ا

الجُمهوريّة العَربيّة السوريّة

جامعة دمشق

كليّة طب الأسنان

قسم النسج والتشريح المرضي الخاص بالفم والأسنان

دراسة تأثير مُستَخلَص شجرة الأراك على السرطان الفُموي شائك الخلايا المُستَحدَث في الجيب الخدّي عندَ الهامستر (دراسة تجريبيّة)

أطروحة قُدِّمَت إلى جامعة دمشق لنَيل درجة الماجستير في علوم طب الأسنان في اختصاص النسج والتشريح المرضي الخاص بالفم والأسنان

إعداد الباحث:

حسني إسماعيل طالب

المُشرف

الأستاذ الدكتور ممدوح المحارب

رئيس قسم النسج والتشريح المرضي

جامعة دمشق-كليّة طب الأسنان

1447 هـ / 2025 م

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ وَمَا أُوتِيتُم مِّنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلاً ﴾

صَدَقَ اللهُ العَظيمْ

صورة قرار مجلس البحث العلمي والدراسات العليا

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق

قرار مجلس البحث العلمي والدراسات العليا رقم /٥١/ المتخذ
بالجلسة رقم /١/ تاريخ ٢٠٢٥/٩/٢٢

اطلع مجلس البحث العلمي والدراسات العليا على قرار مجلس كلية طب الأسنان رقم /٥٩٨/ تاريخ ٢٠٢٥/٨/٢٦

وبعد الرجوع إلى اللائحة التنفيذية لقانون تنظيم الجامعات الصادرة بالمرسوم /٢٥٠/ لعام ٢٠٠٦ .

قرار مجلس جامعة دمشق رقم /٢١٨٠/ص.م تاريخ ٢٠٢٣/٦/٥ بشأن الموافقة على تسجيل رسالة الطالب

وبنتيجة المذاكرة قرر مجلس البحث العلمي والدراسات العليا :

الموافقة على تأليف لجنة الحكم على رسالة الماجستير في قسم النسج والتشريح المرضي للفم والأسنان التي أعدها الطالب **حسني اسماعيل طالب** بعنوان : ((دراسة تأثير مستخلص شجرة الأراك على السرطان الفموي شائك الخلايا المستحدث في الخيب الخدي عند الهامستر –دراسة تجريبية)) بكلية طب الأسنان من السادة الأساتذة :

د. نبيل قوشحي	الأستاذ في قسم النسج والتشريح المرضي للفم والأسنان	كلية طب الأسنان
جامعة دمشق	الاختصاص: النسج والتشريح المرضي للفم والأسنان	عضواً
د. المعتصم بالله زيتون	المدرس في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة	كلية الصيدلة
جامعة دمشق	الاختصاص : الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة	عضواً
د. ممدوح المحارب	المدرس في قسم النسج والتشريح المرضي للفم والأسنان	كلية طب الأسنان
جامعة دمشق	الاختصاص: النسج والتشريح المرضي للفم والأسنان	عضواً مشرفاً

وذلك وفق ما هو وارد في قرار مجلس الكلية آنف الذكر،،،

ملاحظة: يرجى إرسال نسخة عن الإعلان الخاص بتحديد موعد المناقشة فور صدوره إلى مكتب نائب رئيس الجامعة لشؤون البحث العلمي والدراسات العليا.

تصريح

لا يوجد أيّ جزءٍ من هذه الأطروحة تمّ أخذه بالكامل من عملٍ آخر، أو أُنجز للحصول على شهادةٍ أخرى في هذه الجامعة، أو في أيّة جامعةٍ أُخرى، أو أيّ معهدٍ تعليميّ

الإهداء

إلى معلمي الأول ومثلي الأعلى، من رباني على حب العلم والمعرفة، ومن كان مشعلاً أنار لي طريق الحياة، أبي . .

إلى نبع الحب والحنان التي لن أوفيها حقها مهما فعلت، إلى من علمني حروف الهجاء الأولى، أمي . .

إلى من يشتد بهم أزري وتقوى بهم عزيمتي، أخي محمد ، أختي فرح . .

أهدي لكم هذا الجهد المتواضع . .

كلمة الشكر

بعدَ شكر الله تعالى على نعمهِ وعطاياهُ الغزيرة التي أفاضَها عليَّ، لا يسعني إلّا أن أتقدَّم بفائق الشكر والاحترام لأستاذي المُشرف **الأستاذ الدكتور ممدوح المحارب** رئيس قسم النسج والتشريح المرضي الذي لم يبخل عليّ بوقتٍ أو جهدٍ، فكانَ نِعمَ المُعلّم، وقدَّم لي الكثير من النصح والإرشاد والتشجيع، وأنا هُنا لن أوفيه بكلماتي هذه إلَّا القليل.

كما أتقدَّم بالشكر الجزيل للأساتذة الكرام الذين شرَّفوني في تحكيم هذا البحث: **الأستاذ الدكتور نبيل نادر قوشجي** عرَّاب الاختصاص والمُعلِّم المُتواضع الذي نهلتُ منه الكثير في فترة الدراسات العليا فله منّي كُل الحُب والتقدير، **الأستاذ الدكتور المعتصم بالله زيتون** نائب عميد كلية الصيدلة للشؤون الإداريّة والأستاذ القدير في قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة في كلية الصيدلة، والشكر موصول أيضاً لأساتذتي في القسم، **الأستاذ الدكتور أحمد المنديلي، الأستاذ الدكتور شريف بركات، الأستاذة الدكتورة أميرة النور**.

كما أتوجَّه بالشكر والامتنان لإدارة كليّة طب الأسنان مُمثَّلة **بالأستاذ الدكتور عمر حشمة** عميد كليّة طب الأسنان، **والأستاذ الدكتور مهنّد لفلوف** نائب العميد للشؤون العلميّة، **والأستاذ الدكتور حسان عاشور** نائب العميد للشؤون الإداريّة.

أقدم شكري وتقديري العميق **للدكتور ماهر العسّاف وللدكتورة جهينة الغدير** على كل ما قدماه لي من علم وخبرة ونصائح سديدة.

ولا يفوتني أن أشكُر زُملائي في القسم وزُملائي من طلبة الدراسات العليا والذين كانوا عوناً لي في إنجاز هذا البحث وأخُص بالذكر **د. طلال، د. جبران،** فلهم منّي كُل الشكر والتقدير.

ولا يَسعني أخيراً إلّا أن أشكُر كُل من ساندني ووقف بجانبي في إنجاز هذا البحث، وإن نسيتُ ذِكرَ أحدٍ، فإنّه سَهواً منّي لا تجاهُلاً لفضلهِ ..

قائمة المُحتويات List of contents

المُحتوَى	الصفحة
المُلَخَّص	1
الجزء التَمهيدي	**2**
المُقَدِّمة	3
مُشكلة البحث	3
تَسَاؤُلات البحث	3
أهداف البحث	4
أهميّة ومُبَرِّرات موضوع البحث	4
مَحدوديّات البحث	4
مُصطلحات البحث	5
الباب الأوّل: الدراسة المَرجعيّة	**6**
1-1: السرطان الفموي شائك الخلايا	7
1-1-1: مقدمة	7
1-1-2: العوامل المؤهبة	7
1-1-2-1: التبغ	7
1-1-2-2: استهلاك الكحول	7
1-1-2-3: مضغ جوز التنبول	8
1-1-2-4: سوء التغذية	8

1-1-2-5: التخريش المزمن	8
1-1-2-6: الإصابات الفيروسية	8
1-1-2-7: العامل الوراثي	9
1-1-3: مواقع الإصابة	9
1-1-4: الأشكال السريرية	9
1-1-5: المظاهر النسيجية المرضية للسرطان الفموي شائك الخلايا	12
1-1-6: الأنماط النسيجية الفرعية للسرطان الفموي شائك الخلايا	13
1-1-6-1: السرطان شائك الخلايا المشبه بالقاعدي	13
1-1-6-2: السرطان البشروي شائك الخلايا ذو الخلايا المغزلية	15
1-1-6-3: السرطان البشروي الشائك الغدي	16
1-1-6-4: السرطان البشروي النقبي	17
1-1-6-5: السرطان البشروي شائك الخلايا الثؤلولي	19
1-1-6-6: السرطان البشروي اللمفاوي	20
1-1-6-7: السرطان شائك الخلايا الحليمي	21
1-1-6-8: السرطان البشروي شائك الخلايا الانحلالي	22
1-1-7: طرق العلاج	23
1-2: نموذج الوقاية الكيميائية في السرطان التجريبي المستحدث ضمن الجيب الخدي للهامستر	23
1-3: شجرة الأراك (السلفادورا بيرسيكا)	25
1-3-1: التركيب الكيميائي	26

1-3-1-1: الأوراق	26
1-3-1-2: الجذع	27
1-3-1-3: الجذر	27
1-3-1-4: اللحاء	28
1-3-1-5: البذور	28
1-3-2: الخواص العلاجية	28
1-3-3: الاستخدامات ضمن عيادة طب الأسنان	30
1-3-4: خواص الأراك المضادة للأورام	31
1-3-5: دراسات سابقة متعلقة بدور الأراك المضاد للأورام	31
الباب الثاني: منهجيّة البحث وأدواته	**33**
2-1: تصميم الدراسة	34
2-2: مكان إجراء البحث	34
2-3: مواد البحث	34
2-3-1: حيوانات التجربة	34
2-3-2: مواد التلوين النسيجي التقليدي والمناعي	35
2-3-3: مادّة الـ DMBA المُسرطِنَة	36
2-3-4: الأجهزة والأدوات المُستَخدَمة	36
2-4: منهجية البحث	37
2-4-1: طريقة تحضير المستخلص المائي للأراك	37

2-4-2: طريقة تطبيق المادة المسرطنة على حيوانات التجربة	38
2-4-3: الطريقة المُتَّبَعَة في تغذية حيوانات التجربة على المستخلص المائي للأراك	39
2-4-4: طريقة التضحية والقتل الرحيم	40
2-4-5: تحضير العيِّنات والشرائح	41
2-4-6: طريقة التلوين النسيجي التقليدي	42
2-4-7: طريقة التلوين الكيميائي النسيجي المناعي	43
2-4-8: معايير تقييم الدراسة الكيميائيّة النسيجيَّة المناعيَّة	44
2-5: التحليل الإحصائي	46
2-5-1: الفرضيّات	46
2-5-2: الاختبارات الإحصائيّة المُقتَرَحَة	46
الباب الثالث: النتائج والتحاليل الإحصائيّة	**47**
3-1: الأساليب الإحصائيّة المُستَخدَمَة في البحث	48
3-2: الدراسة الإحصائيّة	48
3-2-1: وَصف العيّنة	48
3-2-2: المُشاهَدَات الوصفيّة بالتلوين التقليدي	50
3-2-3: نتائج تعبيريّة البروتين Ki-67 في جميع مجموعات الدراسة	58
3-2-4: عمليّات التحليل الإحصائي للبيانات	63
3-2-4-1: اختبار الفروق في درجة تطور الإصابة بين مجموعتي الدراسة لكل فترة تضحية وفق البروتين Ki-67	63

3-2-4-2: اختبار الفروق في درجة الإصابة بين الفترات الزمنية الأربعة للتضحية داخل كل مجموعة من المجموعات الرئيسية وفق البروتين Ki-67	64
الباب الرابع: المُناقشة	**69**
4-1: مُناقشة فكرة البحث	70
4-2: مناقشة وتفسير نتائج البحث	71
4-3: المقارنة مع الأدبيات الطبية	74
4-4: الخاتمة	76
الباب الخامس: الاستنتاجات	**77**
الباب السادس: المُقترحات والتوصيات	**79**
الباب السابع: المراجع	**81**
الملاحق	**90**
Abstract	**92**

قائمة الأشكال List of figures

الرقم	وصف الشكل	الصفحة
1	يوضح أشكال سريرية متعددة للسرطان الفموي، (A): آفة بيضاء، (B): آفة حمراء، (C): آفة مبرقشة، (D): قرحة ذات حواف جانبية متشققة، (E): قرحة ذات حواف قاسية مرتفعة، (F): القرحة السرطانية النموذجية على الحافة القرمزية للشفة السفلية، (G): المظهر الحبيبي للإصابة السرطانية على المخاطية اللثوية، (H): المظهر الثؤلولي للإصابة السرطانية	11
2	(A): السرطان الفموي جيد التمايُز يظهر الجُزر الورميّة الغازية في النسيج الضام ويلاحظ كُرات التَقَرُّن المعكوس (4×– H&E)، (B): إصابة سرطانية متوسطة التمايُز تظهر بوضوح ارتشاح الجزر الورمية في عُمق النسيج الضام (4×– H&E)، (C): السرطان الفموي مُتوسّط التمايُز، تُشير الأسهم إلى تَشَكُّل القرنين بكميّات قليلة (10×– H&E)، (D): السرطان الفموي ضعيف التمايُز: يُلاحظ غياب التمايُز الشائك للخلايا السرطانيّة وغياب التقرُّن، كما يَظهَر بوضوح التعدُّد الشكلي والمظاهر الانقساميّة الشاذّة (40×– H&E)	13
3	الشكل المشبه بالقاعدي، (A) ارتباط مناطق التمايُز الشائك السطحيّة ارتباطاً وثيقاً بالمُكوّن القاعدي (100×– H&E)، (B) يُلاحظ التموت الزِلْواني المركزي في وسط الجُزر الورميّة (40×– H&E)	14
4	يُلاحظ الطبيعة ثُنائيّة الطور للإصابة ويَظهَر التمايُز الضعيف للخلايا المغزليّة وتعدُّد الأشكال الانقساميّة الشاذّة (400×– H&E)	16
5	يَكون المُكوّن الغدّي الخبيث عبارة عن تشكُّلات غديّة حقيقيّة حيثُ تحتوي اللمعَة على مُحتوى مُخاطي (100×– H&E)	17
6	المظهر النسيجي المُسَمّى بجحور الأرانب، تُلاحظ البشرة الشائكة مُفرِطة التصنُّع وجيّدة التمايُز والمُبَطَّنة لهذه الجحور مع حد أدنى من علائم اللانموذجيّة الخُلويّة (100×– H&E)	18
7	فرط تصنُّع الطبقة الشائكة بشكل حُليمات خارجيّة أشبه ببُرج الكنيسة (10×– H&E)	19
8	إحاطة الخلايا الورميّة الشائكة برُشاحة من اللمفاويّات ويُلاحظ تشكُّل كُرات التقرُّن (100×– H&E)	20
9	الحُليمات الإصبعيّة الرفيعة غير المُتقرّنة والمدعومة بقالب ليفي وعائي ولا يُلاحظ الغزو (20×– H&E)	21
10	انحلال أشواك الوصل بين الخلايا الشائكة في مركز الجُزر الورميّة مِمّا يُعطيها المظهر الغدّي الكاذب (400×– H&E)	22
11	القُدرة على عزل ورُؤية مُخاطيّة الجيب الخدّي للهامستر من دون الحاجة إلى التخدير	24
12	المُخاطيّة الطبيعيّة للجيب الخدّي المُؤلّفة من بشرة رصفيّة مُطبّقة مُتقرّنة قليلة الثخانة، نسيج ضام، طبقة عضليّة مُخطّطة إراديّة (400×– H&E)	25

13	صورة توضح: (A) شجرة الأراك دائمة الخضرة، (B) الثمار الحمراء الناضجة والثمار الخضراء غير الناضجة	26
14	عدد أفراد المجموعات الرئيسية للدراسة	34
15	أقفاص حيوانات التجربة	35
16	الضد المناعي من شركة Bio.SB	36
17	مادة الـ DMBA المسرطنة	36
18	(A): أعواد الأراك، (B): المسحوق الناتج عن طحن الأعواد	37
19	(A): وزن المسحوق، (B): غمر 50 غرام من المسحوق بـ 200 مل من الماء المقطر	37
20	(A): وضع المسحوق ضمن جهاز الطرد المركزي بدرجة حرارة الغرفة 25 لمدة ساعة، (B): عملية الترشيح بـ 3 ورقات ترشيح بتكرار 5 مرات	38
21	المستخلص النهائي للأراك بعد عملية الترشيح والتنقية	38
22	طريقة الدهن الموضعي للمادة المسرطنة ضمن الجيب الخدي	39
23	طريقة التجريع الفموي لمستخلص الأراك	40
24	فرد الجيب الخدي على أمبولة تخدير	41
25	التعبيرية النووية لـ Ki-67 في المخاطية الطبيعية للكولون	45
26	بشرة المُخاطيّة الطبيعيّة للجيب الخدّي وهي عبارة عن بشرة رصفيّة مُطبّقة مُتقرّنة قليلة الثخانة (×400 H&E)	52
27	فرط التقرُّن مع فرط التصنُّع بعد أسبوعين، (×400 H&E): g1 DMBA	52
28	فرط التقرُّن مع فرط التصنُّع بعد أسبوعين، (400x H&E): g2 DMBA+AR	53
29	سوء التصنُّع الخفيف بعد 6 أسابيع، علائم سوء التصنُّع لا تتجاوز الثلث السُفلي من سماكة البشرة، يُلاحظ فرط الكروماتينيّة في أنوية خلايا الطبقة القاعديّة (400x H&E): g1 DMBA	53
30	سوء التصنُّع الخفيف بعد 6 أسابيع، علائم سوء التصنُّع لا تتجاوز الثلث السُفلي من سماكة البشرة، (400x H&E): g2 DMBA+AR	54
31	سوء التصنُّع المُتوسّط بعد 10 أسابيع، علائم سوء التصنُّع في ثُلثي سماكة البشرة، يُلاحظ فرط كروماتينيّة الأنوية والتعدُّد الشكلي للخلايا في الطبقة القاعديّة وفوق القاعديّة وبعض الخلايا في الطبقة	54

	الشائكة، يُلاحظ أيضاً بوضوح فُقدان الالتصاق بين الخلايا في الطبقة القاعديّة وفوق القاعديّة (H&E g1 DMBA (400x	
32	سوء التصنُّع المُتوسّط بعد 10 أسابيع، علائم سوء التصنُّع في ثُلثي سماكة البشرة، يُلاحظ فرط كروماتينيّة الأنوية والتعدُّد الشكلي للخلايا في الطبقة القاعديّة وفوق القاعديّة، (H&E 400x) g2 DMBA+AR	55
33	سوء التصنّع الشديد بعد 10 أسابيع، تُلاحظ علائم سوء التصنّع في كامل سماكة البشرة، كما يُلاحظ التَطَبُّق غير المُنتَظَم للخلايا (H&E 400x) g1 DMBA	55
34	سوء التصنّع الشديد بعد 14 أسابيع، تُلاحظ علائم سوء التصنّع في كامل سماكة البشرة، كما يُلاحظ التَطَبُّق غير المُنتَظَم للخلايا (H&E 400x) g2 DMBA+AR	56
35	الإصابة السرطانيّة الغازية جيّدة التمايُز بعد 14 أسبوع، تُلاحظ الجُزر الورميّة داخل النسيج الضام، كما يُلاحظ التمايُز الشائك للخلايا السرطانيّة في مُحيط كُرات التقرُّن، (H&E 400x) g1 DMBA	56
36	الإصابة السرطانيّة الغازية جيّدة التمايُز بعد 14 أسبوع، تُلاحظ الجُزر الورميّة داخل النسيج الضام، كما يُلاحظ التمايُز الشائك للخلايا السرطانيّة في مُحيط كُرات التقرُّن، (H&E 400x) g2 DMBA+AR	57
37	التعبيريّة النوويّة الضعيفة لـ Ki-67 في الطبقة القاعديّة وفوق القاعديّة بعد أسبوعين (×400): g1 DMBA	60
38	التعبيريّة النوويّة الضعيفة لـ Ki-67 في الطبقة القاعديّة بعد أسبوعين (×400): g2 DMBA + AR	61
39	التعبيريّة النوويّة المتوسطة لـ Ki-67 في الطبقة القاعديّة وفوق القاعديّة وبعض الخلايا في الطبقة الشائكة بعد 6 أسابيع (×400): g1 DMBA	61
40	التعبيريّة النوويّة المتوسطة لـ Ki-67 في الطبقة القاعديّة وفوق القاعديّة وبعض الخلايا في الطبقة الشائكة بعد 10 أسابيع (×400): g2 DMBA + AR	62
41	التعبيريّة النوويّة الشديدة لـ Ki-67 في السرطان الغازي بعد 14 أسبوع (×400): g1 DMBA	62
42	التعبيريّة النوويّة الشديدة لـ Ki-67 في السرطان الغازي بعد 14 أسبوع (×400): g2 DMBA + AR	62
43	رسم بياني يُوضح خط سير تطور الإصابة السرطانية داخل كل المجموعات وفق البروتين Ki-67	68

