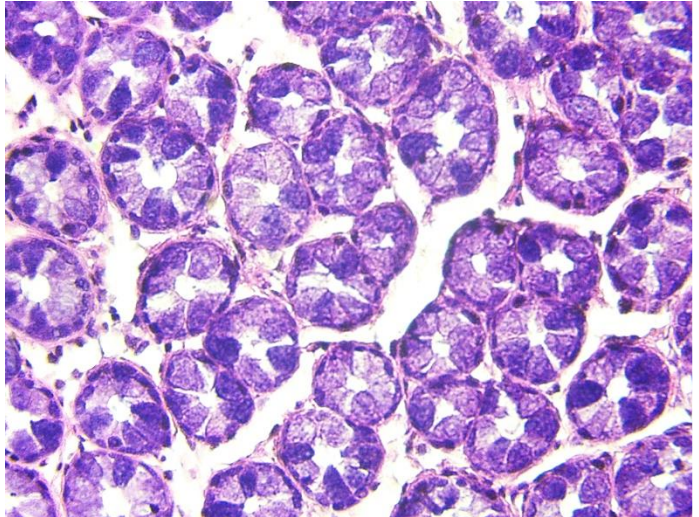
الصورة (75): مقطع عرضي في قشر الكلية، يلاحظ فيه غياب المعالم النسيجية للكلية، وكبة كلوية ملتهبة (السهم الأحمر)، وأنايبب كلوية متهيلنة (الأسهم السوداء)، وارتشاح لمفاويات كبير حولها (الأسهم الصفراء). تكبير 400، صبغة H&E

4-7-3- القولون والمستقيم:

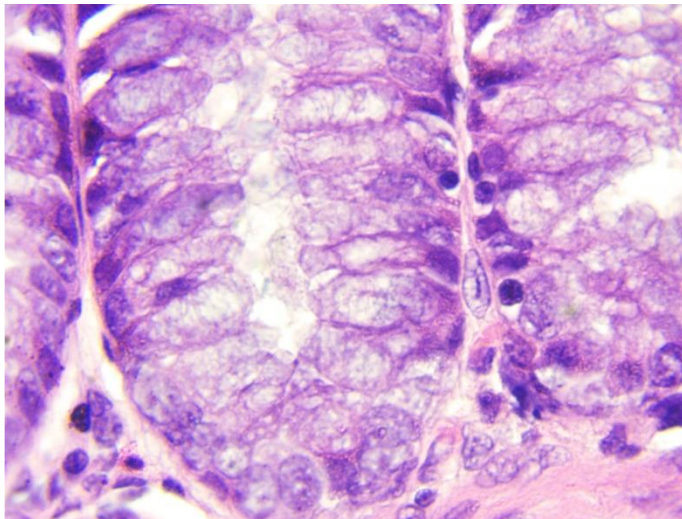
المجموعة الأولى (الشاهد السلبي): عند دراسة التغيرات المرضية للعينات النسيجية من الجزء المراد دراسته من القولون والمستقيم لأفراد هذه المجموعة، كانت بمظهرها الطبيعي المتمثل بوجود أربع طبقات نموذجية، واحتوت الطبقة المخاطية على غدد معوية أنبوبية تمتد عميقاً حتى الطبقة العضلية المخاطية والصفحة الخاصة، الصور رقم (77-78-79-80).



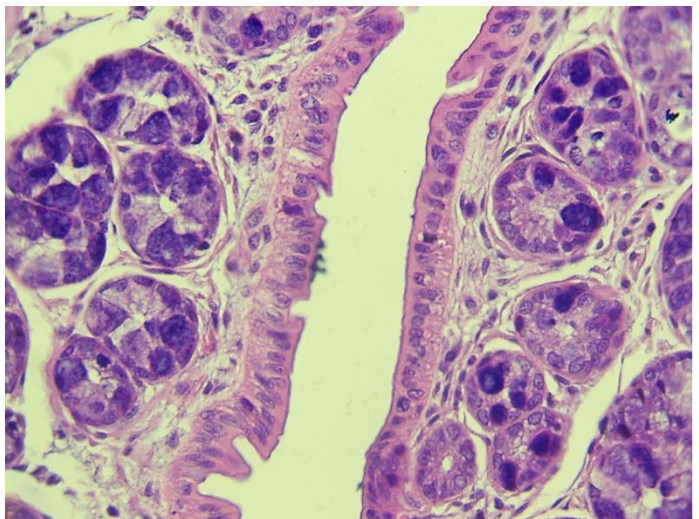
الصورة (78): مقطع طولي في غدد معوية مكونة من ظهارة عمودية بسيطة تحيط بلمعة أنبوبية، يلاحظ العديد من الخلايا للمفاوية الحرة، ويلاحظ خلايا لمفاوية تخترق الظهارة. تكبير 400، صبغة H&E



الصورة (77): مقطع عرضي في غدد معوية مكونة من ظهارة عمودية بسيطة تحيط بلمعة أنبوبية، يلاحظ العديد من الخلايا للمفاوية الحرة. تكبير 400، صبغة H&E

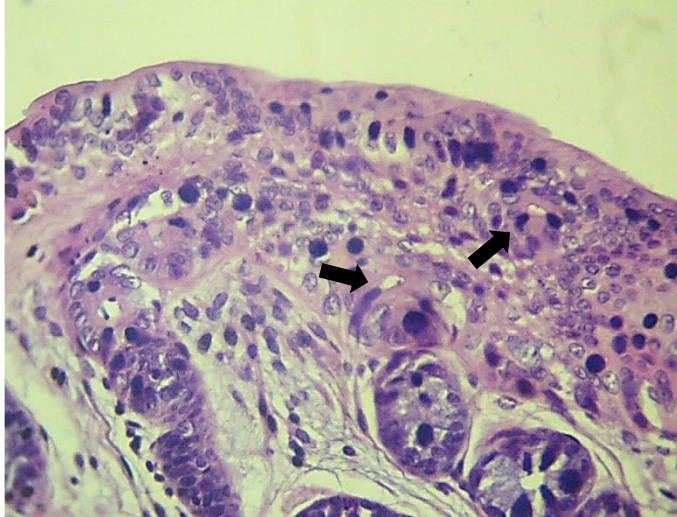


الصورة (80): مقطع طولي في غدد معوية مكونة من ظهارة عمودية بسيطة تحيط بلمعة أنبوبية، يلاحظ العديد من الخلايا للمفاوية الحرة، ويلاحظ خلايا لمفاوية تخترق الظهارة. تكبير 1000، صبغة H&E

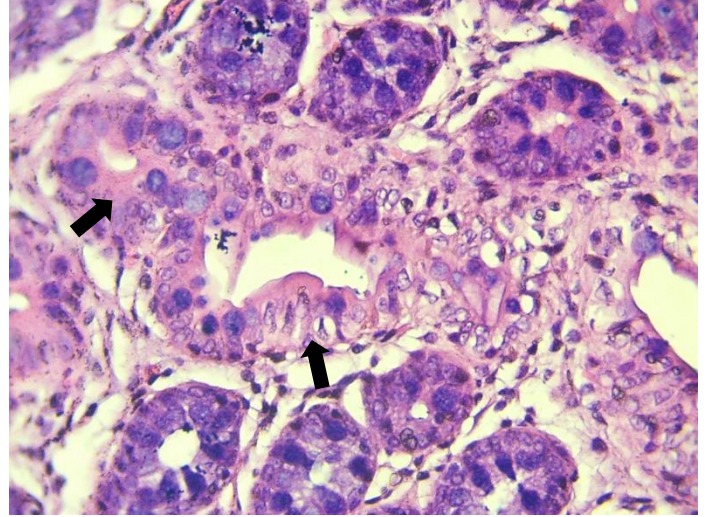


الصورة (79): مقطع عرضي في غدد معوية مكونة من ظهارة عمودية بسيطة تحيط بلمعة أنبوبية منغمسة في الصفحة الخاصة، يلاحظ العديد من الخلايا للمفاوية الحرة. تكبير 400، صبغة H&E

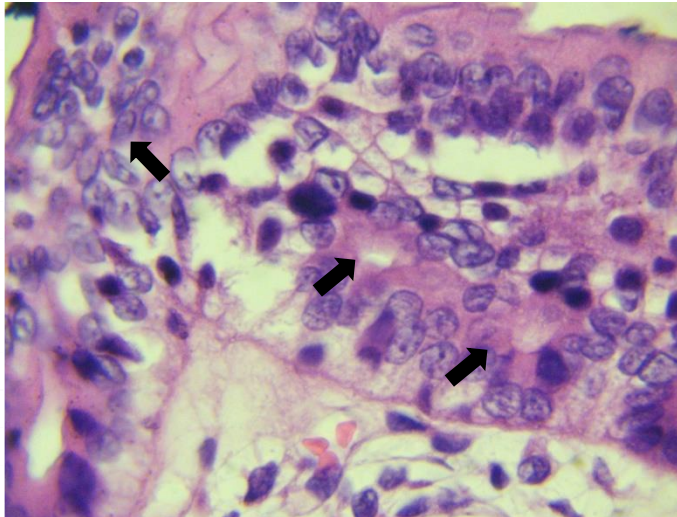
المجموعة الثانية: عند دراسة التغيرات المرضية المجهرية لأفراد هذه المجموعة، بينت أن مادة الثيموكينون المجرعة فمويًا خففت من حدة التغيرات المرضية التي سببها حقن مادة الأزوكسي ميثان المحرض لأورام القولون، مع وجود خلل تنسج في بعض الغدد المعوية (غدد معوية خبيثة شاذة) في نطاق محدود، الصور رقم (81-82-83-84-85-86).



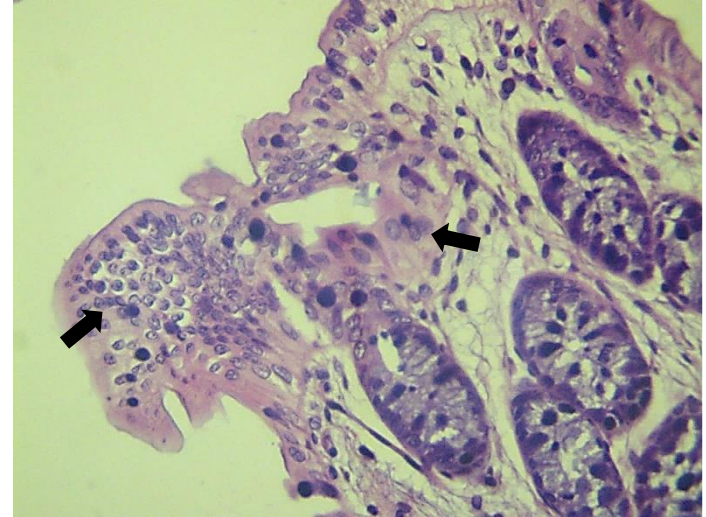
الصورة (82): مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية أنبوبية (الأسهم السوداء). تكبير 400، صبغة H&E



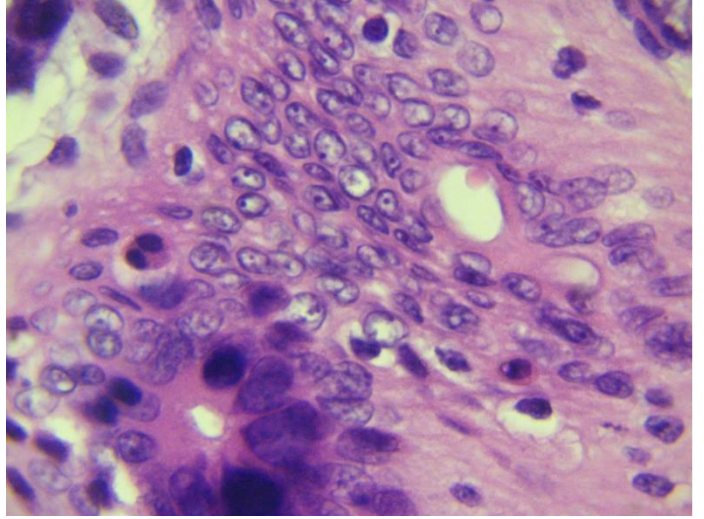
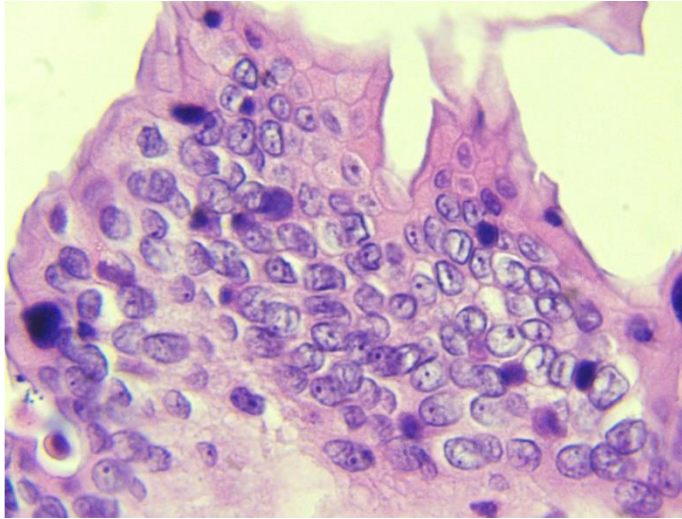
الصورة (81): مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية أنبوبية (الأسهم السوداء). تكبير 400، صبغة H&E



الصورة (84): مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية أنبوبية (الأسهم السوداء)، ونزف بينها. تكبير 1000، صبغة H&E

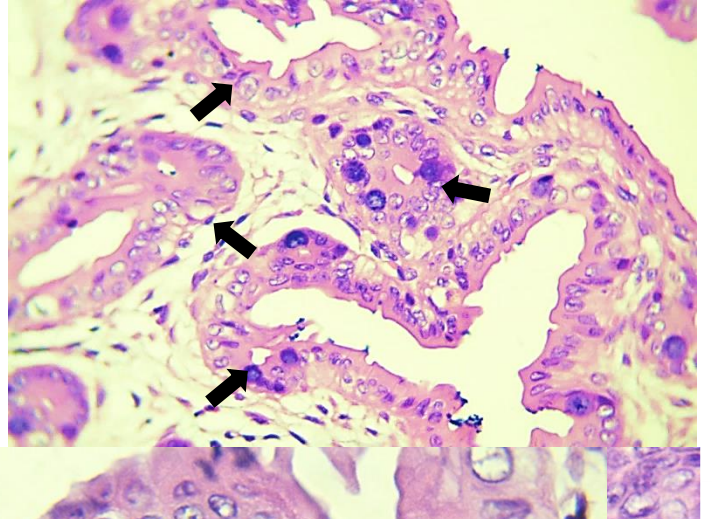
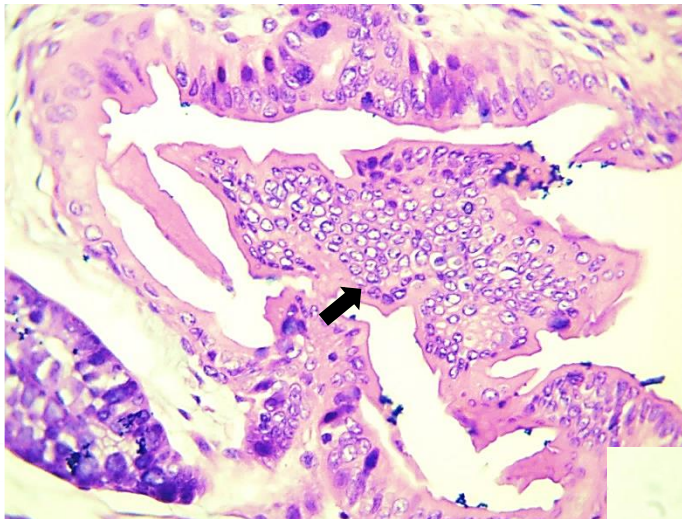


الصورة (83): مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها، وتكاثر عشوائي للخلايا الظهارية القولونية (الأسهم السوداء). تكبير 400، صبغة H&E



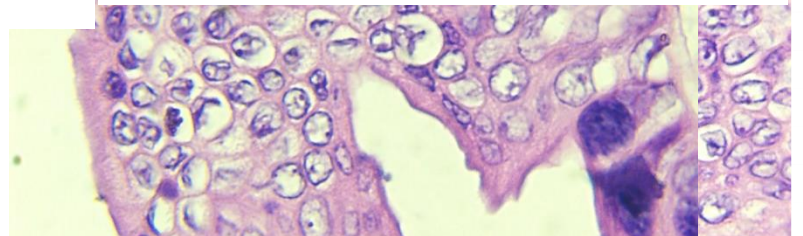
(89): من الصورة (90): مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية أنبوبية (الأسهم الأسود). تكبير 1000، صبغة H&E
 بورة (86): مقطع عرضي القولون، يلاحظ فيه تكاثر عشوائي الظهارة القولونية (الاسهم الأسود). تكبير 1000، صبغة H&E

المجموعة الثالثة: عند دراسة التغيرات المرضية المجهرية لأفراد هذه المجموعة، لوحظ أن حقن مادة السيبلاتين ضمن تجويف البريتون لم يخفف من حدة التغيرات المرضية، ولوحظ وجود بؤر تنكسية في الخلايا الظهارية المبطنة للغدد المعوية، وبؤر نخرية، وظهرت بوليبيات غدية، وحدوث خلل تنسج في بعض الغدد المعوية، وارتشاح خلايا دم حمراء بين الغدد المعوية من الاوعية الدموية، ورد فعل التهابي تمثل بوجود العدلات بأعداد متوسطة، الصور رقم (87-88-89-90).

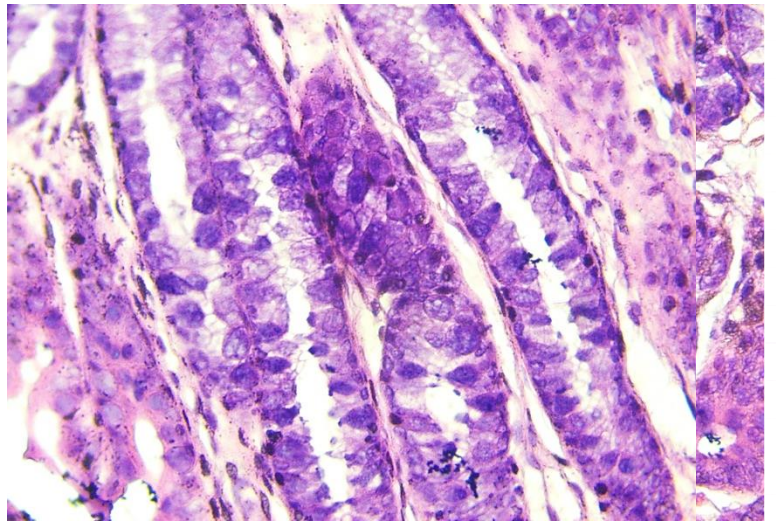


الصورة (88): مقطع في غدد معوية، يلاحظ خلل تنسج وتكاثر عشوائي لخلايا الظهارة القولونية (الاسهم الأسود). تكبير 400، صبغة H&E

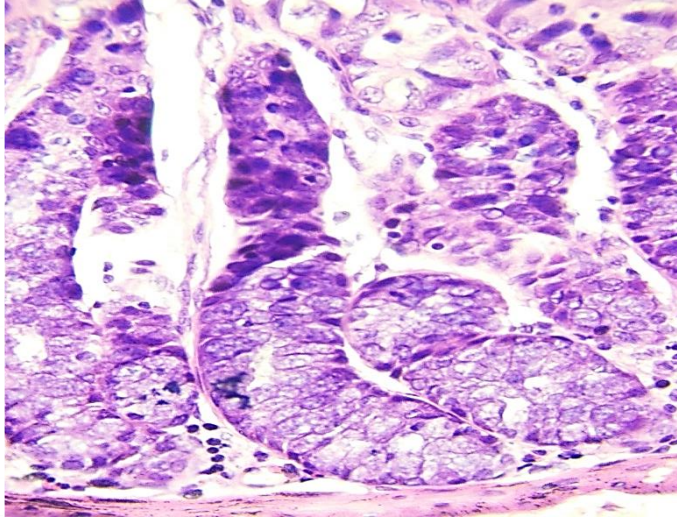
الصورة (87): بوليبيات غدية، يلاحظ فيها خلل تنسج في الغدد المعوية (الاسهم السوداء). تكبير 400، صبغة H&E



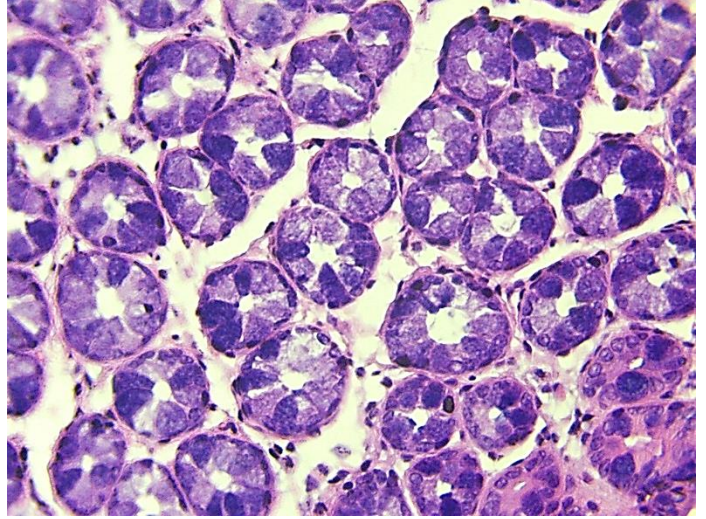
المجموعة الرابعة: لدى دراسة التغيرات المرضية المجهرية لأفراد هذه المجموعة، لوحظ أن تجريع مادة الثيموكينون فمويًا ومشاركته مع مادة السييسبلاتين قد ساهمت على نحو كبير في الحفاظ على بنية جدران الأمعاء الغليظة المكونة من طبقات أربعة وعلى نحو خاص قللت المشاركة بشكل كبير من عدد الغدد المعوية الشاذة، الصور رقم (91-92-93-94-95-96).



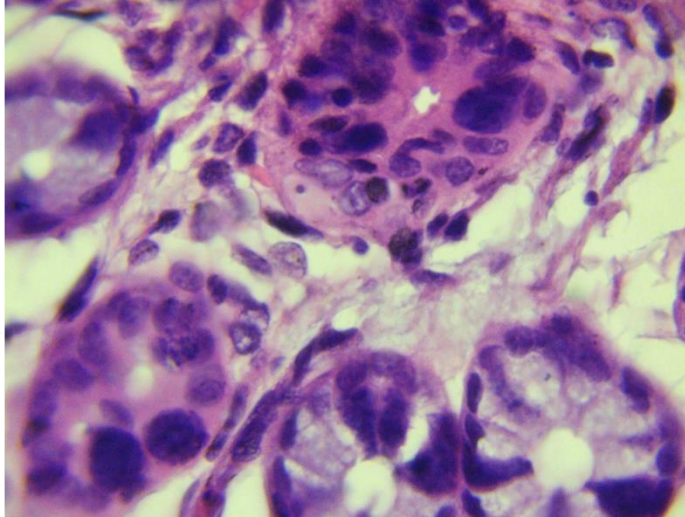
ال
ع
م
ر
ة) الصورة (92): مقطع طولي في غدة معوية مكونة من ظهارة عمودية بسيطة تحيط بلمعة أنبوبية، يلاحظ فيه خلل تنسج في غدة معوية (السهم الأسود)، ويلاحظ خلايا لمفاوية تخترق الظهارة. تكبير 400، صبغة H&E



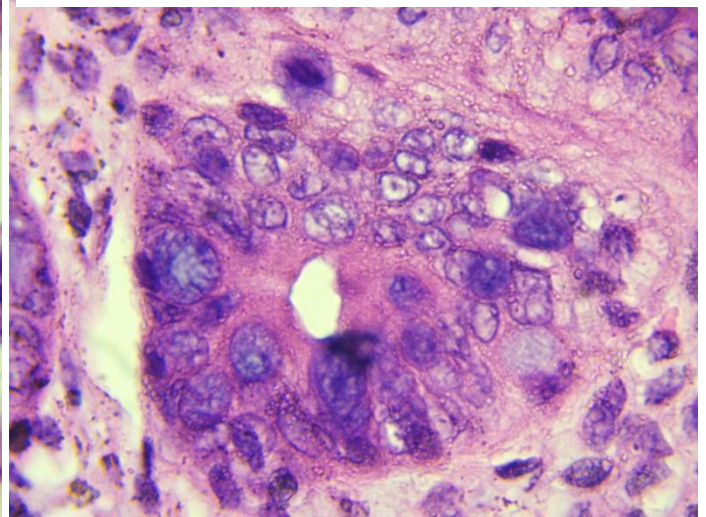
الصورة (94): مقطع طولي في غدد معوية، يلاحظ فيه خلل تنسج في غدة معوية (السهم الأسود)، ويلاحظ خلايا لمفاوية تخترق الظهارة. تكبير 400، صبغة H&E



الصورة (93): مقطع عرضي في غدد معوية مكونة من ظهارة عمودية بسيطة تحيط بلمعة أنبوبية، ويلاحظ فيه خلل تنسج في ثلاث غدد معوية (السهم الأسود)، والعديد من الخلايا اللمفاوية الحرة. تكبير 400، صبغة H&E

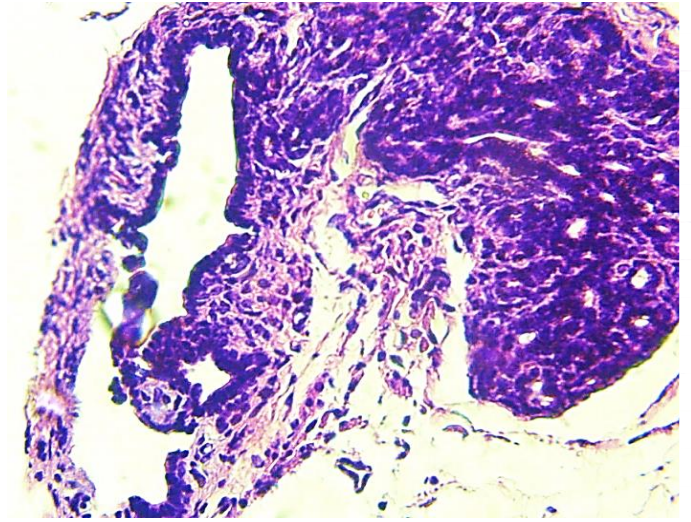
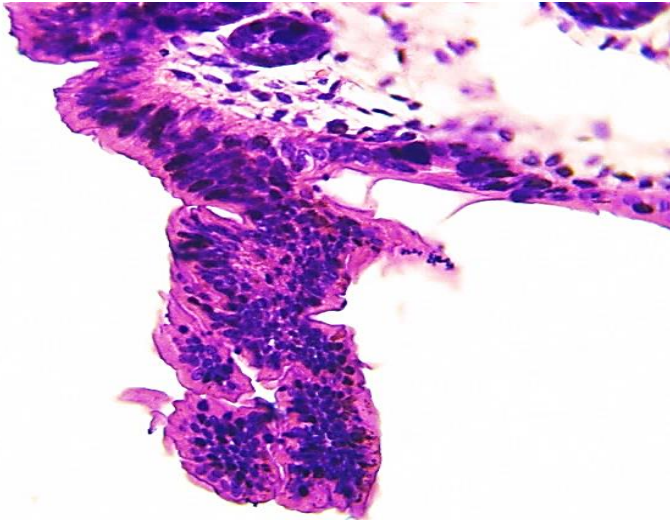


الصورة (96): مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها (السهم الأسود). تكبير 1000، صبغة H&E



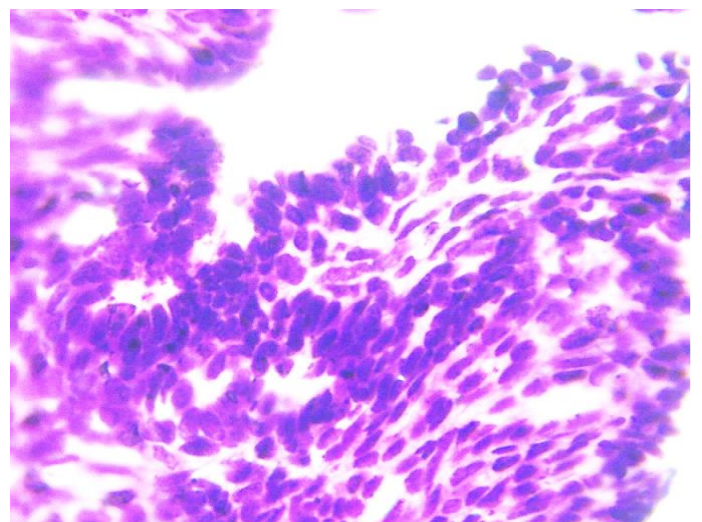
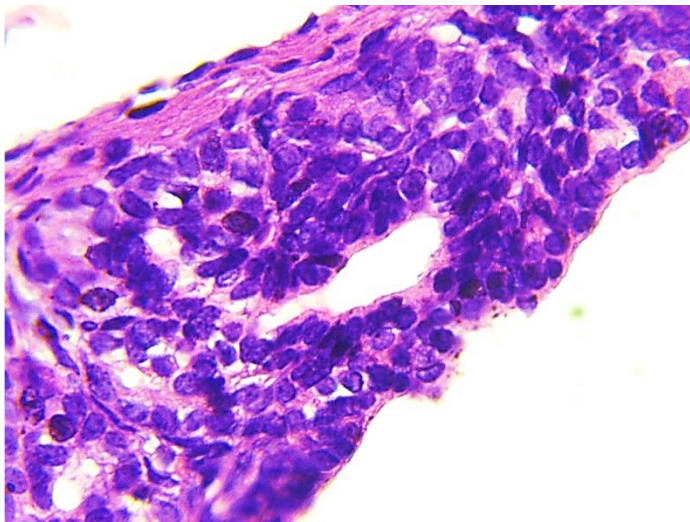
الصورة (95): مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها (السهم الأسود). تكبير 1000، صبغة H&E

المجموعة الخامسة (الشاهد الايجابي): لدى دراسة التغيرات المرضية المجهرية لعينات امعاء افراد هذه المجموعة، لوحظ أن افراد هذه المجموعة طورت أورام ضعيفة التمايز تمثلت بوجود خلايا مفرطة كروماتين النوى وأنوية أنبوبية في ظهارة الخلايا المبطنة للغدد المعوية، وفقدت الطبقة المخاطية بنيتها



وهيكليتها الطبيعية، وارتشاح خلايا دم حمراء من

الأوعية الدموية مع وجود تخرب في بطانة بعض الأوعية الدموية، ورد فعل التهابي تمثل بارتشاح



العدلات بين الغدد المعوية، الصور رقم (97-98-99-100-101-102-103-104).