قائمة الجداول List of tables

الرقم	وصف الجدول	الصفحة
1	يوضح الوظائف الحيوية للمكونات المختلفة للسلفادورا بيرسيكا	29
2	توزع أفراد العينة على المجموعات الرئيسية	48
3	توزع أفراد العينة على المجموعات الفرعية حسب فترات التضحية	49
4	طريقة تقييم تعبيرية البروتين Ki-67 حسب Allred	49
5	نتائج مراقبة التغيرات النسيجية المرضية بالملون التقليدي في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وفترة التضحية	51
6	نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد أسبوعين: g1 DMBA	58
7	نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد 6 أسابيع: g1 DMBA	58
8	نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد 10 أسابيع: g1 DMBA	58
9	نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد 14 أسبوع: g1 DMBA	59
10	نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد أسبوعين: g2 DMBA + AR	59
11	نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد 6 أسابيع: g2 DMBA + AR	59
12	نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد 10 أسابيع: g2 DMBA + AR	60
13	نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد 14 أسبوع: g2 DMBA + AR	60
14	نتائج اختبار مان ويتني لاختبار الفُروق في درجة تطوُّر الإصابة بين المجموعتين لكل فترة تضحية	63
15	نتائج اختبار كروسكال ولاس لاختبار الفروق في درجة الإصابة بين الفترات الزمنيّة الأربعة للتضحية داخل كُل مجموعة رئيسية	65
16	نتائج اختبار مان ويتني للمُقارنات الثنائيّة بين كل فترتي تضحية داخل كل مجموعة رئيسية	66
17	تصنيف درجة الإصابة حسب المجموعة والفترة الزمنية للتضحيةُ وفق البروتين Ki-67	68

قائمة الاختصارات List of Abbreviations

المُصطلح العلمي باللغة الانكليزيّة حسب الترتيب الأبجدي مع اختصاره	المُصطلح العلمي باللغة العربيّة
7,12-Dimethylbenz[a] anthracene (DMBA)	7،12 – ثنائي ميثيل بنز[أ] أنثراسين
Acantholytic Squamous Cell Carcinoma (ASCC)	السرطان البشروي شائك الخلايا الانحلالي
Adenosquamous Carcinoma (ASC)	السرطان البشروي الشائك الغدي
Alcohol dehydrogenase enzyme (ADH)	إنزيم هيدروجيناز الكحول
Arak extract (AR)	مستخلص الأراك
Basaloid Squamous Cell Carcinoma (BSCC)	السرطان شائك الخلايا المُشَبَّه بالقاعدي
Benzisothiazolinone (BIT)	
Carcinoma Cuniculatum (CC)	السرطان البشروي النقبي
Epstein Barr virus (EBV)	فيروس إبشتاين بار
Epithelial growth factor receptor (EGFR)	مستقبلات عامل النمو البشروي
Glass ionomer cement (GIC)	اسمنت الزجاج الشاردي
Hamster buccal pouch (HBP)	الجيب الخدي للهامستر
Hematoxylin and eosin (H&E)	الهيماتوكسلين والإيوزين
Herpes simplex virus (HSV)	فيروس الحلأ البسيط
Human papilloma virus (HPV)	الفيروس الحليمي البشروي
Immunohistochemistry (IHC)	الكيمياء النسيجية المناعية
International Agency for Research on Cancer (IARC)	الوكالة الدولية لأبحاث السرطان
Lymphoepithelial Carcinoma (LEC)	السرطان البشروي اللمفاوي
Malignant Fibrous Histiocytoma (MFH)	السرطان الليفي ذو الخلايا الناسجة
Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST)	ورم غمد العصب المُحيطي الخبيث

Matrix Metalloproteinase (MMP)	مصفوفة البروتينات المعدنية
Mucoepidermoid Carcinoma (MEC)	السرطان المُخاطي المُشَبَّه بالبشروي
Oral Potentially Malignant Disorders (OPMDs)	الاضطرابات الفموية محتملة الخباثة
Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)	السرطان الفموي شائك الخلايا
Papillary Squamous Cell Carcinoma (PSCC)	السرطان شائك الخلايا الحليمي
Proliferating cell nuclear antigen (PCNA)	المستضد النووي للخلايا المتكاثرة
Spindle Cell Squamous Cell Carcinoma (SpSCC)	السرطان البشروي شائك الخلايا ذو الخلايا المغزليّة
Verrucous Carcinoma (VC)	السرطان الثؤلولي

المُلَخَّص:

خلفيّة البحث وهدفه: تُشَكّل الوقاية الكيميائيّة نَهجاً واعداً للوقاية من السرطان مع القليل من الآثار الجانبيّة عند مُقارنته مع العلاج الكيميائي التقليدي. هَدَفَت هذه الدراسة إلى التحرّي عن التأثير الوِقائي المُحتمَل لمستخلص الأراك تِجاه السرطان الفموي شائك الخلايا المُستحدَث لَدَى الهامستر.

مواد البحث ومنهجيّته: تمَّ تقسيم 40 ذكر من حيوان الهامستر الذهبي السوري تَساوياً إلى مجموعتين رئيسيّتين، ضَمّت المجموعة الأولى الشاهدة الإيجابية (G1 DMBA only) 20 هامستر طُبِّقت عليها مادّة الـ DMBA المُسرطِنة فقط عن طريق الدهن الموضعي في الجيب الخدّي، وضَمَّت المجموعة الثانية التجريبيّة (G2 DMBA + AR) 20 هامستر تَمَّت تغذيتها بمستخلص الأراك عن طريق التجريع الفُموي تزامناً مع تطبيق الـ DMBA. تَمَّت التضحية بحيوانات التجربة على فترات زمنيّة مُتتابعة (أسبوعين، 6 أسابيع، 10 أسابيع، 14 أسبوع)، وبَعد ذلك وُصِفَت التغيُّرات النسيجيّة المرضيّة في الجيب الخدّي عن طريق التلوين النسيجي التقليدي HE، وتَمَّت المُقارنة بين المجموعتين الرئيسيّتين اعتماداً على تعبيريّة البروتين Ki–67 من خلال استخدام اختبار كروسكال ولاس، اختبار مان ويتني وذلك عند مُستوى دلالة p–Value = 0.05 أي عند مُستوى الثقة 95%.

النتائج: أظهرت النتائج أن تعبيرية البروتين Ki–67 كانت أعلى في مجموعة الـ DMBA مقارنةً بمجموعة الـ DMBA + AR في جميع الفترات، مع فروق دالة إحصائياً بعد الأسبوع السادس لصالح مجموعة الأراك. أما ضمن كل مجموعة، لوحظ تطوّر تدريجي في شدة الإصابة مع تقدم الزمن داخل مجموعة الـ DMBA. بينما استمر الأراك بكبح تطور الإصابة في المراحل المتأخرة بشكل واضح (بين الأسبوع السادس والأسبوع الرابع عشر). مما يدل على أثره الوقائي المتزايد مع الزمن.

الاستنتاجات: كان لمُستخلص الأراك تأثيراً وقائياً ضد التَسرطُن الفموي المُستحدث ضمن الجيب الخدّي للهامستر وذلك بسبب خصائصه المضادة للتكاثر غير المنضبط للخلايا السرطانيّة وذلك من خلال خفض التعبير عن البروتين Ki–67.

الكلمات المفتاحيّة: مُستخلص الأراك، السرطان الفموي شائك الخلايا، الهامستر الذهبي السوري، سوء التصنع البُشروي، البروتين Ki–67.

الجزء التمهيدي

Introductory Part

المقدمة Introduction:

يُعدّ السرطان ثاني أبرز أسباب الوفاة عالمياً، حيث يُعزى إليه ما يقارب حالة وفاة واحدة من كلّ ستّ حالات، ما يجعله يشكّل معاناة كبيرة للمصابين به، بالإضافة إلى كونه محوراً رئيسياً لاهتمام الإنسان المعاصر (Zaorsky et al., 2017).

وقد واجه العلاج الكيميائي للسرطان تحديات كبيرة، من أبرزها عدم انتقائيته؛ إذ إنه لا يفرّق بين الخلايا السرطانية والخلايا السليمة، مما يؤدي إلى تأثيرات سميّة شديدة. هذا الضعف في الانتقائية والفعالية، إلى جانب الآثار الجانبية الخطيرة، دفع الباحثين إلى البحث عن بدائل أكثر أماناً، فظهر اتجاه نحو ما يُعرف بـ "المستحضرات الدوائية الغذائية" أو "المغذيات" (Li et al., 2017)، (Nasri et al., 2014).

والمغذيات هي مركبات طبيعية تُستخلص من النباتات، وقد أثبتت فعاليتها في الوقاية الكيميائية من السرطان أو حتى في دعمه علاجياً، مما جعلها محط اهتمام متزايد من قبل شركات الأدوية كمكوّنات بديلة أو داعمة للعلاج الكيميائي التقليدي (Gosslau et al., 2004).

ومن بين النباتات التي خضعت للدراسة في هذا السياق، تبرز شجرة السلفادورا بيرسيكا (المعروفة باسم الأراك).

مُشكلة البحث Research Problem:

- ❖ تُعتبر نسب الإصابة المرتفعة للسرطان شائك الخلايا الفموي إحدى أهم المشاكل الصحية في عصرنا هذا. هذا الأمر الذي دفع الباحثين للاتجاه نحو استخدام مُستخلصات الأعشاب الطبيعية ودراسة تأثيراتها على السرطان. وبناءً على ما سبق قررنا دراسة تأثير خلاصة الأراك على السرطان شائك الخلايا الفموي المُستحدث في الجيب الخدي عند الهامستر.

تساؤُلات البحث Research Questions:

انطلاقاً من مُشكلة البحث سابقة الذكر، يُمكن طرح التساؤل التالي:

- ❖ هل لمستخلص الأراك دور في الوقاية من الإصابة بالسرطان الفموي شائك الخلايا المستحدث لدى الهامستر عن طريق التأثير على سرعة انقسام الخلايا السرطانية؟

أهداف البحث Objectives of the Research:

الهدف الأوّل: دراسة التأثير الوقائي لمستخلص الأراك Salvadora persica ضد السرطان المستحدث بمادة DMBA في الجيب الخدي عند الهامستر السوري، وذلك من خلال تقييم التغيرات النسيجية والتعبير المناعي للبروتين Ki-67 عبر فترات زمنية متتابعة.

الهدف الثاني: دراسة المراحل المتتالية لتشكل السرطان الفموي شائك الخلايا المستحدث لدى الجيب الخدي للهامستر الذهبي السوري بواسطة مادة الـ DMBA المسرطنة عن طريق دراسة التغيرات النسيجية بالملون التقليدي HE وعن طريق دراسة تعبيرية المشعر الانقسامي Ki-67.

أهميّة ومبررات موضوع البحث Importance and Rationale of the Research:

تُعَدّ الوقاية الكيميائية نهجاً استراتيجياً فاعلاً في تأخير عملية التسرطن وذلك نظراً لإمكانيّتها في خفض معدلات الإصابة وتحسين الإنذار، وبالتالي الإسهام في تقليل الوفيّات الناتجة عنه. ومن هنا تأتي أهميّة هذا البحث في الحاجة لفهم الآليات التي يلعبها مُستخلص الأراك في الحد من تطور السرطان الفموي المُستحدث كيميائيّاً.

محدوديّات البحث Research Limitations:

- ❖ الاعتماد على نموذج حيواني (الهامستر): رغم أن النماذج الحيوانية تُعد أدوات قوية لدراسة التسرطن، فإن نتائجها لا يمكن تعميمها بشكل مباشر على البشر نظراً للاختلافات البيولوجية.
- ❖ عدم تقييم الجرعة المُثلى لمُستخلص الأراك: تمّ استخدام جرعة واحدة في هذه الدراسة، ولم تُختبر جرعات متعددة لتحديد التأثير التراكمي أو الأمثل.
- ❖ عدم إمكانيّة دراسة نقائل السرطان المُستحدث في نموذج الجيب الخدّي للهامستر الذهبي السوري.

- عدم فحص التأثيرات الجانبيّة المُحتملة لمُستخلص الأراك: لم تَشمل الدراسة اختبارات للكبد، الكلية، أو غيرها من المعايير التي قد تشير إلى سميّة مُحتملة.

مصطلحات البحث:

- شجرة الأراك Salvadora persica L.
- السرطان الفُموي شائك الخلايا Oral Squamous Cell Carcinoma.
- سوء تصنع البُشروي الفموي Oral epithelial dysplasia (OED).
- الجيب الخدّي للهامستر Hamster buccal pouch.
- الوقاية الكيميائيّة Chemical prevention.

الدراسة المرجعية

Literature Review

1-1: السرطان الفُموي شائك الخلايا Oral squamous cell carcinoma:

1-1-1: مقدمة:

هو ورم بشروي خبيث غازٍ له عدة درجات من التمايز النسيجي الشائك ويَملك القدرة على إعطاء النقائل إلى العقد اللمفيّة، ويشكل 90% من مجمل خباثات الحفرة الفموية (Curado and Boyle, 2013) (Badwelan et al., 2023).

يعتبر السرطان الفموي شائك الخلايا السرطان السادس عشر من حيث الشيوع عالمياً، بعدد حالات إصابة بَلَغ أكثر من 377,000 حالة سنوياً و177000 حالة وفاة في جميع أنحاء العالم (Steen et al., 2025).

يُصيب عادةً الأشخاص في الأعمار المتقدمة (ما فوق الـ 50 عاماً)، أمّا بالنسبة للميل لإصابة جنس معين فقد تباينت النسبة بين 4.6:1 للذكور في الثمانينيات إلى 1.1:1 بعد عام 2010 حيثُ يُعزى هذا الاختلاف إلى التغيير الحاصل في أسلوب الحياة عند النساء في عصرنا هذا، مثل زيادة استهلاك الكحول والتدخين (Capote-Moreno et al., 2020).

1-1-2: العوامل المؤهبة (بالترتيب حسب (Deshmukh and Shekar, 2021)):

1-1-2-1: التبغ Tobacco: يُعتبر التبغ بجميع أشكاله (المُدخن أو غير المُدخن) من العوامل المؤهبة لحدوث السرطان. حيث يكون المُدخنون أكثر عرضةً للإصابة بالسرطان الفُموي شائك الخلايا بنسبة 8 مرات مقارنةً بغير المُدخنين. بينما يكون مستعملو التبغ غير المُدخن (المَمضوغ) أكثر عرضةً للإصابة بالسرطان بنسبة 5-7 مرات من الذين لا يستخدمونه. إضافةً إلى ذلك يعتبر مضغ التبغ السبب الرئيسي لتطور السرطان شائك الخلايا الفُموي في الهند (Chamoli et al., 2021) (Deshmukh and Shekar, 2021).

1-1-2-2: استهلاك الكحول Alcohol consumption: وفقاً للوكالة الدوليّة لأبحاث السرطان International Agency for Research on Cancer (IARC)، تمَّ تصنيف الكحول على أنه مادة مُسرطنة من المجموعة الأولى، حيث ارتبط تناوله بزيادة خطر الإصابة بالسرطان في تجويف الفم والبلعوم والحنجرة والمريء،

والآلية المحتملة للتسرطن المرتبط بالكحول هي أن إنزيم هيدروجيناز الكحول Alcohol dehydrogenase (ADH) enzyme يؤكسد الإيثانول إلى الأسيتألدهيد، وهو مُستقلَب وسيط يتفاعل مع الحمض النووي ويشكل مقاربات الحمض النووي DNA adduct. هذه المقاربات إمّا أن تُسبب طفرة أو تَمنع تخليق الحمض النووي وبالتالي تسبب السرطان (Chamoli et al., 2021) (Badwelan et al., 2023).

يُعد الكحول عاملاً مستقلاً، لكن عند تناوله مع التبغ، يَعمل كلاهما بشكل تآزري مما يزيد من خطر الإصابة بالسرطان حتى 35 ضعفاً. علاوةً على ذلك، يَعمل الإيثانول أيضاً كمذيب للعديد من المواد المسرطنة، مما يَزيد من تغلغل الكيانات الكيميائيّة المختلفة من منتجات التبغ ومواد أُخرى إلى خلايا الفم (Chamoli et al., 2021) (Badwelan et al., 2023).

1-1-2-3: مضغ جوز التنبول Betel nut chewing (Areca nut): يُؤدي المضغ المزمن لجوز التنبول إلى تليّف غير طبيعي في مناطق البلعوم الفموي، يؤدي تناول هذه الفاكهة إلى تآكل الأسنان وإلحاق أضرار بالغشاء المخاطي مما يجعل الغشاء المخاطي أكثر عرضةً للمواد الكيميائيّة الموجودة في جوز التنبول (Badwelan et al., 2023) (Deshmukh and Shekar, 2021).

1-1-2-4: سوء التغذية Nutritional deficiencies: يَزيد نقص فيتامين A وحمض الفوليك والريبوفلافين واليود والحديد من مخاطر الإصابة بالسرطان، بينما لُوحظ أن لفيتامينات E,C,A والسيلينيوم دوراً وقائياً ضد السرطان (Deshmukh and Shekar, 2021).

1-1-2-5: التخريش المزمن Chronic irritation: حيث يُساهم في تحويل الاضطرابات الفموية محتملة الخباثة Oral potentially malignant disorders (OPMDs) إلى آفات سرطانية (Deshmukh and Shekar, 2021).

1-1-2-6: الإصابات الفيروسيّة Viral infections: يُعتبر دور الفيروس الحليمي البشري Human papilloma virus (HPV) في سرطان البلعوم أمراً مثبتاً. وعلى الصعيد العالمي تُعد الإصابة بفيروس الورم

الحليمي البشري أكثر شيوعاً نسبياً في مرضى السرطان الفموي شائك الخلايا (Deshmukh and Shekar, 2021).

1-1-2-7: العامل الوراثي Genetic factor: يمكن أن يَحدث السرطان الفموي شائك الخلايا بسبب التاريخ العائلي لبعض التغيّرات الجينية في المورثات، مثل جفاف الجلد المصطبغ Xeroderma pigmentosum، فقر الدم فانكوني Fanconi anaemia، وعسر التقرن الخلقي Dyskeratosis congenital (Chamoli et al., 2021).

1-1-3: مواقع الإصابة:

يُصيب السرطان الفموي شائك الخلايا عدة مناطق داخل الحفرة الفموية مثل قاع الفم واللثة والمثلث خلف الرحوي، لكن تُعتبر حواف اللسان والمخاطية الشدقيّة وأرضية الفم أكثر المناطق إصابةً وأسوأها إنذاراً للمريض (Almangush et al., 2020).

بينما ذكرت دراسات أُخرى تراتبية مختلفة لمواقع الإصابة تبعاً للبلد الذي تمت فيه الدراسة، فعلى سبيل المثال ذكرت دراسة أجراها Deshmukh على المجتمع الهندي أن أشيع مواقع الإصابة هو المخاطية الشدقيّة بسبب وضع المصابين للتبغ غير المدخن وتخزينه في هذه المنطقة لفترات طويلة يليه اللسان ثم أرضية الفم (Deshmukh and Shekar, 2021).

1-1-4: الأشكال السريريّة:

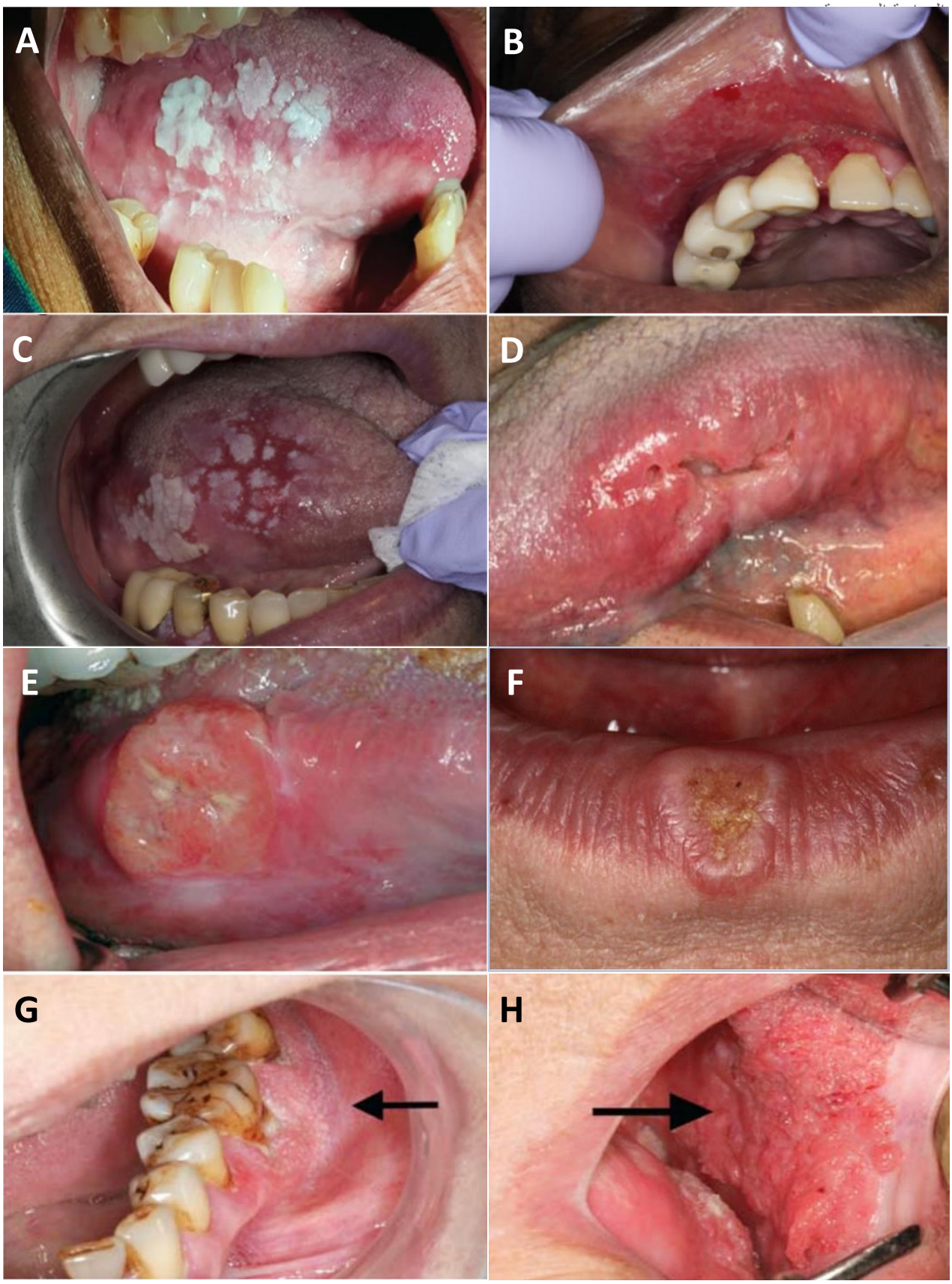
يتراوح التظاهر السريري للسرطان شائك الخلايا الفموي من لويحات بيضاء Leukoplakia إلى آفة متقرحة (Abraham et al., 2019).

ذَكر Bagan أن التمييز السريري للسرطان شائك الخلايا الفُموي شديد السهولة في المراحل المتقدمة وذلك بسبب وجود علامات خباثة واضحة، بالمقابل فإنه من المحتمل في المراحل المبكرة إعطاء تشخيصات خاطئة. كما ذكر أيضاً أنه يجب الاشتباه بأيّ آفة فموية مستمرة لأكثر من 3 أسابيع ومعندة على العلاج على أنها سرطان شائك

خلايا فموي، حيث تكون الآفة في المرحلة البدئية لا عرضية ذات سطح مبرقش وحواف واضحة وتميل النسج الرخوة لأن تصبح أقسى عند الجس، أما في المراحل المتقدمة تصبح الآفة متقرحة أو عقدية مع فقدان في حركة النسيج المجاور إضافةً إلى حدوث حركة في الأسنان عند امتداد الإصابة للعظم السنخي (Bagan et al., 2010).

وقد تمَّت الإشارة إلى عدة أشكال سريرية يجب الشك فيها وباحتمالية تحولها الخبيث إلى السرطان الفُموي وهي (الشكل 1): (van Zyl and Bunn, 2012)

آفة بيضاء (طلاوة بيضاء Leukoplakia) (a) آفة حمراء (صفائح حمراء Erythroplakia) (b) آفة مختلطة حمراء وبيضاء (طلاوة مبرقشة Erythroleukoplakia) (c) – قرحة ذات حواف خارجية متشققة أو مرتفعة (d–e) – قرحة أو تقشر موجود على الحافة القرمزية للشفة واستمرت لأكثر من 3 أسابيع (مع استبعاد قرحة الحلأ البسيط) (f) – مظهر حبيبي أبيض على اللثة (g) – امتدادات حليمية مع نمط نمو خارجي (h).



الشكل (1): يوضح أشكال سريريّة متعددة للسرطان الفموي، (A): آفة بيضاء، (B): آفة حمراء، (C): آفة مبرقشة، (D): قرحة ذات حواف جانبية متشققة، (E): قرحة ذات حواف قاسية مرتفعة، (F): القرحة السرطانية النموذجية على الحافة القرمزية للشفة السفلية، (G): المظهر الحبيبي للإصابة السرطانية على المخاطية اللثوية، (H): المظهر الثؤلولي للإصابة السرطانية (van Zyl and Bunn, 2012)

1-1-5: المظاهر النسيجيّة المرضيّة للسرطان الفموي شائك الخلايا Histopathology:

صَنّفت منظّمة الصحّة العالميّة السرطان الفموي نسيجياً إلى ثلاث درجات وذلك استناداً لدرجة التمايُز الشائك للخلايا (Skálová et al., 2022).

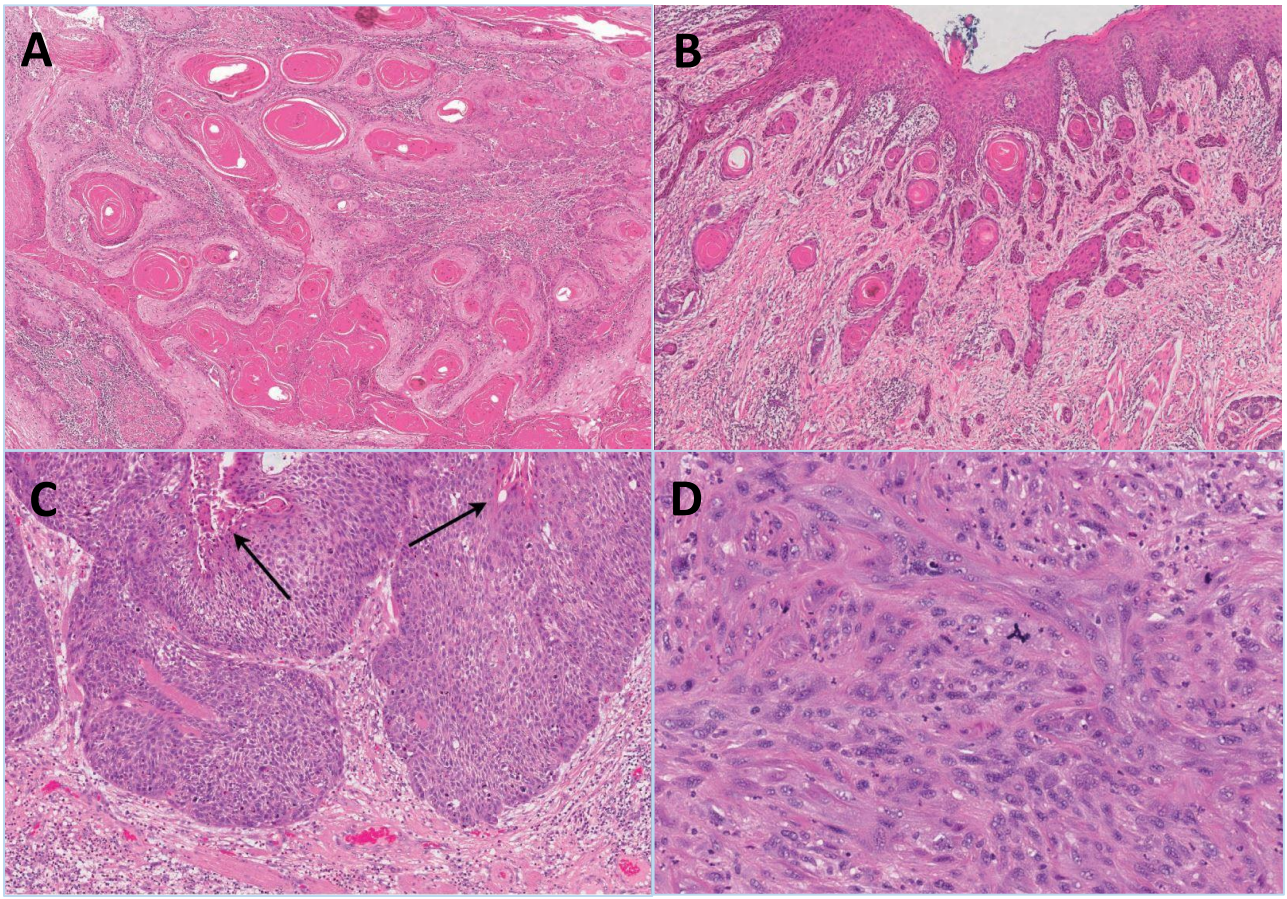
الدرجة الأولى: جيّدة التمايُز Well Differentiated or Grade I (الشكل 2-a).

الدرجة الثانية: متوسّطة التمايُز Moderately Differentiated or Grade II (الشكل 2-b-c).

الدرجة الثالثة: ضعيفة التمايُز Poorly Differentiated or Grade III (الشكل 2-d).

تتصف السرطانات الفمويّة جيدة التمايز بوجود جزر من الخلايا الشائكة المُضلّعة ذات الهيولى زهرية اللون والنواة المُستديرة كما تظهر بوضوح كرات التقرُّن المعكوس في هذا النمط. كما يُمكن أن تشاهد استجابة التهابيّة حول أعشاش الخلايا السرطانيّة (El-Naggar AK et al., 2017)، (Regezi et al., 2016). (الأشكال 20 و21 و22)

تزداد فرط كروماتينيّة الأنوية وكذلك الأشكال الانقساميّة (بما فيها الأشكال الشاذّة)، وفي السرطان قليل التمايُز، تكون مظاهر التمايُز الشائك للخلايا البشرويّة في حدودها الدنيا كما تغيب أيضاً كرات التقرُّن المعكوس مِمّا يُصَعِّب التشخيص، مِمّا يتطلّب ذلك اللجوء إلى كواشف مناعيّة مثل السيتوكيراتين AE1/AE3 والسيتوكيراتين CK5/6. أما بالنسبة للغزو في السرطانات الفموية جيدة التمايز يكون بشكل جزر ورمية كبيرة، بينما تميل الأورام قليلة التمايز إلى الغزو بشكل جزر صغيرة أو خلايا فرديّة مُتفرّقة في اللحمة الضامة. كما يُشاهد الغزو حول العصبي والغزو للأوعية اللمفاويّة بوتيرة أعلى في الأورام قليلة التمايُز (El-Naggar AK et al., 2017).



الشكل (2): (A): السرطان الفموي جيد التمايُز يظهر الجُزر الورميّة الغازية في النسيج الضام ويلاحظ كُرات التَقَرُّن المعكوس (H&E -4×)، (B): إصابة سرطانية متوسطة التمايُز تظهر بوضوح ارتشاح الجزر الورمية في عُمق النسيج الضام (H&E -4×)، (C): السرطان الفموي مُتوسّط التمايُز، تُشير الأسهم إلى تَشَكُّل القرنين بكميّات قليلة (H&E -10×)، (D): السرطان الفموي ضعيف التمايُز: يُلاحظ غياب التمايُز الشائك للخلايا السرطانيّة وغياب التقرُّن، كما يَظهَر بوضوح التعدُّد الشكلي والمظاهر الانقساميّة الشاذّة (Speight and Farthing 2018) (40×- H&E)

1-1-6: الأنماط النسيجية الفرعية للسرطان الفموي شائك الخلايا Histologic subtypes:

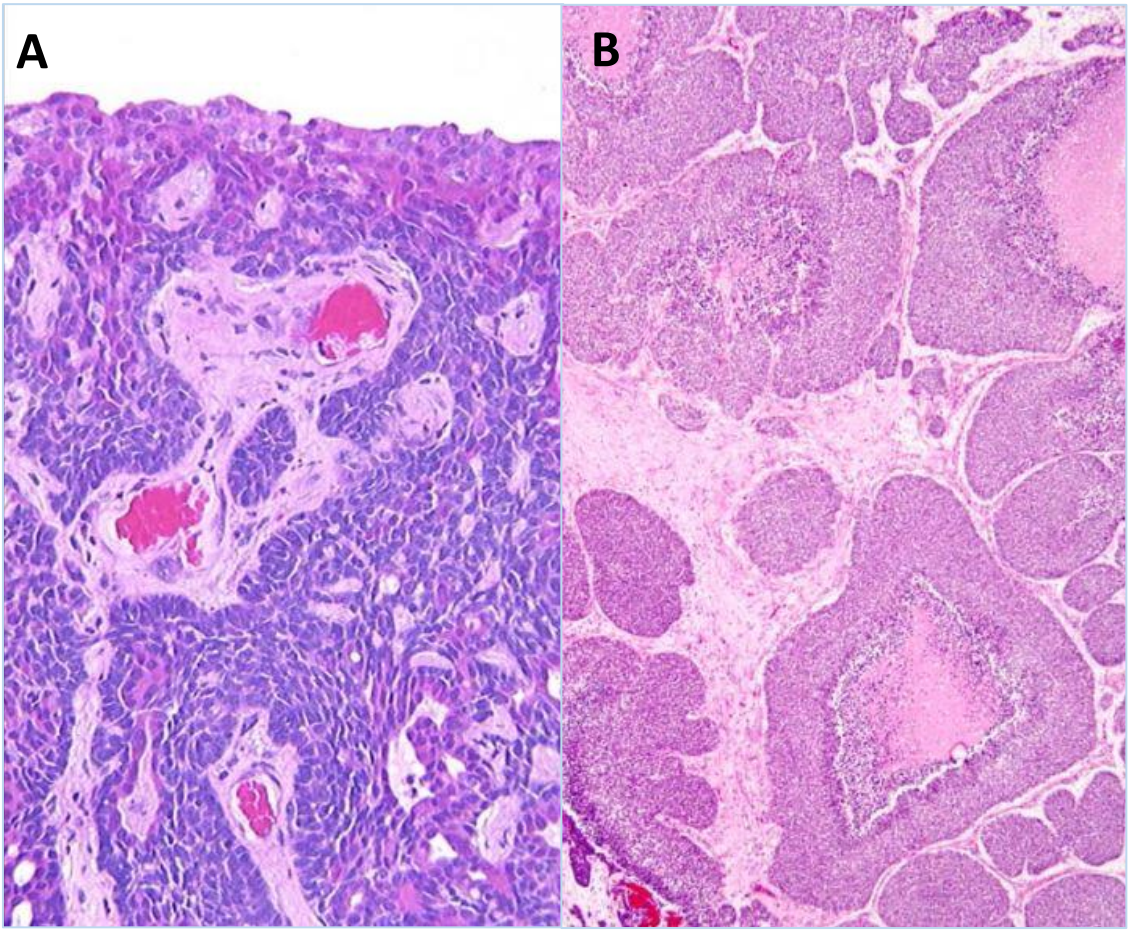
للسرطان الفموي شائك الخلايا عدة أنماط وأشكال فرعية وهي:

1-1-6-1: السرطان شائك الخلايا المشبه بالقاعدي Basaloid squamous cell carcinoma (BSCC):

يُعتبر نوعاً عدوانياً غير شائع، تم وصفه لأول مرة من قبل Wain وآخرون عام 1986. له ميل لإصابة الطريق الهضمي العلوي. ونادراً ما يشاهد في تجويف الفم مع ميل لقاعدة اللسان. ويصيب عادةً الذكور فوق العقد السادس. ويُعتبر أكثر عدوانيةً بالمقارنة مع النمط التقليدي، وذلك بسبب النقائل المتكررة (Santhosh Manikandan et al., 2021).

يُعتبر استهلاك التبغ والكحول والتعرُّض السابق إلى الإشعاعات في منطقة الرأس والعُنق من العوامل المؤهبة القويّة، وقد أبلغت العديد من الدراسات عن ارتفاع مُعدَّل الإصابة بفيروس الورم الحُليمي البشري وفيروس الحلأ البسيط Herpes Simplex Virus (HSV) في هذا النمط مُقارنةً مع السرطانات التقليديّة. عندما يُصيب النمط المُشَبَّه بالقاعدي البلعوم الأنفي فإنّه يميل لأن يرتبط حدوثه بفيروس ابشتاين بار Epstein–Barr Virus (EBV)، وهذا ما لا يُشاهد في إصابات المناطق الأُخرى من الرأس والعُنق (Cunha et al., 2022).

يتظاهر سريرياً على شكل قرحات غير عرضية مشابهة نوعاً ما لتلك التي تشاهد في النمط التقليدي (Schuch et al., 2020).أما من الناحية النسيجية، فهو ثنائي الطور ويتكون من نوعين من الخلايا السرطانية، وهما الخلايا القاعدية والحرشفية، بالإضافة إلى التموت الزُؤاني المركزي في وسط الجزر الورمّية central comedo necrosis (Santhosh Manikandan et al., 2021). (الشكل 3)



الشكل (3): الشكل المشبه بالقاعدي، (A) ارتباط مناطق التمايُز الشائك السطحيّة ارتباطاً وثيقاً بالمُكوّن القاعدي (H&E -×100)، (B) يُلاحظ التموت الزُؤاني المركزي في وسط الجُزر الورميّة (H&E -×40) (Thompson 2003)

1-1-6-2: السرطان البشروي شائك الخلايا ذو الخلايا المغزلية Spindle cell squamous cell carcinoma (SpSCC):

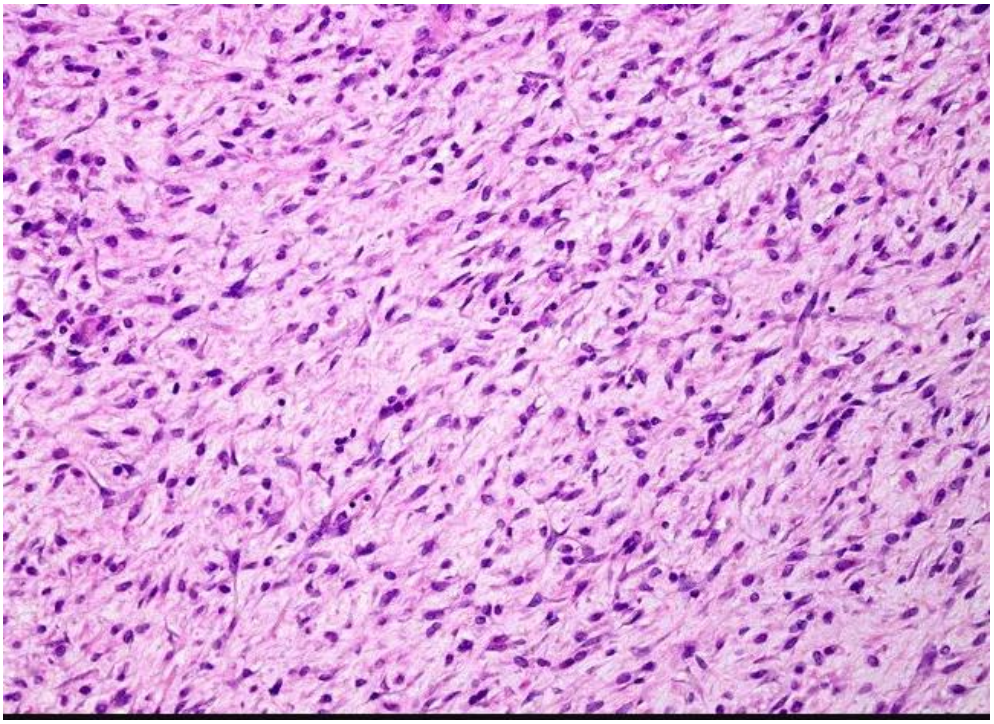
هو ورم نادر وعدواني ثنائي الطور، ذو إنذار أسوأ من النمط التقليدي وصفه Virchow لأول مرة في عام 1865. وهو يمثل 3% من السرطانات الشائكة في منطقة الرأس والعنق. وهو الأكثر شيوعاً في الجهاز الهضمي العلوي، والحنجرة (خاصة الحبال الصوتية) والبلعوم السفلي هي المواقع الأكثر شيوعاً ونادراً ما يُوجد في الحفرة الفموية. تحدث 85% من حالات الإصابة عند الرجال، في أغلب الأحيان بين العقدين السادس والثامن من العمر. وقد تم ربطه بتدخين السجائر وتعاطي الكحول والتعرض السابق للإشعاع في المنطقة المصابة (Biradar et al., 2014).

كانت أغلب الحالات عبارة عن كتل سليلية (بوليبية) مُعَنَّقة سريعة النمو، وغالباً ما تُستر بغطاء من تَنَخُّر نظير ليفيني Fibrinoid Necrosis، ويُعتبر التقرُّح والألم وعسر البلع والنزف من الأعراض الشائعة. يُعد هذا النمط عدوانيّاً بطبيعته ويميل للنكس الموضعي ولإعطاء النقائل البعيدة (غالباً في الرئة)، وبالرغم من ذلك فإنّ الإنذار عادةً ما يكون مُماثِلاً لإنذار السرطان الفموي التقليدي، وتبلُغ مُدّة البقاء على قيد الحياة 30% لمدة خمس سنوات (Palla et al., 2020)، (Colney et al., 2022).