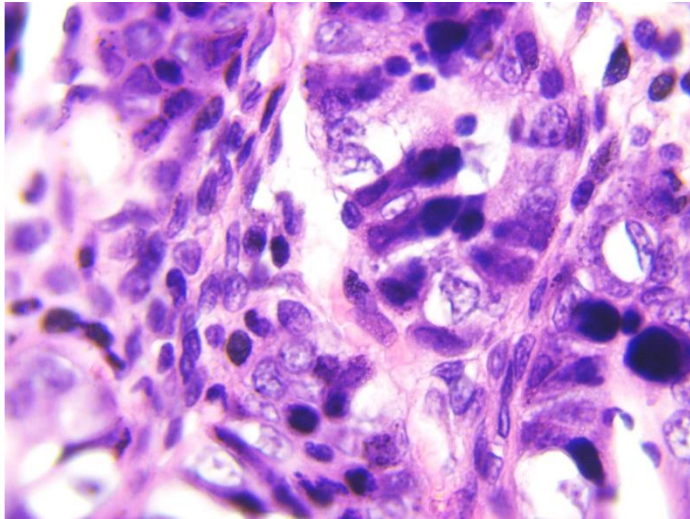


الصورة (100): سرطان غدي قولوني، تكاثر عشوائي للظهارة
16 الصورة (99): سرطان غدي قولوني، تكاثر عشوائي للظهارة

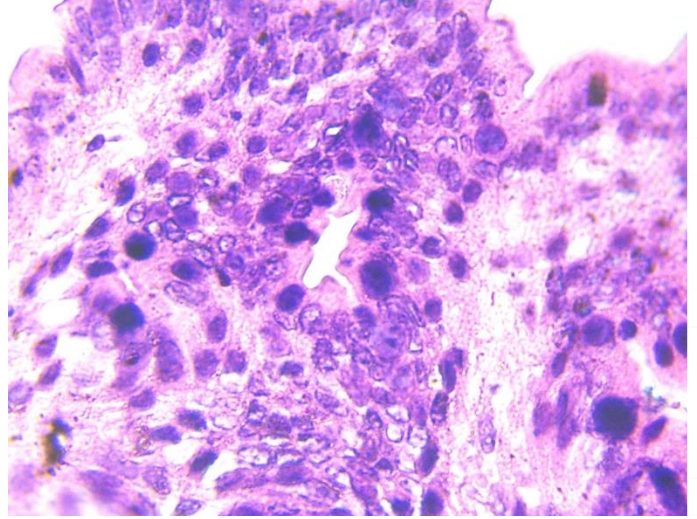
الصورة (99): سرطان غدي قولوني، تكاثر عشوائي للظهارة
16 الصورة (99): سرطان غدي قولوني، تكاثر عشوائي للظهارة

ذات صفات خبيثة (السهم الأسود). تكبير 400، صبغة H&E

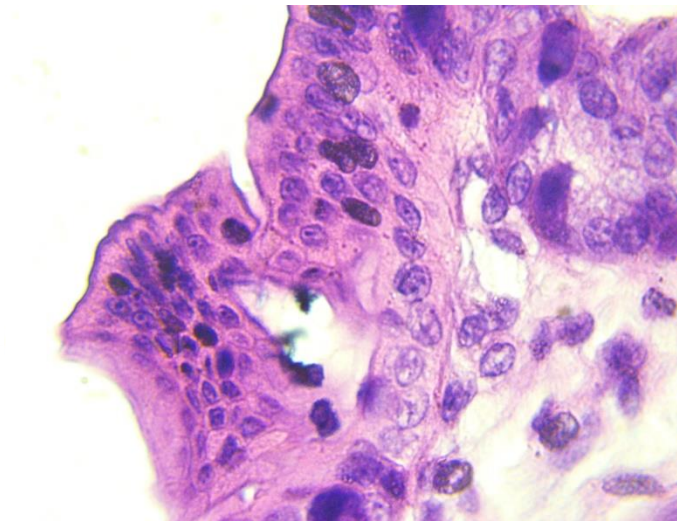
(السهم الأسود). تكبير 400، صبغة H&E



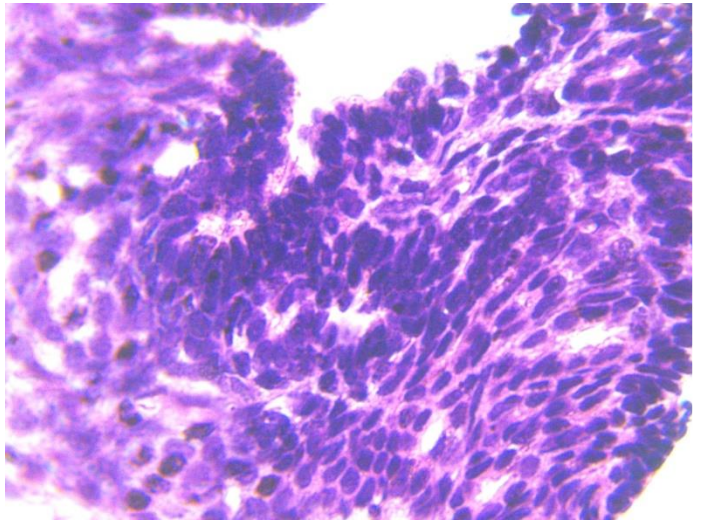
الصورة (102): مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج فيها مع وجود أنوية أنبوبية (الأسهم السوداء). تكبير 1000، صبغة H&E



الصورة (101): مقطع عرضي في غدد معوية، يلاحظ وجود خلل تنسج (الأسهم السوداء). تكبير 1000، صبغة H&E



الصورة (104): مقطع عرضي في غدد معوية يلاحظ وجود خلل تنسج، وتكاثر عشوائي للظهارة القولونية ضعيفة التمايز (الأسهم السوداء). تكبير 1000، صبغة H&E



الصورة (103): سرطان غدي قولوني، تكاثر عشوائي للظهارة القولونية ضعيفة التمايز تتألف من صفائح متداخلة من خلايا ظهارية، الخلايا ذات صفات خبيثة (الأسهم السوداء). تكبير 1000، صبغة H&E

H&E

الفصل الخامس
المناقشة:
Chapter Five
Discussion:

5- المناقشة:

5-1- الاعراض الاكلينيكية:

5-1-1- مناقشة متوسط وزن الجسم لدى مجموعات التجربة:

يُوضح الجدول رقم (1) والمخطط البياني رقم (1) التغيرات في متوسط وزن الجسم لحيوانات التجربة ضمن المجموعات الخمس المدروسة، وذلك عند بداية التجربة (اليوم الأول)، بعد الانتهاء من حقن عقار الأزوكسي ميثان (اليوم الرابع عشر)، وفي اليوم الأخير من التجربة (اليوم السادس والخمسين). عند بداية التجربة (اليوم الأول)، لم تُظهر قيم متوسط وزن الجسم فروقاً معنوية ذات دلالة إحصائية ($P>0.05$) بين مجموعات الدراسة، مما يشير إلى تجانس المجموعات من حيث وزن الجسم الأولي. بعد الانتهاء من حقن عقار الأزوكسي ميثان (اليوم الرابع عشر)، لوحظت فروق معنوية في متوسط أوزان حيوانات التجربة عند مقارنتها بمجموعة الشاهد (المجموعة الأولى). يشير هذا إلى تأثير عقار الأزوكسي ميثان على وزن الجسم في المجموعات المعرضة له. في اليوم الأخير من التجربة (اليوم السادس والخمسين)، استمرت الفروق المعنوية في متوسط أوزان الجسم بين مجموعات الدراسة التي حُقنت بالعقار المسرطن ومجموعة الشاهد. ومع ذلك، لوحظت زيادة معنوية في متوسط أوزان الجسم لدى حيوانات التجربة في المجموعة الثانية (التي عولجت بالثيموكينون) والمجموعة الرابعة (التي عولجت بالثيموكينون وحُقنت بالسيسبلاتين). تم تسجيل أفضل متوسط وزن في مجموعة الشاهد (المجموعة الأولى)، تلتها المجموعة الرابعة، ثم المجموعة الثانية، تليها المجموعة الثالثة. وأخيراً سجلت المجموعة الخامسة (التي حُقنت بعقار الأزوكسي ميثان ولم تتلقَ أي علاج) أقل متوسط وزن، مما يؤكد التأثير السلبي لعقار الأزوكسي ميثان في غياب المعالجة.

تتوافق نتائج دراستنا مع ما توصلت إليه دراسة سابقة نُشرت في عام 2016، حيث أدى حقن عقار الأزوكسي ميثان (AOM) لمدة أسبوعين إلى انخفاض في أوزان حيوانات الدراسة. وقد رافق هذا الانخفاض ظهور أعراض اكلينيكية مثل: فقدان الشهية، الوهن، النزيف، الإسهال، العصبية، وقلة الحركة. وقد نسب السبب في انخفاض الوزن إلى فقدان كتلة العضلات الهيكلية والأنسجة الدهنية وفقدان الشهية حيث أدى عدم تناول الغذاء الكافي خلال فترة العلاج بالعقار المسرطن إلى تدهور الحالة الغذائية وفقدان الوزن، علاوة على ذلك، أشارت الدراسة المذكورة إلى أن هذا الانخفاض في الوزن قد يُعزى إلى التأثير السلبي للعقار المسرطن على المستوى الخلوي. يُعتقد أن الأزوكسي ميثان يُحفز زيادة كبيرة في تراكيز جذور الاكسجين النشطة (ROS)، وبالتالي إنتاج الجذور الحرة. تؤدي هذه العمليات إلى زيادة بيروكسيد الدهون (Lipid Peroxidation)، مما يسبب إجهاداً تأكسدياً يؤثر سلباً على وظائف الخلايا والأنسجة، ويسهم في تدهور الصحة العامة وفقدان الوزن (Alabdullah et al., 2016). كما تتوافق النتائج المستخلصة من هذه الدراسة مع ما توصلت إليه دراسة (Uyar et al., 2021) والتي أشارت إلى حدوث انخفاض في أوزان حيوانات الدراسة التي حُقنت بعقار الأزوكسي ميثان، بينما تتناقض هذه النتائج مع ما

خلصت إليه دراسة (Odun-Ayo et al., 2015) والتي لم تُظهر انخفاضاً في وزن الجسم نتيجة لحقن الأزوكسي ميثان.

أوضحت دراسات عديدة أن العديد من أنواع السرطان، بما في ذلك سرطان القولون والمستقيم، تتوافق مراحل تطورها مع نقص تدريجي في الوزن، المعروف بـ دَنَف السرطان (Cancer Cachexia). تُعرّف هذه المتلازمة بفقدان الوزن وكتلة العضلات الهيكلية (مع أو بدون فقدان الأنسجة الدهنية)، وهي حالة لا يمكن عكسها بالكامل عبر الدعم الغذائي التقليدي. غالباً ما ينجم دَنَف السرطان عن مرض كامن، والذي قد يؤدي إلى تغيرات فسيولوجية متنوعة، منها الالتهاب، وفقدان أو نقص الشهية، وانخفاض في الهرمونات البنائية (الابتنائية)، وفقر الدم (Watanabe et al., 2023). يُلاحظ دَنَف السرطان بشكل خاص في سياق الأمراض الخبيثة، لا سيما في سرطانات الجهاز الهضمي. يصيب الدنف ما يقرب من 70% من المرضى خلال فترة مرضهم، ويُعد مسؤولاً عما يصل إلى 22% من وفيات السرطان (Thibaut et al., 2021).

يُعد الدنف من المضاعفات الشائعة لدى مرضى السرطان، وقد يظهر في أي مرحلة من مراحل المرض. يرتبط الدنف بشكل وثيق بسوء التشخيص، وانخفاض تحمل العلاج، وتدهور ملحوظ في نوعية الحياة. على عكس الجوع، الذي يؤثر بشكل عام على مخزون البروتين في الجسم، يبقى الجزء غير العضلي من البروتين في الجسم غير متأثر نسبياً في حالات الدنف، بينما تزداد كتلة الكبد. يشير هذا إلى أن الدنف يمثل حالة استقلابية (إيضية) مرتبطة بالورم، تستهدف على وجه التحديد العضلات الهيكلية والأنسجة الدهنية تحت الجلد، كما أوضحت دراسة (Luan et al., 2022). تتميز الآلية الفيزيولوجية المرضية للدنف بخلل في توازن البروتين والطاقة، وهو ما ينتج عن مزيج من انخفاض تناول الطعام والاستقلاب غير الطبيعي. تؤثر هذه الحالة أيضاً سلباً على قدرة العضلات على التجدد (Sartori et al., 2021). بالإضافة إلى ما سبق، تُشير الأدلة إلى وجود تفاعلات معقدة بين الأنسجة في سياق متلازمة الدنف الجهازية. تتوسط هذه التفاعلات مجموعة من العوامل، تشمل السيتوكينات، العوامل المشتقة من الورم، الهرمونات، والبيبتيدات العصبية (Tang et al., 2022)، لقد تبين أن مستويات عامل نخر الورم ألفا ($TNF-\alpha$) والرنا المرسال لمستقبل عامل نخر الورم 1 ($TNFR-1$ mRNA) ترتفع في العديد من النماذج الحيوانية لدنف السرطان. وقد أظهر التثبيط الدوائي لـ $TNF-\alpha$ تحسناً في الوزن ضمن نماذج القوارض، كما يلعب الإنترلوكين-6 (IL-6) دوراً حاسماً في هزال العضلات خلال دَنَف السرطان، حيث لوحظت مستويات مرتفعة منه في مصل الدم في نماذج الفئران C26 و $Apc^{Min/+}$. علاوة على ذلك، يساهم كل من الإنترلوكين-1 بيتا ($IL-1\beta$) والإنترفيرون-جاما ($INF-\gamma$) في فقدان الوزن وفقدان الشهية، كما يلعب كل من $IL-1\beta$ و $INF-\gamma$ دوراً في فقدان الوزن وفقدان الشهية. وفي دراسة أخرى أُجريت على مرضى سرطانات الجهاز الهضمي، لوحظت علاقة بين فقدان الوزن وعامل النمو البطاني

الوعائي (VEGF-A) في الدم. كذلك، وُجدت علاقة بين مستويات VEGF-A في المصل وكلٍ من IL-6 و IL-1 (Li et al., 2024).

تُساهم أيضاً أعضاء عائلة عامل النمو المحول بيتا ($TGF-\beta$) في زيادة انحلال البروتين العضلي. أحد هذه الأعضاء هو الميوساتين، وهو بروتين مُفرز يُعبر عنه بشكل أساسي في العضلات الهيكلية، وبدرجة أقل في عضلات القلب والأنسجة الدهنية (Chen et al., 2014). لقد ثبت أن الميوساتين يُفرز أيضاً بواسطة خلايا سرطان C26 وأورام أخرى في الفئران والبشر (Loumaye et al., 2015). يرتبط الميوساتين الحر بمستقبلات الأكتيفين من النوع الثاني (ActRIIB) ذات التقارب العالي الموجودة في العضلات الهيكلية. يؤدي هذا الارتباط إلى تنشيط سلسلة من التفاعلات داخل الخلايا (Cascades of Intracellular Signaling) التي تُسهم في زيادة تحلل البروتين. بالإضافة إلى ذلك، يُنشط الميوساتين المسارات البنائية (الابتنائية) مثل مسار IGF-1/Akt ويُعيق تجديد العضلات (Blazev et al., 2021).

يلعب العامل المحفز لتحلل البروتين المشتق من الورم (PIF) دوراً محورياً في تطور الدنف السرطاني التجريبي. لقد أُثبت أنه يحفز تحلل بروتين العضلات الهيكلية عبر تفعيل نظام يوبيكويتين-بروتيازوم Ubiquitin-Proteasome (UPS). اكتُشف PIF لأول مرة في بول الفئران الحاملة للأورام، وقد تبين أنه يعزز نشاط البروتيازوم عن طريق تنشيط العامل النووي كابا-بي ($NF-\kappa B$). يتضمن تنشيط $NF-\kappa B$ فسفرة بروتين كيناز، ما يؤدي بدوره إلى تثبيط تخليق البروتين (Yang et al., 2020). على نحو مماثل لـ PIF، ثبت أن الأنجيوتنسين الثاني (AngII) يسرع مباشرة تحلل البروتين بواسطة UPS في التجارب المخبرية. تتضمن آلية عمل AngII تنشيط الإشارات المعتمدة على $NF-\kappa B$ وتكوين أنواع الأكسجين (ROS) (Pin et al., 2017). وفي الفئران المصابة بالدنف السرطاني، أظهر تثبيط تكوين ROS باستخدام مضادات الأكسدة القدرة على الحفاظ على كتلة العضلات الهيكلية (Hong et al., 2024).

في سياق الدنف السرطاني التجريبي، يبرز نظام يوبيكويتين-بروتيازوم (UPS) كمسار أساسي ونشط لتحلل البروتين. يُسهم هذا النظام في تكسير البروتينات داخل الخلايا ويُعد المسار الإشاري الأهم المتورط في انحلال بروتين العضلات الهيكلية (Kitajima et al., 2020). لقد لوحظت زيادة في نشاط البروتيازوم ضمن العديد من النماذج الحيوانية لدنف السرطان (Hardee et al., 2020).

في النماذج الحيوانية، إضافة إلى زيادة تحلل البروتين، تبين أن ضمور العضلات في دنف السرطان يعزى أيضاً إلى انخفاض تخليق البروتين (Sakuma and Yamaguchi, 2012). في الظروف الفسيولوجية الطبيعية، يؤدي تنشيط المسار الابتنائي PI3K/Akt/mTOR إلى تقليل تنظيم بروتيني MuRF-1 و MAFbx من خلال تثبيط العامل النووي FoxO (Rom and Reznick, 2016). يترافق ذلك مع تحفيز متزامن لتخليق البروتين عبر تنشيط هدف الشدييات للراباميسين (mTOR) وكيناز

سينتاز الغلايوكوجين 3 بيتا (GSK3 β) (Sartori et al., 2021). يتم تنشيط سلسلة إشارات PI3K/Akt/mTOR بواسطة الأنسولين أو عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 (IGF-1). بالتالي، تؤدي المستويات المنخفضة من الأنسولين أو IGF-1، والمستويات المرتفعة من الجلوكوكورتيكويدات، إلى فقدان بروتين العضلات. وقد لوحظ انخفاض في تنشيط بروتين كيناز Akt في عضلات وأنسجة الفئران الحاملة للورم (Schmidt et al., 2020).

أخيراً، يُساهم تثبيط المنظمين الإيجابيين لنمو العضلات وتجديدها (Myogenic Regulatory Factors - MRFs) بدور مهم في تطور دَنَف السرطان. يُعد عامل النسخ MyoD منظماً أساسياً لتكوين العضلات وتمايز الأرومة العضلية (Myoblast Differentiation)، وهو أمر بالغ الأهمية لتجديد الأنسجة العضلية من الخلايا الساتلة (Satellite Cells). وقد تبين أن MyoD يُثبط بواسطة السيتوكينات المؤيدة للالتهابات (Pro-Inflammatory Cytokines)، والميوساتاتين (Myostatin)، والعامل المحفز لتحلل البروتين (PIF) (Pryce et al., 2024). تُفسر هذه الأدلة مجتمعةً سبب التدهور الملحوظ في وزن جسم حيوانات التجربة، وخاصةً حيوانات المجموعة الخامسة التي طوّرت أوراماً غدية (Adenomas) وأظهرت انخفاضاً كبيراً في وزن الجسم.

تساهم أدوية العلاج الكيميائي للسرطان أيضاً، ولا سيما السيسبلاتين (Cisplatin)، في الآليات المذكورة سابقاً والتي تؤدي إلى فقدان الوزن. فوفقاً لمقالة بحثية نُشرت عام 2021، يسبب السيسبلاتين انخفاضاً في وزن الجسم من خلال تنشيط آليات متعددة. هذه الآليات تتراوح بين تغييرات في نظام اليوبيكويتين-بروتياسوم (Ubiquitin-Proteasome System) والالتهام الذاتي (Autophagy)، والتأثير على عامل النمو الشبيه بالأنسولين (IGF-1)، وصولاً إلى اختلال توازن الكالسيوم وخلل في تنظيم التمثيل الغذائي للدهون، بالإضافة إلى تلف الميتوكوندريا، والإجهاد التأكسدي، وتنظيم السيتوكينات المؤيدة للالتهابات. تفسر هذه العوامل مجتمعةً سبب انخفاض وزن الجسم الملاحظ في المجموعة الثالثة (Campelj et al., 2021).

يُظهر عقار السيسبلاتين المضاد للسرطان تأثيرات سامة لا تقتصر على الخلايا الورمية فحسب، بل تمتد لتشمل الخلايا السليمة، خصوصاً تلك التي تتميز بمعدلات انقسام وتجديد سريعة. تشمل هذه الخلايا، على سبيل المثال لا الحصر، الخلايا الظهارية المبطنة للجهاز الهضمي. يفسر هذا التأثير السام ظهور أعراض هضمية شائعة مثل فقدان الشهية (Anorexia) والإسهال (Diarrhea)، والتي تنجم عن تخريب بطانة المعدة والأمعاء (Kim et al., 2023).

علاوة على ذلك، تؤدي أدوية العلاج الكيميائي، بما فيها السيسبلاتين، إلى خفض مستوى هرمون الغريلين (Ghrelin)، وذلك نتيجة لتلف بطانة المعدة. يُعد الغريلين هرموناً مكوناً من 28 حمضاً أمينياً، ويتم تصنيعه في الخلايا الظهارية المبطنة للمعدة. يُطلق الغريلين في الدورة الدموية بشكله النشط، أسيلات الغريلين (Acylated Ghrelin)، والذي يمارس تأثيره على منطقة المهاد (Hypothalamus)، وبالتالي

يحفز عملية تناول الطعام. يُعتبر الغريلين العامل المحيطي الرئيسي المحفز للشهية (Kojima et al., 1999). وقد أشارت دراسات عديدة إلى انخفاض ملحوظ في معدل الغريلين في مصل الدم نتيجة المعالجة بالسيبيلاتين، وهو ما يعزى إلى تأثيره السمي على مخاطية المعدة (Bademci et al., 2021; Hatae et al., 2024).

بالنسبة للمجموعتين الثانية والرابعة، فإن الزيادة في أوزان حيوانات التجربة لديهما، مقارنةً بالمجموعات الأخرى، تتوافق مع نتائج دراسة أثبتت دور الثيموكينون (Thymoquinone) في تحفيز زيادة وزن الجسم لدى الفئران. وقد تم ذلك من خلال دراسة تأثيره على الميتوفوسين-2 (Mfn2)، والذي يُعد أحد الآليات التي يتبعها السيبيلاتين لتحفيز ضمور العضلات. لوحظ أن السيبيلاتين بمفرده تسبب في ضمور الأنسجة العضلية وزاد من مستويات الكرياتين كيناز (CK) ونازعة هيدروجين اللاكتات (LDH). ومع ذلك، أدت المعالجة بالسيبيلاتين إلى زيادة مستويات Mfn2، عامل نخر الورم (TNF)، وكاسباز-3 (Casp3)، بينما انخفض مستوى الميتيرين-لايت (MtrnL). في المقابل، حسن الثيموكينون بمفرده المؤشرات الكيميائية الحيوية. وقد أدت المشاركة بين السيبيلاتين والثيموكينون إلى انخفاض مستويات Mfn2، TNF، وCasp3. خلصت الدراسة إلى أن الثيموكينون يمارس تأثيراً وقائياً ضد ضمور العضلات الناجم عن السيبيلاتين من خلال تنظيم الأنشطة المناعية المرتبطة بـ Mfn2، MtrnL، TNF، وCasp3 (Yalçın and Kaya, 2023).

5-1-2- تساقط الشعر:

تُعد الخلايا السرطانية خلايا غير طبيعية تتميز بنمو وانتشار سريع. لذا صُممت العلاجات الكيميائية لاستهداف هذه الخلايا، ولكنها قد تُلحق الضرر أيضاً بالخلايا الطبيعية سريعة الانقسام في الجسم، ومن ضمنها الخلايا المسؤولة عن إنتاج الشعر. وهذا تبين من خلال نتائج هذه الدراسة في مجموعتي الدراسة الثالثة والرابعة اللتان حققتا عقار السيبيلاتين، إذ عانت حيوانات المجموعتين من تساقط الشعر بدرجات متفاوتة أشدها في المجموعة الثالثة. يُعزى السبب في تساقط الشعر هذا إلى تأثير الأدوية المضادة للسرطان في بصيلات الشعر، حيث يعمل السيبيلاتين بشكل خاص على تثبيط الخلايا الكيراتينية في بصيلات الشعر بشدة، مما يؤدي إلى انفصال الشعر عن البصيلات. تعتمد شدة هذا التأثير على درجة السمية التي تتعرض لها الخلايا الكيراتينية القاعدية الموجودة في بصيلات الشعر، كما يلعب الموت الخلوي المبرمج (Apoptosis) دوراً كبيراً في تساقط الشعر (Wang et al., 2023).

في المقابل، لوحظ أن حيوانات المجموعة الرابعة، التي تلقت عقار الثيموكينون بالمشاركة مع السيبيلاتين، هذه المشاركة ساهمت في الحد من تساقط الشعر. ربما يُعزى السبب هذا إلى التأثير الوقائي للثيموكينون إلى خصائصه المضادة للأكسدة، والتي تُسهم في منع الموت المبرمج لخلايا بصيلات الشعر وتحسين نمو الشعر بعد تساقطه. وبالتالي، ساهم الثيموكينون بشكل مباشر أو غير مباشر في حماية الخلايا الكيراتينية المكونة للشعر.

3-1-5- التغيرات العينية Ophthalmic Changes:

من خلال نتائج دراسة التغيرات خلال فترة التجربة لوحظ أن حيوانات المجموعة الثالثة التي حُقنت بعقار السيسبلاتين عانت من تغيرات عينية، شملت التهابات العينية وجحوظ العينين. تُعد العين من الأعضاء ذات الحساسية العالية للمواد ذات الآثار السمية، مثل الأدوية المضادة للسرطان. تُعرف مركبات البلاتين، ومن ضمنها السيسبلاتين، بارتباطها بتغيرات بصرية متنوعة، بما في ذلك سمية الشبكية وضعف الرؤية. وقد أظهرت الدراسات أن المرضى الذين يخضعون للعلاج الكيميائي المعتمد على السيسبلاتين قد يعانون من انخفاض سمك طبقة ألياف العصب الشبكي (RNFL)، مما قد يؤدي إلى مضاعفات بصرية طويلة الأجل (Dulz et al., 2017). بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي العلاج الكيميائي الجهازى، بما في ذلك السيسبلاتين، إلى سمية بصرية تتراوح في شدتها من أعراض خفيفة إلى حالات تهدد الرؤية بشكل خطير (Lieberman et al., 2025). لذلك، فإن العين تكون معرضة لحدوث التهابات عينية مثل التهاب الجفن، والتهاب الملتحمة، والتهاب العصب البصري (Xu and Rao, 2022).

يُعرف السيسبلاتين بتسببه في آثار جانبية تشمل الوذمة وجحوظ العينين في بعض الحالات. قد تنتج هذه الأعراض عن احتباس السوائل، والذي يُعزى إلى تأثير السيسبلاتين على وظائف الكلى، مما يؤدي إلى احتباس السوائل في الجسم. كما يمكن أن تُسهم التهاب الأنسجة المحيطة بالعين واحتقان الأوعية الدموية فيها (Sohrevardi et al., 2024)، ومع ذلك، لا تزال الآلية الدقيقة لحدوث السمية العينية الناتجة عن السيسبلاتين غير واضحة (Xu and Rao, 2022).

أدى الجمع بين الثيموكينون والسيسبلاتين إلى منع ظهور هذه التغيرات. يعرف الثيموكينون بأنه مركب واعد نظراً لامتلاكه خصائص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهابات. هذه الخصائص تجعله مرشحاً محتملاً لتقليل السمية العينية الناتجة عن السيسبلاتين. وفقاً لبعض الدراسات، قد يساهم الثيموكينون في تخفيف الإجهاد التأكسدي وتقليل التهابات التي يمكن أن تؤدي إلى وذمة العين وجحوظ العين (Hannan et al., 2021).

5-2- مناقشة التغيرات في المعايير الدموية:

5-2-1- مناقشة نتائج كريات الدم الحمراء وخضاب الدم وحجم الدم المكدا:

أظهرت نتائج هذه الدراسة كما هو موضح في الجداول (4-3-2) والمخططات البيانية (4-3-2) وجود انخفاض معنوي ($P < 0.05$) في معدل جميع المعايير الدموية التي تم قياسها، خضاب الدم Hgb ومكداس الدم HCT وتعداد كريات الدم الحمراء RBCs بعد الانتهاء من حقن العقار المسرطن، واستمر الانخفاض المعنوي ($P < 0.05$) في هذه المعايير الدموية في نهاية التجربة في المجموعتين الثالثة والخامسة. بينما ارتفع مستوى القيم المدروسة في المجموعتين الثانية والرابعة وذلك بالمقارنة مع مجموعة الشاهد. يُعتقد أن سبب انخفاض المعايير الدموية عند الحيوانات المحقونة بعقار الأروكسي ميثان والدواء المضاد للسرطان يعود إلى عدة أسباب:

أن استقلاب المواد المسرطنة مثل الأوزوكسي ميثان وثنائي ميثيل هيدرازين (Dimethylhydrazine) يؤدي إلى إنتاج وإطلاق أيون الديازينيوم في الدورة الدموية، مما يحفز الإجهاد التأكسدي (Oxidative Stress) (Devasena et al., 2006). والذي يعرف بأنه اضطراب في التوازن بين المؤكسدات وأنظمة مضادات الأكسدة في الجسم، وينتج عنه انخفاض مستويات مضادات الأكسدة أو التراكم المفرط لجذور الأكسجين النشطة (Reactive Oxygen Species - ROS) (Razavi et al., 2011). هذا الإجهاد يمكن أن يسبب العديد من اضطرابات الدم المرتبطة بتطور أمراض مختلفة، بما في ذلك السرطان (Childress, 2012). تتعرض كريات الدم الحمراء باستمرار لكمية كبيرة من المؤكسدات الداخلية والخارجية نظراً لدورها كناقلات لغازات الجهاز التنفسي (الأكسجين وثنائي أكسيد الكربون) وتركيزها العالي من الأكسجين والهيموغلوبين، مما يجعلها عرضة بشكل خاص لتلف بسبب جذور الأكسجين النشطة (Pandey and Rizvi, 2011). كما أن الهدف الأساسي لجذور الأكسجين النشطة في كريات الدم الحمراء هو الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة المرتبطة بالغشاء الخلوي، وبالتالي تؤدي إلى أكسدة الدهون (Lipid Peroxidation) وتلف بنية ووظيفة الخلايا (Pandey and Rizvi, 2010). كما يؤدي بيروكسيد الدهون إلى اضطراب السلامة الهيكلية لكريات الدم الحمراء من خلال تحفيز إخراج الفوسفاتيديل سيرين (Phosphatidylserine)، مما يسرع عملية بلعمة الكريات الحمراء (Föller et al., 2008). كما أن الإجهاد التأكسدي الشديد يمكن أن يؤدي إلى هشاشة غشاء الخلية وبالتالي انحلالها (Hemolysis) (Messarah et al., 2011)، مما يظهر سريراً كفقر الدم (Anemia) (Vieira- de-Abreu et al., 2012). كما يمكن أن يحدث فقر الدم أيضاً بسبب تثبيط إنتاج كريات الدم الحمراء نتيجة لتخرب الخلايا الجذعية المكونة للدم (Messarah et al., 2011).

تُعتبر كريات الدم الحمراء "كاسحات متحركة للجذور الحرة"، حيث توفر حماية ليس فقط لنفسها ولكن أيضاً للأعضاء والأنسجة في الجسم (Arbos et al., 2008). يُعتقد أن فقر الدم يسبب اضطراباً في توازن المؤكسدات ومضادات الأكسدة، مما يؤدي إلى انخفاض في أنظمة مضادات الأكسدة الأنزيمية وغير الأنزيمية وزيادة في علامات الإجهاد التأكسدي (Zohora et al., 2018). هذا بدوره يزيد من توليد جذور الأكسجين النشطة، والذي تم ربطه بنمو الخلايا السرطانية، النقائل، عدوانية الورم، ومقاومة العلاج بسبب قدرته على إحداث تلف الخلايا وطفرة الحمض النووي (Klaunig, 2018).

وتُعد إنزيمات ديسموتاز فائق الأكسيد (Superoxide Dismutase - SOD)، بيروكسيداز الجلوتاثيون (Glutathione Peroxidase - GPx)، والكاتالاز (Catalase - CAT) من أنظمة الدفاع الأنزيمية الرئيسية في كريات الدم الحمراء التي تعمل بفعالية على تحويل جذور الأكسجين النشطة إلى أشكال بسيطة أقل ضرراً (Çimen, 2008). لذلك، فإن السيطرة الفعالة على الإجهاد التأكسدي في كريات الدم الحمراء أمر بالغ الأهمية للوقاية من هذه الحالات المرضية أو تحسينها.

على النقيض من تأثير الأزوكسي ميثان والسيسلاتين، أظهرت نتائج الدراسة أن تجريع عقار الثيموكينون رفع بشكل معنوي متوسط عدد كريات الدم الحمراء مقارنةً بمجموعة الشاهد. هذا يشير إلى أن الثيموكينون يمتلك خصائص وقائية ضد السمية التي تسببها مادة الأزوكسي ميثان لكريات الدم الحمراء. بالإضافة إلى كريات الدم الحمراء، أظهرت نتائج الدراسة ارتفاعاً معنوياً في متوسط عدد كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية في المجموعة المحقونة بالأزوكسي ميثان (المجموعة الخامسة) مقارنةً بمجموعة الشاهد. بينما ساهمت المعالجة اللاحقة بخفض متوسطات عدد كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية.

وقد أظهرت نتائج الدراسة أن المعالجة اللاحقة بالثيموكينون ساهمت في تحسين متوسطات مكونات الدم كافة. تتوافق هذه النتائج مع دراسة أحمد وبج (Ahmad and Beg, 2013) اللذان اعتبرا الثيموكينون عاملاً واعداً وغير سام مضاداً للأكسدة ومضاداً للأورام، نظراً لتأثيره المضاد لتكاثر الخلايا الورمية وقدرته على إيقاف دورة الخلية. كما أشارت دراسة باداري وآخرون (Badary et al., 2003) إلى أن التأثير الوقائي للثيموكينون في الحد من الأورام يرتبط بتأثيره المضاد للأكسدة ومنع الإجهاد التأكسدي، خاصة على خلايا الدم الحمر. كما أنه كاسح فعال للجذور الحرة، وعلى وجه الخصوص لأنيون فائق الأكسيد (Superoxide anion).