يُعتبر سرطاناً ثنائي الطور ضعيف التمايز، ويتألّف من خلايا بشرويّة خبيثة ذات تمايز ميزانشيمي، وبالتالي تُعتَبَر مثالاً واضحاً على عمليّة التحوُّل الظهاري الميزانشيمي، حيثُ تفقُد الخلايا الظهاريّة المُتمايزة خصائصها بما في ذلك خاصيّة الالتصاق وتكتسب شكلاً مغزلياً وبالتالي تُصبح قادرة على الهجرة والغزو (Colney et al., 2022). (الشكل 4)

ويتألّف المُكوّن الخبيث الضام من خلايا مغزليّة سائدة بالساحة النسيجية بالإضافة لوجود مناطق بُشرويّة شائكة خبيثة مُنتشرة على شكل بؤر بين تلك الخلايا المغزليّة. تأخذ الخلايا المغزليّة عدّة أشكال نسيجيّة هي الشكل الزوبعي Storiform، شكل عجلة العربة Cartwheel، شكل مُشابه للأشكال النسيجيّة في أورام ضامّة سليمة

وخبيثة كالورم الليفي السليم أو الخبيث ذو الخلايا الناسجة Fibrous Histiocytoma or Malignant Fibrous Histiocytoma (MFH)، شكل حزم Fascicles مُتداخلة كما في السرطان العضلي الأملس الخبيث أو في ورم غمد العصب المُحيطي الخبيث Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST)، شكل مُشَبَّه بالهيكل العظمي لسمكة الرنجَة Herringbone كما في السرطان الليفي Fibrosarcoma (Colney et al., 2022).

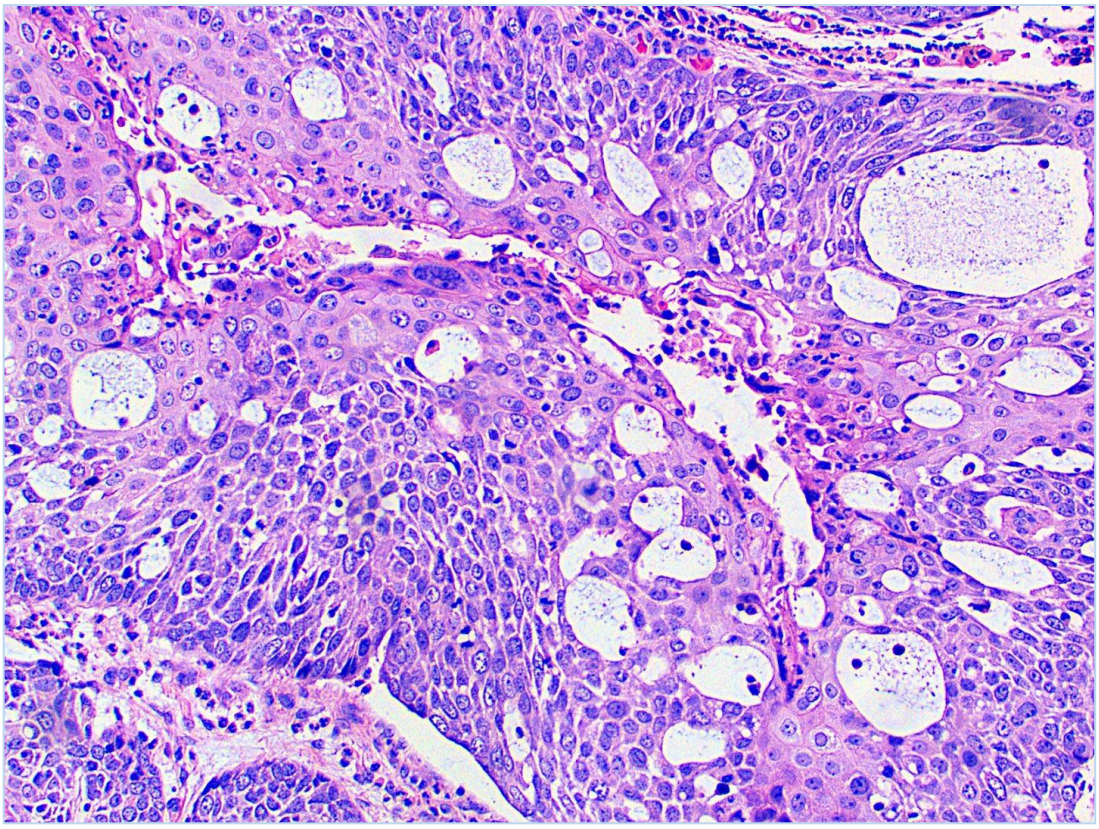


الشكل (4): يُلاحظ الطبيعة ثُنائيّة الطور للإصابة ويَظهَر التمايُز الضعيف للخلايا المغزليّة وتعدُّد الأشكال الانقساميّة الشاذّة (H&E -×400) (Thompson 2017)

1-1-6-3: السرطان البشروي الشائك الغدي Adenosquamous carcinoma (ASC):

نمط خبيث يظهر تمايزاً شائكاً وغدياً. وهو ورم ذو درجة نسيجية عالية، عدواني، شديد الارتشاح. له إنذار سيء. يميل لإصابة الذكور، خاصةً في العقدين السادس والسابع. يعتبر التبغ، سواء في شكله المُدخن أو الممضوغ، واستهلاك الكحول من العوامل المؤهبة. قد يكون أصل هذا الورم من قنوات الغدد اللعابية الصغيرة أو من الظهارة السطحية المغطية التي تحتوي على خلايا قاعدية. يَشتمل المكون السرطاني الغدي على بنى غدية. كان يعتقد أن ASC هو ورم مُشابه للسرطان المخاطي المُشبه بالبُشروي Mucoepidermoid carcinoma (MEC)، ولكن

عدوانيته المتزايدة وسوء إنذاره ومعدل النقائل المرتفع مقارنةً مع (MEC) واندماج الجين CRTC1/3–MAML2 والذي يرتبط بشكل شائع بالسرطان المُخاطي المُشَبَّه بالبشروي MEC لا يُرى في السرطان الشائك الغدّي مِمّا يُساعد في التشخيص (Prabhakar et al., 2020). (الشكل 5)



الشكل (5): يَكون المُكوّن الغدّي الخبيث عبارة عن تشكُّلات غديّة حقيقيّة حيثُ تحتوي اللمعَة على مُحتوى مُخاطي (H&E) (Glass SH 2024) (100×-

1-1-6-4: السرطان البشروي النقبي (CC) carcinoma cuniculatum:

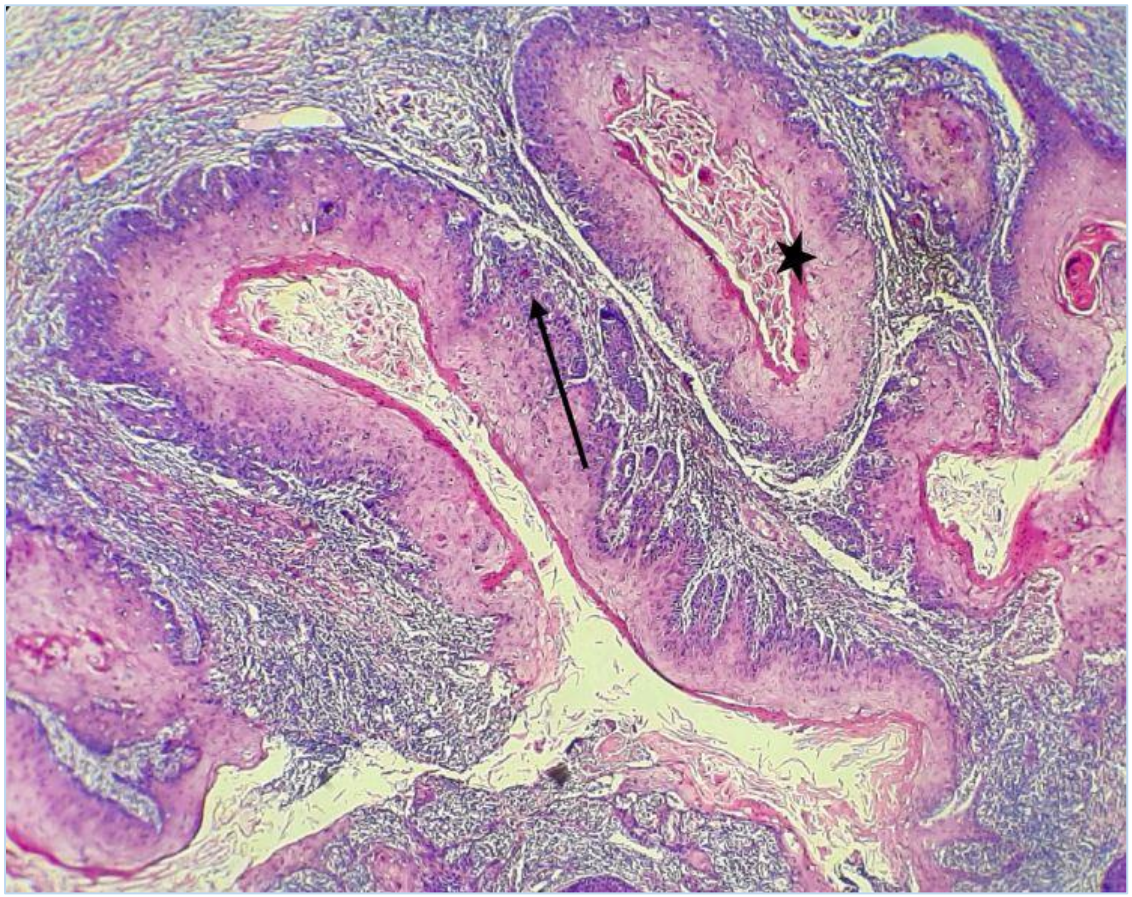
نمط نادر يتميز بصورة سريرية ونسيجية مميزة، نادراً ما يعطي نقائل. تم وصفه لأول مرة في منطقة القدم بوساطة Aird وآخرون عام 1954 كمتغير غير طبيعي من الـ SCC حيث تميز بوجود جيوب حاوية على بقايا متقرنة. لاحقاً في عام 1977 تم ذكر أول حالة إصابة فموية من قبل Fleiger وOwinski، لكن في تلك الفترة لم يتم ربطه بالـ SCC وذلك لمظهره السريري المميز، وقلة اللانمطية، ونمط النمو المميز. تحدث معظم الحالات في الفك السفلي في المنطقة اللثوية السنخيّة، يليه الفك العلوي ونادراً في مواقع تجويف الفم الأخرى. ليس لدى CC

أي ميل لجنس معين وأكثر شيوعاً في العقدين السابع والثامن. علاج CC هو الاستئصال الكامل واحتمالية النكس غير شائعة (Muller and Tilakaratne, 2022).

يُعد استهلاك التبغ والكحول ومضغ التنبول وفيروس الورم الحُليمي البشري من العوامل المُؤَهِّبة للإصابة، ولكن لم يتم تأكيد هذه العلاقة (Elhamid et al., 2022).

يكون نموّه عادةً بطيئاً وبشكل حليمي، وعادةً ما يكون بلون وردي إلى أحمر أو أبيض مشابهاً بذلك المظهر المُسَمَّى بالشكل المرصوف بالحَصَى Cobblestone like surface. يُعد الألم من الأعراض الأكثر شيوعاً والتي تظهر عند المرضى، يليه التقرُّح والتورُّم، كما تمَّت مشاهدة غزو العظم القاعدي في بعض الحالات وحركة الأسنان (Elhamid et al., 2022).

نسيجياً هو ورم يظهر فيه تكاثر معقد للظهارة الحرشفية جيدة التمايز والتي تشكل أقنية وتجاويف تشبه جحور الأرانب Cuniculi مملوءة بالقرنين (Yadav et al., 2022). (الشكل 6)

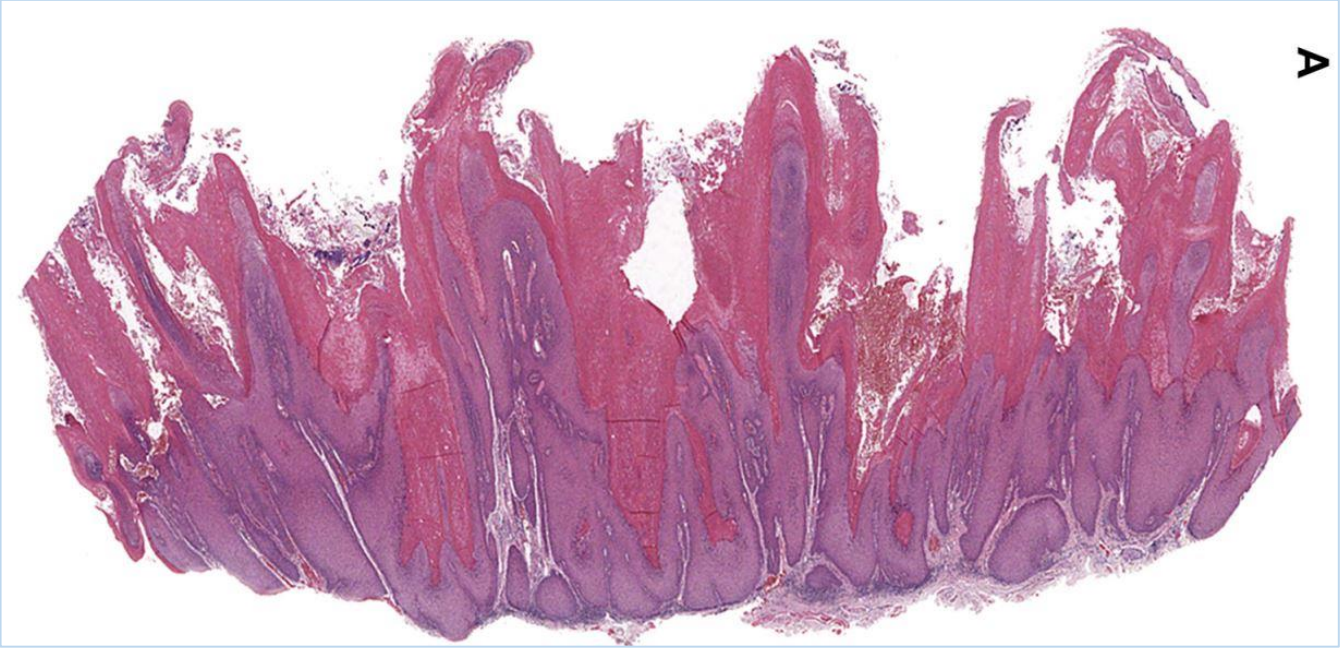


الشكل (6): المظهر النسيجي المُسَمّى بجحور الأرانب، تُلاحظ البشرة الشائكة مُفرِطة التصنّع وجيّدة التمايُز والمُبَطّنة لهذه الجحور مع حد أدنى من علائم اللانموذجيّة الخُلويّة (H&E -×100)، (Elhamid, Razem et al. 2022)

1-1-6-5: السرطان البشروي شائك الخلايا الثؤلولي Verrucous squamous cell carcinoma (VC):

نمط عدواني موضعي، ذو تمايز عالٍ، مع إمكانية منخفضة لإعطاء النقائل. كان يعرف بورم أكرمان نسبةً لمكتشفه عام 1948. سريرياً له مظهر يشبه زهرة القرنبيط، ويكون لاعرضياً. أما نسيجياً تكون البشرة الشائكة مُفرطة التصنُّع وجيّدة التمايُز وتشكِّل الطبقة المُتقرّنة حُليمات خارجيّة كليلة أو مُستدقّة بما يشبه برج الكنيسة Church-Spire type. أو يكون للبشرة اندخالات ضمن النسيج الضام مع بقاء الغشاء القاعدي سليم بدون غزو واضح وصريح (Pal et al., 2023). (الشكل 7)

وبحسب تصنيف منظمة الصحة العالمية WHO لعام 2022 فإن الـ VC ضمن الحفرة الفموية يمثل تقريباً 50-75% من جميع حالات الـ VC في الرأس والعنق. كما أنه يشكل 2-16% من مجمل حالات السرطان شائك الخلايا الفموي. ويميل لإصابة الذكور في العقد السادس وما بعده. يرتبط VC بإنذار أفضل بكثير من النمط التقليدي مع معدل البقاء الإجمالي لمدة 5 سنوات في 77-86٪ من الحالات (Muller and Tilakaratne, 2022).



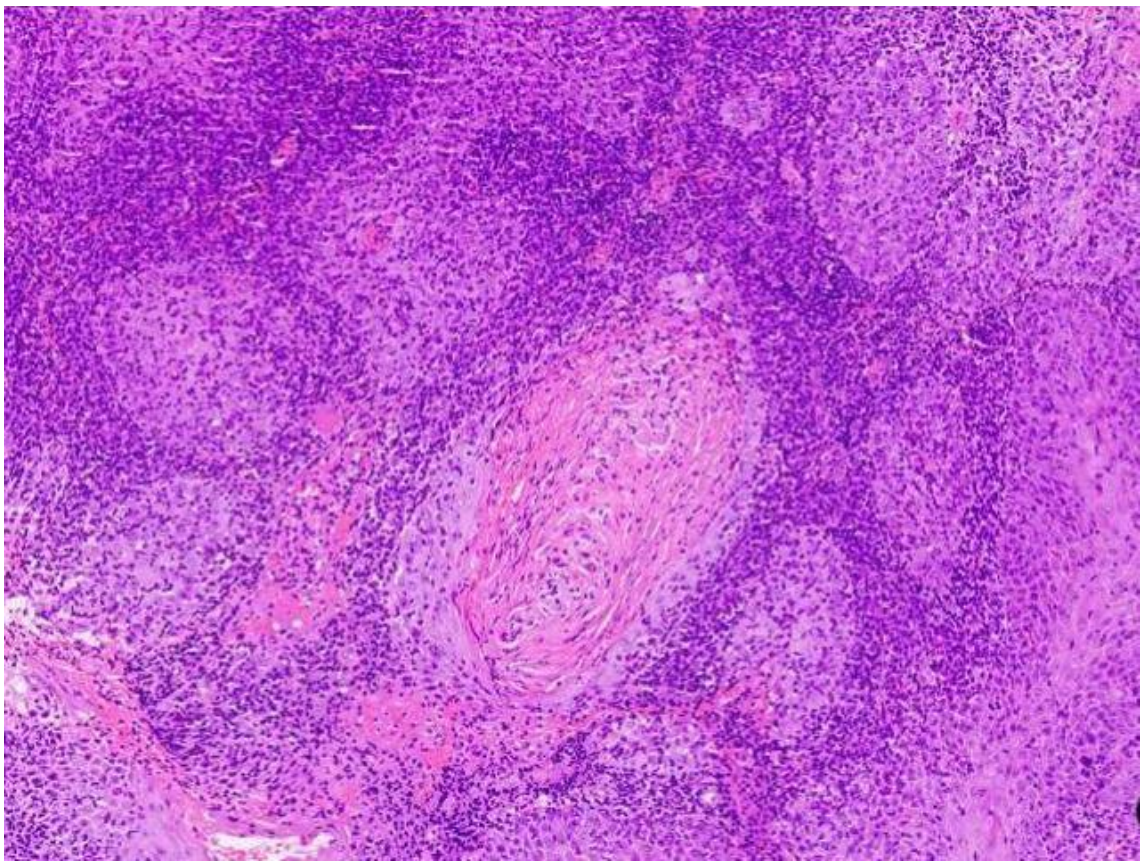
الشكل (7): فرط تصنّع الطبقة الشائكة بشكل حُليمات خارجيّة أشبه ببُرج الكنيسة (Thompson 2017) (10×- H&E)

1-1-6-6: السرطان البشروي اللمفاوي Lymphoepithelial carcinoma (LEC):

نمط غير شائع، يتكون من خلايا ظهارية خبيثة غير متمايزة يتخللها الخلايا اللمفاوية. تم وصفه لأول مرة في منطقة البلعوم الأنفي عام 1921 (Bai et al., 2023). (الشكل 8)

تعد مُخاطيّة قُبّة الحنك أشيع المواقع إصابةً، ثم مُخاطيّة الشفّة السفليّة والمُخاطية الشَدَقية، وغالباً ما يكون التشخيص مُتأخراً ومُترافقاً مع نقائل في العُقد اللمفاويّة، ويبلغ مُعدّل البقاء على قيد الحياة لمدّة خمس سنوات 60%. عند الشك بالإصابة بالسرطان البشروي اللمفاوي فإنّ تقييم البلعوم الأنفي ضروري لاستبعاد أي إصابة أوليّة بسرطان البلعوم الأنفي وإجراء التقييم لفيروس الـEBV (Emfietzoglou et al., 2022).

يميل هذا النمط من السرطان الفموي لإصابة الإناث أكثر من الذكور (1:1.25) مع مُتوسِّط عُمري يبلغ 56 سنة، وتتّصف الإصابة الفموية بإنذارٍ أفضل مقارنةً بنظيرتها في البلعوم الأنفي (Bishop et al., 2017).



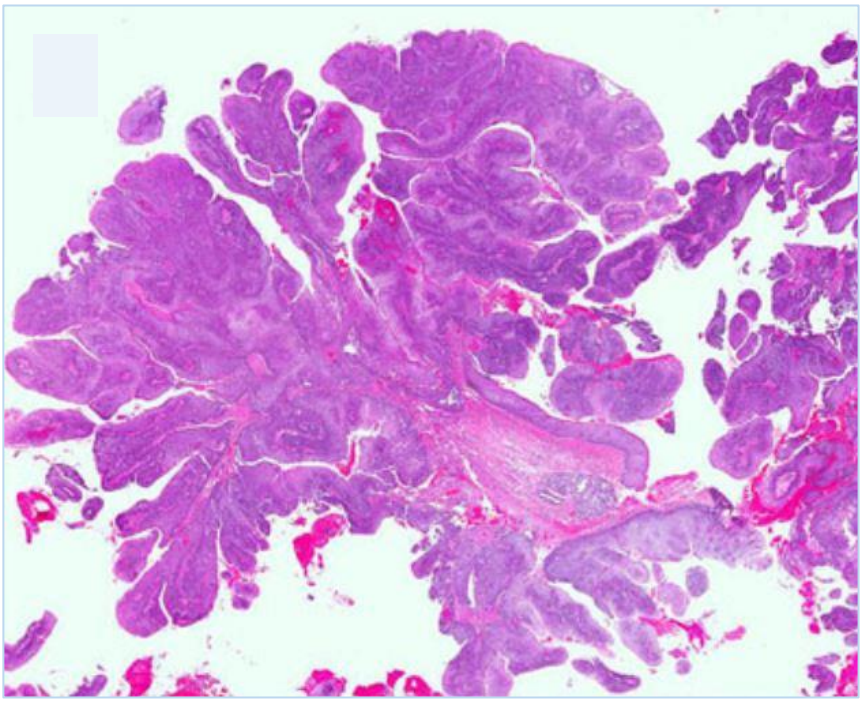
الشكل (8): إحاطة الخلايا الورميّة الشائكة برُشاحة من اللمفاويّات ويُلاحظ تشكُّل كُرات التقرُّن (H&E -×100)

(Emfietzoglou, Pettas et al. 2022)

1-1-6-7: السرطان شائك الخلايا الحليمي (PSCC) Papillary squamous cell carcinoma:

نمط غير شائع، وُصِفَ لأوّل مرّة من قِبل Parkhill عام 1968 (Ding et al., 2013). يصيب عادةً الأفراد بين العقدين السادس والسابع من العمر مع ميل طفيف لإصابة الذكور. سريرياً، يتظاهر على شكل حليمي. يرتبط في بعض حالاته بالفيروس الحُليمي البشري. وقد أشارت الدراسات السابقة أنّ الإصابات المُرتبِطة بالفيروس الحُليمي البشري تميل لأن تكون أفضل إنذاراً من الإصابات الغير مُرتبطة (Fitzpatrick et al., 2013). يميل الـ PSCC بشكل طفيف لإصابة الذكور أكثر من الإناث وذلك في العقد السادس والسابع (Karthik et al., 2020).

نسيجيّاً يوجد له نمطان: مُتقرّن وغير مُتقرّن (El-Naggar AK et al., 2017)، كما ويُصنَّف إلى نوعين نسيجيّين حسب نمط نموّه السريري إلى الشكل الحُليمي المُعَنَّق المُؤَلَّف من نتوءات اصبعيّة حُليميّة رفيعة، والشكل التَنَبُّتي الخارجي اللاطئ المُؤَلَّف من نتوءات عريضة مُنتَفِخَة ذو قاعدة عريضة. تكون الخلايا القاعديّة غير ناضجة في كلا النمطين مع وجود علائم سوء تَصَنُّع في طبقة الخلايا الشائكة، أمَّا التَقَرُّن فيكون معدوم في النمط غير المُتَقَرّن. ويكون من الصعب تحديد الغزو الصريح في العيّنات النسيجيّة وغالباً ما يكون سطحيّاً ودون دليل على الغزو حول العصبي أو الوعائي الدموي واللمفاوي، مِمَّا يُشير إلى أنَّ العُمق الكافي للخزعة يكون مَطلَباً ضروريّاً للتشخيص (Karthik et al., 2020). (الشكل 9)



الشكل (9): الحُليمات الإصبعيّة الرفيعة غير المُتقرّنة والمدعومة بقالب ليفي وعائي ولا يُلاحظ الغزو (H&E -×20)

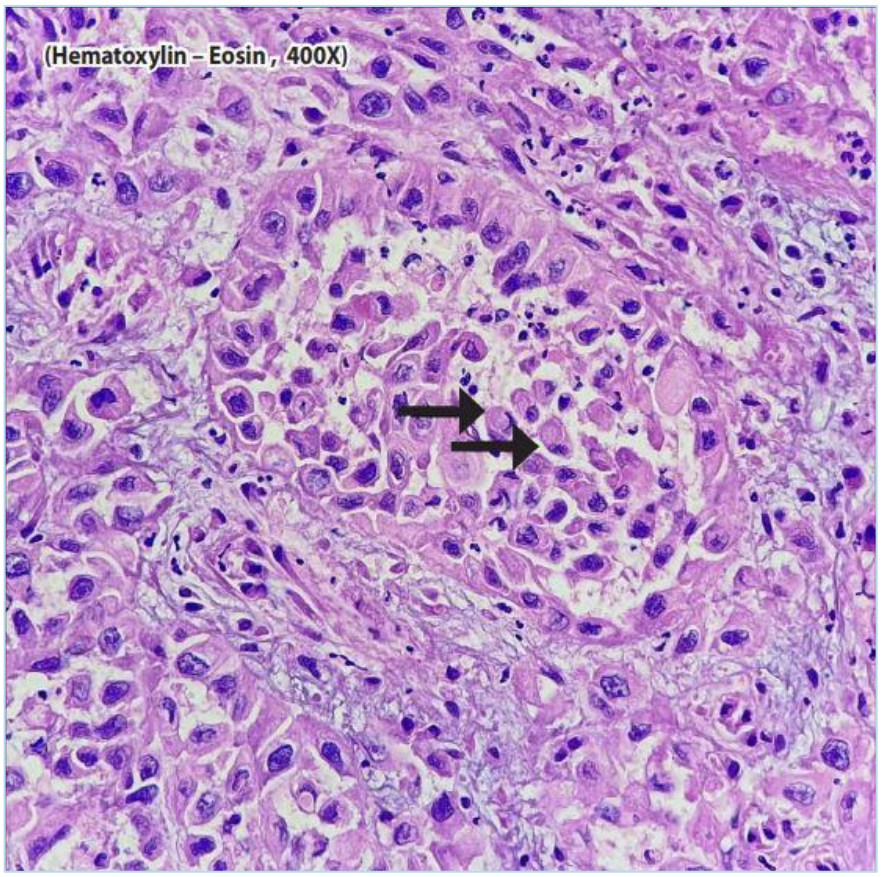
Fitzpatrick, Neuman et) (al. 2013

1-1-6-8: السرطان البشروي شائك الخلايا الانحلالي Acantholytic SCC:

يَظهر كقرحة في المناطق المُعَرَّضة لأشعة الشمس في الرأس والعنق وخاصّةً الشفّة السفليّة، حيثُ تُعد الأشعّة فوق البنفسجيّة هي العامل المُسَبِّب الرئيسي، بينما تَفتقر الإصابات داخل الفمويّة إلى هذا العامل المُسَبِّب (Raut et al., 2021).

غير شائع، يظهر انحلالاً واسع النطاق للخلايا الظهارية الخبيثة مما يؤدي لظهور مظهر وعائي أو غدي كاذب. يعرف أيضاً بالسرطان شائك الخلايا المشبه بالغدي، السرطان شائك الخلايا الغدي الكاذب، السرطان شائك الخلايا ذو الشكل الغدي، السرطان شائك الخلايا ذو الشكل المشبه بالوعائي، السرطان شائك الخلايا الغدي الوعائي الكاذب. تمَّ وصفه لأول مرة عام 1947 كإصابة جلدية. أما كإصابة فموية فكانت عام 1977 عن طريق Goldman وآخرون (Kim et al., 2020). (الشكل 10)

يميل هذا النمط لإصابة الذكور أكثر من الإناث (3.5 : 1) ويصيب بشكل رئيسي العقدين السادس والسابع من العمر، ولم يُنسَب أي سبب مُحَدَّد إلى النمط الانحلالي (Raut et al., 2021).



الشكل (10): انحلال أشواك الوصل بين الخلايا الشائكة في مركز الجُزر الورميّة مِمّا يُعطيها المظهر الغدّي الكاذب (H&E - 400×)

Maganito, Carnate et) (al. 2021

1-1-7: طرق العلاج:

يُعتبر الاستئصال الجراحي هو العلاج الأمثل. يمكن استخدام العلاج الإشعاعي أيضاً كعلاجٍ داعم. كما تم إثبات الدور الذي تلعبه المعالجة الدوائيّة في تحسين الحالة السريرية للمصابين. إضافةً إلى ذلك أظهرت تقنيات النانو المستخدمة لتعزيز فعالية الأدوية المضادة للسرطان مثل سيسبلاتين، باكليتاكسيل وسيتوكسيماب، ومضادات EGFR (Epithelial Growth Factor Receptor)، وMEK1/2 نشاطاً واعداً ضد السرطان، حيث يكون هدف هذه الطرق الحديثة القيام بنشاط مضاد للأورام عن طريق تثبيط التنشؤ الوعائي (Angiogenesis)، تقليل الآثار السمية، وتقليل احتمالية النكس (Imbesi Bellantoni et al., 2023).

كما يمكن الجمع بين العلاج الإشعاعي والكيميائي كمعالجة أولية للأورام بهدف تقليل حجم الورم قبل القيام بالمعالجة الجراحيّة (Givony, 2020).

1-2: نموذج الوقاية الكيميائيّة في السرطان التجريبي المُستَحدَث ضِمنَ الجيب الخدّي للهامستر Hamster Buccal Pouch Carcinogenesis Model:

وَصَفَ Sporn الوقاية الكيميائيّة لأوّل مرّة في عام 1976 بأنَّها استخدام العوامل الكيميائيّة الطبيعيّة أو الاصطناعيّة والتي تقوم بقمع أو تراجُع أو انعكاس التَسَرطُن أو منع تحوُّل الآفة قُبيل السرطانيّة إلى شكلها الغازي (Sporn et al., 1976).

الوقاية الكيميائيّة هي استراتيجيّة منطقيّة لاختيار العوامل التي مِنَ المُحتَمَل أن تُثَبّط العمليّات البيولوجيّة وتطوير الواسمات الوسيطة المُرتبطة بالتسرطُن واستخدامها كعوامل مُساعِدة لعلاجات السرطان الحاليّة، ومن هذه العوامل المستخلصات النباتية، حيث تم البحث عما يُقارب 400 مُستَخلَص كعوامل وقائيّة كيميائيّة مُحتَمَلَة، وتمَّ فحص أكثر من 40 منها في التجارب السريريّة (Baliga et al., 2015).

تبيّن مؤخراً أهميّة استخدام النماذج الحيوانيّة التجريبيّة والتي تُمثّل بدقّة التغيُّرات الخُلويّة والجُزيئيّة المُرتبطة ببدء وتطوُّر السرطان الفموي حيث يُعد تحديد نموذج التسرطُن الحيواني المُناسب أمراً حيويّاً من أجل تقييم طُرق العلاج

والوقاية الجديدة المُحتَمَلَة للسرطان الفموي شائك الخلايا (Martínez B et al., 2020)، (Vairaktaris et al., 2008).

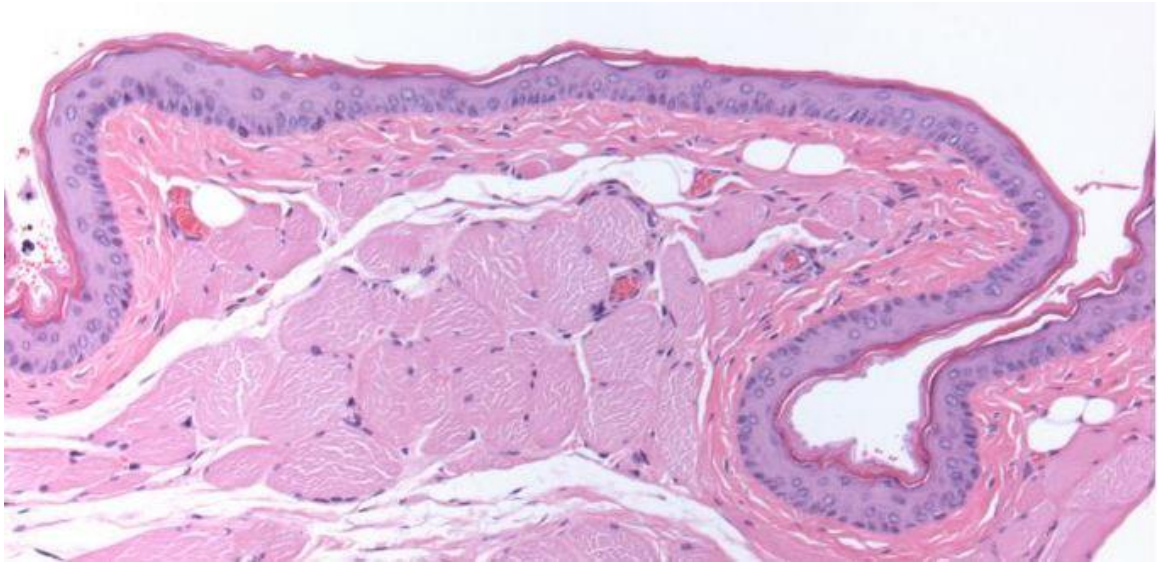
يُعد نموذج التسرطُن الفُموي في الجيب الخدّي للهامستر الذهبي السوري Hamster Buccal Pouch (HBP) من أكثر النماذج الحيوانيّة استخداماً في فهم عمليّة التسرطُن الفموي ولتقييم فعاليّة التداخل الكيميائي الوقائي والعلاجي وذلك بسبب الميزات التي يتمتّع بها هذا الهامستر (Martínez B et al., 2020).

يتميز هذا الجيب بمساحة عمل مريحة دون الحاجة إلى التخدير مِمّا يسمح بسهولة للوصول لفحص ومُتابعة هذه الإصابات عيانيّاً ونسيجيّاً، بالإضافة إلى أن الجيب الخدّي للهامستر يَفتقر إلى التصريف اللمفاوي مِمّا يسمح للعديد من الأدوية والمركّبات المُسرطِنة بالتراكم ضمنه (Nagini et al., 2016). (الشكل 11)



الشكل (11): القُدرة على عزل ورُؤية مُخاطيّة الجيب الخدّي للهامستر من دون الحاجة إلى التخدير (Miedel and Hankenson 2015)

يُبدي الجيب الخدّي تشابهاً نسيجيّاً مع المخاطية الفموية وخاصّة مُخاطيّة قبّة الحنك الصلبة والمخاطيّة اللثويّة، فهو يتألّف من طبقة رقيقة من بشرة شائكة متقرنة مؤلفة من ثلاث إلى أربع طبقات من الخلايا، ونسيج ضام وطبقة عضليّة مخططة إرادية (Nagini et al., 2016). (الشكل 12)



الشكل (12): المُخاطيّة الطبيعيّة للجيب الخدّي المُؤلّفة من بشرة رصفيّة مُطبّقة مُتقرّنة قليلة الثخانة، نسيج ضام، طبقة عضليّة مُخطّطة إراديّة (400×- H&E) (Miedel and Hankenson 2015)

في الدراسات السابقة تمّ تطبيق مادّة الـ DMBA المُسرطِنَة والمُذابة في الأسيتون أو البنزين عن طريق الدهن الموضعي المُتَكَرّر ضمنَ الجيب الخدّي ثلاث مرّات أُسبوعيّاً لمُدّة 16 أسبوعاً (Nagini et al., 2016).

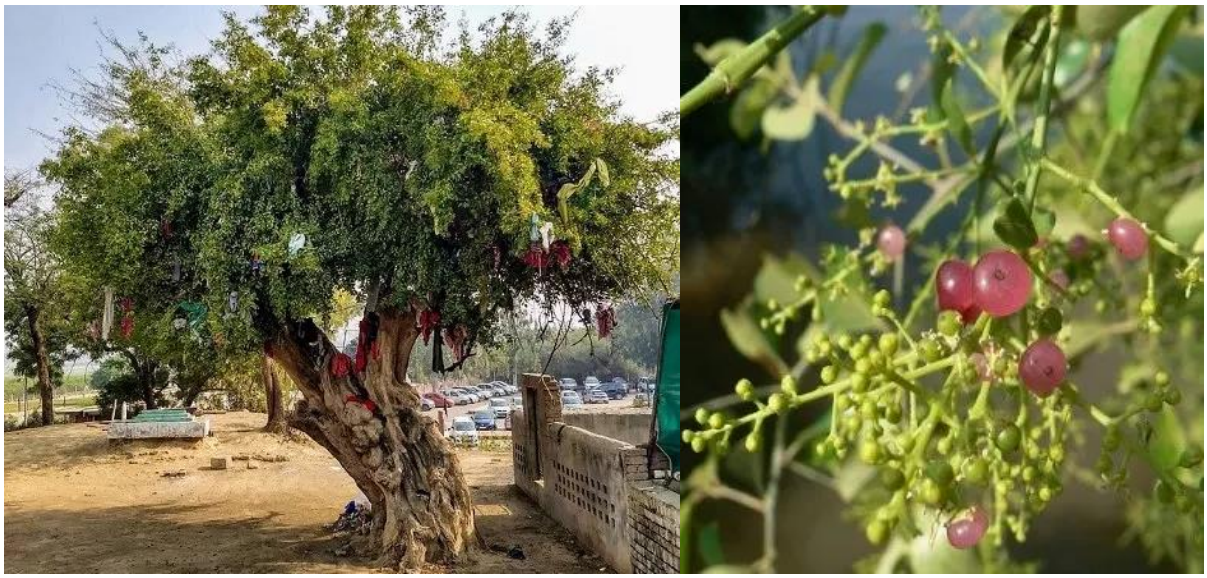
تتطور الآفات في الغشاء المُخاطي للجيب الخدّي المُعَرّض لـ DMBA وفق أربع خطوات زمنية يُمكن تمييزها بدءاً من فرط التقرُّن والتصنُّع مع نهاية الأسبوع الثاني من التطبيق، متبوعاً بسوء التصنُّع بدرجاته المتتابعة في نهاية الأسبوع العاشر، وُصولاً إلى الشكل الغازي من السرطان شائك الخلايا جيّد التمايُز (Priyadarsini et al., 2012)، (Tanaka and Ishigamori, 2011).

1-3: شجرة الأراك (السلفادورا برسيكا) (Salvadora persica L.) Arak tree:

تُعرف الـ Salvadora persica L. بشكل شائع باسم الـ "أراك" أو "شجرة المسواك" باللغة العربية والـ "بيلو" باللغة الأرديّة كما يطلق عليها أيضاً اسم شجرة فرشاة الأسنان. تم استخدام مصطلح Salvadora لأول مرة من قبل الدكتور لوران غارسين تكريماً لصيدلي من مدينة برشلونة يدعى خوان سلفادوري بوسكا. كما يشير مصطلح persica للإشارة إلى بلاد فارس. بينما يشير حرف الـ L إلى أب علم التصنيف الحديث كارل لينوس

(Aumeeruddy et al., 2018)، تُعتبر الهند، السعودية، ومصر هي موطن هذه الشجرة (Kumar and Sharma, 2021).