الأدوية المضادة للسرطان، أو مستقبلاتها، وبخاصة السيسلاتين، تتفاعل مع خضاب الدم (الهيموجلوبين)، مما يؤدي إلى انخفاض تركيزه لدى الحيوانات المحقونة به (Hashem et al., 2023)، يُعزى هذا الانخفاض في معدل خضاب الدم إلى تفاعل السيسلاتين مع غشاء خلايا الدم الحمراء، مما يسبب خللاً في البروتينات الغشائية لهذه الخلايا. هذا الخل بدوره يعزز أكسدة الدهون الغشائية ويزيد من الضغط الأسموزي داخل خلايا الدم الحمراء. بآلية أخرى، يمكن أن يكون سبب انخفاض المعايير الدموية عن اليوم الرابع عشر لدى الحيوانات التي حُقنت بالأدوية المضادة للسرطان هو السمية الحادة لهذه المركبات على خلايا نقي العظم الجذعية (Stem Cells) المولدة لخلايا الدم. يحدث ذلك من خلال إحداث كبت دوائي لهذه الخلايا (Qi et al., 2019).

5-2-2 مناقشة نتائج خلايا الدم البيض والصفائح الدموية:

كما أظهرت نتائج الدراسة كما هو موضح بالجدولين (5-6) والمخططين البيانيين (5-6) حصول ارتفاع معنوي في مستويات خلايا الدم البيض والصفائح الدموية في المجموعة الخامسة وذلك بالمقارنة مع مجموعة الشاهد، وبالمقابل ساهم تجريع عقار الثيموكينون بخفض مستويات خلايا الدم البيض والصفائح الدموية.

يرتبط حدوث وتطور السرطان ارتباطاً وثيقاً بالاستجابة الالتهابية للجسم والحالة المناعية (Michaud et al., 2015). إذ أظهرت العديد من الأبحاث أن الالتهاب المزمن مرتبط بتطور أنواع متعددة من السرطان، بما في ذلك سرطان القولون والمستقيم والكبد والمريء والكلية والرئة (Şahin and Aslan, 2015).

(2018). قد يؤدي الالتهاب أيضا إلى تسريع تطور السرطان عبر آليات مختلفة مثل أحداث الطفرات الجينية، وتكاثر الخلايا السرطانية، وتكوين الأوعية الدموية الجديدة (Angiogenesis) (Hanahan and Weinberg, 2011). وتلعب العدلات دوراً من خلال افراز العديد من السيتوكينات التي يمكن أن تحفز تكاثر الشعيرات الدموية وتعزز نمو الورم (Lin et al., 2018). ويمكن أن تؤدي إلى تنظيم التعبير عن عوامل النمو مثل الكيموكينات (Chemokines)، مما يعزز تطور الورم (Lee et al., 2013). وكذلك يعتقد أن خلايا الدم البيض بما في ذلك العدلات والوحيدات (Monocytes) والأيزوفيلات (Eosinophils)، تلعب أدواراً حاسمة، إذ يمكنها أن تولد جذور الاكسجين النشطة وأكسيد النيتريك (Nitric Oxide)، والتي يمكن أن تلحق الضرر بالبروتينات الخلوية والدهون والحمض النووي. هذا بدوره قد يؤدي إلى انعدام الاستقرار الجيني الذي يؤثر أو ينظم مسار PI3K-Akt، مما يساهم في التسرطن (Liu et al., 2018). يمكن أن تؤدي استجابة الخلايا للمفاوية إلى موت الخلايا السرطانية وتنشيط تكاثرها أو هجرتها، وبالتالي التحكم في تطور السرطان. عندما يكون عدد الخلايا للمفاوية منخفضاً، تضعف الوظيفة المناعية المضادة للأورام في الجسم، وبالتالي يؤدي إلى نمو الخلايا السرطانية وانتشار المرض عن طريق تعزيز تكوين الأوعية الدموية (Kitayama et al., 2010). كما يُعتقد أن الصفائح الدموية تفرز عوامل نمو مثل عامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PDGF)، وعامل النمو المحول-بيتا ($TGF-\beta$)، وعامل نمو بطانة الأوعية الدموية (VEGF)، التي تزيد من تكوين الأوعية الدموية، ونفاذية الأوعية الدموية الدقيقة، وانبثاث الخلايا السرطانية، وبالتالي تعزز نمو الورم (Lee et al., 2013). ويمكن للخلايا السرطانية أيضاً أن تحفز تراكم الصفائح الدموية ومعالجة نشاطها لتعزيز تطور الورم (Kapur and Semple, 2016). كما تشارك الصفائح الدموية في مجموعة متنوعة من مسارات تطور السرطان والنقائل (Qian et al., 2019). وقد أشارت دراسة سابقة إلى أن ارتفاع أعداد الصفائح الدموية مرتبط بالنقائل، التسرطن، وتكوين الأوعية الدموية في السرطانات الصلبة (Long et al., 2016)، وبسوء الإنذار في أنواع مختلفة من السرطانات (Li et al., 2017).

يُعد الدواء المضاد للسرطان، لا سيما السيكلاتين، عاملاً مُنبطاً لعمليات تكون المحببات (Granulopoiesis)، تكون الصفائح الدموية (Thrombocytopoiesis)، وتكون الكريات الحمر (Erythropoiesis) في نقي العظم. قد يؤدي هذا الكبت إلى حدوث لا تتسج (Aplasia). يمكن أن يُعزى انخفاض المعايير الدموية إلى درجة كبت خلايا نقي العظم الناتج عن تأثير الأدوية المضادة للسرطان على خطوط خلايا نقي العظم للخلايا الجذعية المكونة للدم (Salehchah et al., 2022).

تلخص الأسباب التي أدت سواءً إلى انخفاض المعايير الدموية مثل كريات الدم الحمراء وخضاب الدم ومكداس الدم أو ارتفاع خلايا الدم البيض والصفائح الدموية في اليوم 14 من التجربة واليوم الأخير من التجربة إلى التأثير المباشر للعقار المسرطن والدواء المضاد للسرطان على حدٍ سواء لما لهما من تأثير

في أغشية الخلايا الدموية (الكريات الحمر و البيض و الصفائح الدموية، وذلك 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 والطحال، بالإضافة إلى ذلك، تزيد الأدوية المسببة للسرطان والمضادة له من توليد الجذور الحرة (Free Radicals)، متمثلة في جذور الاكسجين النشطة (Reactive Oxygen Species - ROS) مثل الأكسجين الفعال (O₂) وفوق الأكاسيد (Superoxide). تسبب هذه الجذور الحرة أضراراً جسيمة في تركيب الدهون الفوسفورية والبروتينات الغشائية لمختلف الخلايا الدموية، مما يزيد من تحللها في مجرى الدم (Sultana et al., 2022). تجدر الإشارة إلى أن إعطاء الثيموكينون، سواء بمفرده أو بالمشاركة مع السيسبلاتين، قد ساهم في تخفيف الآثار السمية التي يسببها كل من الأزوكسي ميثان والسيسبلاتين على نقي العظم وعلى الخلايا الدموية المختلفة في مجرى الدم. بحكم أن مضادات الأكسدة تعمل على منع تخريب الخلايا الدموية الناتج عن الإجهاد التأكسدي بفعل جذور الاكسجين النشطة (ROS) أو الجذور الحرة.

5-3- مناقشة نتائج التحاليل الكيمياء حيوية:

5-3-1- مناقشة نتائج المستضد المضغي السرطاني:

أظهرت نتائج الدراسة هذه كما هو موضح بالجدول (7) والمخطط البياني (7) لمتوسطات قيم المستضد المضغي السرطاني عند بداية التجربة عدم وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة، وعدم وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، عند مقارنة مجموعات الدراسة فيما بينها، وأظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم المستضد المضغي السرطاني بعد الحقن وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع مجموعات الدراسة جميعاً، وعدم وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية ($P > 0.05$)، عند بقية مجموعات الدراسة (الثانية والثالثة والرابعة والخامسة)، عند مقارنتها فيما بينهما، بينما أظهرت نتائج هذه الدراسة لمتوسطات قيم المستضد المضغي السرطاني في اليوم الأخير وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية ($P < 0.05$)، عند مقارنة المجموعة الأولى مع جميع مجموعات الدراسة، وأظهرت النتائج عدم وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين المجموعة الثانية والثالثة والرابعة، بينما اختلفت المجموعة الخامسة مع جميع مجموعات الدراسة معنويًا ($P < 0.05$).

المستضد السرطاني المضغي (CEA) هو بروتين سكري يُنتج عادةً خلال مراحل تطور الجنين ويتوقف إنتاجه بعد الولادة. ومع ذلك، يمكن أن ترتفع مستوياته في الجسم في حالات مرضية معينة، مثل الإصابة بأنواع مختلفة من السرطان، بما في ذلك سرطان القولون والمستقيم، البنكرياس، الرئة، الثدي، والغدة الدرقية (Oladdameshghi et al., 2023). في النماذج الحيوانية، يُستخدم قياس مستوى CEA لدراسة تطور الأورام السرطانية، حيث يمكن أن يكون مؤشراً على نمو الورم أو انتشاره. كما يُوظف

CEA في الأبحاث لتقييم فعالية العلاجات المختلفة ومراقبة استجابة الجسم لها (Uyar et al., 2022). يُعد سرطان القولون والمستقيم من أكثر أنواع السرطان التي تشهد ارتفاعاً في مستوى CEA، ويُستخدم هذا المؤشر بشكل شائع لمتابعة الاستجابة للعلاج (Oladdameshghi et al., 2023). أظهرت نتائج الدراسة ارتفاع مستوى المستضد (CEA) في جميع مجموعات الدراسة مقارنةً بمجموعة الشاهد بعد الانتهاء من حقن الأزوكسي ميثان، أي في اليوم 14 من التجربة. في المقابل، انخفض مستوى CEA في مجموعات الدراسة المُعالجة في اليوم الأخير من التجربة. وقد سُجل أفضل مستوى في مجموعة المشاركة (الجمع بين العلاجين)، تليها مجموعة الثيموكينون، ثم مجموعة السييسبلاتين، بينما كانت المجموعة الخامسة (غير المُعالجة) الأسوأ. قد يُفسر هذا التراجع في مستويات CEA في المجموعات المُعالجة دور العلاج في الحد من تكون الأورام. تتوافق هذه النتائج مع دراسة سابقة (Alabdullah et al., 2016)، التي أشارت إلى أن الثيموكينون يسهم في خفض مستوى المستضد المضغي السرطاني.

5-3-2- مناقشة نتائج مستوى الأنزيمات الكبدية ناقلة الأمين الألائين والأسبارتات:

يضطلع الكبد بدور حيوي ومحوري في تنظيم مسارات فسيولوجية متعددة داخل الجسم. بالإضافة إلى وظيفته الأساسية كأهم عضو في إزالة سمية الأدوية والمسببات المرضية المتنوعة، يؤدي أي خلل في هذه الوظائف الحيوية إلى اعتلال وتضرر الأعضاء الأخرى في الجسم. ينجم عن تضرر الكبد إطلاق مواد سامة، وفقدان المسارات الكبدية الرئيسية لإزالة السموم (Farghali et al., 2015)، يضاف إلى ذلك، أن الكبد معرض بشكل كبير للتلف بفعل المواد السامة التي تصل إليه عبر الدورة الدموية البابية (Imai et al., 2018).

تُعَدُّ نشاطات الأنزيمات الكبدية ناقلة أمين الألائين ALT وناقلة أمين الأسبارتات AST من الأنزيمات الكبدية المهمة والتي توجد في الخلايا الكبدية، حيث يرتفع معدل نشاط هذه الأنزيمات في مصل الدم وخاصةً نشاط أنزيم ALT عند حدوث نخر وتأذي الخلايا الكبدية (Meredith, 2013)، وقد أظهرت نتائج هذه الدراسة حصول ارتفاع في مستويات الأنزيمات الكبدية في مصل دم الارانب التي حقنت عقار السييسبلاتين لوحده، من المعلوم أن مضادات السرطان تسبب سمية كبدية وأثار جانبية غير مرغوب بها بحكم أنها تستقلب عن طريق الكبد ولكن الآلية التي يسبب فيه السييسبلاتين هذه السمية غير واضحة تماماً حتى الآن. ولكن التفسير المحتمل لارتفاع مستويات الانزيمات الكبدية يعزى الى أن السييسبلاتين والأزوكسي ميثان كلاهما يحفران الاجهاد التأكسدي وتوليد الجذور الحرة بشكل كبير وبالمقابل تتخفض مقدرة الجسم على توليد مضادات الأكسدة (Chen and Huang, 2009; Al-Malki and Sayed, 2014). كما كشفت العديد من الدراسات بأن الأزوكسي ميثان مادة مسرطنة قوية للكبد وتحفز السمية الكبدية بجرعات منخفضة (Megaraj et al., 2014). يبدأ تأثير الأزوكسي ميثان من خلال تحفيز الإجهاد التأكسدي الكبدى وتعديل أنشطة الإنزيمات المضادة للأكسدة (Burlamaqui et al., 2013).

ينتج عن استقلاب الأوكسي ميثان تشكل جذر هيدروكسيل شديد التفاعل يحفز الإجهاد التأكسدي (Lahouar et al., 2014). كما تحفز أنواع الأكسجين التفاعلي الناتجة (ROS) بيروكسيد الدهون، وتلف البروتين، وتجزئة الحمض النووي، والطفرات الجينية، وفقدان سلامة الغشاء (Anilakumar et al., 2010).

توافقت نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراسة أجريت عام (2016)، والتي أجريت على الجرذان إذ تم حقنها عقار الأوكسي ميثان بجرعة 15 ملغ/كغ ضمن تجويف البريتوان لمدة أسبوعين، وأظهرت نتائج الدراسة حصول ارتفاع كبير في مستوى الانزيمات الكبدية (ALT-AST) وأدى أيضا الى زيادة مستويات أوكسيد النترين والمالون ثنائي الألد هيد وخفض مستويات الجلوتاثيون والكاتالاز والجلوتاثيون بيروكسيداز والديسموتاز الفائق (Waly et al., 2016).

أوضحت الدراسات أن السيسبلاتين يسهم في توليد الجذور الحرة، مثل جذور الهيدروكسيل، وجذور البيروكسي، وأنيون فائق الأكسيد. يؤدي حقن السيسبلاتين أيضاً إلى اضطراب في وظيفة مضادات الأكسدة، وتكوين جذور الأكسجين والنيترجين النشطة داخل الخلايا الكبدية، خلال الإجهاد التأكسدي تتغلب المؤكسدات على مضادات الأكسدة، مما يعطل إشارات الأكسدة والاختزال. هذا بدوره يؤدي إلى تلف الخلايا، بما في ذلك الدهون، والأحماض الأمينية، والأحماض النووية، بالإضافة إلى تشوه البروتينات. ينتج عن ذلك ضرر في أغشية الخلايا الكبدية، وبالتالي تسرب العصارة الخلوية إلى مصل دم الأرانب، مما يرفع من مستويات الإنزيمات الكبدية فيه (Erdemli et al., 2018).

تحتوي الأغشية الخلوية على نسبة عالية من الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة، مما يجعلها عرضة بشكل خاص للهجمات البيروكسيدية من قبل المؤكسدات. يؤدي هذا إلى أكسدة الدهون وتكوين بيروكسيد الدهون داخل الخلايا الكبدية (Tabassum et al., 2018)، توجد علاقة وثيقة بين مضادات السرطان، ومنها السيسبلاتين، والإجهاد التأكسدي. حيث يرفع حقن السيسبلاتين من مستوى مؤشر الإجهاد التأكسدي مالون ثنائي الألد هيد (MDA)، وفي المقابل، يخفض مستويات مضادات الأكسدة الإنزيمية وغير الإنزيمية مثل الجلوتاثيون والجلوتاثيون بيروكسيداز وفائق الأكسيد ديسموتاز والكاتالاز (Erdemli et al., 2018).

يرتبط ارتفاع مستويات أنزيمات الكبد أيضاً بحدوث الالتهاب، والذي قد ينجم عن التهاب الكبد المزمن، أو تليف الكبد، أو التعرض للمواد المسرطنة (Alsemeh et al., 2019)، حيث أظهرت الدراسات أن المواد السامة تؤدي إلى إطلاق عوامل التهابية بشكل مفرط، مثل IL-6 و Hs-CRP و TNF- α و TGF- β و NF- κ B، وتزيد من علامات موت الخلايا المبرمج في الكبد، مثل (Bax و caspase 12 و cytochrome c و caspase 9 و caspase 3) (Darand et al., 2019)، وأيضاً أكسيد النيتريك (NO) جزئي إشارة قوي يؤدي دوراً مهماً في وظائف الكبد (Iwakiri and Kim, 2015)، ومع ذلك، فإن تأثيره على الكبد يحمل نتائج مختلطة، كونه "سيفاً ذا حدين" (Alsemeh et al., 2019)، فمن

جهة، يقاوم أكسيد النيتريك جذور الأكسجين السامة في الكبد خلال حالات الأمراض المختلفة (Noorbakhsh et al., 2018)، بينما من جهة أخرى، يسبب الوجود الزائد والمستمر لهذا الجزيء تلفاً وقد يؤدي إلى سرطان الكبد (Eissa et al., 2013).

في المقابل أظهرت نتائج الدراسة أن المشاركة بين السيبلاتين والثيموكينون أسهمت في خفض كبير لأنشطة الإنزيمات الكبدية، يمكن تفسير ذلك بقدرة الثيموكينون، بفضل خصائصه المضادة للأكسدة والالتهاب، على استعادة السلامة الوظيفية للغشاء الخلوي، وبالتالي تجلت من خلال خفض نشاطات الأنزيمات الكبدية، وحدثت من السمية التي يسببها كلا من السيبلاتين والأزوكسي ميثان على حد سواء، من خلال مجموعة من الآليات التي تنطوي على تثبيط بيروكسيد الدهون وكبح الإجهاد التأكسدي، وتحفيز الأنظمة الخلوية المضادة للأكسدة، من خلال زيادة أنشطة الجلوتاثيون والجلوتاثيون بيروكسيداز وفائق الأكسيد ديسموتاز والكاتالاز، ومستوى الثيول الكلي (Beheshti et al., 2018). يؤدي هذا التأثير المركب إلى كبح الإجهاد التأكسدي وإجهاد الشبكة الإندوبلازمية (ER stress) عن طريق خفض نشاط بروتينات مثل GRP78 و CHOP و ATF6 و ATF4 و XBP1. كما يسهم في خفض بيروكسيد الدهون، وتقليل تراكم الدهون، والوقاية من الالتهاب والتغيرات النسيجية المرضية الأخرى في الكبد. تتوافق هذه النتائج مع ما توصلت إليه دراسات (Beheshti et al., 2018).

بالإضافة إلى ما ذكر، ساهم الثيموكينون، من خلال خصائصه المضادة للالتهاب، في الوقاية من التهاب الكبد. فقد أشارت الدراسات إلى أن مستخلص حبة البركة أو مكوناتها النشطة (والثيموكينون أحدها) أدت إلى زيادة نسب مضادات الالتهابات مثل (IL-10 و Bcl-2) مقارنة بالعوامل المسببة للالتهابات (TNF- α و IL-1 و IL-6) (Alsemeh et al., 2019). كما تبين أن مستخلص حبة البركة أو مكوناته النشطة تقلل من مستوى أكسيد النيتريك (NO) عن طريق تعديل نشاط اختزال النترت (Eissa et al., 2013)، علاوة على ذلك، فقد عزز الثيموكينون من فعالية السيبلاتين في الحد من تكوين الأورام الكبدية في نموذج سرطان الكبد الناجم عن ثنائي إيثيل نيتروزأمين/رابع كلوريد الكربون (Farghaly et al., 2022).

5-3-3 مناقشة نتائج الكرياتينين:

أظهرت نتائج هذه الدراسة وجود ارتفاع معنوي ($P < 0.05$) في مستوى الكرياتينين بعد الانتهاء من حقن العقار المسرطن، واستمر الارتفاع المعنوي ($P < 0.05$) في نهاية التجربة في المجموعتين الثالثة والخامسة. بينما انخفض مستواه في المجموعتين الثانية والرابعة وذلك بالمقارنة مع مجموعة الشاهد. يُعتقد أن سبب ارتفاع الكرياتينين عند الحيوانات المحقونة بعقار الأزوكسي ميثان يعود إلى زيادة جذور الأكسجين النشطة (ROS) الناتجة عن عملية استقلاب الأزوكسي ميثان وزيادة كبيرة في بيروكسيد الدهون الكلوية (Mahmoud et al., 2014).

أوضحت دراسة اجراها (Almaimani et al., 2024) أن استقلاب الأروكسي ميثان يؤدي إلى إنتاج جذور الهيدروكسيل عالية الفعالية، والتي تحفز بدورها الإجهاد التأكسدي. تساهم جذور الاكسجين النشطة الناتجة عن هذه العملية في حدوث بيروكسيد الدهون، وتلف البروتين، وتجزئة الحمض النووي (Aloliqi, 2022). ونظراً لغنى أغشية الخلايا الكلوية بالأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة، فإن الكلى تُظهر حساسية عالية للسمية والأذية الناتجة عن جذور الاكسجين النشطة (Piko et al., 2023). بالإضافة إلى ذلك، اشار (Lopez-Novoa et al., 2011) إلى الدور المهم الذي تلعبه جذور الاكسجين النشطة في الآليات المؤدية إلى نخر الأنابيب الكلوية وانخفاض معدل الترشيح الكبيبي. بينت دراسات أُجريت على الفئران أن حقن الأروكسي ميثان يتسبب في ارتفاع كبير لمستويات أكسيد النيتريك (NO) داخل الخلايا الكلوية. في ظل ظروف الإجهاد التأكسدي، يتفاعل أكسيد النيتريك مع أيونات الأكسيد الفائق، مما يؤدي إلى تكوين البيروكسينيتريت، وهو مؤكسد قوي (Valko et al., 2007; Sadiq, 2023). علاوة على ذلك، يعمل أكسيد النيتريك على تنشيط العامل النووي (NF-κB)، مما يحفز بدوره إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهابات (Silva et al., 2023). تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما توصلت إليه دراسة (Mahmoud et al., 2014)، التي أُجريت على فئران حُقنت بجرعتين من عقار الأروكسي ميثان (10 ملغ/كغ) لمدة أسبوعين داخل التجويف البريتوني. أظهرت تلك الدراسة ارتفاعاً ملحوظاً في مستويات الكرياتينين واليوريا وحمض اليوريك في مصل دم الفئران. إضافة إلى ذلك، تسبب حقن الأروكسي ميثان في رفع مستويات المؤكسدات، مثل بيروكسيد الدهون الكلوي وأكسيد النيتريك (NO)، بينما خفض مستويات الجلوتاثيون الكلوي ونشاطات الديسموتاز الفائق (SOD) والجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) بشكل كبير. وعلى الصعيد النسيجي، أحدث الأروكسي ميثان تغيرات عدة، بما في ذلك توسع واحتقان وسماكة في جدر الأوعية الدموية، وتتكس في الأنابيب الكلوية والكُوب، ونخر، وارتشاح الخلايا الالتهابية. تُعزى هذه التغيرات إلى دور الأروكسي ميثان في تحفيز الإجهاد التأكسدي. تُعد السمية الكلوية من أخطر الآثار الجانبية المصاحبة للعلاج بالأدوية المضادة للسرطان، لا سيما السيسبلاتين. تكمن خطورة هذه السمية في حدوث إصابة كلوية حادة، والتي تُصيب 20-30% من المرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي. يُطرح عقار السيسبلاتين غير المرتبط عن طريق الترشيح الكبيبي والنبيبات الكلوية، مما يؤدي إلى تراكمه داخل نسيج الكلية. يدخل السيسبلاتين بعد ذلك إلى الخلايا الظهارية المبطن للنبيبات الكلوية عبر الانتشار السلبي (Tang et al., 2023)، فيؤدي إلى حدوث السمية الخلوية من خلال الإجهاد التأكسدي بواسطة الجذور الحرة التي يولدها، وكذلك من خلال تنشيط الكيناز بروتين وحث الموت المبرمج للخلايا وتخریب المتقدرات ومن ثم إحداث الالتهاب والتليف الكلوي (Perazella, 2018).

يُعتقد، استناداً إلى الأبحاث، أن العلاج بالأدوية المضادة للسرطان يؤدي إلى انخفاض وظيفة الكلى، والذي يتمثل في انخفاض معدل الترشيح الكبيبي وانخفاض معدل تصفية الكرياتينين (*Galfetti et al., 2020*)، مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى الكرياتينين في مصل الدم (*Karaboyun et al., 2024*). بالنسبة للمجموعتين الثانية والرابعة من الدراسة الحالية، يُلاحظ انخفاض تركيز الكرياتينين فيهما. تتوافق هذه النتائج مع دراسة أُجريت عام 2024 تناولت تأثير الثيموكينون في تخفيف السمية الكلوية للسيبلائين، حيث أدت المشاركة بين الدوائيين إلى خفض مستوى الكرياتينين في مصل دم الفئران، وحدت من السمية الكلوية الناتجة عن السيبلائين فُسّر ذلك بالدور المضاد للأكسدة للثيموكينون. تُصاحب سمية السيبلائين الكلوية انخفاضاً في الكاتلاز، والجلوتاثيون، والجلوتاثيون بيروكسيداز، بينما يرتفع مستوى المألون ثنائي الألدريد (MDA)، مما يشير إلى تسارع عمليات التأكسد ويسمح بحدوث بيروكسيد الدهون (*Li and Zhao, 2024*).

عادةً ما تُنتج جذور الاكسجين النشطة (ROS) مثل بيروكسيد الهيدروجين، وأنيون الأكسيد الفائق، وجذور الهيدروكسيل في الخلايا الكلوية، ويتم إزالة سمومها فوراً بواسطة مضادات الأكسدة الداخلية مثل الجلوتاثيون (GSH). يؤدي تراكم جذور الاكسجين النشطة إلى بيروكسيد الدهون الغشائية وتلف الحمض النووي (*Al Fayi et al., 2020; Farooq et al., 2021*). من ناحية أخرى، أدت معالجة السيبلائين التي تضمنت جرعات الثيموكينون إلى تحسين مستويات جميع مضادات الأكسدة عن طريق زيادة نشاط الكاتلاز والجلوتاثيون بيروكسيداز ومستويات الجلوتاثيون، وتقليل بيروكسيد الدهون، وهو ما يتوافق مع نتائج دراسة (*Shahid et al., 2021*).

4-5 مناقشة نتائج التغيرات التشريحية المرضية العيانية والنسجية المجهرية:

1-4-5 مناقشة تغيرات الكبد العيانية والمجهرية:

كشف الفحص العياني لعينات الكبد عن فروقات واضحة بين المجموعات، بالنسبة للمجموعة الشاهد (الأولى)، بدت الأبعاد طبيعية من حيث الشكل والقوام المتجانس، ولونها البني المحمر، وحوافها الحادة. لم نلاحظ أي تغيرات مرضية عيانية في هذه المجموعة، على النقيض، أظهرت نتائج فحص عينات أكباد حيوانات المجموعة الثانية (التي حُقنت بالأزوكسي ميثان ثم عولجت لاحقاً بالثيموكينون) بعض التغيرات العيانية في اللون والشكل. لوحظت تبدلات لونية في أحد أجزاء الكبد، وزال الشكل النموذجي لهذا الجزء ليصبح غير منظم، بينما بقيت الأجزاء الأخرى ذات لون طبيعي وقوام متجانس.

وأشارت نتائج الفحص العياني لعينات أكباد حيوانات المجموعة الثالثة (حقنت عقار الأزوكسي ميثان تبعه معالجة لاحقة بعقار السيبلائين) وجود عدة تغيرات عيانية منها أن الكبد فقد شكله النموذجي وقوامه المتجانس وكانت جميع الحواف مستديرة إضافة إلى ضخامة وهشاشة في متته، ولوحظ وجود تبدلات لونية في أجزاء متفرقة من الكبد ذات لون ابيض شعاعي، بينما أشارت نتائج الدراسة هذه لعينات أكباد حيوانات المجموعة الرابعة (حقنت عقار الأزوكسي ميثان تبعه معالجة لاحقة بعقاري الثيموكينون

والسيسبلاتين) إلى أن اكباد افراد هذه المجموعة كانت الأقرب الى شكل الكبد في مجموعة الشاهد من حيث الشكل والقوام، بينما أظهرت نتائج الدراسة العيانية لأكباد حيوانات المجموعة الخامسة (حققت عقار الأزوكسي ميثان فقط) أنها الأسوأ بالنسبة للتغيرات العيانية المشاهدة حيث لوحظ عتامة في لون الكبد مع زوال الحواف الحادة المميزة للكبد في كل أجزاء الكبد وأصبحت مستديرة وكذلك لوحظ وجود تبدلات لونية منتشرة في أجزاء واسعة من الكبد وكانت ذات لون ابيض شعاعي. إن التغيرات العيانية الملاحظة في مجموعات الدراسة تعود الى السمية الكبدية التي يسببها الأزوكسي ميثان والعلاج الكيميائي السيسبلاتين. كشف الفحص النسيجي المجهرى لعينات الكبد عن تغيرات بين مجموعات الدراسة، إذ أظهرت عينات الكبد من المجموعة الشاهد مظهراً نسيجياً طبيعياً، حيث توضع الخلايا الكبدية على شكل حبال حول الوريد المركزي، تفصل بينها جيبانات دموية، وحافظ الكبد على البنية الشعاعية المميزة لنسيجه. في المقابل، أشارت النتائج لعينات كبد المجموعة الثانية إلى أن التيموكينون الذي أُعطي فموياً قد ساهم في الحفاظ على البنية الشعاعية للخلايا الكبدية. على الرغم من هذا، لوحظ وجود بعض بؤر التكتس والنخر في نسيج الكبد، بالإضافة إلى تباعد بين الخلايا الكبدية، لكن هذه التغيرات كانت محدودة النطاق. أما الاستجابة الالتهابية، فقد تمثلت في ارتشاح بعض للمفاويات والعدلات ضمن نسيج الكبد.

تُشير العديد من الدراسات إلى أن التيموكينون (Thymoquinone)، المكوّن النشط الرئيسي في زيت حبة البركة (*Nigella sativa*)، يمتلك خصائص وقائية ضد السمية الكبدية الناتجة عن مجموعة متنوعة من المواد السامة، بما في ذلك العوامل الكيميائية والعوامل الطبيعية (Ebaïd et al., 2011). في إحدى الدراسات التي أُجريت على الفئران المصابة بسرطان القولون المستحدث بالأزوكسي ميثان (AOM)، تبين أن التيموكينون يثبط محتوى المألون ثنائي الألدهيد (MDA) في الكبد، مما يشير إلى قدرته على تقليل الإجهاد التأكسدي الذي يُسببه الـ AOM (Al-Johar et al., 2008) وقد عززت دراسات أخرى هذه النتائج، حيث أظهرت أن التيموكينون يوفر حماية كبيرة ضد السمية الكبدية الناجمة عن مواد سامة أخرى مثل رابع كلوريد الكربون (Carbon Tetrachloride)، مما يؤكد على تأثير التيموكينون الوقائي العام على أنسجة الكبد (Ebaïd et al., 2011)، يُعزى هذا التأثير الوقائي للتيموكينون إلى خصائصه القوية المضادة للأكسدة، التي تُمكنه من التخلص من الجذور الحرة وكبح الإجهاد التأكسدي الذي يُساهم بشكل كبير في تلف الكبد الناجم عن الأزوكسي ميثان. علاوة على ذلك، يمتلك التيموكينون خصائص مضادة للالتهابات، والتي يُمكن أن تُساعد في تقليل الاستجابة الالتهابية المفرطة التي تُساهم في تطور السمية الكبدية بعد حقن الأزوكسي ميثان (Hannan et al., 2021). كما تبين أن التيموكينون يُؤثر على مسارات الإشارات الخلوية المختلفة المُشاركة في موت الخلايا وتكاثرها، مما قد يُساهم في تأثيراته الوقائية والعلاجية على الكبد (Al-Johar et al., 2008).

أظهرت النتائج أن حقن مادة السيسبلاتين تسببت في تباعد الخلايا الكبدية وتخرّب البنية الشعاعية الحبلية المميزة لها. عانت الخلايا من درجات متفاوتة من الآذية الخلوية، تراوحت بين حالات شديدة من التكتس

المائي ومعتدلة من التتسكس الدهني، ووصلت إلى النخر في بعض الخلايا الكبدية. كما لوحظ احتقان في الأوعية الدموية والجيبانات الدموية والأوردة المركزية، بالإضافة إلى نزف. في المقابل، كان رد الفعل الالتهابي محدوداً، حيث ظهرت أعداد قليلة جداً من العدلات واللمفاويات. يُساهم السيستلاتين في السمية الكبدية عبر آليات متعددة، منها تحفيز الإجهاد التأكسدي، الذي يؤدي إلى إنتاج جذور الأكسجين النشطة (ROS) المسببة لتلف الخلايا الكبدية (Mansour et al., 2024) إضافة إلى ذلك، يُمكن أن يُسبب السيستلاتين إجهاداً في الشبكة الهيولية الداخلية (ER)، وهي عُضْية حيوية مسؤولة عن طي البروتينات وتعديلها. يؤدي هذا الإجهاد إلى تراكم البروتينات غير المطوية أو المطوية بشكل خاطئ، مما يُحفز بدوره موت الخلايا المبرمج (الاستماتة) في الخلايا الكبدية. ويُعد مسار إشارات PERK/ATF4/CHOP ذا دور حاسم في السمية الكبدية الناجمة عن السيستلاتين، حيث يُمكن أن يؤدي تنشيط هذا المسار إلى موت الخلايا الكبدية (Li et al., 2025).

على الرغم من أن السيستلاتين لا يُصنف عموماً على أنه شديد السمية للكبد مقارنةً بتأثيراته على الكلى ونقي العظم، إلا أن بعض المرضى قد يُعانون من ارتفاع في إنزيمات الكبد أثناء العلاج. عادةً ما تكون هذه الارتفاعات طفيفة ومؤقتة ولا تستدعي تعديل الجرعة في غالب الأحيان. ومع ذلك، قد تحدث سمية كبدية أكثر خطورة في حالات معينة، خاصةً عند استخدام جرعات عالية من السيستلاتين أو عند تكرار دورات العلاج (Li et al., 2025). لقد لوحظ في بعض الحالات حدوث تتسكس دهني ونخر في الكبد بعد العلاج بالسيستلاتين، مما يشير إلى احتمالية حدوث سمية وآذية كبدية تحت ظروف معينة (مثل الجرعات العالية أو وجود عوامل أخرى). تتوافق نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراسة أُجريت عام 2023 على الفئران، والتي أشارت إلى أن إصابة الكبد تفاقمت نتيجة معالجة الحيوانات بعقار السيستلاتين كعلاج لاحق لحقن عقار الأزوكسي ميثان هذا التوافق يُشير إلى وجود تفاعل محتمل بين تأثيرات الأزوكسي ميثان والسيستلاتين على الكبد، والذي قد يتأثر بالحالة الاستقلابية للحيوان (Shirakami et al., 2023).

أظهرت نتائج هذه الدراسة أن الإعطاء الفموي للثيموكينون بالتزامن مع حقن السيستلاتين ساهم بفعالية في الحفاظ على البنية الشعاعية الحبلية المميزة للخلايا الكبدية. لوحظ وجود بعض بؤر التتسكس في نسيج الكبد، ولكن ضمن نطاق محدود، وكان نسيج الكبد في هذه المجموعة الأقرب إلى البنية الطبيعية للكبد. تتوافق هذه النتائج مع دراسة أُجريت عام 2021 لتقييم فعالية الثيموكينون ضد السمية الكبدية الناتجة عن السيستلاتين. تلك الدراسة، التي استمرت 14 يوماً على الفئران، بيّنت أن السيستلاتين وحده أدى إلى ارتفاع مستويات الإنزيمات الكبدية في مصل الدم، مما يشير إلى ضعف وظائف الكبد. كما أظهرت النتائج النسيجية لتلك الدراسة وجود درجات مختلفة من التتسكس في الخلايا الكبدية، واتساع في الأوردة المركزية والجيبانات الدموية، بالإضافة إلى تنشي الأنوية ونخر في الخلايا الكبدية. بالمقابل، أدت مشاركة

الثيموكينون إلى الحفاظ بشكل كبير على مستويات الإنزيمات الكبدية والبنية النسيجية للكبد (Shahid et al., 2021).

وتتفق نتائج هذه الدراسة مع تلك التي توصلت إليها دراسة حديثة أجريت عام 2024، والتي هدفت إلى تقييم الدور الوقائي للثيموكينون تجاه السمية الكبدية الناتجة عن عقار السيكلاتين المضاد للسرطان في الجرذان. أظهرت تلك الدراسة أن حقن السيكلاتين وحده أدى إلى ارتفاع مستويات الإنزيمات الكبدية وإحداث تغيرات نسيجية متعددة في الكبد. شملت هذه التغيرات تفجي هيولى الخلايا الكبدية، واتساع الجيبانات الدموية، ونزيفاً بين الخلايا الكبدية. في المقابل، كشفت نتائج المشاركة بين الثيموكينون والسيكلاتين عن تنظيم مستويات الإنزيمات الكبدية وتحسين ملحوظ في البنية النسيجية لأكباد الجرذان المعالجة بالسيكلاتين، مما يؤكد التأثير الوقائي للثيموكينون ضد السمية التي يسببها السيكلاتين (Kaya and Yalçın, 2024).

وبينت نتائج هذه الدراسة أن حقن الأزوكسي ميثان أدى إلى تباعد الخلايا الكبدية وغياب البنية الشعاعية المميزة لها. عانت الخلايا من آذية خلوية شديدة تراوحت بين التكتس المائي والدهني، ووصلت إلى النخر في الخلايا الكبدية. من الملاحظات الهامة، تم رصد تكاثر أفنية صفراوية عملاقة لا نموذجية ذات خلايا اسطوانية مفرطة الكروماتين النوى، وهو ما يُعد دلالة على سرطان الطرق الصفراوية، الذي يُعتبر سيئ الإنذار للغاية. كما شوهد احتقان في الأوعية الدموية، الجيبانات الدموية، والأوردة المركزية، بالإضافة إلى نزف. أما رد الفعل الالتهابي، فتمثل بظهور أعداد متوسطة من العدلات والمفويات. أشارت العديد من الدراسات إلى أن الأزوكسي ميثان (AOM) يُحدث مجموعة من التغيرات النسيجية في الكبد. تبدأ هذه التغيرات بظهور تنكس دهني دقيق (Microvesicular Steatosis) ونخر في الخلايا الكبدية (Hepatocyte Necrosis) في وقت مبكر بعد التعرض للمادة الكيميائية. تزداد هذه التغيرات وضوحاً مع مرور الوقت وتقدم الحالة نحو الغيبوبة في النماذج الحيوانية. وقد تبين أن هناك زيادة تدريجية وهامة في مساحة النخر في الكبد مع استمرار التعرض للأزوكسي ميثان، مما يؤكد الطبيعة التصاعدية للإصابة (Jhaver et al., 2024).

تشمل التغيرات النسيجية الأخرى التي يُسببها الأزوكسي ميثان توسع الجيوب الكبدية (Sinusoidal Dilatation) ونزيفاً في المنطقة المركزية للفصيص الكبدي (Centrilobular Region). في المراحل المتقدمة من الإعطاء، يمكن أن يؤدي ذلك إلى تليف الكبد الحاد (Acute Liver Failure) مع نخر واسع لخلايا الكبد، مما يعكس تطوراً من الإصابة الأولية إلى فشل العضو (Grant et al., 2018).

يُعد التنكس الدهني، وهو تراكم قطرات دهنية صغيرة داخل هيولى الخلايا الكبدية، من التأثيرات المبكرة التي يمكن ملاحظتها بعد حقن الأزوكسي ميثان. قد يشير الظهور المبكر لهذا التنكس إلى حدوث اضطراب أولي في استقلاب الدهون داخل خلايا الكبد كرد فعل على حقن الأزوكسي ميثان. كما لوحظ اتساع الجيبانات الدموية بعد فترة قصيرة من إعطاء الأزوكسي ميثان، يليه حدوث نزيف داخل أنسجة

الكبد. تُشير هذه التغيرات الوعائية إلى اضطراب في الدورة الدموية الدقيقة للكبد، مما قد يؤدي إلى تفاقم تضرر الخلايا (Jhaver et al., 2024).

يُعد الالتهاب الكبدي جزءاً مهماً من ضرر الكبد الناجم عن الأروكسي ميثان (AOM)، وقد يظهر كحدث مبكر. يتميز هذا الالتهاب بزيادة التعبير عن السيتوكينات المؤيدة للالتهابات مثل CCL2 و TNF α ، بالإضافة إلى ارتشاح الخلايا الالتهابية، بما في ذلك البلاعم والخلايا الفاتلة الطبيعية والعدلات، إلى أنسجة الكبد. بالتالي، يلعب الالتهاب دوراً رئيسياً في تطور تلف الكبد الناتج عن الأروكسي ميثان، حيث يضخم الضرر الأولي الناجم عن تضرر الحمض النووي والاضطراب الاستقلابي (McMillin et al., 2014).

كما يحدث إجهاد تأكسدي كبير في الكبد بعد حقن الأروكسي ميثان، ويتميز هذا الإجهاد بانخفاض مستويات الجلوتاثيون (GSH) وزيادة في منتجات بيروكسيد الدهون مثل المالون ثنائي الألدهيد (MDA). بالإضافة إلى ذلك، يرتفع نشاط إنزيمات مثل المايلوبيروكسيداز (MPO). يُساهم هذا الخلل في التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة في ضرر الخلايا عن طريق إتلاف الدهون والبروتينات والحمض النووي (Bhattacharai et al., 2025).

تزداد أيضاً علامات الشيخوخة الخلوية، مثل تراكم الليبوفوسين وزيادة التعبير عن p21، في الكبد المتضرر من حقن الأروكسي ميثان. تُشير الشيخوخة الخلوية إلى حدوث ضعف في قدرة الكبد على التجدد بعد حقن الأروكسي ميثان. وترتفع مستويات إنزيمات الكبد ناقلة أمين الألانين (ALT) وناقلة أمين الأسبارتات (AST) في الدم بشكل كبير بعد التعرض للأروكسي ميثان، وهما مؤشران على آذية الخلايا الكبدية. كما ترتفع مستويات الأحماض الصفراوية وإنزيم الفوسفاتاز القلوي (ALP) في الدم، مما يُشير إلى أن سمية الأروكسي ميثان لا تقتصر على الخلايا الكبدية فحسب، بل يمكن أن تمتد إلى خلايا الأوعية الصفراوية، مما قد يؤدي إلى اضطراب تدفق الصفراء والمساهمة في الركود الصفراوي (Bhattacharai et al., 2025).

تتوافق نتائج هذه الدراسة مع نتائج دراسة أُجريت عام 2023، والتي هدفت إلى تطوير نموذج جديد لإحداث سرطان الأوعية الصفراوية داخل الكبد عن طريق حقن الأروكسي ميثان في الفئران. أظهرت تلك الدراسة أن حقن الأروكسي ميثان تسبب في رفع مستوى الواسم السرطاني ألفا فيتو بروتين (AFP) وكذلك رفع مستوى إنزيم الكبد ALT في مصل دم الفئران. أما من الناحية النسيجية، فقد تسبب حقنه في حدوث عدة تغيرات منها تنكس دهني في الخلايا الكبدية، وأهمها خلل تنسج في الأوعية الصفراوية مع لا نمطية في الخلايا الظهارية المبطنة للأوعية الصفراوية وتنشوء ممتد إلى لمعة القناة. اعتبرت الدراسة هذه الآفات الكبدية على أنها سرطان الأوعية الصفراوية داخل الكبد بعد دراسة مستويات الجينات التي تُعتبر علامات نموذجية لسرطان الطرق الصفراوية، بما في ذلك Epcam و Kit و Krt7 و Krt19 و Muc1 (Shirakami et al., 2023).

5-4-2- مناقشة تغيرات الكلى العيانية والمجهريّة:

كشفت الفحوصات العيانية لعينات الكلى عن تباينات واضحة بين المجموعات المدروسة، ففي المجموعة الأولى (الشاهد)، بدت الكلى طبيعية تماماً؛ حافظت على لونها البني المحمر المعتاد وقوامها المتجانس، ولم تُظهر أي تغيرات مرضية مرئية. على النقيض، بدأت كلى في المجموعة الثانية تُظهر بعض التغيرات؛ فقد لوحظ تبدل في لون جزء من الكلية ليصبح أبيض شاحباً. أما الكلى في المجموعة الثالثة، فكانت التغيرات اللونية أكثر انتشاراً، حيث ظهرت أجزاء متفرقة من الكلى بلون أبيض شاحب. من جهة أخرى، بدت الكلى في المجموعة الرابعة بمظهر طبيعي تماماً، حيث لم تُسجل أي تغيرات مرضية ملحوظة في لونها أو قوامها، وكانت الكلى في المجموعة الخامسة هي الأكثر تأثراً، فقد كشفت العينات عن تبدلات لونية في أجزاء متفرقة بلون أبيض شاحب، بالإضافة إلى ظهور آفات عقدية بيضاء اللون ومنتشرة.

كشف الفحص النسيجي المجهرى لعينات كلى حيوانات المجموعة الأولى (الشاهد) وضوح النسيج الطبيعي المميز للكلية والمحتوي على الكبد الكلوية والانابيب الكلوية القاصية والدانية، على النقيض، أشارت نتائج الفحص النسيجي المجهرى لكلى حيوانات المجموعة الثانية إلى أن الإعطاء الفموي لـ الثيموكينون ساهم في تخفيف حدة التغيرات المرضية الناتجة عن حقن الأزوكسي ميثان. تجلّى ذلك في الحفاظ على بنية وهيكلية الكبد الكلوية، بالإضافة إلى الحفاظ على بنية الأنابيب الكلوية وهيكلها. ورغم هذا التأثير الوقائي، لوحظ وجود بعض بؤر التكتس والنخر في عدد محدود من الأنابيب الكلوية. أما رد الفعل الالتهابي، فكان محدوداً، وتمثل في ارتشاح أعداد قليلة من اللمفاويات والعدلات من الأوعية الدموية وتوضعها بين الأنابيب الكلوية.

على الرغم من محدودية الأبحاث التي تتناول بشكل مباشر تأثير الثيموكينون على التغيرات النسيجية التي يسببها الأزوكسي ميثان في الكلى، تشير دراسات أخرى إلى أن الثيموكينون يمكن أن يوفر حماية للكلى من السمية الناجمة عن مجموعة متنوعة من العوامل (Mahmood et al., 2025). يُعزى هذا التأثير الوقائي للثيموكينون على الكلى إلى خصائصه القوية المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات. هذه الخصائص تُساعد في حماية خلايا الكلى الحساسة من السمية الكلوية المحتملة التي قد تنتج عن الأزوكسي ميثان. بالإضافة إلى ذلك، تُشير الدراسات إلى أن الثيموكينون قد يقلل من موت الخلايا المبرمج (الاستماتة) في خلايا الكلى المتضررة بفعل عوامل مختلفة، بما في ذلك تلك التي قد ترتبط بالتعرض للأزوكسي ميثان (Hendriyanto, 2024).

كشفت الدراسة النسيجية لكلى حيوانات المجموعة الثالثة، التي حُقنت بعقار السيبلاتين، عن حدوث تغيرات مرضية واسعة النطاق. تمثلت هذه التغيرات بوجود درجات مختلفة من الآذية الخلوية التي تراوحت بين التورم الغيمي والتكتس المائي والتكتس الهيليوني، كما لوحظت بؤر نخرية شديدة في الخلايا الظهارية المبطنة للأنابيب الكلوية والكبد الكلوية، مع فقدانها لبنيتها وهيكلها الطبيعي. بالإضافة إلى ذلك، شوهد

نزف بين الأنابيب الكلوية واحتقان داخلها. أما رد الفعل الالتهابي فكان متوسطاً، وتمثل في ارتشاح اللمفاويات والعدلات من الأوعية الدموية وتوضعها بين الأنابيب الكلوية.

أشارت العديد من الدراسات إلى أن السيسبلاتين يُسبب سمية كلوية كبيرة، وتُعد هذه السمية من الآثار الجانبية الرئيسية التي تحد من استخدامه في العلاج الكيميائي للسرطان. تتضمن التغيرات النسيجية في الكلى الناتجة عن السيسبلاتين تنكس ونخر في الخلايا الظهارية المبطنة للأنابيب الكلوية، بالإضافة إلى ذلك، يُحفز السيسبلاتين الاستجابة الالتهابية، ويُسبب تضيقاً في الأوعية الكلوية، وانخفاضاً في معدل الترشيح الكبيبي. غالباً ما تترافق هذه السمية مع زيادة في مستويات الكرياتينين واليوريا في الدم، وهما مؤشران على اختلال وظائف الكلى. كما يُسبب السيسبلاتين إجهاداً تأكسدياً والتهابات في الكلى، مما يُزيد من تلف الأنسجة (Li and Zhao, 2024)، تتوافق هذه النتائج بشكل كامل مع ما أظهرته الدراسة الحالية.

تُعد السمية الكلوية الناجمة عن السيسبلاتين نتيجة لآليات معقدة ومتداخلة. تتضمن هذه الآليات في المقام الأول تراكم الدواء داخل خلايا الكلى، مما يؤدي إلى إصابة خلوية مباشرة. علاوة على ذلك، يُحفز السيسبلاتين استجابة التهابية ويُسبب تضيقاً في الأوعية الدموية الكلوية، مما يُفضي في نهاية المطاف إلى نخر الخلايا الكلوية (Li et al., 2024)، تشارك العديد من العمليات الخلوية في هذه السمية، بما في ذلك الإجهاد التأكسدي، وموت الخلايا المبرمج (الاستماتة)، والالتهاب. تلعب مسارات متعددة لموت الخلايا المبرمج دوراً في موت الخلايا الظهارية الكلوية الناجم عن السيسبلاتين. يشمل ذلك المسار الخارجي، الذي يُنشّط عبر عامل نخر الورم (TNF) ومستقبلات Fas ومستقبلات موت الخلايا الأخرى، بالإضافة إلى مسارات إجهاد الميتوكوندريا الداخلية والشبكة الهيولية الداخلية (ER) (Oh et al., 2014).

كما ينجم عن حقن السيسبلاتين مجموعة متنوعة من التغيرات التي قد تؤثر على وظائف الكلى، بما في ذلك إصابة الكلى الحادة (AKI)، ونقص مستويات المغنيسيوم في الدم (نقص مغنيسيوم الدم)، وظهور متلازمة شبيهة بمتلازمة فانكوني (التي تؤثر على قدرة الأنابيب الكلوية على إعادة امتصاص المواد)، وحموضة الأنابيب الكلوية البعيدة (نوع من الحمض الاستقلابي)، ونقص مستويات الكالسيوم في الدم (نقص كالسيوم الدم). قد تشمل الأعراض المبكرة للسمية الكلوية ارتفاعاً مفاجئاً في مستوى الكرياتينين في الدم، وفقدان الصوديوم والمغنيسيوم من الجسم عن طريق البول، وضعف قدرة الكلى على تركيز البول (Motwani et al., 2022).

من المهم الإشارة إلى أنه بالرغم من أن وظائف الكلى غالباً ما تتعافى خلال بضعة أسابيع بعد التوقف عن العلاج بالسيسبلاتين، فإن تكرار دورات العلاج قد يؤدي إلى سمية كلوية تدريجية ودائمة لدى بعض المرضى. تشير التقديرات إلى أن ما يصل إلى ثلث المرضى الذين يتلقون السيسبلاتين قد يُعانون من انخفاض دائم في وظائف الكلى، بالإضافة إلى ذلك، يرتبط استخدام السيسبلاتين بحدوث اضطرابات في

مستويات الكهارل في الدم، لا سيما انخفاض مستويات المغنيسيوم، الكالسيوم، الصوديوم، البوتاسيوم، والفوسفات. يُعتقد أن هذه الاضطرابات تتجم عن ضرر الأنابيب الكلوية الذي يسببه السيستلاتين، مما يؤدي إلى زيادة إفراز هذه الكهارل في البول (Tang et al., 2023).

وعند دراسة التغيرات النسيجية لكل حيوانات المجموعة الرابعة، لوحظ أن الإعطاء الفموي للثيموكينون بالمشاركة مع السيستلاتين خفف بشكل كبير من التغيرات المرضية. تجلّى هذا التخفيف في الحفاظ على البنية والهيكل الطبيعي لكل من الأنابيب الكلوية والكبد الكلوية. كانت العينات النسيجية في هذه المجموعة الأقرب إلى النسيج الطبيعي في مجموعة الشاهد، مع وجود بعض البؤر التنكسية المحدودة على شكل تورم غيمي في عدد قليل من الأنابيب الكلوية.

تتوافق نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل إليه (Li and Zhao, 2024)، في دراسته على الجرذان، حيث أدى تجريع الثيموكينون إلى تخفيف السمية الكلوية الناجمة عن السيستلاتين. وقد ساهم ذلك في تحسين وظائف الكلى وتقليل الآذية الكلوية في الحيوانات التي حُقنت بالسيستلاتين. كما تتفق هذه النتائج مع دراسة أخرى أُجريت على الجرذان، والتي أشارت إلى أن الثيموكينون ساهم في حماية نسيج الكلى وحسّن من وظائفها ضد التأثيرات السامة لعقار السيكلوفوسفاميد. إضافة إلى ذلك، حسّنت مشاركة الثيموكينون مع هذا المضاد للسرطان مؤشرات تعداد الدم الكلي، ورفعت متوسط وزن الجسم لدى حيوانات الدراسة. يُعزى هذا التأثير الوقائي للثيموكينون إلى دوره في تخفيف الإجهاد التأكسدي وتقليل علامات الالتهاب (Mahmood et al., 2025). ولكن، من المثير للاهتمام أن نتائج هذه الدراسة تخالف دراسة واحدة أُجريت عام 2016، والتي أشارت إلى أن مشاركة عقاري الثيموكينون والسيستلاتين ساهمت في زيادة مستويات الكرياتينين واليوريا، وكذلك في زيادة الآذية الخلوية. إذ لاحظ الباحثون في تلك الدراسة أن المشاركة سببت تنكساً في الأنابيب الكلوية ونزيفاً بينها واتساعاً في محفظة بومان. وقد أرجع الباحثون السبب في ذلك إلى تآزر سمي بين المركبين وزيادة في موت الخلايا المبرمج. بينما أشارت الدراسة ذاتها إلى أن الثيموكينون وحده، حتى بالجرعات العالية، لم يسبب أي تغيرات في مستوى وظائف الكلى وأنسجتها، بل على العكس، كانت فعاليته لوحده أكبر في تأثيره السام على خلايا سرطان عنق الرحم البشري (Dirican et al., 2016).

وبينت النتائج عند دراسة التغيرات المرضية المجهرية في كلى حيوانات المجموعة الخامسة، أن حقن الأزوكسي ميثان ضمن تجويف البريتون أدى إلى تغيرات مرضية واسعة النطاق. تمثلت هذه التغيرات بحدوث درجات متفاوتة من الآذية الخلوية، والتي تراوحت بين التورم الغيمي والتتكس المائي والتتكس الهياليني ووجود بؤر نخرية شديدة في الخلايا الظهارية المبطنة للأنابيب الكلوية والكبد الكلوية وفقدانها لبنيتها وهيكلها بشكل واضح وكبير، كما لوحظ ضمور في بعض الأنابيب الكلوية والكبد الكلوية، ووجود أجزاء متليفة من الكلية. إضافة إلى ذلك، شوهد ارتشاح لكميات كبيرة من خلايا الدم الحمراء بين الأنابيب

الكلى وداخلها. أما رد الفعل الالتهابي، فكان شديداً، وتمثل في ارتشاح اللمفاويات والعدلات من الأوعية الدموية وتوضعها بين الأنابيب الكلوية.

تشير عدة دراسات إلى أن الأزوكسي ميثان (AOM) يُسبب سمية كلوية وأضراراً في أنسجة الكلى، يتضح ذلك من خلال مجموعة من التغيرات النسيجية. تشمل هذه التغيرات توسع الأوعية الدموية (Blood Vessel Dilatation)، وتنكس الأنابيب الكلوية (Degenerated Tubules)، وارتشاح الخلايا الالتهابية (Inflammatory Cell Infiltrations)، واحتقان الأوعية الدموية بشكل معتدل (Mildly Congested Blood Vessels)، وتنكس الكبيبات (Degenerated Glomeruli)، ونخر الخلايا الظهارية الأنبوبية (Tubular Epithelial Necrosis)، وسماكة جُدر الأوعية الدموية (Thickened Blood Vessel Wall)، وانكماش في النوى (Pyknosis)، وتكون كبيبات مفصصة (Lobulated Glomeruli) كما يسبب تبدلات في الظهارة الأنبوبية الكلوية تتراوح من زيادة قاعدتها (Basophilia) إلى ضمور الأنابيب (Tubular Atrophy) (Waggie et al., 2022)، وقد تبين أن الأزوكسي ميثان يسبب أيضاً التهاب حول الأنابيب الكلوية (Peritubular Inflammation) وفي بعض الحالات ظهور آفات ما قبل السرطانية والسرطانية في الكلى، بما في ذلك سرطان الخلايا الكلوية (Renal Cell Carcinoma) وسرطان اللي الكلي (Renal Medullary Carcinoma) (Mahmoud et al., 2014). مع ذلك، تجدر الإشارة إلى أنه في دراسة أجريت عام 2023 على الجرذان، لم يتسبب الأزوكسي ميثان بسمية كلوية عندها، وفسر الباحثون ذلك بأن تأثيره على الكلى قد يعتمد على عوامل مثل الجرعة أو مدة التعرض (Jabbar et al., 2023).

السمية الكلوية الناجمة عن الأزوكسي ميثان تترافق بزيادة في مؤشرات آذية وظائف الكلى في الدم، مثل الكرياتينين (Creatinine)، واليوريا (Urea)، وحمض اليوريك (Uric Acid)، بالإضافة إلى زيادة في علامات الإجهاد التأكسدي في الكلى، مثل بيروكسيد الدهون (Lipid Peroxidation) ومستويات أكسيد النيتريك (Nitric Oxide)، وانخفاض في مستوى الجلوتاثيون (Glutathione) ونشاط إنزيمات مضادات الأكسدة (Antioxidant Enzymes) مثل ديسموتاز الفائق (Superoxide Dismutase) وغلوتاثيون بيروكسيداز (Glutathione Peroxidase) (Mahmoud et al., 2014).

5-4-3 مناقشة تغيرات القولون والمستقيم العيانية والمجهريّة:

أظهر الفحص العياني لأجزاء محددة من القولون (القولون الهابط) والمستقيم في المجموعة الأولى عدم وجود أي تغيرات تشريحية مرضية، مما يشير إلى سلامة هذه الأجزاء في المقابل، كشفت النتائج في المجموعة الثانية عن وجود آفات ورمية عقيدية بيضاء اللون، ذات أحجام متباينة. أما بالنسبة لنتائج الفحص العياني في المجموعة الثالثة، فقد لوحظ انتشار آفات ورمية عقيدية بأحجام مختلفة على مساحات واسعة من القولون. كما تضمنت الملاحظات وجود نزيف وتبدلات لونية، تحديداً احتقان في أجزاء أخرى

من الطبقة المصلية للقولون. فيما يخص المجموعة الرابعة، فقد أظهر الفحص العياني للقولون والمستقيم وجود آفات ورمية عقيدية بيضاء اللون في القولون، بالإضافة إلى تبدلات لونية (احتقان) في الطبقة المصلية. وأخيراً، كشفت النتائج التشريحية المرضية العيانية في المجموعة الخامسة عن وجود آفات ورمية عقيدية بأحجام مختلفة ومنتشرة على أجزاء واسعة من القولون. وشملت الملاحظات أيضاً وجود نزيف وتبدلات لونية (احتقان) في أجزاء أخرى من الطبقة المصلية للقولون.

أظهر الفحص النسيجي المجهرى للقولون والمستقيم في المجموعة الأولى (الشاهد السلبي) بنية طبيعية تتكون من أربع طبقات نموذجية. تضمنت الطبقة المخاطية غدداً معوية أنبوبية تمتد بعمق حتى الطبقة العضلية المخاطية والصفحة الخاصة. في المقابل، أشارت النتائج النسيجية لقولون ومستقيم حيوانات المجموعة الثانية إلى أن الإعطاء الفموي لمادة الثيموكينون خفف من حدة التغيرات المرضية الناتجة عن حقن عقار الأزوكسي ميثان، الذي يُعد محدثاً لأورام القولون. لوحظ وجود خلل تنسج محدود في بعض الغدد المعوية (غدد معوية خبيثة شاذة) تتسق هذه النتائج مع دراسات عديدة أظهرت أن مركب الثيموكينون يمتلك تأثيرات وقائية كيميائية واحدة ضد تسرطن القولون المستحدث بالأزوكسي ميثان في النماذج الحيوانية. وقد تبين أن الثيموكينون يقلل من تكون بؤر الخبيثات الشاذة (ACF)، وهي آفات ما قبل سرطانية في القولون، في الحيوانات التي حقنت بالأزوكسي ميثان، مما يشير إلى قدرته على التدخل في المراحل المبكرة من تطور السرطان. علاوة على ذلك، يمكن للثيموكينون أن يقلل من حجم وعدد أورام القولون التي يسببها الأزوكسي ميثان، مما يدل على قدرته على تثبيط نمو الورم ومنع تطور السرطان القولون التي يسببها الأزوكسي ميثان، أظهرت الدراسات النسيجية أيضاً أن الثيموكينون يمكن أن يقلل من درجة خلل التنسج في أنسجة القولون المعالجة بالأزوكسي ميثان. كما أنه يعزز موت الخلايا السرطانية عن طريق تحفيز موت الخلايا المبرمج (الاستماتة) في خلايا القولون السرطانية (Kurowska et al., 2023).

يُعزى التأثير الوقائي والعلاجي للثيموكينون على سرطان القولون إلى آلياته المتعددة والمعقدة، والتي تشمل تثبيط تكاثر الخلايا السرطانية، تحفيز موت الخلايا المبرمج (الاستماتة)، تثبيط تكوين الأوعية الدموية (Angiogenesis)، وتقليل الالتهاب المزمن الذي يلعب دوراً في تطور السرطان. إضافة إلى ذلك، يمتلك الثيموكينون القدرة على تعديل مسارات الإشارات الجزيئية الرئيسية المشاركة في تسرطن القولون، مثل مسارات Wnt/ β -catenin و NF- κ B و COX-2 و VEGF، من خلال تعديل هذه المسارات، يساهم الثيموكينون في تثبيط نمو الورم وانتشاره. كما تبين أن الثيموكينون يعزز التعبير عن الجينات المثبطة للورم ويقلل من التعبير عن الجينات المعززة للورم في خلايا القولون، مما يعزز تأثيراته المضادة للسرطان (Mohamed et al., 2017).

تشمل آليات عمل الثيموكينون ضد خلايا سرطان القولون والمستقيم قدرته على تحفيز موت الخلايا المبرمج (الاستماتة) في الخلايا السرطانية، وتثبيط انتشارها ونموها، تقليل قدرتها على الانتشار إلى أجزاء

أخرى من الجسم (النقائل)، يُعتقد أن التيموكينون يحقق هذه التأثيرات عن طريق تنظيم مسارات إشارات خلوية رئيسية تلعب دوراً في تطور السرطان، مثل مسارات PI3K/AKT/mTOR، و NF- κ B، و STAT3، و MAPK (Majdalawieh et al., 2024)، بالإضافة إلى ذلك، قد يؤدي التيموكينون إلى إحداث خلل في وظيفة الميتوكوندريا داخل الخلايا السرطانية وتنشيط إنزيمات الكاسباز، وهي إنزيمات رئيسية في عملية الاستماتة، مما يساهم في تأثيراته المؤيدة لموت الخلايا السرطانية (Rahjoo et al., 2025). تظهر هذه النتائج مجتمعة الدور المعقد والمتعدد الأوجه للتيموكينون كعامل محتمل مضاد للسرطان.

إضافةً إلى الآليات المذكورة سابقاً، يُظهر التيموكينون تأثيرات مهمة أخرى ضد سرطان القولون والمستقيم، تتجلى في قدرته على تنظيم عملية التحول الظاهري إلى اللحمي (EMT) تُعد هذه العملية حاسمة في انبثاث السرطان وانتشاره. يعمل التيموكينون على تعديل هذه العملية، مما يحد من قدرة الخلايا السرطانية على اكتساب خصائص غازية والانتقال إلى مواقع أخرى في الجسم، استهداف الخلايا الجذعية السرطانية (CSCs) يُعتقد أن هذه الخلايا تلعب دوراً محورياً في مقاومة العلاج الكيميائي والإشعاعي وتكرار الإصابة بالسرطان. يستهدف التيموكينون هذه الخلايا، مما قد يساهم في التغلب على مقاومة العلاج وتقليل فرص الانتكاس (Ballout and Gali-Muhtasib, 2020). لقد أكدت العديد من الدراسات المخبرية (in vitro) والدراسات في الجسم (in vivo) هذه التأثيرات المضادة للسرطان للتيموكينون في سرطان القولون والمستقيم. إذ أظهرت الدراسات المخبرية أن التيموكينون يمكن أن يقلل بشكل كبير من قدرة خلايا سرطان القولون والمستقيم على البقاء على قيد الحياة ويحفز موتها (Idris et al., 2022).

وكشفت النتائج النسيجية لقولون ومستقيم حيوانات المجموعة الثالثة أن حقن مادة السيسبلاتين ضمن تجويف البريتون لم يؤدِ إلى تخفيف حدة التغيرات المرضية. بدلاً من ذلك، لوحظ وجود بؤر تنكسية في الخلايا الظهارية المبطنة للغدد المعوية، بالإضافة إلى بؤر نخرية، وتطور بوليبيات غدية، وحدوث خلل تنسج في بعض الغدد المعوية. كما شوهد ارتشاح لخلايا الدم الحمراء بين الغدد المعوية من الأوعية الدموية، مع وجود رد فعل التهابي تمثل بوجود أعداد متوسطة من العدلات.