من الناحية الشكليّة، تُعتبر شجرة السلفادورا بيرسيكا شجرة كبيرة دائمة الخضرة، ذات خشب أصفر مائل للبياض وحجم أوراقها (3.8–6.3 × 2–3.2 سم) وأزهارها صفراء مُخضرة وثمارها تصبح حمراء اللون عند النضج. يمكن لشجرة السلفادورا بيرسيكا البقاء على قيد الحياة في الظروف القاسية حيث أنها قادرة على تحمل البيئة الجافة والتربة شديدة الملوحة. توجد في المناطق القاحلة والساحلية والأراضي المالحة ومناطق السافانا (Khatak et al., 2010) (Aumeeruddy et al., 2018) (Ahmad and Rajagopal, 2013). (الشكل 13)



الشكل (13): صورة توضح: (A) شجرة الأراك دائمة الخضرة، (B) الثمار الحمراء الناضجة والثمار الخضراء غير الناضجة (Rafiqah et al., 2023)

1-3-1: التركيب الكيميائي:

1-3-1-1: الأوراق: تحتوي أوراق سلفادورا بيرسيكا على قلويدات الإندول، السلفادوريسين. كما أنّ أوراق السلفادورا بيرسيكا هي مصدر للزيوت الطيّارة مثل نيتريل البنزيل والأوجينول والأوكاليبتول والثيمول والإيزوثيمول وبيتا كاريوفيلين وإيزوتيربينولين. تحتوي مركبات الفلافونويد وجليكوسيدات الفلافونويد من أوراق السلفادورا بيرسيكا على كيمبفيرول 3-l-α رامنوسيل-7-β إكسيلوبيرانوسيد، كيرسيتين، وكيمبفيرول (Kumar and Sharma, 2021).

1-3-1-2: الجذع: تمَّ عزل بيتا سيتوستيرول وستيجماستيرول وجلوكوزيد بيتا سيتوستيرول-d من جذع سلفادورا بيرسيكا. تمَّ عزل جليكوسيدات كبريتية وسلفادوساید وسلفادوراسيد (كبريتات الصوديوم 1-O-بنزيل-بيتا-d-جلوكوبيرانوسيد-2) من سلفادورا بيرسيكا. يحتوي الزيت العطري المعزول من سلفادورا بيرسيكا على 1,8-سينول (يوكاليبتول)، ألفا كاريوفيلين، بيتا-بينين، و9-إيبي-(E)-كاريوفيلين. يحتوي جذع سلفادورا بيرسيكا على بوتانيديميد، N، N مكرر (فينيل ميثيل) -2(S)-هيدروكسي بوتانيديميد، N-بنزيل-2-فينيل أسيتاميد، N-بنزيل بنزاميد، وبنزيل يوريا. تم عزل أوكتاكوسانول، 1-تریاكانتانول، بيتا-سيتوستيرول، وبيتا سيتوستيرول-3-O-بيتا-D-جلوكوبيرانوسيد من جذع سلفادورا بيرسيكا. يحتوي الزيت العطري المعزول من سلفادورا بيرسيكا على ألفا وبيتا ثوجون، كافور، سينول، بيتا سيمين، ليمونين، بيتا ميرسين، بورنيول، لينالول، وخلات بورنيل وجزء غير متطاير يحتوي على هومولين، كاريوفيلين، بيتا سانتاتول، وفارنيسول. خماسي جليكوسيدات الصوديوم 1-O-بنزيل-بيتا-D-جلوكوبيرانوسيد-2-سلفات (سلفادوسيد)، 5,5′-ثنائي ميثوكسيلاريسيريسينول 4,4′ ثنائي -O-بيتا-D-جلوكوبيرانوسيد (سلفادوراسيد)، سيرينجين، ليريوديندرين وسيتوستيرول 3-Oجلوكوبيرانوسيدوير ذكرت في جذع سلفادورا بيرسيكا. كما تمَّ اكتشاف مركبات الفلافونويد روتين وكيرسيتين في جذع نبات السلفادورا بيرسيكا (Kumar and Sharma, 2021).

1-3-1-3: الجذر: أحماض الأوليك واللينوليك واسترات الأحماض الدهنية والأحماض العطرية وبعض التربينويدات المعزولة من جذر سلفادورا بيرسيكا. تمَّ عزل كبريت مضاد للأكسدة جديد يحتوي على قلويد إيميدازولين، من جذر سلفادورا بيرسيكا. تحتوي جذور سلفادورا بيرسيكا على عنصر الكبريت، والسلفادوريا، وحمض الأنيسيك، وإيزوثيوسيانات البنزيل. تمَّ الإبلاغ عن القلويدات (السلفادورين)، وثلاثي ميثيل أمين، والكلوريدات، والفلوريدات، والعفص، والصابونين، والفلافونويدات، والستيرول في جذور سلفادورا بيرسيكا. تمَّ الإبلاغ عن حمض 5-O-حمض الكافيولكينيك وحمض 4,5-O-D الكافيولكينيك في جذر السلفادورا بيرسيكا. تمَّ مؤخراً عزل أربعة استرات ستيرويدية جديدة من الجذور مثل بيتا-سيتوستيريل أرابينوسيل فانيلويل ستيرات، بيتا سيتوستيريل-3-فانيلويل-

40-بالميتات، بيتا-سيتوستيريل-3-فانيلويل-40-استرات، وبيتا-سيتوستيريل فانيلويل أوليات (Kumar and Sharma, 2021).

1-3-1-4: اللحاء: حمض الغاليك، وحمض الكلوروجينيك، وحمض الكافيك، وحمض الإيلاجيك، وحمض الروزمارينيك، والتاكسيفولين، وألفا-إندول 3 كربوكسيليك، وبيوشانين-أ (Kumar and Sharma, 2021).

1-3-1-5: البذور: تحتوي بذور هذا النبات على مركبات البورنيول واللينالول وأسيتات البورنيل والجزء غير المتطاير من الهومولين والكاريوفيلين وبيتا سانتاتول والفارنيسول. تشكل البذور 44-46 في المائة من الفاكهة الكاملة. تحتوي البذور على دهن (45-48%) وألبومينات (18-94%) وكربوهيدرات (23-48%) وألياف (5-80%) ورماد (3.50%). كما ورد أن البذور تحتوي على كيرسيتين وروتين وقلويد، ربما ديبنزيلثيو يوريا وديبنزيل يوريا وثيوجلوكوزيد وجلوكوتروباكولين مما يجعل البذور غير صالحة للأكل. بالإضافة إلى ذلك، تحتوي البذور أيضاً على النيتروجين (4.8%) والبوتاسيوم (2.8%) وأنهيدريد الفوسفوريك (1.05%) (Kumar and Sharma, 2021).

1-3-2: الخواص العلاجيّة:

إن الفائدة الأشيع لشجرة السلفادورا بيرسيكا هي التحكم بكمية اللويحة المتراكمة على سطوح الأسنان، ذلك تبعاً لانتشار استخدامه بين شعوب العالم وخاصةً الإسلاميّة منها بطريقة مشابهة لطريقة استخدام فرشاة الأسنان. حيثُ تؤدي الحركة الميكانيكية للأعواد المستخدمة إلى إزالة طبقة اللويحة، إضافةً إلى زياد التروية الدموية للثة (Ahmad and Rajagopal, 2013) (Aumeeruddy et al., 2018) (Al-Bayati and Sulaiman, 2008).

ثَبت أن لغسول الفم 0.2% غلوكونات الكلورهيكسيدين آثار جانبية تظهر عند الاستخدام المديد، منها انصباغ الأسنان باللون البني، اضطرابات التذوق، تقرحات بالمخاطية، إلى جانب حدوث خدر وتورم بالغدة النكفية. نظراً إلى هذه الأسباب وبناءً على توصيات منظمة الصحة العالميّة، تمَّ التوجه لاستخدام المكونات الطبيعية النباتيّة للعناية بالصحة الفموية، والذي يعتبر غسول الفم الحاوي على مستخلص شجرة السلفادورا بيرسيكا واحداً منها. حيث

ثَبت أن لهذا الغسول نشاطاً مضاداً للبكتيريا، إضافةً إلى دوره في حماية اللثة من الالتهابات (Adam et al., 2023).

وَجدت دراسات أجريت سابقاً أن لشجرة السلفادورا بيرسيكا دوراً مضاداً للجراثيم الهوائيّة واللاهوائيّة ومنها العقديات الطافرة، كما تستخدم في بعض طرق علاج الملاريا. أيضاً، أظهرت مُستخلصات شجرة السلفادورا بيرسيكا نتائجاً إيجابيّة ضد الإصابات الفطرية الفموية. حيثُ ثَبت أن لمستخلص الأسيتون المخفف نشاطاً مضاداً ضد بعض سلالات الفطريات مثل الـ C.albicans، C.glabrata، C.parapsilosis، حيث كان تركيز المُستخلص 300 ملغ/مل. كما يمكن للمُستخلص المائي عند تركيز 15% تخفيف نمو الـ C.albicans لمدة 36 ساعة (Ahmad and Rajagopal, 2013).

المكون	النشاط الحيوي
السيليكا	مادة ساحلة تزيل التصبغات مما يعطي الأسنان لوناً أبيض.
التانينات أو العفص (حمض التانيك)	يُخفف من تراكم اللويحة والتهاب اللثة.
الراتنجات	تُشكل طبقة واقية فوق طبقة الميناء مما يؤدي إلى حماية السن من النخور.
قلويدات (سلفادورين)	تأثير قاتل للبكتيريا وفعالية تحفيزية للثة.
الزيوت العطرية	لها دور في تحسين رائحة الفم، إضافةً إلى دورها في تحفيز إفراز اللعاب وذلك بسبب طعمها المر.
الكبريت	طعمها ورائحتها اللاذعة لها تأثير قاتل للبكتيريا.
فيتامين C	يساعد في شفاء وتجدد النسج.
بيكربونات الصوديوم $NaHCO_3$	له تأثير خفيف مضاد للجراثيم.

الكلورايد	يساعد تركيزه العالي في منع تشكل القلح، كما يساعد في إزالة التصبغات من سطوح الأسنان.
الكالسيوم	مع انحلاله في اللعاب، فإنه يمنع إزالة المعادن ويعزز إعادة تمعدن ميناء الأسنان.
نترات البنزيل وبنزيليزوثيوسيانات (BIT)	تعمل كعوامل وقائيّة كيميائيّة، وعوامل قاتلة للفيروسات، ومضادة للبكتيريا والفطريات.
بوتانيديااميد، ~ N4–بيس (فينيل ميثيل) –2 (S) –هيدروكسي بوتانيديااميد	عامل مضاد للبكتيريا إيجابية وسلبية الجرام.
ن–بنزيل–2–فينيل أسيتاميد	نشاط معتدل ضد الإشريكية القولونية.
ثلاثي ميثيل أمين	تقليل تراكم اللويحة، أيضاً نشاط مضاد للبكتيريا والالتهابات.
الفلورايد	تأثير مضاد للنخور.

جدول (1): يوضح الوظائف الحيوية للمكونات المختلفة للسلفادورا بيرسيكا (Ahmad and Rajagopal, 2013)

في دراسة أجرتها Khunkar وآخرون لدراسة تأثير مستخلص السلفادورا بيرسيكا (المائي) على تحلل الكولاجين في العاج مخسوف المعادن. وَجدت أن لهذا المُستخلص دوراً فعالاً في حماية كولاجين العاج من إنزيم الكولاجيناز، مما يُشير إلى أنه قد يلعب دوراً إيجابياً في الوقايّة من تسوس العاج (Khunkar et al., 2021). إضافةً إلى بعض الفوائد الأخرى، حيث ثَبت أن للمُستخلص دوراً في خفض دهون الجسم، نشاط مضاد للاختلاج، ومسكن للآلام (Khatak et al., 2010).

1–3–3: الاستخدامات ضمن عيادة طب الأسنان:

يُستخدم مُستخلص السلفادورا بيرسيكا كمعجون أسنان، غسول فموي، سائل إرواء في المعالجة اللبية (Khatak et al., 2010).

أظهر المسواك فعاليته في تعزيز خصائص المواد الترميمية مثل اسمنت الزجاج الشارديّ (GIC) Glass Ionomer Cement، كما تم استخدامه في المعالجات اللبيّة كسائل إرواء وحتى كمادة سادة للأقنية الجذرية (Aljarbou et al., 2022).

1-3-4: خواص الأراك المضادة للأورام:

يحتوي الأراك على العديد من المركبات النشطة بيولوجياً التي قد تمتلك تأثيرات مُضادة للسرطان، ومن بعض الآليات المحتملة التي تجعله ذو خصائص مضادة للتَسرطُن هي:

1. التأثير المضاد للأكسدة: يحتوي الأراك على مركبات مثل الفلافونويدات، والبوليفينولات، والتانينات، وهي مضادات أكسدة قوية تساعد في تقليل الإجهاد التأكسدي، الذي يُعد عاملاً رئيسياً في تطور السرطان (Al-Dabbagh et al., 2018).

2. التأثير المضاد للالتهابات: يمكن أن يكون الالتهاب المزمن عاملاً مؤهباً للإصابة بالسرطان، ومركبات الأراك مثل الألكالويدات والتربينويدات تمتلك خصائص مضادة للالتهاب قد تساعد في تقليل مخاطر الأورام (Baba Fakruddin et al., 2018).

3. تحفيز الموت الخلوي المبرمج في الخلايا السرطانيّة (Apoptosis): أظهرت بعض الدراسات أن مُستخلصات الأراك يمكن أن تُحفز الموت المبرمج (Apoptosis) في الخلايا السرطانيّة، مما يمنع انتشارها ونموها (Mohany et al., 2023).

1-3-5: دراسات سابقة متعلقة بدور الأراك المضاد للأورام:

في دراسة أجراها Hamza وآخرون لتحري التأثير الوقائي لمُستخلص السلفادورا بيرسيكا على سرطان الثدي المُستحدَث بواسطة الـ DMBA (7,12-dimethylbenz[a]anthracene) عند إناث الجرذان البيضاء (Wistar albino rats).

خَلُصت هذه الدراسة إلى دور مُستخلص السلفادورا بيرسيكا كعامل وقائي كيميائي ضد سرطان الثدي عن طريق تثبيط تكاثر الخلايا وتحفيز الموت الخلوي المبرمج إضافةً إلى نشاطه المُضاد للإستروجين وخصائصه المضادة للأكسدة. قد تتعاون كل من المركبات الفينولية والمواد الفعالة الأخرى في السلفادورا بيرسيكا لإظهار هذا التأثير المضاد للسرطان، مما يجعل هذا النبات واعداً للحماية ومقاومة سرطان الثدي (Hamza et al., 2022).

في دراسة أخرى أجرتها Hammad وآخرون لبحث تأثير مستخلص السلفادورا بيرسيكا المائي على الخطوط الخلوية لاضطرابات سوء التصنع والسرطان الفموي. تم استخدام عدة تراكيز للمُستخلص المائي للسلفادورا بيرسيكا على ثلاث خطوط خلوية: خط خلوي طبيعي مأخوذ من منطقة الرباط حول السني– خط خلوي لاضطرابات سوء التصنع البشروي (DOK)–خط خلوي للسرطان الفموي (PE/CA–PJ15).

التراكيز التي تم استخدامها للمُستخلص كانت (1.12، 2.25، 6.75، 11.25، 13.5، 15.75) ملغ/مل.

ظَهر التأثير السام للمُستخلص عند تركيز 11.25 ملغ/مل وما فوق بالنسبة لخطوط اضطرابات سوء التصنع والسرطان الفموي على التوالي، بينما بالنسبة لخط الرباط حول السني الخلوي كان تركيز 13.5 ملغ/مل فقط هو صاحب التأثير السام.

أشارت النتائج الإجمالية للدراسة إلى وجود دور محتمل لمستخلص السلفادورا بيرسيكا في الوقاية من اضطرابات سوء التصنع والسرطان الفُموي، مع التوصية بإجراء المزيد من التجارب وخاصةً على الكائنات الحية (Hammad et al., 2019).

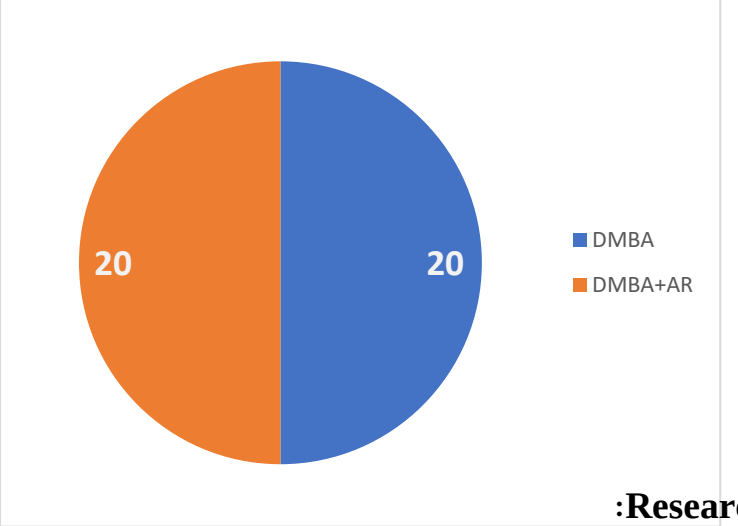
المواد والطرائق

Materials and Methods

2-1: تصميم الدراسة Study Design:

تمَّ إجراء دراسة من النمط التجريبي Experimental Study على مجموعة من ذكور حيوانات الهامستر المُنتَمية إلى السُلالة الذهبيّة السوريّة " Mesocricetus auratus " والبالغ عَددُها 40 هامستر، وقد تَمَّ تقسيمها بالتساوي إلى مجموعتين رئيسيّتين حسب المادّة المُطَبَّقَة عليها، وقد تمَّ توضيح ذلك في الشكل 14:

- المجموعة الأولى الشاهدة وهي مجموعة تطبيق المادّة المُسَرطِنَة فقط group 1 (G1 DMBA): حيثُ تمّ تطبيق هذه المادّة على أفراد هذه المجموعة البالغ عددهم 20 هامستر بدون أي تداخُل مع عوامل وقائيّة كيميائيّة.
- المجموعة الثانية التجريبيّة وهي مجموعة تطبيق المادّة المُسَرطِنَة بالإضافة إلى المُستخلص المائي للأراك group 2 (G2 DMBA + AR): حيثُ تمّ تطبيق المادّة المُسَرطِنَة على أفراد هذه المجموعة البالغ عددهم 20 هامستر وذلك بالتزامُن مع التغذية على الأراك كعامل وقائي كيميائي.



الشكل (14): عدد أفراد المجموعات الرئيسية للدراسة

2-2: مكان إجراء البحث Research Site:

تمَّ إجراء التجربة في الحواضن الموجودة في كلية الصيدلة، في جامعة دمشق. وتمَّت عملية التحليل النسيجي ضمنَ مخبر قسم النسج والتشريح المرضي في كلية طب الأسنان، في جامعة دمشق.

2-3: مواد البحث Materials:

2-3-1: حيوانات التجربة Experimental Animals:

تمَّت الدراسة على ذكور الهامستر المُنتَمِية إلى السُلالة الذهبيّة السوريّة، ذات وزن 100غ وسطياً ومتوسط عمر يتراوح بين أربع إلى خمس أسابيع. تمَّ وضع هذه الحيوانات في حواضن كليّة الصيدلة ضمن أقفاص خاصة لمُدّة أسبوع قبل البدء بالتجارب العمليّة وذلك للتَكَيُّف مع الوسط الجديد وتمَّت تغذيتها حسب الرغبة بالعَلَف والماء ad libitum (Maulina et al., 2019). (الشكل 15)



الشكل (15): أقفاص حيوانات التجربة

2-3-2: مواد التلوين النسيجي التقليدي والمناعي IHC and H&E stains:

- الفورمول والكزيلول، الكحول والماء المُقَطَّر، شمع البارافين، شرائح زجاجيَّة عاديَّة وشرائح زجاجيَّة للتلوين المناعي.

- سائل استرجاع المُسْتَضِد Antigen Retrieval ومسحوق السائل الدارِئ.

- الملوِّنات النسيجيَّة التقليديَّة: الهيماتوكسلين والإيوزين H&E.

- الملوِّنات المناعيَّة: ضد وحيد النسيلة أرنبي للضد Ki-67 من شركة Bio SB،

ومجموعة التلوين المناعي المُفرد من شركة Bio SB. (الشكل 16)

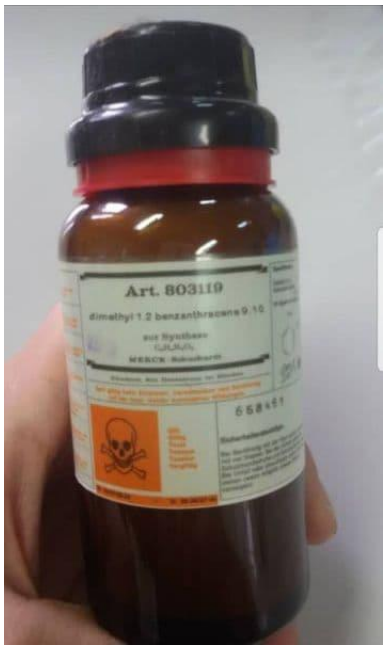
2-3-3: مادّة الـ DMBA المُسرطِنَة 7,12-Dimethyl-benz[a]anthracene:

تُصَنَّف هذه المادّة ضِمنَ مُركَّبات الفُحوم الهيدروجينيّة العِطريّة والمُصَنَّعة من قبل شركة SIGMA الأمريكيّة (Sigma-Aldrich Inc. ST. LOUIS US).