تكمن فعالية السيسبلاتين كدواء مضاد للسرطان من خلال إتلاف الحمض النووي للخلايا السرطانية، بما في ذلك خلايا سرطان القولون والمستقيم (Köberle and Schoch, 2021)، تتضمن آلية عمله الرئيسية تكوين روابط متقاطعة بين قواعد الجوانين في الحمض النووي، مما يعيق بشكل فعال عمليات تضاعف الحمض النووي ونسخه. يؤدي هذا الخلل في النهاية إلى توقف دورة الخلية وموت الخلايا السرطانية (Qi et al., 2019). ومع ذلك، من المهم الإشارة إلى أن سرطان القولون والمستقيم غالباً ما يُظهر مقاومة للسيسبلاتين، مما يحد من فعاليته كعلاج وحيد لهذا النوع من السرطان، هذه المقاومة تمثل

تحدياً كبيراً في الاستراتيجيات العلاجية لسرطان القولون والمستقيم (Van Den Boogaard *et al.*, 2022).

لقد دعمت هذه النتائج دراسة أجريت عام 2024، والتي هدفت إلى تقييم تأثير السيسبلاتين على سرطان القولون والمستقيم في نموذج الفئران المحفز بـ AOM/DSS. أظهرت تلك الدراسة أن حقن السيسبلاتين لم يكن فعالاً بشكل كبير في الحد من تطور سرطان القولون والمستقيم، وهو ما اتضح من خلال عدم وجود انخفاض ملموس في عدد الأورام وحجمها. علاوة على ذلك، تسبب العلاج بالسيسبلاتين في انخفاض وزن جسم حيوانات التجربة، مما يشير إلى آثاره الجانبية المحتملة (Rendón-Barrón *et al.*, 2024)، كما تتفق هذه النتائج مع دراسة أخرى سابقة (He *et al.*, 2016) أشارت إلى أن السيسبلاتين لم يؤثر بشكل كبير على قدرة خلايا سرطان القولون على تكوين الأورام. يشير هذا التوافق بين الدراسات إلى وجود مقاومة محتملة وشائعة للسيسبلاتين في علاج سرطان القولون والمستقيم. على النقيض من النتائج المذكورة سابقاً، خالفت بعض الدراسات الأخرى النتائج الحالية المتعلقة بفعالية السيسبلاتين في سرطان القولون والمستقيم. في دراسة أجريت عام 2025 على فئران مصابة بسرطان القولون والمستقيم المستحدث بواسطة عقار الأزوكسي ميثان، أظهرت أن السيسبلاتين يزيد من تعبير جين p53 في أنسجة ورم القولون (Vance, 2025). قد يشير هذا إلى أن السيسبلاتين يمتلك تأثيرات سامة على خلايا سرطان القولون كاستجابة للضرر الذي يلحقه بها. في سياق مماثل، أشارت دراسة أخرى أجريت على فئران مصابة بسرطان القولون المستحدث بعوامل كيميائية أخرى (مثل 1,2-ثنائي ميثيل هيدرازين) إلى أن السيسبلاتين يمتلك نشاطاً مضاداً للورم (Abdelaziz *et al.*, 2016) وهو ما يتعارض مع النتائج التي توصلت إليها هذه الدراسة.

وأوضحت النتائج النسيجية لفحص القولون والمستقيم لدى حيوانات المجموعة الرابعة أن الجمع بين الثيموكينون والسيسبلاتين قد ساهمت بشكل كبير في الحفاظ على البنية الطبيعية لجدران القولون والمستقيم ذات الطبقات الأربع. والأهم من ذلك، أدت هذه المشاركة إلى انخفاض ملحوظ في عدد الغدد المعوية الشاذة. تتوافق هذه النتائج مع دراسات سابقة تشير إلى وجود تفاعلات محتملة ومثيرة للاهتمام بين الثيموكينون والسيسبلاتين في علاج سرطان القولون والمستقيم. فقد وجدت إحدى الدراسات أن الثيموكينون قد يعزز حساسية خلايا سرطان القولون والمستقيم للعلاج الكيميائي التقليدي، مثل السيسبلاتين. كما لوحظ في الدراسات المخبرية أن الجمع بين الثيموكينون والسيسبلاتين أدى إلى زيادة في موت الخلايا السرطانية مقارنة باستخدام السيسبلاتين وحده (Zhang *et al.*, 2016).

مثل ما ذكرنا سابقاً بأن الثيموكينون يمتلك خصائص واعدة مضادة للسرطان من خلال آليات متعددة ومعقدة. فهو يحفز بفعالية موت الخلايا المبرمج (الاستماتة)، ويثبط تكاثر الخلايا، ويقلل من قدرة خلايا سرطان القولون والمستقيم على النقائل (الانتشار إلى أجزاء أخرى من الجسم) تُعزى هذه التأثيرات إلى تعديل الثيموكينون لمسارات جزيئية رئيسية مثل PI3K/AKT/mTOR، NF-κB، STAT3،

وMAPK (Majdalawieh et al., 2024)، إضافةً إلى ذلك، يساهم التيموكينون في تحفيز موت الخلايا المبرمج عن طريق إحداث خلل وظيفي في الميتوكوندريا وتنشيط إنزيمات الكاسباز، وهي إنزيمات رئيسية في عملية الاستماتة كما ينظم التيموكينون عملية التحول الظهاري-اللحمي (EMT)، وهي عملية حاسمة في انبثاث السرطان، ويستهدف الخلايا الجذعية السرطانية، مما يقلل من احتمالية النقايل وقدرتها على التجديد (Rahjoo et al., 2025). أشارت دراسة حديثة إلى وجود تأثير تآزري محتمل بين التيموكينون والعلاجات الكيميائية التقليدية. ففي خلايا سرطان الرئة غير صغيرة الخلايا (NSCLC)، أظهر العلاج المركب من التيموكينون والسيبلاطين والإشعاع زيادة في موت الخلايا المبرمج وتقليلًا في نشاط مسار NF-κB، الذي يوفر إشارات البقاء والنمو للخلايا السرطانية، يشير هذا إلى أن آلية مماثلة لتعديل المسارات يمكن أن تحدث في سرطان القولون والمستقيم عند الجمع بين العلاجين (Gurbilek et al., 2025).

من خلال تعديل مسارات حرجة متعددة مثل PI3K/AKT/mTOR، NF-κB، STAT3، وMAPK، يستطيع التيموكينون تعطيل إشارات بقاء ونمو الخلايا السرطانية من عدة جوانب، عندما يقترن هذا بتأثير السيبلاتين المتلف للحمض النووي، فإنه يخلق نهجاً علاجياً أكثر شمولية وقوة ضد الخلايا السرطانية، مما يساهم في زيادة فعالية العلاجات (Majdalawieh et al., 2024). يُعتقد أن هذا التأثير التآزري المحتمل قد يكون له آثار إيجابية على نتائج العلاج، حيث يمكن أن يسمح باستخدام جرعات أقل من السيبلاتين مع الحفاظ على فعالية مماثلة أو حتى أفضل. قد يساعد هذا في تقليل الآثار الجانبية السامة المرتبطة بالسيبلاتين، خاصة السمية الكلوية. فقد أظهرت الدراسات التي أجريت على الحيوانات أن إعطاء التيموكينون قد يساعد في تقليل الآذية الكلوية الناتجة عن السيبلاتين دون التأثير سلباً على نشاطه المضاد للورم (Zhang et al., 2024).

تتوافق النتائج الحالية مع الأبحاث الحديثة التي تُبرز دور التيموكينون في زيادة حساسية الخلايا السرطانية للعلاج الكيميائي، مما يعزز فعالية الأدوية التقليدية. فقد أظهرت دراسة أجريت عام 2025 أن التيموكينون زاد من حساسية خلايا سرطان القولون والمستقيم من نوع Caco-2 لدواء الدوكسوروبيسين المضاد للسرطان، وذلك من خلال استهداف جين p21 ومسار PI3K/AKT هذا يشير إلى أهمية التيموكينون في العلاج الكيميائي لسرطان القولون والمستقيم. (Zhang et al., 2025). في سياق مماثل، أشارت دراسة أخرى نُشرت في عام 2025 إلى دور التيموكينون في تعزيز فعالية دواء الفلوروبوراسيل (FU-5) ضد خلايا سرطان القولون والمستقيم من نوع HT29 وSW480 ركزت هذه الدراسة على تأثير التيموكينون على مسار PI3K/AKT/mTOR، والإنزيمات التنظيمية المحللة للسكر، وتوازن الأكسدة والاختزال، والتي تُعد جميعها عوامل رئيسية في مقاومة الخلايا السرطانية للعلاجات الكيميائية. وكشفت النتائج أن المشاركة بين FU-5 والتيموكينون (TQ) أدت إلى خفض كبير في أعداد الخلايا السرطانية عبر جميع خطوط الخلايا المختبرة. وخلصت الدراسة إلى أن التيموكينون

عزز فعالية العلاج الكيميائي من خلال تنظيم مثبطات الورم، وتنشيط الإشارات المسرطنة، وتعزيز تحلل السكر المؤكسد، وزيادة إنتاج جذور الأكسجين النشطة (ROS) في خطوط الخلايا السرطانية. (Aslam et al., 2025).

إذا تم تأكيد هذه النتائج في المزيد من الدراسات المعمقة، فقد يلعب الثيموكينون دوراً قيماً في تحسين تحمل المرضى للعلاج الكيميائي القائم على السيسبلاتين والعلاجات الكيميائية الأخرى وتقليل خطر حدوث مضاعفات خطيرة، مثل الفشل الكلوي. بشكل عام، تشير هذه النتائج الأولية إلى أن الاستخدام المشترك للسيسبلاتين والثيموكينون يمثل استراتيجية علاجية واعدة لسرطان القولون والمستقيم. ومع ذلك، هناك حاجة ماسة إلى مزيد من البحث لفهم هذه التفاعلات بشكل كامل، وتحديد الجرعات المثلى، ونظم الإعطاء لتحقيق أقصى قدر من الفوائد العلاجية وتقليل المخاطر المحتملة.

وبينت نتائج الدراسة النسيجية لقلولون ومستقيم حيوانات المجموعة الخامسة تطور أورام غدية ضعيفة التمايز. تميزت هذه الأورام بوجود خلايا مفرطة كروماتين النوى (Hyperchromatic Nuclei) وأنوية أنبوبية ضمن ظهارة الخلايا المبطنة للغدد المعوية. كما لوحظ فقدان الطبقة المخاطية لبنيتها وهيكلتها الطبيعية. بالإضافة إلى ذلك، شوهد ارتشاح كريات الدم الحمراء من الأوعية الدموية، مصحوباً بتخرب في بطانة بعض الأوعية الدموية. وقد ترافق ذلك مع رد فعل التهابي تمثل في ارتشاح العدلات بين الغدد المعوية.

علاوة على ذلك، تعكس المراحل المتعددة لتطور السرطان الناجم عن الأزوكسي ميثان بدءاً من تكوين بؤر الخبيثات الشاذة (Aberrant Crypt Foci)، مروراً بتطور الأورام الحميدة (Adenomas)، وصولاً إلى السرطانات الغدية الخبيثة (Adenocarcinomas) التطور التدريجي للمرض في البشر. هذا يسمح بدراسة التدخلات العلاجية المحتملة في مراحل مختلفة من تطور السرطان (Guo et al., 2025).

يحدث الأزوكسي ميثان (AOM) تغيرات نسيجية مميزة في خلايا القولون، تشمل استئصال النوى وتطبيقها في الخلايا الظهارية، نضوب الميوسين (Mucin depletion)، وزيادة التكاثر الخلوي. على المستوى الجزيئي، ينشط AOM مسارات إشارات خلوية متعددة ومهمة في تطور السرطان، مثل مسار Wnt/ β -catenin، ومسار K-ras، ومسار PI3K/Akt، ومسار MAPK، تحدث سمية الأزوكسي ميثان جزئياً من خلال إحداث الإجهاد التأكسدي. إذ يعمل AOM على استنزاف الجلوتاثيون (GSH)، وهو أحد مضادات الأكسدة الرئيسية داخل الخلايا، ويضعف القدرة الكلية لمضادات الأكسدة في خلايا القولون. يُعد انخفاض نسبة GSH/GSSG (الجلوتاثيون المختزل إلى الجلوتاثيون المؤكسد) مؤشراً رئيسياً على هذا الإجهاد التأكسدي (Alrumaihi, 2024).

إضافة إلى ذلك، يؤدي حقن AOM إلى زيادة كبيرة في بيروكسيد الدهون، والذي يُقاس بارتفاع مستويات مالون ثنائي الألدheid (MDA)، وزيادة في إنتاج بيروكسيد الخلايا، ويُشار إليه بمستويات ثنائي كلوروفلوريسين المؤكسد (DCF). هذه المؤشرات تدل على حدوث إجهاد تأكسدي واسع النطاق في خلايا

القولون. يشير ذلك إلى أن جذور الاكسجين النشطة (ROS)، الناتجة عن حقن AOM، تقل بشكل أساسي من نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة وتستنزف تركيزات الجلوتاثيون داخل الخلايا، وبالتالي، يمتلك الأزوكسي ميثان آلية مزدوجة لإحداث السمية وهي إتلاف الحمض النووي وإحداث الإجهاد التأكسدي. ينجم عن هذا التأثير تأثير معزز في عملية التسرطن، حيث يؤدي الإجهاد التأكسدي إلى مزيد من تلف الحمض النووي والالتهاب، مما يخلق بيئة دقيقة معززة لتطور السرطان ويزيد من فعالية AOM في إحداث الطفرات، لذا، يجب أن تستهدف استراتيجيات الوقاية الكيميائية كلاً من إصلاح/حماية الحمض النووي ومسارات مضادات الأكسدة لتقليل خطر التسرطن الناتج عن حقن الأزوكسي ميثان (Kurl et al., 2025).

تتسق نتائج الدراسة الحالية مع عدد من الدراسات السابقة التي استخدمت الأزوكسي ميثان (AOM) كمادة محدثة لسرطان القولون والمستقيم في النماذج الحيوانية. تُبرز هذه الدراسات التغيرات النسيجية والجزيئية المشتركة التي تحدثها هذه المادة، بالإضافة إلى دورها في إحداث الإجهاد التأكسدي والالتهاب. في دراسة أُجريت عام 2023 على الجرذان، تم حقن AOM بجرعة 15 ملغ/كغ مرة واحدة أسبوعياً لمدة أسبوعين لإحداث أورام القولون والمستقيم، أظهرت النتائج النسيجية للحيوانات التي حُقنت بالـ AOM تغيرات نسيجية تمثلت بحدوث خلل تنسج في بعض الغدد المعوية وزيادة في النشاط الانقسامى للخلايا واستطالة في النوى وغياب للخلايا الكأسية وقد طورت الحيوانات سرطان غدي في القولون، على المستوى الجزيئي، أظهرت الدراسة زيادة في التعبير عن مستوى Bcl-2 (بروتين مضاد للاستماتة) وانخفاضاً في التعبير عن مستوى Bax (بروتين محفز للاستماتة). كما انخفضت مستويات الإنزيمات المضادة للأكسدة مثل SOD، CAT، و GPX، وارتفع مستوى MDA (مالون ثنائي الألدهيد) في أنسجة القولون، مما يشير إلى زيادة الإجهاد التأكسدي (Jabbar et al., 2023).

دراسة أخرى نُشرت عام 2024، والتي استخدمت جرذاناً حُقنت بالـ AOM تحت الجلد بجرعة 15 ملغ/كغ لمدة أسبوعين، أظهرت تطور أورام كبيرة الحجم عياناً ونسجياً، مع ملاحظة استطالة النوى وتشكل بؤر خبايا شاذة، وتطور أورام غدية في القولون (Al-Medhtiy et al., 2024). كما كشفت هذه الدراسة عن انخفاض في مستوى التعبير عن Bax و PCNA (مستضد نواة الخلية المتكاثرة)، وانخفاض مستويات الإنزيمات المضادة للأكسدة SOD و CAT في خلايا القولون. بالإضافة إلى ذلك، ارتفعت مستويات السيتوكينات الالتهابية مثل IL-6 و TNF- α ، وانخفض مستوى السيتوكين المضاد للالتهاب IL-10، مما ساهم في تعزيز تطور الأورام ورفع مستويات وظائف الكبد والكلية في مصل دم الحيوانات (Al-Medhtiy et al., 2024). كما تتوافق النتائج مع دراسة ثالثة أُجريت في عام 2024 على الفئران التي تم فيها استحداث سرطان القولون والمستقيم باستخدام نموذج AOM/DSS (الأزوكسي ميثان/كبريتات الصوديوم ديكستران). أظهرت هذه الدراسة ارتشاحاً للخلايا الالتهابية، وتطوير الحيوانات لسرطانات غدية في القولون، وتسبب ذلك في انخفاض أوزان حيوانات الدراسة، مما يؤكد العلاقة بين

الالتهاب والتسرطن الناجم عن AOM (Lee et al., 2024). تُسلط هذه الدراسات مجتمعة الضوء على الدور المحوري للأزوكسي ميثان في إحداث تغيرات نسيجية وجزيئية ممهدة لسرطان القولون، بما في ذلك التسبب في خلل التكاثر الخلوي، واختلال التوازن بين الاستماتة والتكاثر، وزيادة الإجهاد التأكسدي والالتهاب.

الفصل السادس
الاستنتاجات:
Chapter Six
Conclusions:

6- الاستنتاجات Conclusions:

- ❖ أظهرت الدراسة ارتباطاً واضحاً بين متوسط وزن الجسم وتطور السرطان في ذكور الأرانب، سواء قبل العلاج أو بعده. المثير للاهتمام هو أن التيموكينون، سواء بمفرده أو بالاشتراك مع السيسبلاتين، ساهم بشكل فعال في تحسين متوسط أوزان الجسم. تشير هذه النتيجة إلى دور محتمل للتيموكينون في الحفاظ على الحالة الصحية العامة للحيوانات أثناء تطور السرطان والعلاج.
 - ❖ كشفت النتائج عن ارتفاع متوسط أعداد كريات الدم البيضاء والصفائح الدموية وانخفاض متوسط عدد كريات الدم الحمراء وتركيز الهيموجلوبين وحجم الدم المكس في الحيوانات المصابة بالسرطان، ما يشير إلى تطور فقر الدم والالتهاب المرتبط بالسرطان. لوحظت تأثيرات مماثلة مع استخدام السيسبلاتين وحده. ومع ذلك، أظهر التيموكينون، سواء بمفرده أو بالاشتراك مع السيسبلاتين، فعالية في تحسين هذه المعايير الدموية، مما يشير إلى قدرته على التخفيف من الآثار الضارة للسرطان والعلاج الكيميائي على نقي العظم.
 - ❖ بعد حقن المادة المسرطنة، ارتفعت مستويات نشاط الإنزيمات الكبدية والكرياتينين والواسم السرطاني، مما يدل على تلف الكبد والكلية وتطور الورم. أدى السيسبلاتين وحده إلى استمرار زيادة في إنزيمات الكبد والكرياتينين، وهو ما يُعزى إلى سميته الكبدية والكلوية المؤكدة من خلال التتبع والنخر في الأنابيب الكلوية وضمور الكبيبات الكلوية. ورغم أن السيسبلاتين خفض مستوى الواسم السرطاني في نهاية التجربة، إلا أن التيموكينون (وحده أو بالاشتراك مع السيسبلاتين) نجح في خفض مستويات المؤشرات الكيميائية الحيوية المدروسة بشكل ملحوظ. وقد تجلّى هذا التأثير الإيجابي في تحسن ملحوظ في البنية النسيجية للكبد والكلية في المجموعات المعالجة بالتيموكينون.
 - ❖ كشفت التغيرات النسيجية المجهرية أن المادة المسرطنة أدت إلى تطور سرطان غدي في القولون لدى حيوانات المجموعة الخامسة. في حين طورت حيوانات المجموعة الثالثة (التي عولجت بالسيسبلاتين) أوراماً غدية (بوليبات) في القولون. الجدير بالذكر أن مجموعات التيموكينون (المجموعة الثانية والرابعة) أظهرت وجود خبايا معوية شاذة أقل، وكانت الأقل في المجموعة الرابعة (المعالجة بالتيموكينون مع السيسبلاتين)، مما يدعم دور التيموكينون الوقائي أو المخفف للضرر النسيجي.
- الخلاصة:** بناءً على النتائج المستخلصة، قد يمثل التيموكينون مركباً واعداً للوقاية من سرطان القولون والمستقيم. بالإضافة إلى ذلك، يشير البحث إلى إمكانية استخدامه كدواء تكميلي للتخفيف من الآثار الجانبية لأدوية العلاج الكيميائي، مثل السيسبلاتين، وربما لتعزيز فعاليتها العلاجية ضد الخلايا السرطانية.

الفصل السابع
المقترحات والتوصيات:
Chapter Seven Suggestions
and Recommendations:

7- المقترحات والتوصيات :Suggestions and Recommendations

تؤكد نتائج هذه الدراسة على الحاجة إلى أدلة إضافية لدعم وتعزيز الدور المحتمل للثيموكينون في الوقاية من تطور السرطان والحد من انبثائه إلى العقد اللمفاوية المجاورة والأعضاء البعيدة. بناءً على هذه النتائج، نوصي بإجراء الدراسات المستقبلية التالية:

- يُنصح بتطبيق تقنيات الكيمياء المناعية النسيجية (Immunohistochemistry) لوسم الخلايا السرطانية في أنسجة القولون والمستقيم، بهدف تحديد التغيرات الجزيئية والخلوية النوعية التي قد تتأثر بالثيموكينون. هذا سيوفر فهماً أعمق لآلياته البيولوجية.
- قياس تركيز واسمات سرطانية أخرى مثل: قياس مستوى الواسم السرطاني المستضد الكربوهيدراتي Carbohydrate Antigen 19-9 (CA19-9)، قياس مستوى الواسم السرطاني ألفا فيتو بروتين Alpha-Fetoprotein (AFP) النوعي لأورام الكبد لمعرفة فيما إذ تساهم المشاركة في الحد من تكوين الأورام.
- قياس مستويات بعض المؤشرات مثل الفوسفاتاز القلوي (ALP)، ناقلة الببتيد غاما غلوتاميل (GGT)، البيليروبين، البروتين الكلي، واليوريا.
- قياس مستويات بعض مؤشرات الاجهاد التأكسدي ومضادات الاكسدة الانزيمية وغير الانزيمية مثل المألون ثنائي الألدheid (MDA) كمؤشر على بيروكسيد الدهون، والجلوتاثيون (GSH) فائق الأكسيد ديسموتاز (SOD)، الكاتلاز (CAT)، والجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx). سيساعد ذلك في فهم الدور المحتمل للثيموكينون كمضاد للأكسدة في بيئة السرطان.
- تكثيف الأبحاث حول الثيموكينون لتقييم تأثيره على أنواع أخرى من السرطان لدى حيوانات التجارب، والقطط والكلاب.
- إجراء دراسات أخرى تتناول مشاركة الثيموكينون مع أنواع أخرى من أدوية العلاج الكيميائي مثل: الفلوروراسيل (Fluorouracil أو FU-5) والدكسوروبيسين (Doxorubicin) في سياق السرطان.
- توصي الدراسة بإمكانية استكشاف استخدام الثيموكينون لدى المرضى الذين يتلقون العلاج الكيميائي بالسيسلاتين، بهدف التقليل من سميته الكبدية والكلوية. يتطلب هذا الأمر إجراء تجارب سريرية مضبوطة لتقييم فعاليته وسلامته في هذا السياق.

الفصل الثامن
المراجع:
Chapter eight
References:

-A-

- Abbas, Z., & Rehman, S. (2018).** An overview of cancer treatment modalities. *Neoplasm*, 1, 139-157.
- Abd Radzak, S. M., Mohd Khair, S. Z. N., Ahmad, F., Patar, A., Idris, Z., & Yusoff, A. A. M. (2022).** Insights regarding mitochondrial DNA copy number alterations in human cancer. *International Journal of Molecular Medicine*, 50(2), 104.
- Abdelaziz, E. Z., AMS H, B. A., Bayomy, N. A., Rabat, A. E., & Fawzy, M. S. (2016).** Potential Anti-angiogenic effect of a combination of boswellic acids and cisplatin against chemically-induced colon cancer in mice. *J Chem Biol Therapeutics*, 1(02), 2572-0406.
- Abdelwahab, S. I., Sheikh, B. Y., Taha, M. M. E., How, C. W., Abdullah, R., Yagoub, U., ... & Eid, E. E. (2013).** Thymoquinone-loaded nanostructured lipid carriers: preparation, gastroprotection, in vitro toxicity, and pharmacokinetic properties after extravascular administration. *International journal of nanomedicine*, 2163-2172.
- Abelson, J. N., Simon, M. I., & Phillips, M. I. (1999).** *Antisense Technology, Part B: Applications* (Vol. 314). Elsevier.
- Aboulthana, W. M., Madboli, A. E. N. A., Hussien, A. G., & Seif, M. (2024).** Exploring the protective effect of silver *Croton tiglium* nano-extract against azoxymethane induced toxicity in female reproductive organs in rats. *Heliyon*, 10(21).
- Abraham, J., & Staffurth, J. (2020).** Hormonal therapy for cancer. *Medicine*, 48(2), 103-107.
- Abuetaab, Y., Wu, H. H., Chai, C., Al Yousef, H., Persad, S., Sergi, C. M., & Leng, R. (2022).** DNA damage response revisited: the p53 family and its regulators provide endless cancer therapy opportunities. *Experimental & molecular medicine*, 54(10), 1658-1669.
- Abu-Freha, N., Afawi, Z., Yousef, M., Alamor, W., Sanalla, N., Esbit, S., & Yousef, M. (2025).** A machine learning approach to differentiate stage IV from stage I colorectal cancer. *Computers in Biology and Medicine*, 191, 110179.
- Abuzinadah, M. F., & Ahmad, A. (2020).** Pharmacological studies on the efficacy of a thymoquinone- containing novel polyherbal formulation against cisplatin- induced hepatorenal toxicity in rats. *Journal of food biochemistry*, 44(2), e13131.
- Adinew, G. M., Taka, E., Mochona, B., Badisa, R. B., Mazzio, E. A., Elhag, R., & Soliman, K. F. (2021).** Therapeutic potential of thymoquinone in triple-negative breast cancer prevention and progression through the modulation of the tumor microenvironment. *Nutrients*, 14(1), 79.
- Ahmad, A., Das, S., Kharade, V., Gupta, M., Pandey, V. P., KV, A., ... & Pasricha, R. (2022).** Dosimetric study comparing 3D conformal radiotherapy (3D-CRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT) and volumetric

modulated arc therapy (VMAT) in hypofractionated one-week radiotherapy regimen in breast cancer. *Cureus*, 14(11).

Ahmad, S., & Beg, Z. H. (2013). Alleviation of plasma, erythrocyte and liver lipidemic-oxidative stress by thymoquinone and limonene in atherogenic suspension fed rats. *Journal of Functional Foods*, 5(1), 251-259.

Al Fayi, M., Otifi, H., Alshyarba, M., Dera, A. A., & Rajagopalan, P. (2020). Thymoquinone and curcumin combination protects cisplatin-induced kidney injury, nephrotoxicity by attenuating NF κ B, KIM-1 and ameliorating Nrf2/HO-1 signalling. *Journal of Drug Targeting*, 28(9), 913-922.

Alabdullah, S. W., Albayati, S. J., & Yaseen, N. Y. (2016). The effect of a drug Cisplatin and Thymoquinone material in the liver of rats after the induced of cancer in laboratory. *Tikrit Journal of Pure Science*, 21(4), 53-59.

Al-Hamdany, M. Z. (2019). Comparative anatomical, histological, and histochemical study of liver in human and domestic rabbit .*Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, Vol. 33, No. 2,p 437-446.

Alhosin, M., Abusnina, A., Achour, M., Sharif, T., Muller, C., Peluso, J., ... & Fuhrmann, G. (2010). Induction of apoptosis by thymoquinone in lymphoblastic leukemia Jurkat cells is mediated by a p73-dependent pathway which targets the epigenetic integrator UHRF1. *Biochemical pharmacology*, 79(9), 1251-1260.

Al- Johar, D., Shinwari, N., Arif, J., Al- Sanea, N., Jabbar, A. A., El- Sayed, R. A., ... & Al- Saleh, I. (2008). Role of *Nigella sativa* and a number of its antioxidant constituents towards azoxymethane- induced genotoxic effects and colon cancer in rats. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 22(10), 1311-1323.

Al-Juhaishi, O. A., Hameed, B. K., & Hussein, F. A. (2024). Investigation Of the Histological, Histochemical, And Biochemical Characteristics of The Kidney and Adrenal Gland in Rabbits (*Oryctolagus Cuniculus*) At Various Stages Of Development. *Assiut Veterinary Medical Journal*, 70(183), 507-518.

Alkhalissi, H. N. (2025). A review about: Anatomical and histological studies of Rabbit's kidney. *Kerbala Journal of Veterinary Medical Sciences*, 1(1), 34-39.

Alkharfy, K. M., Ahmad, A., Khan, R. M., & Al-Shagha, W. M. (2015). Pharmacokinetic plasma behaviors of intravenous and oral bioavailability of thymoquinone in a rabbit model. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*, 40, 319-323.

Almaimani, G., Jabbar, A. A., Ibrahim, I. A. A., Alzahrani, A. R., Bamagous, G. A., Almaimani, R. A., ... & Azlina, M. F. N. (2024). Anise (*Pimpinella anisum* L.) attenuates azoxymethane-induced colorectal cancer by antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic pathways in rats. *Environmental Science and Pollution Research*, 31(3), 4439-4452.

- Almajali, B., Al-Jamal, H. A. N., Taib, W. R. W., Ismail, I., Johan, M. F., Doolaanea, A. A., & Ibrahim, W. N. (2021).** Thymoquinone, as a novel therapeutic candidate of cancers. *Pharmaceuticals*, 14(4), 369.
- Al-Malki, A. L., & Sayed, A. A. R. (2014).** Thymoquinone attenuates cisplatin-induced hepatotoxicity via nuclear factor kappa- β . *BMC complementary and alternative medicine*, 14, 1-8.
- Al-Medhtiy, M. H., Mohammed, M. T., M. Raouf, M. M. H., Al-Qaaneh, A. M., Jabbar, A. A., Abdullah, F. O., ... & Hasson, S. (2024).** A triterpenoid (corosolic acid) ameliorated AOM-mediated aberrant crypt foci in rats: modulation of Bax/PCNA, antioxidant and inflammatory mechanisms. *Journal of Molecular Histology*, 55(5), 765-783.
- Aloliqi, A. A. (2022).** Therapeutic potential of 6-gingerol in prevention of colon cancer induced by azoxymethane through the modulation of antioxidant potential and inflammation. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(12), 6218-6228.
- Al-Rawashde, F. A., Taib, W. R. W., Ismail, I., Johan, M. F., Al-Wajeesh, A. S., & Al-Jamal, H. A. N. (2021).** Thymoquinone induces downregulation of BCR-ABL/JAK/STAT pathway and apoptosis in K562 leukemia cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 22(12), 3959.
- Alrumaihi, F. (2024).** Exploring the Chemopreventive Potential of *Artemisia annua* Methanolic Extract in Colorectal Cancer Induced by Azoxymethane in Mice. *Pharmaceuticals*, 18(1), 34.
- Al-samawy, E. R., Hassan, N. A., Hasan, M. S., & faisal Mshal, H.(2022).** Histological study of the liver cells in rabbits (Review subject). *Journal of Cardiovascular Disease Research*. V13, p 3048-3053.
- Alsemeh, A. E., Moawad, R. S., & Abdelfattah, E. R. (2019).** Histological and biochemical changes induced by gibberellic acid in the livers of pregnant albino rats and their offspring: ameliorative effect of *Nigella sativa*. *Anatomical science international*, 94, 307-323.
- Al-Shabanah, O. A., Badary, O. A., Nagi, M. N., Al-Gharably, N. M., Al-Rikabi, A. C., & Al-Bekairi, A. M. (1998).** Thymoquinone protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity without compromising its antitumor activity. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 17(2), 193-198.
- Alshyarba, M., Otifi, H., Al Fayi, M., A Dera, A., & Rajagopalan, P. (2021).** Thymoquinone inhibits IL- 7- induced tumor progression and metastatic invasion in prostate cancer cells by attenuating matrix metalloproteinase activity and Akt/NF- κ B signaling. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 68(6), 1403-1411.
- Anand, U., Dey, A., Chandel, A. K. S., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, D. K., ... & de la Lastra, J. M. P. (2023).** Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. *Genes & diseases*, 10(4), 1367-1401.

- Andreu, Y., Soto-Rubio, A., Ramos-Campos, M., Escriche-Saura, A., Martínez, M., & Gavilá, J. (2022).** Impact of hormone therapy side effects on health-related quality of life, distress, and well-being of breast cancer survivors. *Scientific Reports*, 12(1), 18673.
- Anilakumar, K. R., Sudarshanakrishna, K. R., Chandramohan, G., Ilaiyaraja, N., Khanum, F., & Bawa, A. S. (2010).** Effect of Aloe vera gel extract on antioxidant enzymes and azoxymethane-induced oxidative stress in rats.
- Arafa, E. S. A., Zhu, Q., Shah, Z. I., Wani, G., Barakat, B. M., Racoma, I., ... & Wani, A. A. (2011).** Thymoquinone up-regulates PTEN expression and induces apoptosis in doxorubicin-resistant human breast cancer cells. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 706(1-2), 28-35.
- Arbos, K. A., Claro, L. M., Borges, L., Santos, C. A., & Weffort-Santos, A. M. (2008).** Human erythrocytes as a system for evaluating the antioxidant capacity of vegetable extracts. *Nutrition research*, 28(7), 457-463.
- Aref, M., Abd-Almotaleb, N. A., Elsheikh, E. H., Salem, G. A., Nassan, M. A., & Elsheikh, E. (2025).** Prenatal morphogenic and histogenic development of the kidney in rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Open Veterinary Journal*, 15(2), 738.
- Arifi, S., Elmesbahi, O., & Riffi, A. A. (2015).** Primary signet ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Bulletin du Cancer*, 102(10), 880-888.
- Asare, E., Aitken, J., Berlin, A., Gospodarowicz, M., Hodgson, D., Lee, A., ... & Youlden, D. (2025).** H. Asamura, MD. TNM Classification of Malignant Tumours.
- Aslam, A., Minshawi, F., Almasmoum, H., Almainani, R., Alsaegh, A., Mahbub, A. A., ... & Refaat, B. (2025).** Exploring potential additive effects of 5-fluorouracil, thymoquinone, and coenzyme Q10 triple therapy on colon cancer cells in relation to glycolysis and redox status modulation. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*, 37(1), 7.
- Awad, M. G., Ali, R. A., Abd El-Monem, D. D., & El-Magd, M. A. (2020).** Graviola leaves extract enhances the anticancer effect of cisplatin on various cancer cell lines. *Molecular & Cellular Toxicology*, 16, 385-399.

-B-

- Baber, R. J., Panay, N., & Fenton, A. T. I. W. G. (2016).** IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*, 19(2), 109-150.
- Badary, O. A. (1999^b).** Thymoquinone attenuates ifosfamide-induced Fanconi syndrome in rats and enhances its antitumor activity in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 67(2), 135-142.
- Badary, O. A., & AM, G. E. D. (2001).** Inhibitory effects of thymoquinone against 20-methylcholanthrene-induced fibrosarcoma tumorigenesis. *Cancer detection and prevention*, 25(4), 362-368.

- Badary, O. A., Ai-shabanah, O. A., Nagi, M. N., Al-Rikabi, A. C., & Elmazar, M. M. A. (1999^a).** Inhibition of benzo (a) pyrene-induced forestomach carcinogenesis in mice by thymoquinone. *European Journal of Cancer Prevention*, 8(5), 435-440.
- Badary, O. A., Nagi, M. N., Al-Shabanah, O. A., Al-Sawaf, H. A., Al-Sohaibani, M. O., & Al-Bekairi, A. M. (1997).** Thymoquinone ameliorates the nephrotoxicity induced by cisplatin in rodents and potentiates its antitumor activity. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 75(12), 1356-1361.
- Badary, O. A., Taha, R. A., Gamal El-Din, A. M., & Abdel-Wahab, M. H. (2003).** Thymoquinone is a potent superoxide anion scavenger. *Drug and chemical toxicology*, 26(2), 87-98.
- Bademci, R., Erdoğan, M. A., Eroğlu, E., Meral, A., Erdoğan, A., Atasoy, Ö., & Erbaş, O. (2021).** Demonstration of the protective effect of ghrelin in the livers of rats with cisplatin toxicity. *Human & Experimental Toxicology*, 40(12), 2178-2187.
- Badr, G., Mohany, M., & Abu-Tarboush, F. (2011).** Thymoquinone decreases F-actin polymerization and the proliferation of human multiple myeloma cells by suppressing STAT3 phosphorylation and Bcl2/Bcl-XL expression. *Lipids in health and disease*, 10, 1-8.
- Badreldin, H. A., Al Salam, S., Al Suleimani, Y., ASHIQUE, M., MANOJ, P., SUDHADEVI, M., ... & NEMMAR, A. (2019).** Ameliorative effect of sesamin in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats by suppressing inflammation, oxidative/nitrosative stress, and cellular damage. *Physiological research*, 69(1), 61.
- Bakker, M. J., Sørensen, H. V., & Skepo, M. (2024).** Exploring the role of globular domain locations on an intrinsically disordered region of p53: a molecular dynamics investigation. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 20(3), 1423-1433.
- Ballesta, A. M., Molina, R., Filella, X., Jo, J., & Giménez, N. (1995).** Carcinoembryonic antigen in staging and follow-up of patients with solid tumors. *Tumor biology*, 16(1), 32-41.
- Ballout, F. R., & Gali-Muhtasib, H. (2020).** Thymoquinone: A Potential Therapy against Cancer Stem Cells. *Pharmacognosy Reviews*, 14.(28)
- Band, S. A. (2024).** The use of a focussed abdominal ultrasonographic technique in sick rabbits: Five cases. *Veterinary Record Case Reports*, 12(3), e864.
- Banerjee, S., Kaseb, A. O., Wang, Z., Kong, D., Mohammad, M., Padhye, S., ... & Mohammad, R. M. (2009).** Antitumor activity of gemcitabine and oxaliplatin is augmented by thymoquinone in pancreatic cancer. *Cancer research*, 69(13), 5575-5583.
- Banerjee, S., Padhye, S., Azmi, A., Wang, Z., Philip, P. A., Kucuk, O., ... & Mohammad, R. M. (2010).** Review on molecular and therapeutic potential of thymoquinone in cancer. *Nutrition and cancer*, 62(7), 938-946.

- Bartels, H. and Boehmer, M. (1971)** Micro Determination of Creatinine. *Clinica Chimica Acta*, 32, 81-85. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(71\)90467-0](https://doi.org/10.1016/0009-8981(71)90467-0).
- Baskar, R., & Itahana, K. (2017).** Radiation therapy and cancer control in developing countries: Can we save more lives? *International journal of medical sciences*, 14(1), 13.
- Beaufrère, H., Fabian, N., & Harkness, J. E. (2025).** Biology and Husbandry. Harkness and Wagner's Biology and Medicine of Rabbits and Rodents, 21.
- Beheshti, F., Norouzi, F., Abareshi, A., Khazaei, M., Alikhani, V., Moussavi, S., ... & Hosseini, M. (2018).** Nigella sativa Prevented Liver and Renal Tissue Damage in Lipopolysaccharide-Treated Rats. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*, 29(3), 554-566.
- Beniwal, S. S., Lamo, P., Kaushik, A., Lorenzo-Villegas, D. L., Liu, Y., & MohanaSundaram, A. (2023).** Current status and emerging trends in colorectal cancer screening and diagnostics. *Biosensors*, 13(10), 926.
- Beveridge, W. I. B., & Sobin, L. H. (1976).** International histological classification of tumours of domestic animals: introduction. *Bulletin of the World Health Organization*, 53(2-3), 137.
- Bhattacharai, S. M., Jhaver, A., Frampton, G., Troyanovskaya, E., DeMorrow, S., & McMillin, M. (2025).** Characterization of hepatic pathology during azoxymethane-induced acute liver failure. *World Journal of Gastroenterology*, 31(12), 103952.
- Blazev, R., Ashwood, C., Abrahams, J. L., Chung, L. H., Francis, D., Yang, P., ... & Parker, B. L. (2021).** Integrated glycoproteomics identifies a role of N-glycosylation and galectin-1 on myogenesis and muscle development. *Molecular & Cellular Proteomics*, 20.
- Borrero, L. J. H., & El-Deiry, W. S. (2021).** Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1876(1), 188556.
- Boutry, J., Tissot, S., Mekaoui, N., Dujon, A. M., Meliani, J., Hamede, R., ... & Thomas, F. (2022).** Tumors alter life history traits in the freshwater cnidarian, *Hydra oligactis*. *IScience*, 25(10).
- Bozali, K., Metin Guler, E., & Kocyigit, A. (2024).** A Study on Thymoquinone: Antioxidant Capacity and Anticancer Activities in LoVo Colorectal Cancer Cells. *Chemistry & Biodiversity*, 21(2), e202301886.
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024).** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 74(3), 229-263.
- Brunt, E. M., Kleiner, D. E., Carpenter, D. H., Rinella, M., Harrison, S. A., Loomba, R., ... & American Association for the Study of Liver Diseases NASH Task Force. (2021).** NAFLD: reporting histologic findings in clinical practice. *Hepatology*, 73(5), 2028-2038.

- Burdock, G. A. (2022).** Assessment of black cumin (*Nigella sativa* L.) as a food ingredient and putative therapeutic agent. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 128, 105088.
- Bürgisser, G. M., Heuberger, D. M., Giovanoli, P., Calcagni, M., & Buschmann, J. (2021).** Delineation of the healthy rabbit kidney by immunohistochemistry—A technical note. *Acta Histochemica*, 123(4), 151701.
- Burlamaqui, I. M. B., Dornelas, C. A., Almeida, P. R. C., Jamaru, F. V. F., Mota, D. M. C., Mesquita, F. J. C., ... & Rodrigues, L. V. (2013).** Hepatic repercussions of azoxymethane-induced colorectal carcinogenesis. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 40, 137-141.
- Butnariu, M., Quispe, C., Herrera-Bravo, J., Helon, P., Kukula-Koch, W., López, V., ... & Cho, W. C. (2022).** The effects of thymoquinone on pancreatic cancer: Evidence from preclinical studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 153, 113364.

-C-

- Campelj, D. G., Goodman, C. A., & Rybalka, E. (2021).** Chemotherapy-induced myopathy: the dark side of the cachexia sphere. *Cancers*, 13(14), 3615.
- Carabano, R., Piquer, J., Menoyo, D., & Badiola, I. (2020).** The digestive system of the rabbit. In *Nutrition of the rabbit* (pp. 1-20). Wallingford UK: CAB International.
- Cesur- Ergün, B., & Demir- Dora, D. (2023).** Gene therapy in cancer. *The Journal of Gene Medicine*, 25(11), e3550.
- Chaput, G., & Regnier, L. (2021).** Radiotherapy: Clinical pearls for primary care. *Canadian Family Physician*, 67(10), 753-757.
- Chen, J. L., Walton, K. L., Winbanks, C. E., Murphy, K. T., Thomson, R. E., Makanji, Y., ... & Gregorevic, P. (2014).** Elevated expression of activins promotes muscle wasting and cachexia. *The FASEB Journal*, 28(4), 1711-1723.
- Chen, J., & Huang, X. F. (2009).** The signal pathways in azoxymethane-induced colon cancer and preventive implications. *Cancer biology & therapy*, 8(14), 1313-1317.
- Chen, W., Shi, K., Yu, Y., Yang, P., Bei, Z., Mo, D., ... & Qian, Z. (2024).** Drug delivery systems for colorectal cancer chemotherapy. *Chinese Chemical Letters*, 35(2), 109159.
- Childress, M. O. (2012).** Hematologic abnormalities in the small animal cancer patient. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 42(1), 123-155.
- Çimen, M. B. (2008).** Free radical metabolism in human erythrocytes. *Clinica chimica acta*, 390(1-2), 1-11.
- Colaprico, A., Olsen, C., Bailey, M. H., Odom, G. J., Terkelsen, T., Silva, T. C., ... & Papaleo, E. (2020).** Interpreting pathways to discover cancer driver genes with Moonlight. *Nature communications*, 11(1), 69.
- Cordani, M., Butera, G., Pacchiana, R., Masetto, F., Mullappilly, N., Riganti, C., & Donadelli, M. (2020).** Mutant p53-Associated Molecular Mechanisms of

ROS Regulation in Cancer Cells. *Biomolecules*, 10(3), 361.
<https://doi.org/10.3390/biom10030361>

Cui, B., Peng, F., Lu, J., He, B., Su, Q., Luo, H., ... & Liu, Q. (2021). Cancer and stress: NextGen strategies. *Brain, behavior, and immunity*, 93, 368-383.

-D-

Dalli, M., Bekkouch, O., Azizi, S. E., Azghar, A., Gseyra, N., & Kim, B. (2021). *Nigella sativa* L. phytochemistry and pharmacological activities: A review (2019–2021). *Biomolecules*, 12(1), 20.

Danylova, T. V., & Komisarenko, S. V. (2020). Standing on the shoulders of giants: James Watson, Francis Crick, Maurice Wilkins, Rosalind Franklin and the birth of molecular biology. *Ukr Biochem J*, 92(4), 154-165.

Darand, M., Darabi, Z., Yari, Z., Hedayati, M., Shahrbafe, M. A., Khoncheh, A., ... & Hekmatdoost, A. (2019). The effects of black seed supplementation on cardiovascular risk factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2369-2377.

Dasari, S., & Tchounwou, P. B. (2014). Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. *European journal of pharmacology*, 740, 364-378.

Davalos, V., & Esteller, M. (2023). Cancer epigenetics in clinical practice. *CA: a cancer journal for clinicians*, 73(4), 376-424.

Davis, B. W., & Ostrander, E. A. (2014). Domestic dogs and cancer research: a breed-based genomics approach. *ILAR journal*, 55(1), 59-68.

De Crevoisier, R., Lafond, C., Mervoyer, A., Hulot, C., Jaksic, N., Bessi res, I., & Delpon, G. (2022). Image-guided radiotherapy. *Cancer/Radioth rapie*, 26(1-2), 34-49.

De la Fuente, J., D  az, M. T., Ib   ez, M., & De Chavarri, E. G. (2007). Physiological response of rabbits to heat, cold, noise and mixing in the context of transport. *Animal Welfare*, 16(1), 41-47.

Dempke, W. C., Fenchel, K., Uciechowski, P., & Dale, S. P. (2017). Second-and third-generation drugs for immuno-oncology treatment—the more the better. *European journal of cancer*, 74, 55-72.

Desai, K., McManus, J. M., & Sharifi, N. (2021). Hormonal therapy for prostate cancer. *Endocrine reviews*, 42(3), 354-373.

Devasena, T., Menon, V. P., & Rajasekharan, K. N. (2006). Prevention of 1, 2-dimethylhydrazine-induced circulatory oxidative stress by bis-1, 7-(2-hydroxyphenyl)-hepta-1, 6-diene-3, 5-dione during colon carcinogenesis. *Pharmacological Reports*, 58(2), 229.

DeVita Jr, V. T., & Chu, E. (2008). A history of cancer chemotherapy. *Cancer research*, 68(21), 8643-8653.

- DeWees, T. A., Voss, M. M., Breen, W. G., Chiang, J. S., Ding, J. X., Daniels, T. B., ... & Sio, T. T. (2022).** Cardiopulmonary toxicity following intensity-modulated proton therapy (IMPT) versus intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for stage III non-small cell lung cancer. *Clinical lung cancer*, 23(8), e526-e535.
- Dhawan, D., Ramos-Vara, J. A., Utturkar, S. M., Ruple, A., Tersey, S. A., Nelson, J. B., ... & Knapp, D. W. (2022).** Identification of a naturally-occurring canine model for early detection and intervention research in high grade urothelial carcinoma. *Frontiers in Oncology*, 12, 1011969.
- Ding, F., Li, F., Tang, D., Wang, B., Liu, J., Mao, X., ... & Liu, Z. (2022).** Restoration of the immunogenicity of tumor cells for enhanced cancer therapy via nanoparticle-mediated copper chaperone inhibition. *Angewandte Chemie International Edition*, 61(31), e202203546.
- Dirican, A., Sahin, O., Tasli, F., Sogut, E., Kucukzeybek, Y., Alacacioglu, A., ... & Demirci, B. (2016).** Thymoquinone enhances cisplatin-induced neprotoxicity in high dose. *Journal of Oncological Science*, 1, 17-24.
- Dolan, D. E., & Gupta, S. (2014).** PD-1 pathway inhibitors: changing the landscape of cancer immunotherapy. *Cancer Control*, 21(3), 231-237.
- Donia, M., Andersen, R., Kjeldsen, J. W., Fagone, P., Munir, S., Nicoletti, F., ... & Svane, I. M. (2015).** Aberrant expression of MHC class II in melanoma attracts inflammatory tumor-specific CD4⁺ T-cells, which dampen CD8⁺ T-cell antitumor reactivity. *Cancer research*, 75(18), 3747-3759.
- Dulz, S., Asselborn, N. H., Dieckmann, K. P., Matthies, C., Wagner, W., Weidmann, J., ... & Kluth, L. A. (2017).** Retinal toxicity after cisplatin-based chemotherapy in patients with germ cell cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 143, 1319-1325.
- Dyer, S. M., & Cervasio, E. L. (2008).** An overview of restraint and blood collection techniques in exotic pet practice. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice*, 11(3), 423-443.

-E-

- Ebaid, H., Dkhil, M. A., Zahran, W. S., El Feki, M. A., & Gabry, M. S. (2011).** Role of *Nigella sativa* in ameliorating chloramphenicol induced tissue damage in rats. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(2), 208-288.
- Echle, A., Laleh, N. G., Schrammen, P. L., West, N. P., Trautwein, C., Brinker, T. J., ... & Kather, J. N. (2021).** Deep learning for the detection of microsatellite instability from histology images in colorectal cancer: a systematic literature review. *ImmunoInformatics*, 3, 100008.
- Eissa, L. A., Eisa, N. H., Ebrahim, M. A., Ragab, M., & El-Gayar, A. M. (2013).** Nitric oxide is a potential diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. *Scientia pharmaceutica*, 81(3), 763.
- El Okle, O. S., El Euony, O. I., Khafaga, A. F., & Lebda, M. A. (2018).** Thiamethoxam induced hepatotoxicity and pro-carcinogenicity in rabbits via

motivation of oxidative stress, inflammation, and anti-apoptotic pathway. *Environmental Science and Pollution Research*, 25, 4678-4689.

El-Dakhakhny, M. (1963). Studies on the chemical constitution of egyptian nigella sativa l. seeds. ii1) the essential oil. *Planta medica*, 11(04), 465-470.

Elez, E., Yoshino, T., Shen, L., Lonardi, S., Van Cutsem, E., Eng, C., ... & Kopetz, S. (2025). Encorafenib, cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-mutated colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*.

El-Ghazali, H. M., & Ali, S. A. (2018). Rectal, anal gland: a corrective morphological study in New Zealand rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Benha Veterinary Medical Journal*, 34(2), 221-233.

El- Mahdy, M. A., Zhu, Q., Wang, Q. E., Wani, G., & Wani, A. A. (2005). Thymoquinone induces apoptosis through activation of caspase- 8 and mitochondrial events in p53- null myeloblastic leukemia HL- 60 cells. *International journal of cancer*, 117(3), 409-417.

El-Najjar, N., Chatila, M., Moukadem, H., Vuorela, H., Ocker, M., Gandesiri, M., ... & Gali-Muhtasib, H. (2010). Reactive oxygen species mediate thymoquinone-induced apoptosis and activate ERK and JNK signaling. *Apoptosis*, 15, 183-195.

Erdemli, M. E., Yigitcan, B. İ. R. G. Ü. L., Gul, M. E. H. M. E. T., Bag, H. G., Gul, S. E. M. İ. R., & Aksungur, Z. (2018). Thymoquinone is protective against 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin induced hepatotoxicity. *Biotechnic & Histochemistry*, 93(6), 453-462.

Evans, G. O. (2009). *Animal clinical chemistry: a practical handbook for toxicologists and biomedical researchers*. CRC Press.

-F-

Farghali, H., Canová, N. K., & Zakhari, S. (2015). Hepatoprotective properties of extensively studied medicinal plant active constituents: possible common mechanisms. *Pharmaceutical Biology*, 53(6), 781-791.

Farghaly, M. E., Khowailed, A. A., Aboulhoda, B. E., Rashed, L. A., Gaber, S. S., & Ashour, H. (2022). Thymoquinone potentiated the anticancer effect of cisplatin on hepatic tumorigenesis by modulating tissue oxidative stress and endoplasmic GRP78/CHOP signaling. *Nutrition and cancer*, 74(1), 278-287.

Farooq, J., Sultana, R., Taj, T., Asdaq, S. M. B., Alsalman, A. J., Mohaini, M. A., ... & Tabassum, R. (2021). Insights into the protective effects of thymoquinone against toxicities induced by chemotherapeutic agents. *Molecules*, 27(1), 226.

Firzara, A. M. T., Beh, H. C., Selvaraj, C. S., Mallen, C., Ng, C. J., & Lee, Y. K. (2024). Interventions to promote colorectal cancer screening among people with a family history of colorectal cancer: A scoping review. *Preventive medicine*, 108137.

Flecchia, C., Zaanani, A., Lahlou, W., Basile, D., Broudin, C., Gallois, C., ... & Taieb, J. (2022). MSI colorectal cancer, all you need to know. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 46(9), 101983.

- Föller, M., Huber, S. M., & Lang, F. (2008).** Erythrocyte programmed cell death. *IUBMB life*, 60(10), 661-668.
- Fournier, T., Medjoubi-N, N., & Porquet, D. (2000).** Alpha-1-acid glycoprotein. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1482(1-2), 157-171.
- Fox, R. R., & Laird, C. W. (1970).** Dirunal variations in rabbits: hematological parameters. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 218(6), 1609-1612.
- Fudge, A.M. (2000).** Avian blood sampling and artifact considerations, pp. 1–8. In: A.M. Fudge, (Ed), *Laboratory Medicine: Avian and Exotic Pets*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA.
- Fukuda, I., Yamakado, M., & Kiyose, H. (1998).** Influence of smoking on serum carcinoembryonic antigen levels in subjects who underwent multiphasic health testing and services. *Journal of medical systems*, 22(2), 89-93.
- G-
- Galfetti, E., Cerutti, A., Ghielmini, M., Zucca, E., & Wannesson, L. (2020).** Risk factors for renal toxicity after inpatient cisplatin administration. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 21, 1-7.
- Gali-Muhtasib, H. U., Abou Kheir, W. G., Kheir, L. A., Darwiche, N., & Crooks, P. A. (2004^a).** Molecular pathway for thymoquinone-induced cell-cycle arrest and apoptosis in neoplastic keratinocytes. *Anti-cancer drugs*, 15(4), 389-399.
- Gali-Muhtasib, H., Diab-Assaf, M., Boltze, C., Al-Hmaira, J., Hartig, R., Roessner, A., & Schneider-Stock, R. (2004^b).** Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. *International journal of oncology*, 25(4), 857-866.
- Gali-Muhtasib, H., Kuester, D., Mawrin, C., Bajbouj, K., Diestel, A., Ocker, M., ... & Schneider-Stock, R. (2008).** Thymoquinone triggers inactivation of the stress response pathway sensor CHEK1 and contributes to apoptosis in colorectal cancer cells. *Cancer research*, 68(14), 5609-5618.
- Gali-Muhtasib, H., Roessner, A., & Schneider-Stock, R. (2006).** Thymoquinone: a promising anti-cancer drug from natural sources. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 38(8), 1249-1253.
- Gallardo, P. A., & Vio, C. P. (2022).** Functional anatomy of the kidney. In *Renal Physiology and Hydrosaline Metabolism* (pp. 7-28). Cham: Springer International Publishing.
- García, A. K., Reyes, A. G., Vargas, P. J. A., Celis, U. M., Vazquez, C. M., Gasca, T. G., ... & Servín, J. L. C. (2019).** Effect on nutritional markers of a model of aberrant crypt foci induced by azoxymethane and sodium dextran sulfate in Sprague Dawley rats. *Nutrición hospitalaria: Órgano oficial de la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE)*, 36(5), 1163-1170.

- Gella, F. J., Olivella, T., Pastor, M. C., Arenas, J., Moreno, R., Durban, R., & Gomez, J. A. (1985).** A simple procedure for the routine determination of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase with pyridoxal phosphate. *Clinica chimica acta*, 153(3), 241-247.
- George, E. I., Brand, T. C., LaPorta, A., Marescaux, J., & Satava, R. M. (2018).** Origins of Robotic Surgery: From Skepticism to Standard of Care. *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 22(4), e2018.00039. <https://doi.org/10.4293/JSLs.2018.00039>
- Ghosh, S. (2019).** Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorganic chemistry*, 88, 102925.
- Ghouri, Y. A., Tahan, V., & Shen, B. (2020).** Secondary causes of inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*, 26(28), 3998.
- Giacomini, I., Ragazzi, E., Pasut, G., & Montopoli, M. (2020).** The pentose phosphate pathway and its involvement in cisplatin resistance. *International journal of molecular sciences*, 21(3), 937.
- Gidaro, S., Altobelli, E., Falavolti, C., Bove, A. M., Ruiz, E. M., Stark, M., ... & Maurizio, B. (2014).** Vesicourethral anastomosis using a novel telesurgical system with haptic sensation, the Telelap Alf-X: a pilot study. *Surgical technology international*, 24, 35-40.
- Gil, A. G., Silván, G., & Illera, J. C. (2007).** Pituitary–adrenocortical axis, serum serotonin and biochemical response after halothane or isoflurane anaesthesia in rabbits. *Laboratory animals*, 41(4), 411-419.
- Gilman, A. (1946).** Therapeutic applications of chemical warfare agents. In *Federation proceedings* (Vol. 5, pp. 285-292).
- Gilman, A. (1963).** The initial clinical trial of nitrogen mustard. *The American Journal of Surgery*, 105(5), 574-578.
- Goldin, A. (1979).** Historical development and current strategy of the National Cancer Institute drug development program. *Methods in cancer research*, 16, 165-245.
- Goldin, A., & Johnson, R. K. (1977).** Resistance to antitumor agents. Recent advances in cancer treatment. Raven Press, New York, 155.
- Gomez-Bautista, M., Rojo-Vazquez, F. A., & Alunda, J. M. (1987).** The effect of the host's age on the pathology of *Eimeria stiedai* infection in rabbits. *Veterinary parasitology*, 24(1-2), 47-57.
- Gomzikova, M. O., James, V., & Rizvanov, A. A. (2021).** Mitochondria donation by mesenchymal stem cells: current understanding and mitochondria transplantation strategies. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 653322.
- Grant, S., McMillin, M., Frampton, G., Petrescu, A. D., Williams, E., Jaeger, V., ... & DeMorrow, S. (2018).** Direct comparison of the thioacetamide and azoxymethane models of type A hepatic encephalopathy in mice. *Gene expression*, 18(3), 171.

- Greene, F. L., Lamb, L. S., Barwick, M., & Pappas, N. J. (1987).** Effect of dietary copper on colonic tumor production and aortic integrity in the rat. *Journal of Surgical Research*, 42(5), 503-512.
- Guler, E. M., Sisman, B. H., Kocyigit, A., & Hatiboglu, M. A. (2021).** Investigation of cellular effects of thymoquinone on glioma cell. *Toxicology reports*, 8, 162-170.
- Guo, W., Crossland, N., & Crott, J. W. (2025).** Mediterranean diet improves liver health but does not protect against azoxymethane-induced colon tumorigenesis compared to Western diet in A/J mice. *Experimental and Molecular Pathology*, 141, 104953.
- Gurbilek, M., Deniz, C. D., Eroglu Gunes, C., Kurar, E., Reisli, I., Kursunel, M. A., ... & Koc, M. (2025).** Anticancer activity of thymoquinone in non-small cell lung cancer and possible involvement of PPAR- γ pathway. *International Journal of Radiation Biology*, 101(4), 370-381.
- Gurung, R. L., Lim, S. N., Khaw, A. K., Soon, J. F. F., Shenoy, K., Mohamed Ali, S., ... & Hande, M. P. (2010).** Thymoquinone induces telomere shortening, DNA damage and apoptosis in human glioblastoma cells. *PloS one*, 5(8), e12124.

-H-

- Habbane, M., Montoya, J., Rhouda, T., Sbaoui, Y., Radallah, D., & Emperador, S. (2021).** Human mitochondrial DNA: particularities and diseases. *Biomedicines*, 9(10), 1364.
- Hahn, W. C., & Weinberg, R. A. (2002).** Rules for making human tumor cells. *New England Journal of Medicine*, 347(20), 1593-1603.
- Hamed, E. S., Toaima, W. I., & Abd El-Aleem, W. H. (2023).** Impact of different planting locations on *Nigella Sativa* L. yield in Egypt. *Egyptian Journal of Desert Research*, 73(1), 23-38.
- Hammarström, S. (1999).** The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 9, No. 2, pp. 67-81). Academic Press.
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011).** Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 144(5), 646-674.
- Hankey, W., Frankel, W. L., & Groden, J. (2018).** Functions of the APC tumor suppressor protein dependent and independent of canonical WNT signaling: implications for therapeutic targeting. *Cancer metastasis reviews*, 37(1), 159–172. <https://doi.org/10.1007/s10555-017-9725-6>
- Hannan, M. A., Rahman, M. A., Sohag, A. A. M., Uddin, M. J., Dash, R., Sikder, M. H., Rahman, M. S., Timalisina, B., Munni, Y. A., Sarker, P. P., Alam, M., Mohibbullah, M., Haque, M. N., Jahan, I., Hossain, M. T., Afrin, T., Rahman, M. M., Tahjib-Ul-Arif, M., Mitra, S., ... Kim, B. (2021).** Black Cumin (*Nigella sativa* L.): A Comprehensive Review on Phytochemistry, Health Benefits, Molecular Pharmacology, and Safety. *Nutrients*, 13(6), 1784. <https://doi.org/10.3390/nu13061784>.

- Hanselmann, R. G., & Welter, C. (2022).** Origin of cancer: cell work is the key to understanding cancer initiation and progression. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 787995.
- Harakeh, S., Al-Raddadi, R., Alamri, T., Al-Jaouni, S., Qari, M., Qari, Y., ... & Haque, S. (2023).** Apoptosis induction in human hepatoma cell line HepG2 cells by trans-Anethole via activation of mitochondria-mediated apoptotic pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 165, 115236.
- Hardee, J. P., Fix, D. K., Koh, H. J., Wang, X., Goldsmith, E. C., & Carson, J. A. (2020).** Repeated eccentric contractions positively regulate muscle oxidative metabolism and protein synthesis during cancer cachexia in mice. *Journal of Applied Physiology*, 128(6), 1666-1676.
- Hart, S. N., Polley, E. C., Yussuf, A., Yadav, S., Goldgar, D. E., Hu, C., ... & Dolinsky, J. S. (2020).** Mutation prevalence tables for hereditary cancer derived from multigene panel testing. *Human mutation*, 41(8), e1-e6.
- Hashem, M. A., Zidan, A. Z., & El-Mandrawy, S. A. (2023).** Potential perfection effects of silver nanoparticles against cisplatin side effects in hepatocellular carcinoma induced in Sprague Dawley albino rats: hematological, biochemical, histopathological, and immunohistochemical alterations. *Slovenian Veterinary Research/Slovenski Veterinarski Zbornik*, 60.
- Hatae, A., Watanabe, T., Taniguchi, C., Kubota, K., Katsurabayashi, S., & Iwasaki, K. (2024).** Ninjinyoeito ameliorates anorexia and changes in peptide YY and ghrelin levels of cisplatin-treated mice. *Neuropeptides*, 107, 102464.
- He, G., He, G., Zhou, R., Pi, Z., Zhu, T., Jiang, L., & Xie, Y. (2016).** Enhancement of cisplatin-induced colon cancer cells apoptosis by shikonin, a natural inducer of ROS in vitro and in vivo. *Biochemical and biophysical research communications*, 469(4), 1075-1082.
- Hendriyanto, D. (2024).** Molecular Targets of Thymoquinone Protection Against Cisplatin-Induced Organ Toxicity: A Literature Review.
- Hernandez, B., Adissu, H. A., Wei, B. R., Michael, H. T., Merlino, G., & Simpson, R. M. (2018).** Naturally occurring canine melanoma as a predictive comparative oncology model for human mucosal and other triple wild-type melanomas. *International journal of molecular sciences*, 19(2), 394.
- Homayoonfal, M., Asemi, Z., & Yousefi, B. (2022).** Potential anticancer properties and mechanisms of thymoquinone in osteosarcoma and bone metastasis. *Cellular & Molecular Biology Letters*, 27(1), 21.
- Hong, Y., Boiti, A., Vallone, D., & Foulkes, N. S. (2024).** Reactive oxygen species signaling and oxidative stress: transcriptional regulation and evolution. *Antioxidants*, 13(3), 312.
- Hossain, M. S., Sharfaraz, A., Dutta, A., Ahsan, A., Masud, M. A., Ahmed, I. A., ... & Ming, L. C. (2021).** A review of ethnobotany, phytochemistry, antimicrobial pharmacology and toxicology of *Nigella sativa* L. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 112182.