تِبعاً للدراسات السابقة التي اعتمدت على تعليمات الشركة المصنعة فقد تمَّ تحضير محلول الـ DMBA بتركيز 0.5% عن طريق مزج 0.5 غ منها في 100 مل من الزيت المعدني مع التسخين والتحريك الجيّد حتّى تمَّ ذوبان كامل حُبيبات المادّة في الزيت المعدني (Ribeiro et al., 2015)، (Maulina et al., 2019b)، (Salley, 1954). (الشكل 17)



الشكل (16): الضد المناعي من شركة Bio.SB



الشكل (17): مادة الـ DMBA المسرطنة

2-3-4: الأجهزة والأدوات المُستَخدَمة Supplies:

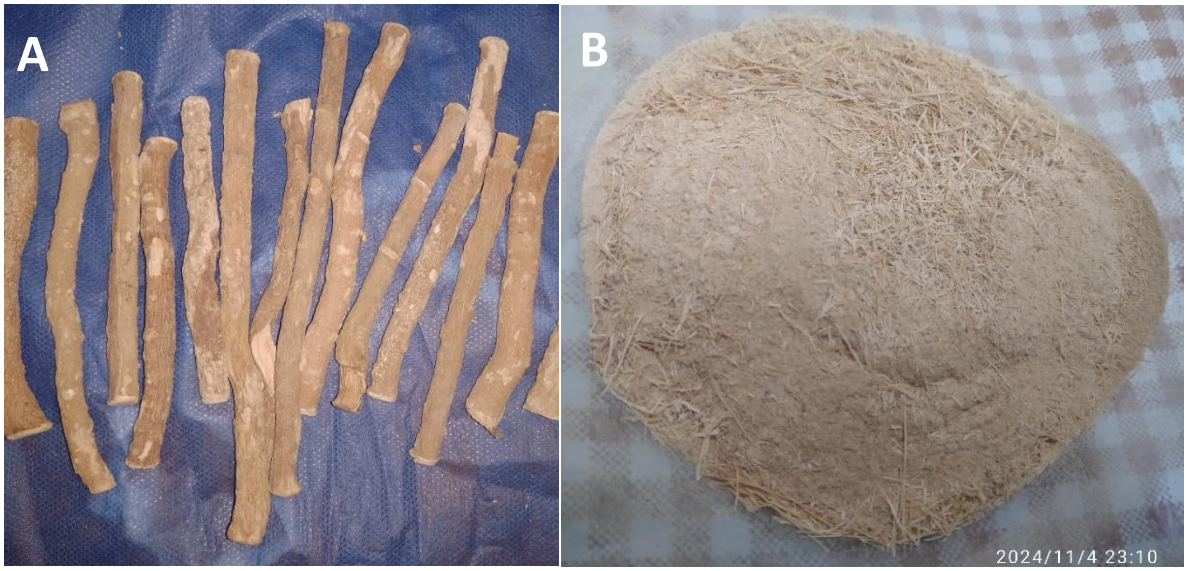
أدوات التضحية بحيوانات التجربة وأخذ الخزعات: حامل المِشرط والمِشرط، الملقط النسيجي، القطن وعبوات الفورمالين.

مِحمّ صهر الشمع والإدماج، المِبشَرة النسيجيَّة Microtome، المِحمّ المائي لفرش المقاطع النسيجيَّة، فرن التجفيف، المايكروويف، المِجهر الضوئي نوع OLYMPUS –Nikon CX21. قلم التحديد من شركة Dako.

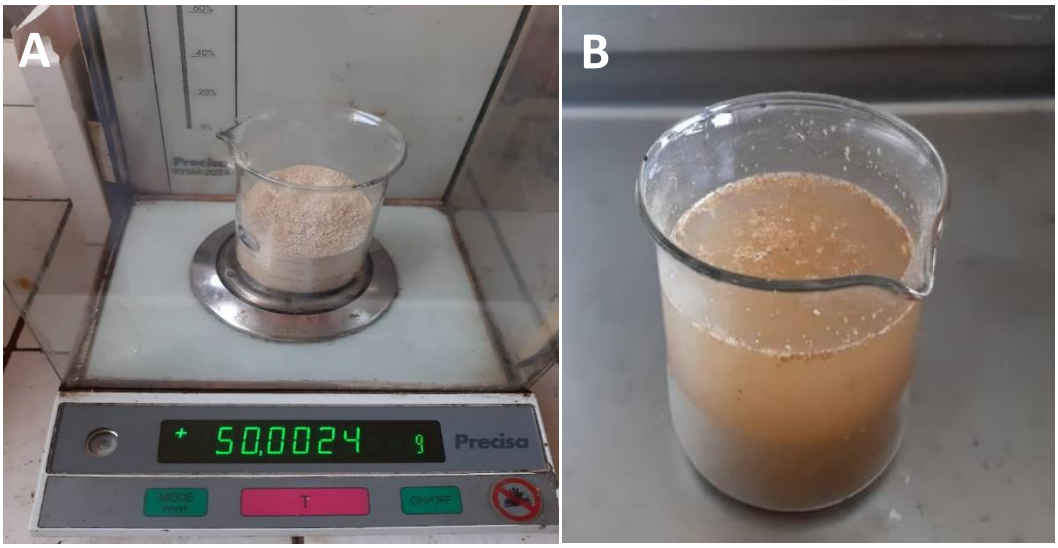
2-4: منهجية البحث Methodology:

2-4-1: طريقة تحضير المستخلص المائي للأراك: (الأشكال 18 – 19 – 20 – 21)

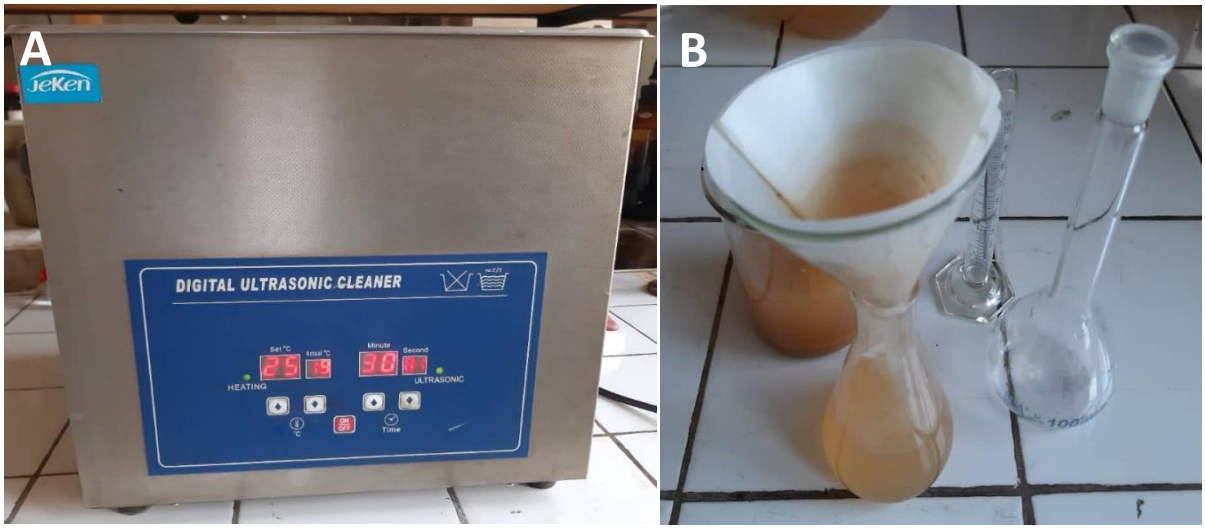
تم الحصول على أعواد المسواك من السوق المحلي، ثم تم تحضير مُستخلص جاهز للتطبيق على حيوانات التجربة وفقاً لطريقة Darmani. حيث طُحِنَت العيدان وحُوِّلَت إلى مسحوق باستخدام مطحنة كهربائيّة وحُضِّرَ مُستخلص مائي عن طريق خلط 22.5 غ من المسحوق مع 100 مل من الماء المقطر، ومن ثم تُرِكَ لمدة 48 ساعة في درجة حرارة 4 مئوية، بعد ذلك تمَّ وضعها في جهاز طرد مركزيّ عند 2200 g لمدة عشر دقائق وتمَّ ترشيح المواد الطافية باستخدام مرشحات Millipore (حجم مسام 0.2lm). لم يتم تخزين المقتطفات ولكن تم استخدامها على الفور (Darmani et al., 2006).



الشكل (18): (A): أعواد الأراك، (B): المسحوق الناتج عن طحن الأعواد



الشكل (19): (A): وزن المسحوق، (B): غمر 50 غرام من المسحوق بـ 200 مل من الماء المقطر



الشكل (20): (A): وضع المسحوق ضمن جهاز الطرد المركزي بدرجة حرارة الغرفة 25 لمدة ساعة، (B): عملية الترشيح بـ 3 ورقات ترشيح بتكرار 5 مرات

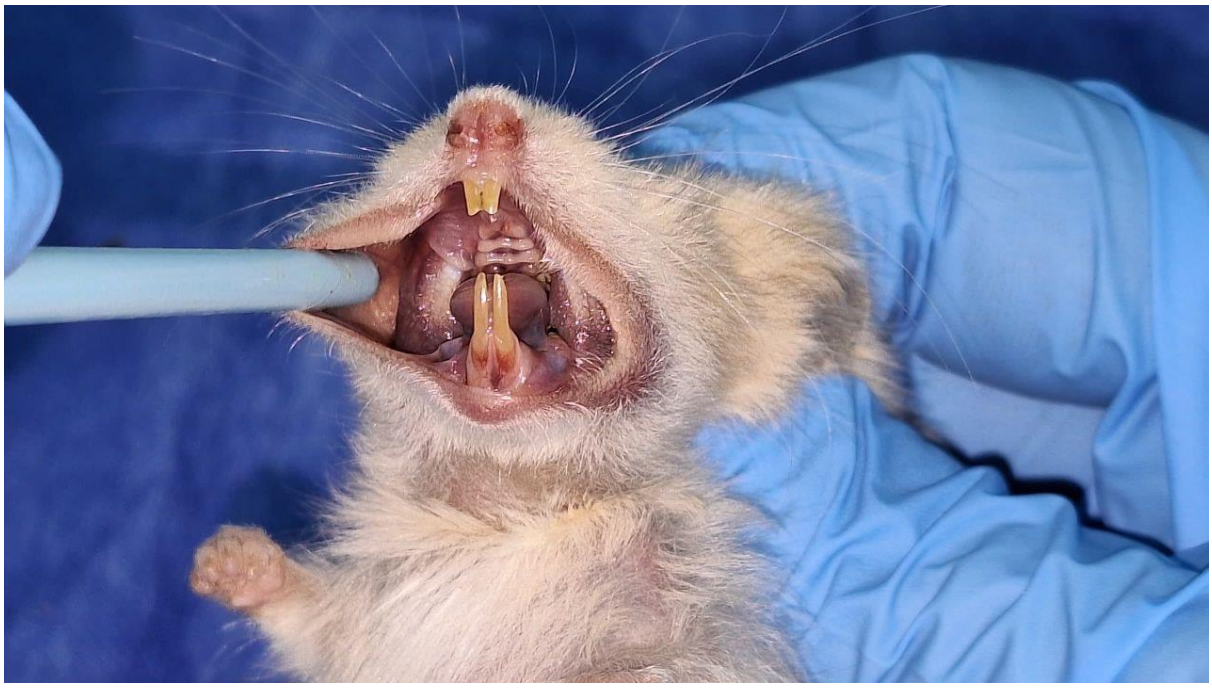


الشكل (21): المُستخلص النهائي للأراك بعد عملية الترشيح والتنقية

2-4-2: طريقة تطبيق المادّة المُسرطِنة على حيوانات التجربة Experimental Design of DMBA:

تمَّ تطبيق المادة المسرطنة عن طريق الدهن الموضعي بواسطة فرشاة تلوين قياس 4 ضمن الجيب الخدّي لكل حيوان من الحيوانات الـ 40 بمُعدَّل ثلاث مرّات أُسبوعيّاً لمُدّة 14 أسبوعاً (سبت – اثنين – أربعاء). وذلك بحركة دائريّة بطيئة وثابتة للخارج وذلك لضمان توزيع كمية متساوية تقريباً من المادة المسرطنة (0.4 ملغ) (Nagini et al., 2016).

طُبقت المادة المسرطنة ضمن الجيب الخدّي الأيمن فقط لحيوانات التجربة، أما بالنسبة للجيب الخدّي الأيسر فلم يتم تطبيق أي مادة ضمنه وذلك لضمان استمرارية عملية تخزين الطعام ضمنه وبالتالي ضمان عدم حصول أي نقص بالغذاء بالنسبة لهذه الحيوانات (Alqalshy et al., 2022)، (Nagini et al., 2016). (الشكل 22)



الشكل (22): طريقة الدهن الموضعي للمادة المسرطنة ضمن الجيب الخدي

2-4-3: الطريقة المُتَّبَعَة في تغذية حيوانات التجربة على المستخلص المائي للأراك Administration of aqueous extract of Arak:

تمَّت التغذية على المُستخلص المائي للأراك عن طريق التجريع الفموي Oral Administration باستخدام مِحقَنَة حجم 1 مل بمُعدَّل 3 مرّات أسبوعيّاً وذلك بالتزامُن مع تطبيق المادّة المُسرطِنة (Hamza et al., 2022). (الشكل 23)



الشكل (23): طريقة التجريع الفموي لمُستخلص الآراك

2-4-4: طريقة التضحية والقتل الرحيم Euthanasia procedure:

بعد نهاية فترة التكيف، تم اختيار 40 ذكراً سليماً صحياً، ومن ثُمَّ تَمَّ تقسيمهم بشكل متساوي إلى المجموعتين الرئيسيّتين سابقتي الذكر، ضَمَّت كلٍّ منها 20 هامستر. ثُمَّ تَمَّ تقسيم كل مجموعة رئيسيّة حسب زمن التضحية بها إلى أربع مجموعات فرعيّة ضَمَّت كُلٍ منها خمس حيوانات تجربة، أي:

المجموعة الأولى الرئيسيّة (G1 DMBA): ضمَّت 20 هامستر تمَّ تقسيمها إلى أربع مجموعات فرعيّة حسب فترات التضحية المُتَتَابعة لها، حيثُ تَمَّت التضحية بخمس هامسترات بعد أسبوعين، خمس هامسترات بعد 6 أسابيع، خمس هامسترات بعد 10 أسابيع، خمس هامسترات بعد 14 أسبوع. حيثُ تَمَّت دراسة تأثير المادّة المُسرطِنَة على بشرة الجيب الخدّي خلال هذه الفترات الزمنيّة المُتَتَابعة عن طريق دراسة التغيُّرات النسيجيّة المرضيّة بالملوُّن التقليدي H&E وعن طريق دراسة مُستويات تعبيريّة البروتين Ki-67.

المجموعة الثانية الرئيسيّة (G2 DMBA + AR): ضمَّت 20 هامستر تمّ تقسيمها إلى أربع مجموعات فرعيّة حسب فترات التضحية المُتَتَابعة لها، حيثُ تمَّت التضحية بخمس هامسترات بعد أسبوعين، خمس هامسترات بعد

6 أسابيع، خمس هامسترات بعد 10 أسابيع، خمس هامسترات بعد 14 أسبوع. حيثُ تمَّت دراسة التأثير الوقائي المُحتمَل للأراك على السلوك الورمي للسرطان شائك الخلايا المُستَحدَث خلال هذه الفترات الزمنيّة المتتابعة عن طريق دراسة التغيُّرات النسيجيّة المرضيّة بالملوّن التقليدي H&E وعن طريق دراسة مُستويات تعبيريّة البروتين Ki-67.

تمَّت عملية التضحية بوضع الهامستر في إناء مُحكَم الإغلاق وتعريضه إلى لُفافة قطنيّة مُشبَعَة بالكلوروفورم. ثمّ تم استئصال الجيب الخدي وفرده على أمبولة تخدير ووضعها ضمن الفورمول وذلك للمحافظة على شكله ريثما يتم تقطيع العينة ودراستها نسيجياً (Blackshaw et al., 1988). (الشكل 24)



الشكل (24): فرد الجيب الخدي على أمبولة تخدير

2-4-5: تحضير العيّنات والشرائح Samples and Slides preparation:

مرَّ تحضير العيِّنات بعدد من المراحل لكَي تكون جاهزة لإجراء التلوين التقليدي والمناعي:

- مرحلة التثبيت: بعد استئصال العيّنات تمَّ وضعها في الفورمول 10% لمدِّة 24 ساعة وذلك لتثبيت العيِّنة ومنع التَحَلُّل الذاتي للأنسجة.

- مرحلة التجفيف: هدفها إزالة الماء من العيّنة، واسْتُخْدِمَ لذلك ثلاث حمَّامات من الكحول يزداد تركيزها تدريجيًّا: الحمَّام الأوّل ذو تركيز 70% وُضِعَت العيّنة فيه لمدِّة ساعة، الحمَّام الثاني ذو تركيز 85% كذلك لمدِّة ساعة، والحمَّام الثالث الحاوي على الكحول المُطْلَق وُضِعَت فيه العيِّنة لمدِّة ساعة.

– مرحلة التشفيف: وهي مرحلة هامَّة لطرد الكحول من العيِّنة وجعلها شافَّة، وقد اسْتُخْدِمَ لذلك ثلاثة حمَّامات من الكزيلول، حيث وُضِعَتِ العيِّنات في كلٍّ منها لمدِّة ساعة.

– مرحلة إدماج شمع البارافين: حيثُ وُضِعَت العيِّنة في حمَّام من شمع البارافين المُنصَهِر بدرجة حرارة 55 درجة مِئويَّة لمدِّة (1–2) ساعة، ثُمَّ ضمن قالب وتمّ صب شمع البارافين فوقها، بحيث تمّ التأكُّد من توجيه العيِّنة بشكلٍ مناسبٍ، وترك القالب ليَبْرُد ويتَصَلَّب، وعندها يُصبح جاهزاً للقطع، حيثُ تمّ حفظ القوالب في البرَّاد. وبذلك تكون العيِّنات جميعها قد أصبحت ضمن قوالب شمعيَّة وجاهزة لإجراء التلوين التقليدي والتلوين المناعي.

2-4-6: طريقة التلوين النسيجي التقليدي H&E Staining:

• تثبيت القالب الشمعي على المِبشَرة النسيجيَّة وتحديد سماكُة القطع بـ 4 ميكرونات.

• ثم فرش هذه المقاطع البارافينيَّة في مِحمّ مائيّ يحوي ماء مُقَطَّر بدرجة حرارة حوالي 40–45 درجة مئويَّة لإزالة التجاعيد وتحميلها على الشرائح الزجاجيَّة.

• ثمَّ وضع الشرائح الزجاجيَّة في فُرن التجفيف بدرجة حرارة 45–50 درجة مئويَّة لتجفيفها من الماء لمدِّة 10 دقائق.

• ثمَّ تمرير الشرائح في 3 حمَّامات من الكزيلول، حوالي 15 دقيقة لكل حمَّام، لإزالة الشمع.

• ثمَّ التمرير في الكحول المُطْلَق ثُمَّ كحول بنسبة 95% يليها 70% ثمَّ 50% لمدِّة 15 دقيقة لكل حمَّام ليتم إزالة الكزيلول.

• ثمّ غسل الشرائح بالماء ثمَّ الوضع في الهيماتوكسلين لدقيقتين ثُمَّ الغسل بالماء عدِّة مرَّات لإزالة الهيماتوكسلين الزائد.

• ثمّ الوضع بعدَ ذلك في الإيوزين لمدَّة تتراوح بين دقيقة ودقيقة ونصف، والغسل بالماء لإزالة الإيوزين الزائد.

• ثمّ الوضع في حمَّام كحول 70% لمدّة دقيقة، ثمَّ 95% لمدّة دقيقة، ثمَّ في حمَّامين من الكحول المُطلَق كل حمَّام دقيقة واحدة ليتم طرد الماء من النسيج.

• ثمَّ وضع العيّنة في الكزيلول مرَّتين مُتتاليتين لمدّة 3 دقائق في كل مرَّة لطرد الكحول.

• أخيراً ستر الشرائح الزجاجيَّة بالسواتر باستخدام "بلسَم كَنَدَا" لتُصبح جاهزة للفحص النسيجي.

2-4-7: طريقة التلوين الكيميائي النسيجي المناعي IHC Staining:

• تمّ تحضير المقاطع النسيجيَّة بالمِبشَرة النسيجيَّة بسماكة قطع 4 ميكرون.