Hugen, N., Brown, G., Glynne-Jones, R., de Wilt, J. H., & Nagtegaal, I. D. (2016). Advances in the care of patients with mucinous colorectal cancer. *Nature reviews Clinical oncology*, 13(6), 361-369.

Hussain, A. R., Ahmed, M., Ahmed, S., Manogaran, P., Platanias, L. C., Alvi, S. N., ... & Uddin, S. (2011). Thymoquinone suppresses growth and induces apoptosis via generation of reactive oxygen species in primary effusion lymphoma. *Free radical biology and medicine*, 50(8), 978-987.

-I-

Idris, S., Refaat, B., Almainani, R. A., Ahmed, H. G., Ahmad, J., Alhadrami, M., ... & Aslam, A. (2022). Enhanced in vitro tumoricidal effects of 5-Fluorouracil, thymoquinone, and active vitamin D3 triple therapy against colon cancer cells by attenuating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Life Sciences*, 296, 120442.

Imai, N., Krisko, T. I., Tafesh, Z. H., Lucero, C., Alves- Bezerra, M., Nicholls, H. T., ... & Fortune, B. E. (2018). *Hepatology Highlights*. *Hepatology*, 68(5), 1665-1667.

Ionescu, V. A., Gheorghe, G., Bacalbasa, N., Chiotoroiu, A. L., & Diaconu, C. (2023). Colorectal cancer: from risk factors to oncogenesis. *Medicina*, 59(9), 1646.

Ivankovic, S., Stojkovic, R., Jukic, M., & Milos, M. (2006). The antitumor activity of thymoquinone and thymohydroquinone in vitro and in vivo. *Experimental oncology*.

Iwakiri, Y., & Kim, M. Y. (2015). Nitric oxide in liver diseases. *Trends in Pharmacological sciences*, 36(8), 524-536.

-J-

Jabbar, A. A., Ibrahim, I. A. A., Abdullah, F. O., Aziz, K. F., Alzahrani, A. R., & Abdulla, M. A. (2023). Chemopreventive effects of *Onosma mutabilis* against azoxymethane-induced colon cancer in rats via amendment of Bax/Bcl-2 and NF- κ B signaling pathways. *Current Issues in Molecular Biology*, 45(2), 885-902.

Jafri, S. H., Glass, J., Shi, R., Zhang, S., Prince, M., & Kleiner-Hancock, H. (2010). Thymoquinone and cisplatin as a therapeutic combination in lung cancer: In vitro and in vivo. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 29, 1-11.

Jain, N. C. (1986). *Schalm's veterinary hematology* (No. Edition 4, pp. ix+-1221pp).

Jhawer, A., Frampton, G., Bhattarai, S. M., DeMorrow, S., & McMillin, M. (2024). CD47 signaling induces hepatic cell death and microglia activation during hepatic encephalopathy. *Metabolic Brain Disease*, 40(1), 57.

Joerger, A. C., Stiewe, T., & Soussi, T. (2025). TP53: the unluckiest of genes?. *Cell Death & Differentiation*, 32(2), 219-224.

Johnson-Delaney, C. A. (2006). Anatomy and physiology of the rabbit and rodent gastrointestinal system. In *Proc. Assoc. Avian Vet* (Vol. 10, pp. 9-17).

-K-

- Kale, E., Kale, A., Bozali, K., Gulgec, A. S., Ozdemir, M., Yalcin, B., & Guler, E. M. (2023).** TQ-Ox, a novel synthetic derivative of thymoquinone on ovarian cancer cells in vitro. *Natural Product Research*, 37(18), 3015-3024.
- Kandeil, M. A., Gomaa, S. B., & Mahmoud, M. O. (2020).** The effect of some natural antioxidants against cisplatin-induced neurotoxicity in rats: behavioral testing. *Heliyon*, 6(8).
- Kapur, R., & Semple, J. W. (2016).** Platelets as immune-sensing cells. *Blood Advances*, 1(1), 10-14.
- Karaboyun, K., İriağaç, Y., Çavdar, E., Avci, O., & Şeber, E. S. (2024).** Comparison of three equations for estimating glomerular filtration rate as predictors of cisplatin-related acute kidney injury in lung cancer patients with normal renal function. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 20(1), 144-149.
- Kaseb, A. O., Chinnakannu, K., Chen, D., Sivanandam, A., Tejjwani, S., Menon, M., ... & Reddy, G. P. V. (2007).** Androgen receptor–and E2F-1–targeted thymoquinone therapy for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer research*, 67(16), 7782-7788.
- Katabalo, D. M., Matinde, R., Mwita, S., Marwa, K., and Masalu, N. (2018).** Awareness of chemotherapy side effects and attitude towards chemotherapy use among cancer patients attending oncology clinic at Bugando Medical Centre, in Mwanza, Northern Tanzania. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(5), 448-454.
- Kaur, R., Bhardwaj, A., & Gupta, S. (2023).** Cancer treatment therapies: traditional to modern approaches to combat cancers. *Molecular biology reports*, 50(11), 9663-9676.
- Kaya, S., & Yalcin, T. (2024).** Potential therapeutic effect of Thymoquinone on Cisplatin-induced hepatotoxicity in rats. *Eurasian Journal of Veterinary Sciences*, 40.(1)
- Keel, B., Quyn, A., Jayne, D., & Relton, S. D. (2024).** State-of-the-art performance of deep learning methods for pre-operative radiologic staging of colorectal cancer lymph node metastasis: a scoping review. *BMJ open*, 14(12), e086896.
- Khan, U. A., Fallah, M., Tian, Y., Sundquist, K., Sundquist, J., Brenner, H., & Kharazmi, E. (2020).** Personal history of diabetes as important as family history of colorectal cancer for risk of colorectal cancer: a nationwide cohort study. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 115(7), 1103-1109.
- Khor, S., Haupt, E. C., Hahn, E. E., Lyons, L. J. L., Shankaran, V., & Bansal, A. (2023).** Racial and ethnic bias in risk prediction models for colorectal cancer recurrence when race and ethnicity are omitted as predictors. *JAMA Network Open*, 6(6), e2318495-e2318495.

- Khot, M., Sreekumar, D., Jahagirdar, S., Kulkarni, A., Hari, K., Faseela, E. E., ... & Sengupta, K. (2020).** Twist1 induces chromosomal instability (CIN) in colorectal cancer cells. *Human molecular genetics*, 29(10), 1673-1688.
- Kim, H., Park, K. T., Jo, H., Shin, Y., Chung, G., Ko, S. G., ... & Kim, W. (2023).** The effect of ginger extract on cisplatin-induced acute anorexia in rats. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1267254.
- Kitajima, Y., Yoshioka, K., & Suzuki, N. (2020).** The ubiquitin–proteasome system in regulation of the skeletal muscle homeostasis and atrophy: from basic science to disorders. *The Journal of Physiological Sciences*, 70(1), 40.
- Kitayama, J., Yasuda, K., Kawai, K., Sunami, E., & Nagawa, H. (2010).** Circulating lymphocyte number has a positive association with tumor response in neoadjuvant chemoradiotherapy for advanced rectal cancer. *Radiation oncology*, 5, 1-6.
- Klaunig, J. E. (2018).** Oxidative stress and cancer. *Current pharmaceutical design*, 24(40), 4771-4778.
- Kobaek-Larsen, M., Thorup, I., Diederichsen, A., Fenger, C., & Hoitinga, M. R. (2000).** Review of colorectal cancer and its metastases in rodent models: comparative aspects with those in humans. *Comparative medicine*, 50(1), 16-26.
- Köberle, B., & Schoch, S. (2021).** Platinum complexes in colorectal cancer and other solid tumors. *Cancers*, 13(9), 2073.
- Kohandel, Z., Farkhondeh, T., Aschner, M., & Samarghandian, S. (2021).** Anti-inflammatory effects of thymoquinone and its protective effects against several diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111492.
- Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., Nakazato, M., Matsuo, H., & Kangawa, K. (1999).** Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762), 656-660.
- Kontomanolis, E. N., Koutras, A., Syllaios, A., Schizas, D., Mastoraki, A., Garmpis, N., ... & Fasoulakis, Z. (2020).** Role of oncogenes and tumor-suppressor genes in carcinogenesis: a review. *Anticancer research*, 40(11), 6009-6015.
- Korman, A. J., Garrett-Thomson, S. C., & Lonberg, N. (2022).** The foundations of immune checkpoint blockade and the ipilimumab approval decennial. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(7), 509-528.
- Kose, F., Orhan, I., Beyaz, F., Poscu, O. T., Alan, A., & Duzler, A. (2025).** A Comparative Study on Kidney Morphology of Anatolian Ground Squirrels, Rabbits, and Rats. *Microscopy Research and Technique*, 88(5), 1409-1421.
- Kozma, C., Macklin, W., Cummins, L. M., & Mauer, R. (1974).** Anatomy, physiology, and biochemistry of the rabbit.
- Kriesten, K., Murawski, U., & Schmidtman, W. (1987).** Haematological values during normal reproduction of the maternal and the fetal rabbit. *Comparative Biochemistry and Physiology. A, Comparative Physiology*, 87(2), 479-485.
- Kulhánová, I., Znaor, A., Shield, K. D., Arnold, M., Vignat, J., Charafeddine,**

M., ... & Soerjomataram, I. (2020). Proportion of cancers attributable to major lifestyle and environmental risk factors in the Eastern Mediterranean region. *International journal of cancer*, 146(3), 646-656.

Kumar, R., Mahmoud, M. M., Tashkandi, H. M., Haque, S., Harakeh, S., Ponnusamy, K., & Haider, S. (2023). Combinatorial network of transcriptional and mirna regulation in colorectal cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5356.

Kurl, S., Kaur, S., Mittal, N., & Kaur, G. (2025). Mushrooms and colorectal cancer: unveiling mechanistic insights and therapeutic innovations. *Phytotherapy Research*, 39(1), 480-493.

Kurowska, N., Madej, M., & Strzalka-Mrozik, B. (2023). Thymoquinone: A promising therapeutic agent for the treatment of colorectal cancer. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(1), 121-139.

-L-

Laqueur, G. L., Mickelsen, O., Whiting, M. G., & Kurland, L. T. (1963). Carcinogenic properties of nuts from *Cycas circinalis* L. indigenous to Guam. *Journal of the National Cancer Institute*, 31(4), 919-951.

Lahouar, L., Ghrairi, F., El Arem, A., Sghaier, W., El Felah, M., Salem, H. B., ... & Achour, L. (2014). Attenuation of histopathological alterations of colon, liver and lung by dietary fibre of barley Rihane in azoxymethane-treated rats. *Food chemistry*, 149, 271-276.

Lebedeva, A. A., Kavun, A. I., Belova, E. V., Antonova, T. G., Semenova, A. B., Kuznetsova, O. A., ... & Galkin, V. N. (2025). Pathway directed mechanisms of anti-EGFR resistance in colorectal cancer. *Научные результаты биомедицинских исследований*, 11(1), 5-30.

Lee, J. H., Kim, S. H., Jang, H. S., Chung, H. J., Oh, S. T., Lee, D. S., & Kim, J. G. (2013). Preoperative elevation of carcinoembryonic antigen predicts poor tumor response and frequent distant recurrence for patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy and total mesorectal excision: a multi-institutional analysis in an Asian population. *International journal of colorectal disease*, 28, 511-517.

Lee, Y. J., Pan, Y., Lim, D., Park, S. H., Sin, S. I., Kwack, K., & Park, K. Y. (2024). Broccoli cultivated with deep sea water mineral fertilizer enhances anti-cancer and anti-inflammatory effects of AOM/DSS-induced colorectal cancer in C57BL/6N mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1650.

Lee, Y. T., Tan, Y. J., & Oon, C. E. (2018). Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *European journal of pharmacology*, 834, 188-196.

Leite, S. M., Santos, E. M. G. S., Almeida, M. R., Oliva, N., Stevanato, G. G., Gasque, J. P. N., ... & Castilha, L. D. (2024). Digestive physiology of rabbits

in the pre-and post-weaning phases. *Acta Scientiarum. Animal Sciences*, 46, e70031.

- Lewandowska, A., Rudzki, G., Lewandowski, T., Strykowska-Góra, A., & Rudzki, S. (2022).** Risk factors for the diagnosis of colorectal cancer. *Cancer control*, 29, 10732748211056692.
- Li, F., Rajendran, P., & Sethi, G. (2010).** Thymoquinone inhibits proliferation, induces apoptosis and chemosensitizes human multiple myeloma cells through suppression of signal transducer and activator of transcription 3 activation pathway. *British journal of pharmacology*, 161(3), 541-554.
- Li, G. Z., Doherty, G. M., & Wang, J. (2022).** Surgical management of gastric cancer: a review. *JAMA surgery*, 157(5), 446-454.
- Li, G., Che, X., Wang, S., Liu, D., Xie, D., Jiang, B., ... & Wu, G. (2025).** The role of cisplatin in modulating the tumor immune microenvironment and its combination therapy strategies: a new approach to enhance anti-tumor efficacy. *Annals of Medicine*, 57(1), 2447403.
- Li, L., Wazir, J., Huang, Z., Wang, Y., & Wang, H. (2024).** A comprehensive review of animal models for cancer cachexia: Implications for translational research. *Genes & Diseases*, 11(6), 101080.
- Li, N. A., Yu, Z., Zhang, X., Liu, T., Sun, Y. X., Wang, R. T., & Yu, K. J. (2017).** Elevated mean platelet volume predicts poor prognosis in colorectal cancer. *Scientific reports*, 7(1), 10261.
- Li, P., & Huang, D. (2024).** Targeting the JAK-STAT pathway in colorectal cancer: mechanisms, clinical implications, and therapeutic potential. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12, 1507621.
- Li, S., & Zhao, Z. (2024).** Thymoquinone alleviates cisplatin-induced kidney damage by reducing apoptosis in a rat model. *Heliyon*, 10(2).
- Li, X., Shi, J., Teng, Y., & Liu, Z. (2024).** The preventative effect of Baihe Gujin Pill on cisplatin-induced acute kidney injury by activating the PI3K/AKT and suppressing the NF- κ B/MAPK pathways. *Journal of Ethnopharmacology*, 318, 117071.
- Li, Z., Zheng, W., Wang, H., Cheng, Y., Fang, Y., Wu, F., ... & Hui, B. (2021).** Application of animal models in cancer research: Recent progress and future prospects. *Cancer management and research*, 2455-2475.
- Liberman, P., Edalat, C., Marshall, R., Mishra, K., Dalvin, L. A., Berkenstock, M., Lee, M., & Liberman, P. (2025).** Systemic chemotherapy and ocular toxicities. *EyeWiki*. Retrieved May 3, 2025, from https://eyewiki.org/Systemic_Chemotherapy_and_Ocular_Toxicities.
- Lindena, J., & Trautschold, I. (1986).** Catalytic enzyme activity concentration in plasma of man, sheep, dog, cat, rabbit, guinea pig, rat and mouse. Approach to a quantitative diagnostic enzymology. I. Communication.
- Liu, S., & Kurzrock, R. (2014).** Toxicity of targeted therapy: Implications for response and impact of genetic polymorphisms. *Cancer treatment reviews*, 40(7), 883-891.

- Liu, X., Qiu, H., Huang, Y., Xu, D., Li, W., Li, Y., ... & Sun, X. (2018).** Impact of preoperative anemia on outcomes in patients undergoing curative resection for gastric cancer: a single- institution retrospective analysis of 2163 Chinese patients. *Cancer medicine*, 7(2), 360-369.
- Lonberg, N., & Korman, A. J. (2017).** Masterful antibodies: checkpoint blockade. *Cancer Immunology Research*, 5(4), 275-281.
- Long, Y., Wang, T., Gao, Q., & Zhou, C. (2016).** Prognostic significance of pretreatment elevated platelet count in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*, 7(49), 81849.
- Lopez-Novoa, J. M., Quiros, Y., Vicente, L., Morales, A. I., & Lopez-Hernandez, F. J. (2011).** New insights into the mechanism of aminoglycoside nephrotoxicity: an integrative point of view. *Kidney international*, 79(1), 33-45.
- Lotfollahzadeh, S., Kashyap, S., Tsoris, A., Recio-Boiles, A., & Babiker, H. M. (2023).** Rectal cancer. In *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing.
- Loumaye, A., De Barsy, M., Nachit, M., Lause, P., Frateur, L., Van Maanen, A., ... & Thissen, J. P. (2015).** Role of Activin A and myostatin in human cancer cachexia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(5), 2030-2038.
- Luan, Y., Zhang, Y., Yu, S. Y., You, M., Xu, P. C., Chung, S., ... & Kim, S. Y. (2022).** Development of ovarian tumour causes significant loss of muscle and adipose tissue: a novel mouse model for cancer cachexia study. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 13(2), 1289-1301.
- Lucroy, M. D., & Suckow, M. A. (2020).** Predictive modeling for cancer drug discovery using canine models. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 15(6), 731-738.
- Lugones, Y., Loren, P., & Salazar, L. A. (2022).** Cisplatin resistance: genetic and epigenetic factors involved. *Biomolecules*, 12(10), 1365.
- Luo, C., Cen, S., Ding, G., & Wu, W. (2019).** Mucinous colorectal adenocarcinoma: clinical pathology and treatment options. *Cancer communications*, 39, 1-13.

-M-

- Mahmood, H. B., Al-Arubaye, N. A., & Obead, W. F. (2024).** Cumin Extract Alters the Histology of Kidney and Duodenum in Adult Rabbit. *Integrative Biomedical Research*, 8(2), 1-6.
- Mahmood, N. N., Rashid, B. M., Abdulla, S. K., Marouf, B. H., Hamaamin, K. S., & Othman, H. H. (2025).** Effects of zofenopril and thymoquinone in cyclophosphamide-induced urotoxicity and nephrotoxicity in rats; The value of their anti-inflammatory and antioxidant properties. *Journal of Inflammation Research*, 3657-3676.
- Mahmoud, A. M., El-Derby, A. M., Elsayed, K. N., & Abdella, E. M. (2014).** Brown seaweeds ameliorate renal alterations in mice treated with the carcinogen azoxymethane. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6(11), 365-369.

- Majdalawieh, A. F., Al-Samaraie, S., & Terro, T. M. (2024).** Molecular Mechanisms and Signaling Pathways Underlying the Therapeutic Potential of Thymoquinone Against Colorectal Cancer. *Molecules*, 29(24), 5907. <https://doi.org/10.3390/molecules29245907>.
- Mansour, M. A. (2000).** Protective effects of thymoquinone and desferrioxamine against hepatotoxicity of carbon tetrachloride in mice. *Life sciences*, 66(26), 2583-2591.
- Mansour, R., Al-Ani, A., Al-Hussaini, M., Abdel-Razeq, H., Al-Ibraheem, A., & Mansour, A. H. (2024).** Modifiable risk factors for cancer in the middle East and North Africa: a scoping review. *BMC Public Health*, 24(1), 223.
- Marino, P., Pepe, G., Basilicata, M. G., Vestuto, V., Marzocco, S., Autore, G., ... & Campiglia, P. (2023).** Potential role of natural antioxidant products in oncological diseases. *Antioxidants*, 12(3), 704.
- McMillin, M., Galindo, C., Pae, H. Y., Frampton, G., Di Patre, P. L., Quinn, M., ... & DeMorrow, S. (2014).** Gli1 activation and protection against hepatic encephalopathy is suppressed by circulating transforming growth factor β 1 in mice. *Journal of hepatology*, 61(6), 1260-1266.
- Megaraj, V., Ding, X., Fang, C., Kovalchuk, N., Zhu, Y., & Zhang, Q. Y. (2014).** Role of hepatic and intestinal p450 enzymes in the metabolic activation of the colon carcinogen azoxymethane in mice. *Chemical research in toxicology*, 27(4), 656-662.
- Mehta, N., Gilbert, R., Chahal, P. S., Moreno, M. J., Nassoury, N., Coulombe, N., ... & Hayden, M. R. (2023).** Preclinical development and characterization of novel adeno-associated viral vectors for the treatment of lipoprotein lipase deficiency. *Human Gene Therapy*, 34(17-18), 927-946.
- Melillo, A. (2007).** Rabbit clinical pathology. *Journal of exotic pet medicine*, 16(3), 135-145.
- Meredith, A. (2013).** Liver disease in rabbits. *In Practice*, 35(6), 291-301.
- Mescher, A. L. (2024).** Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas (17th ed.). McGraw Hill.
- Messarrah, M., Saoudi, M., Boumendjel, A., Boulakoud, M. S., & El Feki, A. (2011).** Oxidative stress induced by thyroid dysfunction in rat erythrocytes and heart. *Environmental toxicology and pharmacology*, 31(1), 33-41.
- Michaud, D. S., Houseman, E. A., Marsit, C. J., Nelson, H. H., Wiencke, J. K., & Kelsey, K. T. (2015).** Understanding the role of the immune system in the development of cancer: new opportunities for population-based research. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 24(12), 1811-1819.
- Miles, L. A., Bowman, R. L., Merlinsky, T. R., Csete, I. S., Ooi, A. T., Durruthy-Durruthy, R., ... & Levine, R. L. (2020).** Single-cell mutation analysis of clonal evolution in myeloid malignancies. *Nature*, 587(7834), 477-482.
- Miyamoto, M., & Tani, Y. (1989).** A study on colon cancer-prone rats of WF-Osaka strain. *Medical Journal of Osaka University*, 38(1-4), 1-12.

- Mohamed, A. M., Refaat, B. A., El-Shemi, A. G., Kensara, O. A., Ahmad, J., & Idris, S. (2017).** Thymoquinone potentiates chemoprotective effect of Vitamin D3 against colon cancer: a pre-clinical finding. *American journal of translational research*, 9(2), 774.
- Mohammed, H. J., Ali, A. K., & Al-Ali, Z. A. (2024).** A Comparative Study of Large Intestine Histochemical and Histomorphometrical in Sheep (*Ovis aries*) and Rabbits (*Oryctolagus Cuniculus*). *Egyptian Journal of Cancer and Biomedical Research*, 8(3), 33-38.
- Møller, P., Ahadova, A., Kloor, M., Seppälä, T. T., Burn, J., Haupt, S., ... & Sampson, J. R. (2025).** Colorectal carcinogenesis in the Lynch syndromes and familial adenomatous polyposis: trigger events and downstream consequences. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*, 23(1), 3.
- Montoya, S., Soong, D., Nguyen, N., Affer, M., Munamarty, S. P., & Taylor, J. (2021).** Targeted therapies in cancer: to be or not to be, selective. *Biomedicines*, 9(11), 1591.
- Morana, O., Wood, W., & Gregory, C. D. (2022).** The Apoptosis Paradox in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1328. <https://doi.org/10.3390/ijms23031328>
- Morell, A. R. (1992).** CEA serum levels in non-neoplastic disease. *The International journal of biological markers*, 7(3), 160-166.
- Morrell, A. L. G., Morrell-Junior, A. C., Morrell, A. G., Mendes, J. M. F., Tustumi, F., De-Oliveira-E-Silva, L. G., & Morrell, A. (2021).** The history of robotic surgery and its evolution: when illusion becomes reality. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 48, e20202798.
- Motwani, S. S., Sandhu, S. K., & Kitchlu, A. (2022).** Cisplatin nephrotoxicity: novel insights into mechanisms and preventative strategies. In *Seminars in Nephrology* (Vol. 42, No. 6, p. 151341). WB Saunders.
- Murray, J. D. (2007).** *Mathematical biology: I. An introduction* (Vol. 17). Springer Science & Business Media.

-N-

- Nagi, M. N., & Mansour, M. A. (2000).** Protective effect of thymoquinone against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats: A possible mechanism of protection. *Pharmacological research*, 41(3), 283-289.
- Napolitano, S., Martini, G., Ciardiello, D., Del Tufo, S., Martinelli, E., Troiani, T., & Ciardiello, F. (2024).** Targeting the EGFR signalling pathway in metastatic colorectal cancer. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*.
- Nappi, A., Nasti, G., Romano, C., Berretta, M., & Ottaiano, A. (2020).** Metastatic colorectal cancer: Prognostic and predictive factors. *Current Medicinal Chemistry*, 27(17), 2779-2791.
- Nasseri, Y., Cox, B., Shen, W., Zhu, R., Stettler, I., Cohen, J., ... & Gangi, A. (2021).** Adenosquamous carcinoma: An aggressive histologic sub-type of colon cancer with poor prognosis. *The American Journal of Surgery*, 221(3), 649-653.

National Cancer Institute. (2025). Definition of colorectal cancer. NCI Dictionary of Cancer Terms. Retrieved from <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/colorectal-cancer>.

Nessa, M. U., Beale, P., Chan, C., Yu, J. Q., & Huq, F. (2011). Synergism from combinations of cisplatin and oxaliplatin with quercetin and thymoquinone in human ovarian tumour models. *Anticancer research*, 31(11), 3789-3797.

Noorbakhsh, M. F., Hayati, F., Samarghandian, S., Shaterzadeh-Yazdi, H., & Farkhondeh, T. (2018). An overview of hepatoprotective effects of thymoquinone. *Recent patents on food, nutrition & agriculture*, 9(1), 14-22.

Nsairat, H., Khater, D., Sayed, U., Odeh, F., Al Bawab, A., & Alshaer, W. (2022). Liposomes: Structure, composition, types, and clinical applications. *Heliyon*, 8(5).

-O-

Obeng, E. (2020). Apoptosis (programmed cell death) and its signals-A review. *Brazilian Journal of Biology*, 81(4), 1133-1143.

Odeh, F., Ismail, S. I., Abu-Dahab, R., Mahmoud, I. S., & Al Bawab, A. (2012). Thymoquinone in liposomes: a study of loading efficiency and biological activity towards breast cancer. *Drug delivery*, 19(8), 371-377.

Odun-Ayo, F., Mellem, J., Naicker, T., & Reddy, L. (2015). Chemoprevention of azoxymethane-induced colonic carcinogenesis in Balb/c mice using a modified pectin alginate probiotic. *Anticancer research*, 35(9), 4765-4775.

Oh, G. S., Kim, H. J., Shen, A., Lee, S. B., Khadka, D., Pandit, A., & So, H. S. (2014). Cisplatin-induced kidney dysfunction and perspectives on improving treatment strategies. *Electrolytes & Blood Pressure: E & BP*, 12(2), 55.

Oh, J. H., & Cho, J. Y. (2023). Comparative oncology: overcoming human cancer through companion animal studies. *Experimental & Molecular Medicine*, 55(4), 725-734.

Oladdamesghi, D., Mollabashi, T., Akhzari, A., Mohammadbeigi, A., Akbari, M., Haj Rahimian Tasuji, M. H., ... & Abolhasani, H. (2023). The Assessment of The Complementary Chemotherapeutic Potential of Nigella Sativa in Patients with Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 14(4).

Olivier, T., Haslam, A., & Prasad, V. (2021). Anticancer drugs approved by the US Food and Drug administration from 2009 to 2020 according to their mechanism of action. *JAMA Netw Open* 4: e2138793.

Onaciu, A., Munteanu, R., Munteanu, V. C., Gulei, D., Raduly, L., Feder, R. I., ... & Berindan-Neagoe, I. (2020). Spontaneous and induced animal models for cancer research. *Diagnostics*, 10(9), 660.

Ott, P. A., Hodi, F. S., & Robert, C. (2013). CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clinical cancer research*, 19(19), 5300-5309.

-P-

- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2010).** Markers of oxidative stress in erythrocytes and plasma during aging in humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 3(1), 2-12.
- Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2011).** Biomarkers of oxidative stress in red blood cells. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 155(2).
- Paoloni, M., & Khanna, C. (2008).** Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. *Nature Reviews Cancer*, 8(2), 147-156.
- Páramo, M., García-Barquin, P., Santa María, E., Madrid, J. M., Caballeros, M., Benito, A., Sangro, B., Iñarrairaegui, M., & Bilbao, J. I. (2017).** Evaluation of the rabbit liver by direct portography and contrast-enhanced computed tomography: anatomical variations of the portal system and hepatic volume quantification. *European radiology experimental*, 1(1), 7. <https://doi.org/10.1186/s41747-017-0011-8>
- Park, P. H., Keith, K., Calendo, G., Jelinek, J., Madzo, J., Gharaibeh, R. Z., ... & Issa, J. P. J. (2024).** Association between gut microbiota and CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Gut Microbes*, 16(1), 2363012.
- Park, S. J., Ye, W., Xiao, R., Silvin, C., Padget, M., Hodge, J. W., ... & Schmitt, N. C. (2019).** Cisplatin and oxaliplatin induce similar immunogenic changes in preclinical models of head and neck cancer. *Oral oncology*, 95, 127-135.
- Patel, S. G., May, F. P., Anderson, J. C., Burke, C. A., Dominitz, J. A., Gross, S. A., ... & Robertson, D. J. (2022).** Updates on age to start and stop colorectal cancer screening: recommendations from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*, 162(1), 285-299.
- Perazella, M. A. (2018).** Pharmacology behind common drug nephrotoxicities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 13(12), 1897-1908.
- Petra, W., (2016).** Clinical pathology. *BSAVA Manual of Rabbit Medicine*: PP. 124-137.
- Piko, N., Bevc, S., Hojs, R., & Ekart, R. (2023).** The role of oxidative stress in kidney injury. *Antioxidants*, 12(9), 1772.
- Pin, F., Minero, V. G., Penna, F., Muscaritoli, M., De Tullio, R., Baccino, F. M., & Costelli, P. (2017).** Interference with Ca²⁺-dependent proteolysis does not alter the course of muscle wasting in experimental cancer cachexia. *Frontiers in Physiology*, 8, 213.
- Pokorny, G., Amaral, R., Marcelino, F., Moriguchi, R., Barreira, I., Yozo, M., & Pimenta, L. (2022).** Minimally invasive versus open surgery for degenerative lumbar pathologies: a systematic review and meta-analysis. *European Spine Journal*, 31(10), 2502-2526.
- Pryce, B. R., Oles, A., Talbert, E. E., Romeo, M. J., Vaena, S., Sharma, S., ... & Guttridge, D. C. (2024).** Muscle inflammation is regulated by NF-κB from multiple cells to control distinct states of wasting in cancer cachexia. *Cell reports*, 43(11).

-Q-

- Qi, L., Luo, Q., Zhang, Y., Jia, F., Zhao, Y., & Wang, F. (2019).** Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin. *Chemical research in toxicology*, 32(8), 1469-1486.
- Qian, W., Ge, X. X., Wu, J., Gong, F. R., Wu, M. Y., Xu, M. D., ... & Tao, M. (2019).** Prognostic evaluation of resectable colorectal cancer using platelet-associated indicators. *Oncology letters*, 18(1), 571-580.
- Quinlan, G. J., Martin, G. S., & Evans, T. W. (2005).** Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology*, 41(6), 1211-1219.

-R-

- Raghunandhakumar, S., Paramasivam, A., Senthilraja, S., Naveenkumar, C., Asokkumar, S., Binuclara, J., ... & Devaki, T. (2013).** Thymoquinone inhibits cell proliferation through regulation of G1/S phase cell cycle transition in N-nitrosodiethylamine-induced experimental rat hepatocellular carcinoma. *Toxicology letters*, 223(1), 60-72.
- Rahjoo, T., Motamedzadeh, A., Ferdosi, F., Dadgostar, E., Aschner, M., Mirzaei, H., ... & Tamtaji, O. R. (2025).** Potential role of thymoquinone to treat gastrointestinal cancers: insights into its molecular mechanisms. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 1-27.
- Rajab, J. M., Abbood, A. S., & Mohsin, R. A. (2024).** Comparative histological study of the kidneys in two types of mammals. *Pharma. Innov. J*, 13(11), 86-91.
- Rajavel, M., Kumar, V., Nguyen, H., Wyatt, J., Marshall, S. H., Papp-Wallace, K. M., ... & van den Akker, F. (2021).** Structural characterization of diazabicyclooctane β -lactam “enhancers” in complex with penicillin-binding proteins PBP2 and PBP3 of *Pseudomonas aeruginosa*. *MBio*, 12(1), 10-1128.
- Rami-Porta, R. (2024).** The TNM classification of lung cancer—a historic perspective. *Journal of Thoracic Disease*, 16(11), 8053.
- Ranjan, R., & Das, P. (2021).** Gross and histo-morphological studies on the large intestine of rabbit.
- Ravendran, K., Abiola, E., Balagumar, K., Raja, A. Z., Flaih, M., Vaja, S. P., ... & Vaja, S. (2023).** A review of robotic surgery in colorectal surgery. *Cureus*, 15(4).
- Razavi, S. M., Nazifi, S., Bateni, M., & Rakhshandehroo, E. (2011).** Alterations of erythrocyte antioxidant mechanisms: antioxidant enzymes, lipid peroxidation and serum trace elements associated with anemia in bovine tropical theileriosis. *Veterinary Parasitology*, 180(3-4), 209-214.
- Rendón-Barrón, M. J., Pérez-Arteaga, E., Delgado-Waldo, I., Coronel-Hernández, J., Pérez-Plasencia, C., Rodríguez-Izquierdo, F., ... & Jacobo-Herrera, N. J. (2024).** Laherradurin inhibits tumor growth in an azoxymethane/dextran sulfate sodium colorectal cancer model in vivo. *Cancers*, 16(3), 573.

- Rivero-Moreno, Y., Echevarria, S., Vidal-Valderrama, C., Pianetti, L., Cordova-Guilarte, J., Navarro-Gonzalez, J., ... & Avila, G. L. D. (2023).** Robotic surgery: a comprehensive review of the literature and current trends. *Cureus*, 15(7).
- Roepke, M., Diestel, A., Bajbouj, K., Walluscheck, D., Schonfeld, P., Roessner, A., ... & Gali-Muhtasib, H. (2007).** Lack of p53 augments thymoquinone-induced apoptosis and caspase activation in human osteosarcoma cells. *Cancer biology & therapy*, 6(2), 160-169.
- Rom, O., & Reznick, A. Z. (2016).** The role of E3 ubiquitin-ligases MuRF-1 and MAFbx in loss of skeletal muscle mass. *Free Radical Biology and Medicine*, 98, 218-230.
- Romani, A. M. (2022).** Cisplatin in cancer treatment. *Biochemical pharmacology*, 206, 115323.
- Rosenberg, D. W., Giardina, C., & Tanaka, T. (2009).** Mouse models for the study of colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 30(2), 183-196.
- Roshandel, G., Ghasemi-Kebria, F., & Malekzadeh, R. (2024).** Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and prevention. *Cancers*, 16(8), 1530.
- S-
- Saadeldeen, A. M. (2024).** Cancer staging classification Using VGG16 Architecture Algorithms (TNM staging system). *RESEARCH REVIEW International Journal of Multidisciplinary*, 9(1), 136-144.
- Saddiq, A. A., El-Far, A. H., Mohamed Abdullah, S. A., Godugu, K., Almaghrabi, O. A., & Mousa, S. A. (2022).** Curcumin, thymoquinone, and 3, 3'-diindolylmethane combinations attenuate lung and liver cancers progression. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 936996.
- Sadeghi, M. S., Sangrizeh, F. H., Jahani, N., Abedin, M. S., Chaleshgari, S., Ardakan, A. K., ... & Hushmandi, K. (2023).** Graphene oxide nanoarchitectures in cancer therapy: Drug and gene delivery, phototherapy, immunotherapy, and vaccine development. *Environmental Research*, 237, 117027.
- Sadiq, I. Z. (2023).** Free radicals and oxidative stress: Signaling mechanisms, redox basis for human diseases, and cell cycle regulation. *Current molecular medicine*, 23(1), 13-35.
- Saeed, H., Leibowitz, B. J., Zhang, L., & Yu, J. (2023).** Targeting Myc-driven stress addiction in colorectal cancer. *Drug Resistance Updates*, 69, 100963.
- Şahin, F., & Aslan, A. F. (2018).** Relationship between inflammatory and biological markers and lung cancer. *Journal of clinical medicine*, 7(7), 160.
- Sakuma, K., & Yamaguchi, A. (2012).** Sarcopenia and cachexia: the adaptations of negative regulators of skeletal muscle mass. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 3, 77-94.
- Salehchah, M., Safari, O., Khodayar, M. J., Mojiri-Forushani, H., & Cheki, M. (2022).** The protective effect of herniarin on genotoxicity and apoptosis

induced by cisplatin in bone marrow cells of rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 45(4), 1470-1475.

Salem, M. L. (2005). Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *International immunopharmacology*, 5(13-14), 1749-1770.

Salimoglu, S., Kilinc, G., & Calik, B. (2021). Anatomy of the Colon, Rectum, and Anus. *Colon Polyps and Colorectal Cancer*, 1-22.

Saraiva, M. R., Rosa, I., & Claro, I. (2023). Early-onset colorectal cancer: A review of current knowledge. *World journal of gastroenterology*, 29(8), 1289.

Sartori, R., Romanello, V., & Sandri, M. (2021). Mechanisms of muscle atrophy and hypertrophy: implications in health and disease. *Nature communications*, 12(1), 330.

Saxena, S., & Zou, L. (2022). Hallmarks of DNA replication stress. *Molecular cell*, 82(12), 2298-2314.

Sayed, N., Allawadhi, P., Khurana, A., Singh, V., Navik, U., Pasumarthi, S. K., ... & Bharani, K. K. (2022). Gene therapy: Comprehensive overview and therapeutic applications. *Life sciences*, 294, 120375.

Schepelmann, M., Kupper, N., Gushchina, V., Mesteri, I., Manhardt, T., Moritsch, S., ... & Kallay, E. (2022). AOM/DSS induced colitis-associated colorectal cancer in 14-month-old female Balb/C and C57/Bl6 Mice—a pilot study. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 5278.

Schiffman, J. D., & Breen, M. (2015). Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1673), 20140231.

Schmidt, M., Poser, C., & von Maltzahn, J. (2020). Wnt7a counteracts cancer cachexia. *Molecular Therapy-Oncolytics*, 16, 134-146.

Scott, M. R., Edwards, N. C., Properzi, M. J., Jacobs, H. I., Price, J. C., Lois, C., ... & Buckley, R. F. (2024). Contribution of extracerebral tracer retention and partial volume effects to sex differences in Flortaucipir-PET signal. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 44(1), 131-141.

Scott, N., West, N. P., Cairns, A., & Rotimi, O. (2021). Is medullary carcinoma of the colon underdiagnosed? An audit of poorly differentiated colorectal carcinomas in a large national health service teaching hospital. *Histopathology*, 78(7), 963-969.

Sethi, G., Ahn, K. S., & Aggarwal, B. B. (2008). Targeting nuclear factor- κ B activation pathway by thymoquinone: role in suppression of antiapoptotic gene products and enhancement of apoptosis. *Molecular cancer research*, 6(6), 1059-1070.

Shah, S. C., & Itzkowitz, S. H. (2022). Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management. *Gastroenterology*, 162(3), 715-730.

Shahid, F., Farooqui, Z., Alam, T., Abidi, S., Parwez, I., & Khan, F. (2021). Thymoquinone supplementation ameliorates cisplatin-induced hepatic pathophysiology. *Human & experimental toxicology*, 40(10), 1673-1684.

- Shahid, M. A., Rahim, A., Chowdhury, M. A., & Kashem, M. A. (2022).** Development of antibacterial nanofibrous wound dressing and conceptual reaction mechanism to deactivate the viral protein by *Nigella sativa* extract. *Advances in Traditional Medicine*, 22(2), 283-291.
- Sharma, R., Kumar, S., Ghosh, R., Komal, K., & Kumar, M. (2025).** Gene Therapy: Transforming the Battle Against Pancreatic Cancer. *Current Gene Therapy*.
- Shi, T., van Soest, D. M., Polderman, P. E., Burgering, B. M., & Dansen, T. B. (2021).** DNA damage and oxidant stress activate p53 through differential upstream signaling pathways. *Free Radical Biology and Medicine*, 172, 298-311.
- Shirakami, Y., Kato, J., Ohnishi, M., Taguchi, D., Maeda, T., Ideta, T., ... & Shimizu, M. (2023).** A Novel Mouse Model of Intrahepatic Cholangiocarcinoma Induced by Azoxymethane. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19), 14581.
- Shoieb, A. M., Elgayyar, M., Dudrick, P. S., Bell, J. L., & Tithof, P. K. (2003).** In vitro inhibition of growth and induction of apoptosis in cancer cell lines by thymoquinone. *International journal of oncology*, 22(1), 107-113.
- Sia, J., Szmyd, R., Hau, E., & Gee, H. E. (2020).** Molecular mechanisms of radiation-induced cancer cell death: a primer. *Frontiers in cell and developmental biology*, 8, 41.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022).** Cancer statistics, 2022. *CA: a cancer journal for clinicians*, 72(1), 7-33.
- Sies, H., & Jones, D. P. (2020).** Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature reviews Molecular cell biology*, 21(7), 363-383.
- Sigma-Aldrich. (2025).** Azoxymethane (AOM), High-Purity, A5486. Retrieved from <https://www.sigmaaldrich.com/product/sigma/a5486>.
- Silva, R. S. D., Mendonça, I. P., Paiva, I. H. R. D., Souza, J. R. B. D., & Peixoto, C. A. (2023).** Fructooligosaccharides and galactooligosaccharides improve hepatic steatosis via gut microbiota-brain axis modulation. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 74(7), 760-780.
- Slattery, M. L., Herrick, J. S., Mullany, L. E., Samowitz, W. S., Sevens, J. R., Sakoda, L., & Wolff, R. K. (2017).** The co-regulatory networks of tumor suppressor genes, oncogenes, and miRNAs in colorectal cancer. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 56(11), 769-787.
- Smith, S. M. (2021).** Gastrointestinal physiology and nutrition of rabbits. *Ferrets, Rabbits, and Rodents: Clinical Medicine and Surgery*. 4th edn. Elsevier, Inc., New York, 162-173.
- Sobol, R. E., Menander, K. B., Chada, S., Wiederhold, D., Sellman, B., Talbott, M., & Nemunaitis, J. J. (2021).** Analysis of adenoviral p53 gene therapy clinical trials in recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Frontiers in Oncology*, 11, 645745.

- Sohrevardi, S. M., Zangeneh, M., Owliaey, H., & Sheikhpour, E. (2024).** The Evaluation of Ocular Toxicity of Chemotherapy Drugs. *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*, 14(4), 300-309.
- Son, K. H., Aldonza, M. B. D., Nam, A. R., Lee, K. H., Lee, J. W., Shin, K. J., ... & Cho, J. Y. (2023).** Integrative mapping of the dog epigenome: reference annotation for comparative intertissue and cross-species studies. *Science Advances*, 9(27), eade3399.
- Song, M., Chan, A. T., & Sun, J. (2020).** Influence of the gut microbiome, diet, and environment on risk of colorectal cancer. *Gastroenterology*, 158(2), 322-340.
- Stamatova-Yovcheva, K., Dimitrov, R., Kostov, D., & Yovchev, D. (2012).** Anatomical macromorphological features of the liver in domestic rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *Trakia Journal of Sciences*, 10(2), 85-90.
- Stan, F. G. (2018).** Comparative Study of the Liver Anatomy in the Rat, Rabbit, Guinea Pig and Chinchilla. *Bulletin of the University of Agricultural Sciences & Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Veterinary Medicine*, 75(1). 33-40.
- Stan, F., Damian, A., Gudea, A., Dezdrobotu, C., Bob, D., Martonoş, C., ... & Pogana, B. (2014).** Comparative anatomical study of the large intestine in rabbit and chinchilla. *Bulletin UASVM Veterinary Medicine* 71 (1). 208-212.
- Suaeyun, R., Kinouchi, T., Arimochi, H., Vinitketkumnuen, U., & Ohnishi, Y. (1997).** Inhibitory effects of lemon grass (*Cymbopogon citratus* Stapf) on formation of azoxymethane-induced DNA adducts and aberrant crypt foci in the rat colon. *Carcinogenesis*, 18(5), 949-955.
- Suehnholz, S. P., Nissan, M. H., Zhang, H., Kundra, R., Nandakumar, S., Lu, C., ... & Chakravarty, D. (2024).** Quantifying the expanding landscape of clinical actionability for patients with cancer. *Cancer Discovery*, 14(1), 49-65.
- Sultana, F., Mohibul Islam, M., Nurul Amin, M., Jahan, N., Kabir, A., Bin Emran, T., ... & Banik, S. (2022).** Evaluation of Biochemical and Pathological Parameters at Different Doses of Cisplatin in Experimental Animal Model: Toxicological Study on an Antineoplastic Drug.
- Sun L.T., Zhang, L. Y., Fei-Yu, S. H. A. N., Min-He, S. H. E. N., & Shan-Ming, R. U. A. N. (2021).** Jiedu Sangen decoction inhibits chemoresistance to 5-fluorouracil of colorectal cancer cells by suppressing glycolysis via PI3K/AKT/HIF-1 α signaling pathway. *Chinese journal of natural medicines*, 19(2), 143-152.

-T-

- Tabassum, H., Ahmad, A., & Ahmad, I. Z. (2018).** *Nigella sativa* L. and its bioactive constituents as hepatoprotectant: A review. *Current pharmaceutical biotechnology*, 19(1), 43-67.
- Tabassum, S., Thakur, V., Rosli, N., Ichwan, S. J. A., Mishra, P., & Suriyah, W. H. (2022).** Therapeutic implications of thymoquinone and its molecular and functional mechanisms against oral and lung cancer. *Gene Reports*, 27, 101600.

- Taefehshokr, S., Taefehshokr, N., Hemmat, N., Hajazimian, S., Isazadeh, A., Dadebighlu, P., & Baradaran, B. (2021).** The pivotal role of MicroRNAs in glucose metabolism in cancer. *Pathology-Research and Practice*, 217, 153314.
- Tanaka, M., & McAllen, R. M. (2008).** Functional topography of the dorsomedial hypothalamus. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 294(2), R477-R486.
- Tang, C., Livingston, M. J., Safirstein, R., & Dong, Z. (2023).** Cisplatin nephrotoxicity: new insights and therapeutic implications. *Nature Reviews Nephrology*, 19(1), 53-72.
- Tang, Y., Liang, Y., Wang, X., & Deng, L. (2022).** Analysis of Acupoints Combination for Cancer- Related Anorexia Based on Association Rule Mining. *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine*, 2022(1), 4251458.
- Tariq, M. (2008).** Nigella sativa seeds: folklore treatment in modern day medicine. *Saudi journal of gastroenterology*, 14(3), 105-106.
- Tarone, L., Barutello, G., Iussich, S., Giacobino, D., Quaglino, E., Buracco, P., ... & Riccardo, F. (2019).** Naturally occurring cancers in pet dogs as pre-clinical models for cancer immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 68, 1839-1853.
- Taufik, R., Pandianta, A., Kusuma, R., Winoto, I. L., Suriapranata, I., & Mathew, G. (2019).** Pilot study for azoxymethane-induced colon cancer in male wistar rats. *Medicinus*, 8(3), 120-132.
- Tchounwou, P. B., Dasari, S., Noubissi, F. K., Ray, P., & Kumar, S. (2021).** Advances in our understanding of the molecular mechanisms of action of cisplatin in cancer therapy. *Journal of experimental pharmacology*, 303-328.
- Teman, N. R., Hawkins, R. B., Charles, E. J., Mehaffey, J. H., Speir, A. M., Quader, M. A., ... & Investigators for the Virginia Cardiac Services Quality Initiative. (2021).** Minimally invasive vs open coronary surgery: a multi-institutional analysis of cost and outcomes. *The Annals of Thoracic Surgery*, 111(5), 1478-1484.
- Thai, M. T., Phan, P. T., Hoang, T. T., Wong, S., Lovell, N. H., & Do, T. N. (2020).** Advanced intelligent systems for surgical robotics. *Advanced Intelligent Systems*, 2(8), 1900138.
- Thibaut, M. M., Sboarina, M., Roumain, M., Pötgens, S. A., Neyrinck, A. M., Destrée, F., ... & Bindels, L. B. (2021).** Inflammation- induced cholestasis in cancer cachexia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 12(1), 70-90.
- Thompson, J. A. (1995).** Molecular cloning and expression of carcinoembryonic antigen gene family members. *Tumor biology*, 16(1), 10-16.
- Thompson, J., & Zimmermann, W. (1988).** The carcinoembryonic antigen gene family: structure, expression and evolution. *Tumor Biology*, 9(2-3), 63-83.
- Tilsed, C. M., Fisher, S. A., Nowak, A. K., Lake, R. A., & Lesterhuis, W. J. (2022).** Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action. *Frontiers in oncology*, 12, 960317.

- Tiwari, S. (2023).** Progress and prospects for non- viral gene therapy. *Integration of Biomaterials for Gene Therapy*, 117-138.
- Tombal, B., Miller, K., Boccon-Gibod, L., Schröder, F., Shore, N., Crawford, E. D., ... & Persson, B. E. (2010).** Additional analysis of the secondary end point of biochemical recurrence rate in a phase 3 trial (CS21) comparing degarelix 80 mg versus leuprolide in prostate cancer patients segmented by baseline characteristics. *European urology*, 57(5), 836-842.
- Toney, N. J., Gatti-Mays, M. E., Tschernia, N. P., Strauss, J., Gulley, J. L., Schlom, J., & Donahue, R. N. (2023).** Immune correlates with response in patients with metastatic solid tumors treated with a tumor targeting immunocytokine NHS-IL12. *International immunopharmacology*, 116, 109736.
- Torres, M. P., Ponnusamy, M. P., Chakraborty, S., Smith, L. M., Das, S., Arafat, H. A., & Batra, S. K. (2010).** Effects of thymoquinone in the expression of mucin 4 in pancreatic cancer cells: implications for the development of novel cancer therapies. *Molecular cancer therapeutics*, 9(5), 1419-1431.
- Townsend, D., & MajidiRad, A. (2022).** Trust in Human-Robot Interaction Within Healthcare Services: A Review Study. In *International Design Engineering Technical Conferences and Computers and Information in Engineering Conference* (Vol. 86281, p. V007T07A030). American Society of Mechanical Engineers.
- Tran, T. X. M., Jung, S. Y., Lee, E. G., Cho, H., Kim, N. Y., Shim, S., ... & Cho, H. (2022).** Fear of cancer recurrence and its negative impact on health-related quality of life in long-term breast cancer survivors. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association*, 54(4), 1065-1073.
- U-
- Uyar, A., Doğan, A., Yaman, T., Keleş, Ö. F., Yener, Z., Çelik, İ., & Alkan, E. E. (2022).** The protective role of *Urtica dioica* seed extract against azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Nutrition and Cancer*, 74(1), 306-319.
- V-
- Vail, D. M., Thamm, D. H., & Liptak, J. M. (Eds.). (2019).** *Withrow and MacEwen's small animal clinical Oncology-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Vail, E., Boland, P. M., Beninato, T., Eskander, M. F., Grandhi, M. S., In, H., ... & Ecker, B. L. (2024).** The prognostic role of post-operative cfDNA after resection of colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Surgical Oncology Insight*, 1(1), 100013.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007).** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39(1), 44-84.
- Van Den Boogaard, W. M., Komninos, D. S., & Vermeij, W. P. (2022).** Chemotherapy side-effects: not all DNA damage is equal. *Cancers*, 14(3), 627.

- Vance, M. M. (2025).** Gene Mutation and Chemotherapy Response in Azoxymethane Induced Colorectal Tumors.
- Varkaris, A., Corn, P. G., Parikh, N. U., Efstathiou, E., Song, J. H., Lee, Y. C., ... & Gallick, G. E. (2016).** Integrating murine and clinical trials with cabozantinib to understand roles of MET and VEGFR2 as targets for growth inhibition of prostate cancer. *Clinical Cancer Research*, 22(1), 107-121.
- Vdoviaková, K., Petrovová, E., Maloveská, M., Krešáková, L., Teleky, J., Elias, M. Z. J., & Petrášová, D. (2016).** Surgical anatomy of the gastrointestinal tract and its vasculature in the laboratory rat. *Gastroenterology research and practice*, 2016(1), 2632368.
- Venâncio, C., da Conceição Fontes, M., & Simões, J. (2024).** Anatomical Features of Rabbits. In *Veterinary Care of Farm Rabbits: A Complete Practice Guide to Rabbit Medicine and Production* (pp. 19-41). Cham: Springer International Publishing.
- Vennen, K. M., & Mitchell, M. A. (2009).** Rabbits. In *Manual of exotic pet practice* (pp. 375-405). WB Saunders.
- Vieira-de-Abreu, A., Campbell, R. A., Weyrich, A. S., & Zimmerman, G. A. (2012).** Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 34, pp. 5-30). Springer-Verlag.
- Villalpando-Rodriguez, G. E., & Gibson, S. B. (2021).** Reactive oxygen species (ROS) regulates different types of cell death by acting as a rheostat. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 9912436.
- Voutsadakis, I. A. (2023).** KRAS mutated colorectal cancers with or without PIK3CA mutations: Clinical and molecular profiles inform current and future therapeutics. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 186, 103987.
- W-
- Waggie, K. S., Corulli, L. R., Cecil, D., Rodmaker, E. R., Walsh, C., & Disis, M. L. (2022).** Unexpected Liver and Kidney Pathology in C57BL/6J Mice Fed a High-fat Diet and Given Azoxymethane to Induce Colon Cancer. *Comparative medicine*, 72(5), 330–335. <https://doi.org/10.30802/AALAS-CM-22-000040>.
- Waly, M. I., Al Alawi, A. A., Al Marhoobi, I. M., & Rahman, M. S. (2016).** Red seaweed (*Hypnea bryodies* and *Melanothamnus somalensis*) extracts counteracting azoxymethane-induced hepatotoxicity in rats. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 17(12), 5071.
- Wang, K., & Tepper, J. E. (2021).** Radiation therapy- associated toxicity: Etiology, management, and prevention. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(5), 437-454.
- Wang, T., Fu, J., Huang, Y., & Fu, C. (2024).** Mechanism of APC truncation involved in colorectal cancer tumorigenesis. *Oncology Letters*, 29(1), 2.
- Wang, W., Wang, H., Long, Y., Li, Z., & Li, J. (2023).** Controlling hair loss by regulating apoptosis in hair follicles: A comprehensive overview. *Biomolecules*, 14(1), 20.

- Wang, Y. H., Ho, T. L., Hariharan, A., Goh, H. C., Wong, Y. L., Verkaik, N. S., ... & Lane, D. P. (2022).** Rapid recruitment of p53 to DNA damage sites directs DNA repair choice and integrity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(10), e2113233119.
- Wang, Y., Qi, H., Liu, Y., Duan, C., Liu, X., Xia, T., ... & Liu, H. X. (2021).** The double-edged roles of ROS in cancer prevention and therapy. *Theranostics*, 11(10), 4839.
- Watanabe, H., & Oshima, T. (2023).** The latest treatments for cancer cachexia: an overview. *Anticancer Research*, 43(2), 511-521.
- Watson, A. D. J., Lefebvre, H. P., Concordet, D., Laroute, V., Ferré, J. P., Braun, J. P., ... & Toutain, P. L. (2002).** Plasma exogenous creatinine clearance test in dogs: comparison with other methods and proposed limited sampling strategy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 16(1), 22-33.
- Woo, C. C., Loo, S. Y., Gee, V., Yap, C. W., Sethi, G., Kumar, A. P., & Tan, K. H. B. (2011).** Anticancer activity of thymoquinone in breast cancer cells: possible involvement of PPAR- γ pathway. *Biochemical pharmacology*, 82(5), 464-475.
- Worthen, D. R., Ghosheh, O. A., & Crooks, P. A. (1998).** The in vitro anti-tumor activity of some crude and purified components of blackseed, *Nigella sativa* L. *Anticancer research*, 18(3A), 1527-1532.
- Wu, L. (2018).** Asiatic acid (AA) sensitizes multidrug-resistant human lung adenocarcinoma A549/DDP cells to cisplatin (DDP) via downregulation of P-glycoprotein (MDR1) and its targets. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 47(1), 279-292.

-X-

- Xi, Y., & Xu, P. (2021).** Global colorectal cancer burden in 2020 and projections to 2040. *Translational oncology*, 14(10), 101174.
- Xu, H., & Rao, N. A. (2022).** Grand challenges in ocular inflammatory diseases. *Frontiers in Ophthalmology*, 2, 756689.

-Y-

- Yaeger, R., Weiss, J., Pelster, M. S., Spira, A. I., Barve, M., Ou, S. H. I., ... & Klempner, S. J. (2023).** Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C. *New England Journal of Medicine*, 388(1), 44-54.
- Yagi, F. (2004).** Azoxyglycoside content and β -glycosidase activities in leaves of various cycads. *Phytochemistry*, 65(24), 3243-3247.
- Yalçın, T., & Kaya, S. (2023).** Thymoquinone may alleviate cisplatin-induced muscle atrophy in rats by regulating mitofusin 2 and meteorin-like levels. *Comparative Clinical Pathology*, 32(3), 339-345.
- Yalçın, T., Kaya, S., Yiğın, A., Ağca, C. A., Özdemir, D., Kuloğlu, T., & Boydak, M. (2024).** The Effect of Thymoquinone on the TNF- α /OTULIN/NF- κ B Axis Against Cisplatin-Induced Testicular Tissue Damage. *Reproductive Sciences*, 31(8), 2433-2446.

- Yan, W., Khan, M. K., Wu, X., Simone II, C. B., Fan, J., Gressen, E., ... & Mourad, W. F. (2020).** Spatially fractionated radiation therapy: History, present and the future. *Clinical and translational radiation oncology*, 20, 30-38.
- Yang, J., Shay, C., Saba, N. F., & Teng, Y. (2024).** Cancer metabolism and carcinogenesis. *Experimental Hematology & Oncology*, 13(1), 10.
- Yang, W., Huang, J., Wu, H., Wang, Y., Du, Z., Ling, Y., ... & Gao, W. (2020).** Molecular mechanisms of cancer cachexia-induced muscle atrophy. *Molecular medicine reports*, 22(6), 4967-4980.
- Yi, T., Cho, S. G., Yi, Z., Pang, X., Rodriguez, M., Wang, Y., ... & Liu, M. (2008).** Thymoquinone inhibits tumor angiogenesis and tumor growth through suppressing AKT and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *Molecular cancer therapeutics*, 7(7), 1789-1796.

-Z-

- Zaballos, M., Power, M., Canal-Alonso, M. I., González-Nicolás, M. Á., Vasquez-Jimenez, W., Lozano-Lominchar, P., ... & González-Bayón, L. (2021).** Effect of cilastatin on cisplatin-induced nephrotoxicity in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1239.
- Zamaraev, A. V., Zhivotovsky, B., & Kopeina, G. S. (2020).** Viral infections: negative regulators of apoptosis and oncogenic factors. *Biochemistry (Moscow)*, 85, 1191-1201.
- Zhang, H., Liu, Y., Dong, Y., Li, G., & Wang, S. (2024).** Thymoquinone: An Effective Natural Compound for Kidney Protection. *The American Journal of Chinese Medicine*, 52(03), 775-797.
- Zhang, L. I., Huang, Y., Hong, S., Yang, Y., Yu, G., Jia, J., ... & Zhao, C. (2016).** Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 388(10054), 1883-1892.
- Zhang, P., Li, S., Zhang, P., & Sun, Y. (2025).** Thymoquinone inhibits tumor progression and promotes chemo-sensitivity via modulation of P21/PI3K/Akt axis in colorectal cancer cells.
- Zhang, X., Hou, H., Jiang, M., & Zhang, X. (2023).** Aberrant circulating tumor DNA methylation and exosomal microRNA biomarkers for early detection of colorectal cancer. *Molecular Biology Reports*, 50(3), 2743-2750.
- Zhao, Z., Wang, G., Wu, X., & Qian, Z. (2025).** Structural dynamics of wild-type p53 DNA-binding domain and hotspot mutants reveal oncogenic conformational shifts. *Physical Chemistry Chemical Physics*.
- Zhong, L., Li, Y., Xiong, L., Wang, W., Wu, M., Yuan, T., ... & Yang, S. (2021).** Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. *Signal transduction and targeted therapy*, 6(1), 201.
- Zhu, H., & Almasan, A. (2017).** Development of venetoclax for therapy of lymphoid malignancies. *Drug design, development and therapy*, 685-694.

Zohora, F., Bidad, K., Pourpak, Z., & Moin, M. (2018). Biological and immunological aspects of iron deficiency anemia in cancer development: a narrative review. *Nutrition and cancer*, 70(4), 546-556.

Zoń, A., & Bednarek, I. (2023). Cisplatin in ovarian cancer treatment—known limitations in therapy force new solutions. *International journal of molecular sciences*, 24(8), 7585.

Aminotransferase (AST), and Creatinine, when compared to the negative control group.

Macroscopic changes in the liver across study groups included **color alterations (pallor), focal congestion, subcapsular hemorrhage, and hepatomegaly (liver enlargement)**. Gross pathological changes in the **Kidneys** manifested as **congestion and hemorrhage**, appearing pale with the presence of **nodular lesions**. Macroscopic changes in the examined colorectum segments were characterized by **congestion, hemorrhage, and the presence of firm, heterogeneous neoplastic (tumorous) lesions** of various sizes.

Histopathological changes in the liver included **congestion in the sinusoids and central veins. Cloudy swelling, hydropic (vacuolar) degeneration, fatty degeneration, and necrosis** were observed in the hepatocytes. Additionally, **biliary duct hyperplasia and neoplasia** were noted, along with **fibrosis** in parts of the liver. These changes were accompanied by inflammatory responses, indicated by an increased infiltration of **Kupffer cells** and **lymphocytes** around the portal tracts and near the central veins. Histopathological findings in the **Kidneys** included **vascular congestion. Degeneration and necrosis** were observed in the epithelium of the **renal tubules** and **renal glomeruli**. Furthermore, **interstitial hemorrhage** was present between some distal and proximal renal tubules, accompanied by an inflammatory reaction marked by the infiltration of **neutrophils, some lymphocytes, and giant cells**. **Colorectum:** Histopathological changes in the examined colorectum segments showed **atrophy in some intestinal crypts** and **dysplasia** in others, along with **aberrant crypt foci, hyperchromatic neoplastic lesions, and adenocarcinoma** in the colonic epithelium, as well as **adenomatous polyps**. These findings were accompanied by **vascular congestion** and an inflammatory reaction represented by the infiltration of **neutrophils, lymphocytes, and giant cells**.

Keywords: Thymoquinone, Cisplatin, Azoxymethane, Histopathological Changes, Liver, Kidneys, Colon and Rectum

Abstract

This study investigated the potential prophylactic and therapeutic effects of **thymoquinone**, a natural plant-derived compound, and **cisplatin**, a common chemotherapeutic agent, focusing on their individual and combined roles in inhibiting or reducing experimentally induced colorectal tumors using **azoxymethane**.

This study was conducted on 60 male local-strain rabbits, aged 4–6 months, with an average weight of 1200–1400 g. The entire experiment spanned eight weeks. The rabbits were initially randomly divided into five equal groups (12 rabbits per group) to assess various therapeutic protocols. To induce colorectal tumors, all study groups, except the first group (the negative control), received two intraperitoneal injections of Azoxymethane (AOM) at a dose of (15 mg/kg), with a one-week interval between doses. Following AOM administration, the therapeutic phase commenced for the study groups (excluding the G1 group), involving treatment with **Thymoquinone (TQ)** and/or **Cisplatin (Cis)** as follows: **Group 2 (G2)** received **Thymoquinone alone orally** at a daily dose of **(50 mg/kg)** until the experiment concluded. **Group 3 (G3)** was injected **intraperitoneally** with **Cisplatin** at a therapeutic dose ranging from **(7.2–7.74 mg/kg)**. This dose was calculated using **Mosteller's formula**, and the injection was repeated every 14 days. **Group 4 (G4)** received a **combination therapy**: daily **oral Thymoquinone** at (50 mg/kg) until the end of the experiment, alongside **intraperitoneal Cisplatin** injections (using the same dose range, calculation, and 14-day interval as G3). **Group 5 (the positive control)** received **no treatment** throughout the entire experimental period.

Blood samples were collected periodically (on the first day, after the completion of Azoxymethane injections, and on the last day of the experiment) for hematological and biochemical analyses. Following the conclusion of the study period, the animals were euthanized (or sacrificed). Gross pathological changes were recorded, and tissue samples from the liver, kidneys, and colorectum were collected for detailed histopathological examination.

Neurological and digestive disturbances were noted in the Cisplatin-treated groups, including anorexia (loss of appetite), weight loss, and ocular issues such as exophthalmos (protruding eyes) and inflammation of varying severity. Hair loss (alopecia) was also noticeably observed in the animals injected with Cisplatin.

All study groups showed a **statistically significant decrease** ($P < 0.05$) in **Red Blood Cell counts (RBCs)**, **Hemoglobin (Hgb)**, **Packed Cell Volume (PCV)**, and **body weight** compared to the **negative control group (G1)**. Conversely, these groups registered a **statistically significant increase** ($P < 0.05$) in **White Blood Cell counts (WBCs)**, **Platelets (PLT)**, **Carcinoembryonic Antigen (CEA)**, the liver enzymes **Alanine Aminotransferase (ALT)** and **Aspartate**

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



**Histological and Biochemical Study of the Effect of
Cisplatin and Thymoquinone Drugs on the Kidneys
and Livers of Rabbits with Induced Colorectal
Cancer Mediated by Azoxymethane**

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the
Requirements for the Degree of Doctor of Philosophy in
Veterinary Medical Sciences Specialization (Veterinary
Histology)**

Candidate

Vet. Yasser Mohammad Hassan

Scientific Supervision:

Prof. Dr. Mowaffak Junaid

Co-Supervisor:

Dr. Rawad Mousa

Co-Supervisor:

Dr. Salwa Al-Dibbs