• ثمّ وضع المقاطع النسيجيَّة على الشرائح الزجاجيَّة المناعيَّة.

• ثمّ وضع الشرائح الزجاجيَّة في فُرن التجفيف لمدّة 30 دقيقة.

• ثمّ وضع المُحضَّرات في حمَّامين من الإكزيلول النقي لمُدّة خمس دقائق لكُل حمَّام، ثمَّ في حمَّامات مُتتالية من الكحول (كحول مُطلَق ثمَّ كحول 75% ثم كحول 50%) لمدّة خمس دقائق لكل حمَّام، وبعدها الغسل بالماء الجاري.

• ثمّ غمس الشرائح الزجاجيَّة ضمن سلَّات تحتوي على المحلول المُظهِر للمُسْتَضِد، ووضعها ضمن المايكروويف لمدّة 30 ثانية بدرجة الحرارة 125 درجة مئويَّة، ثمَّ لمدّة 10 ثوانٍ بدرجة الحرارة 90 درجة مئويَّة.

• ثمّ ترك الشرائح الزجاجيَّة لتَبْرُد بدرجة حرارة الغُرفة من 10-20 دقيقة.

• ثمّ غسل الشرائح بالماء الجاري خمس دقائق.

• ثمّ غمر الشرائح ضمن المحلول الدارئ PBS لمدّة 3 دقائق حيثُ يتم تحضيره وُفقَ تعليمات الشركة المصنِّعة بإضافة قرص منه لكل 100مل من الماء المُقَطَّر.

• ثمّ إحاطة العيّنة النسيجيَّة بقلم التحديد (Dako Pen) لمنع تسَرُّب المواد المُطَبَّقة على النسيج.

• ثمّ غمر النسيج بعد ذلك في Peroxidase/AP Blocker لمدّة خمس دقائق.

• ثمّ غسل الشرائح ثلاث مرَّات في المحلول الدارئ PBS لمدّة ثلاث دقائق لكل مرَّة.

• ثمّ تغطية النسيج بالكاشف المناعي باستخدام المِمَص الميكروي، حيثُ طُبِّق الضد الخاص لـ Ki-67 على الشرائح مدّة 45 دقيقة.

• ثمّ غسل الشرائح بالمحلول الدارِئ PBS ثلاث مرَّات.

• ثمّ تغطية النسيج بـ Poly Detector HRP Lable لمدّة 45 دقيقة.

• ثمّ غسل الشرائح ثلاث مرَّات بالمحلول الدارئ.

• ثمّ تمّ تحضير الـ DAB substrate chromogen solution حيثُ أُضيفتَ قطرة واحدة من Poly Detector DAB Chromogen لكل 1 مل من Poly Detector DAB Buffer مع المزج الجيّد ضمن عبوة مناسبة.

• ثمّ تغطية النسيج بـ DAB substrate chromogen solution لمدّة 10 دقائق.

• ثمّ غسل الشرائح بالماء المُقطَّر خمس مرات.

• ثمّ تمّ تلوين الشرائح بالهيماتوكسلين حوالي 30 ثانية ثمَّ غُسِلَت بالماء.

• ثمّ تمّ سحب الماء من النسيج بحمَّامات الكحول، ثمَّ حمَّامين من الإكزيلول (3–5) دقائق لكل واحد.

• وأخيراً تمّ الستر بالسواتر الزجاجيَّة وبلسَم كَنَدَا وبذلك أصبحت جاهزة للدراسة المناعيَّة.

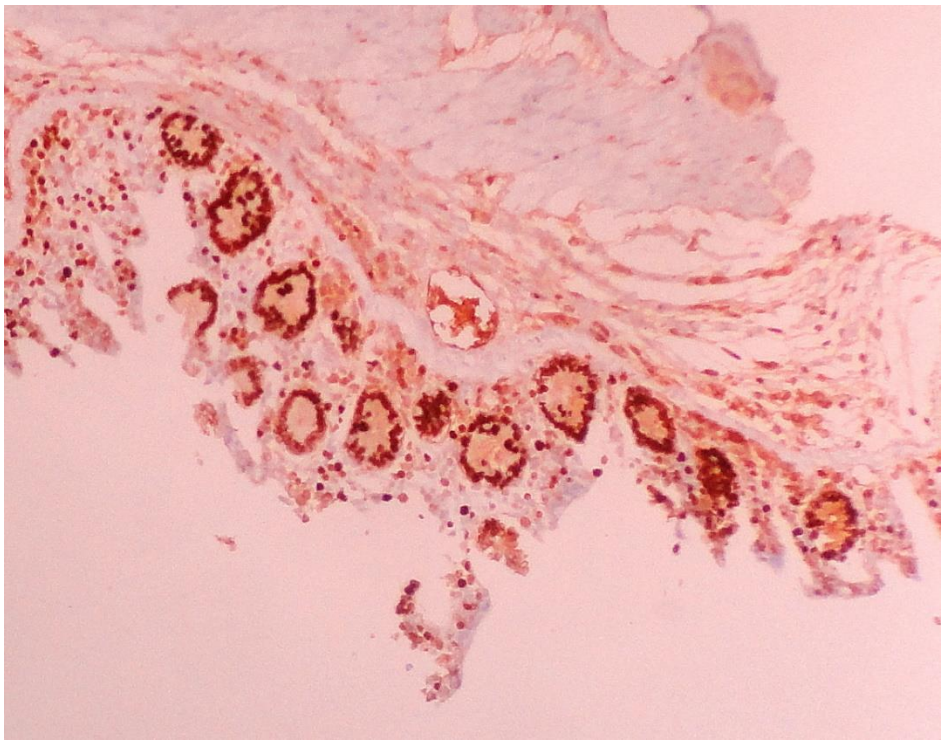
2-4-8: معايير تقييم الدراسة الكيميائيّة النسيجيَّة المناعيَّة IHC Evaluation Criteria:

تمَّت دراسة المُحضَّرات المُلَوَّنة مناعيَّاً باستخدام المجهر الضوئي تحت التكبير 400، حيثُ تمَّ اختيار 4 ساحات عشوائيَّة غير مُتداخلة لبشرة الجيب الخدّي واحتساب المُتوسِّط الحسابي لها، وقد تمَّ الاعتماد على طريقة ألريد المُعَدَّلة نصف الكميّة modified Allred's semi-quantitative immunoreactive score والتي تَنُص

على حساب النسبة المئويّة للخلايا الإيجابيّة **(الكميّة)** مَجموعاً لها شدّة تلوُّن الخلايا الإيجابيّة **(النوعيّة)** (Pallavi et al., 2018).

تمَّ اعتبار الخليّة البشرويّة على أنَّها متلوِّنة بالضد Ki-67 عندما أبدت تعبيريّة إيجابيّة نووية (تلوُّن بُنّي أو أحد تَدَرُّجاته). وذلك استناداً إلى الدليل الإرشادي للشركة المُصَنِّعة.

تمَّ التأكد من فعالية الملون من خلال تطبيقه على مقطع من كولون طبيعي وذلك بناءً على تعليمات الشركة المصنعة. (الشكل 25).



الشكل (25): التعبيرية النووية لـ Ki-67 في المخاطية الطبيعية للكولون

أولاً: الكميّة Quantitative:

1- الدرجة **1:** نسبة الخلايا البشرويّة الإيجابيّة للملوّن الأقل من 25%.

2- الدرجة **2:** نسبة الخلايا البشرويّة الإيجابيّة للملوّن بين 25% و50%.

3- الدرجة **3:** نسبة الخلايا البشرويّة الإيجابيّة للملوّن بين 50% و75%.

4- الدرجة **4:** نسبة الخلايا البشرويّة الإيجابيّة للملوّن الأكبر من 75%.

ثانياً: النوعيّة Qualitative:

1- الدرجة **0**: الخلايا البشرويّة لم تتلوّن.

2- الدرجة **1**: الخلايا البشرويّة ذات تلوُّن خفيف.

3- الدرجة **2**: الخلايا البشرويّة ذات تلوُّن مُتوسِّط.

4- الدرجة **3**: الخلايا البشرويّة ذات تلوُّن شديد.

ثُمَّ بعد ذلك تمَّ **جمع** البيانات والحصول على **4 فئات نهائيّة** Final Immune Score:

0 = **سلبي، 1 – 2 – 3 = ضعيف، 4 – 5 = مُتوسِّط، 6 – 7 = شديد.**

2-5: التحليل الإحصائي Statistical Analysis:

2-5-1: الفرضيّات Hypothesis:

- فرضيّة العدم (H0) μ: لا يوجد فُروقات بين مجموعات البحث (مجموعة تطبيق المادَّة المُسَرطِنَة – مجموعة تطبيق المادَّة المُسَرطِنَة مع الأراك).

- الفرضيّة البديلة (H1) μ: يوجد فُروقات بين مجموعات البحث (مجموعة تطبيق المادَّة المُسَرطِنَة – مجموعة تطبيق المادَّة المُسَرطِنَة مع الأراك).

2-5-2: الاختبارات الإحصائيّة المُقتَرَحَة Statistical Tests:

تم استخدام الاختبارات الإحصائيّة التالية:

- اختبار كولموغروف سميرنوف Kolmogorov–Smirnov: لاختبار التَوَزُّع الطبيعي لبيانات المجموعات.
- اختبار مان ويتني Mann–Whitney: للمُقارنات الثُنائيّة بين المجموعات الفرعية.
- اختبار كروسكال ولاس Kruskal–Willis: لاختبار الفروق في درجة الإصابة بين الفترات الزمنيّة الأربعة للتضحية داخل كُل مجموعة رئيسية.

النتائـج والدراسة الإحصائيـة

Results and Statistical Analysis

3-1: الأساليب الإحصائيّة المُستَخدَمَة في البحث Statistical Methods:

اعتُمِدَ على برنامج الحزمة الإحصائيّة الحاسوبيّة SPSS Version 24 في الدراسة الإحصائيّة التحليليّة لبيانات البحث الحالي. كما تمّت الاستعانة ببرنامج Microsoft Excel 2019 لتوضيح النتائج التي تمَّ التوصل إليها.

اعتُمِد في تقدير الفُروقات الإحصائيّة على مُستوى دلالة p-Value = 0.05 عند مُستوى الثقة 95%، وبالتالي فإنَّ أي قيمة لـ P-Value أعلى من 0.05 تعتبر الفروق المُشاهَدة غير دالة إحصائيّاً، في حين أنّ أي قيمة لـ P-Value أقل من 0.05 تُعتبر الفروق المُشاهَدة دالة إحصائيّاً.

3-2: الدراسة الإحصائيّة Statistical Study:

3-2-1: وَصف العيّنة Description of Sample:

تَألَّفت عيّنة الدراسة من 40 جيب خدّي مُستأصَل من 40 حيوان هامستر وتمَّ تقسيمها إلى مجموعتين رئيسيّتين:

- المجموعة G1 DMBA: تألَّفت من 20 هامستر حيثُ تمَّ تطبيق الـ DMBA فقط في الجيب الخدّي.
- المجموعة G2 DMBA + AR: تألَّفت من 20 هامستر حيثُ تمَّ تطبيق الـ DMBA في الجيب الخدّي مُزامنةً مع الأراك كعامل وقائي مُحتَمَل.

والجدول رقم 2 يُوضّح ما سبق:

المجموعة المدروسة	عدد الحيوانات	النسبة المئوية
G1 DMBA	20	% 50
G2 DMBA + AR	20	% 50
المجموع	40	% 100

الجدول (2): توزع أفراد العينة على المجموعات الرئيسية

وبعدَ ذلك تمَّ تقسيم كل مجموعة رئيسيّة إلى أربع مجموعات فرعيّة، ضَمَّت كلٍّ منها خمس حيوانات تجربة، حيثُ تمَّت التضحية بحيوانات المجموعات الفرعية ضمن فترات زمنية (بعد أسبوعين – بعد 6 أسابيع –بعد 10 أسابيع

–بعد 14 أسبوع)، وذلك لدراسة عمليّة التَسَرطُن خلال مراحلها الأوليّة وُصولاً إلى المراحل النهائيّة وهي مرحلة السرطان الغازي شائك الخلايا ومعرفة الأثر الوقائي للأراك في كبح هذه العمليّة، والجدول 3 يُوضّح ما سبق:

المجموعة المدروسة	الفترة الزمنية الموافقة للتضحية	عدد الهامسترات	النسبة المئوية
G1 DMBA	أسبوعين	5	25%
	6 أسابيع	5	25%
	10 أسابيع	5	25%
	14 أسبوع	5	25%
	المجموع	20	100%
G2 DMBA + AR	أسبوعين	5	25%
	6 أسابيع	5	25%
	10 أسابيع	5	25%
	14 أسبوع	5	25%
	المجموع	20	100%

الجدول (3): توزع أفراد العينة على المجموعات الفرعيّة حسب فترات التضحية

تمَّت الدراسة عن طريق دراسة فُروق تعبيريّة بروتين الـ **Ki–67** بين فترات التضحية المتتالية، وتمَّ حساب النسبة المئويّة للخلايا الإيجابيّة للبروتين (الكميّة) + حساب شدّة تلوُّن الخلايا الإيجابيّة (النوعيّة) ومن ثمَّ جمع هاتين القيمتين (الكميّة + النوعيّة) وذلك وُفقاً لطريقة Allred المُعَدَّلة نصف الكميّة. (الجدول 4)

النسبة المئوية للخلايا الإيجابية للبروتين	الدرجة الموافقة	شدة التلون للساحات الإيجابية للبروتين	الدرجة الموافقة	الدرجة النهائية (نسبة الخلايا + شدة التلون)	النتيجة النهائية
أقل من 25%	1	التلون الخفيف	1	(1–2–3)	ضعيف
من 25–50%	2	التلون المتوسط	2	(4–5)	متوسط
من 50–75%	3	التلون الشديد	3	(6–7)	شديد
أكبر من 75%	4				

الجدول (4): طريقة تقييم تعبيرية البروتين Ki-67 حسب Allred

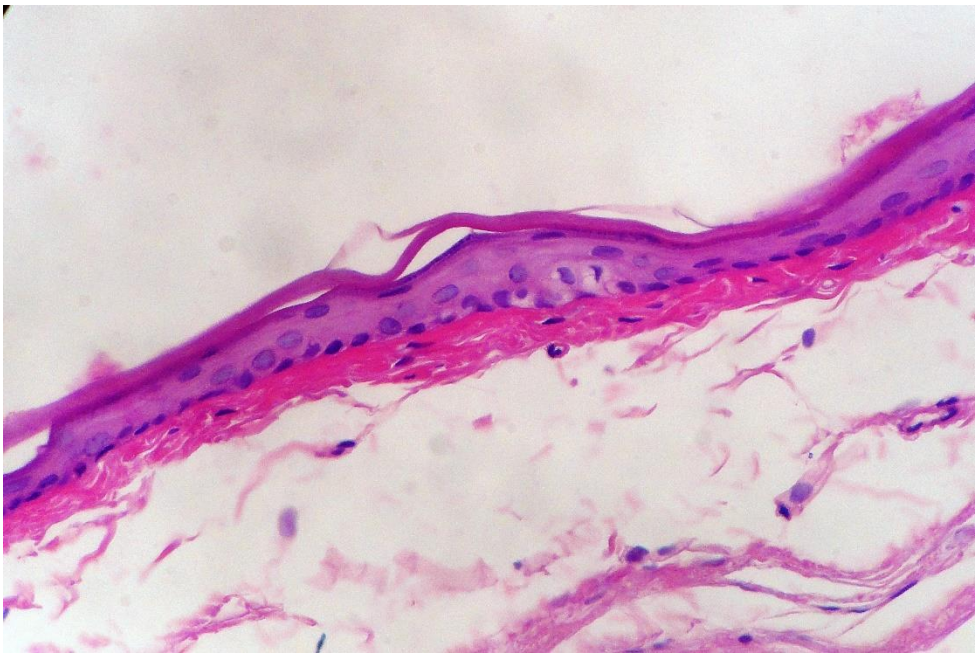
3-2-2: المُشاهَدَات الوصفيّة بالتلوين التقليدي Descriptive Study:

تمَّت مُلاحظة جميع المراحل النسيجيّة المُتَسلسلة لتشكُّل السرطان شائك الخلايا جيّد التمايُز في المجموعة G1 DMBA والمجموعة G2 DMBA + AR بدءاً من فرط التصنُّع والتقرُّن في بشرة الجيب الخدّي مُروراً بسوء التصنُّع الخفيف والمُتَوَسّط إلى سوء التصنُّع الشديد ووُصولاً إلى الإصابة السرطانية جيّدة التمايُز.

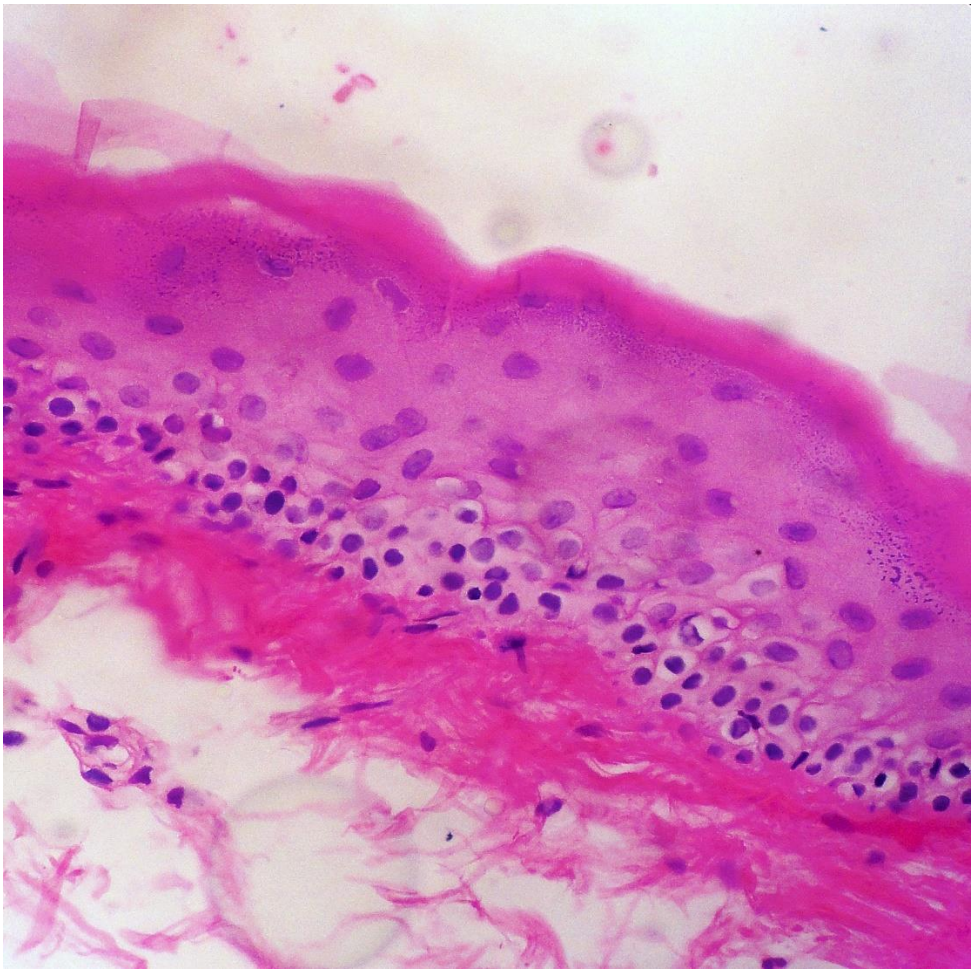
ففي بداية التجربة أي بعدَ مضي أسبوعين تمَّ تسجيل خمس حالات من فرط التصنُّع البشروي مَصحوباً مع فرط التَقَرُّن في الـ G1 أمَّا في الـ G2 فقد تمَّ تسجيل أربع حالات. وبعدَ مضي فترة ستّة أسابيع، ظهر سوء التصنُّع الخفيف عند أربع حيوانات في الـ G1 مقابل حيوانين في الـ G2. وبعد مضي عشرة أسابيع ظهر سوء التصنُّع الشديد عند 3 حيوانات في الـ G1 مقابل حالة واحدة فقط في الـ G2. أما في نهاية الأسبوع الرابع عشر ظهر السرطان البشروي شائك الخلايا عند جميع حيوانات المجموعة الـ G1 مقابل حالتين فقط في الـ G2. أما عند متابعة الآفات سريريّاً فقد كانت جميع الإصابات السرطانية خارجية التنبُّت، والجدول 5 والأشكال من 26 إلى 36 توضح مراحل تسلسل الإصابة.

الفترة	التغيرات النسيجية المرضية	عدد حيوانات التجربة	
		DMBA	DMBA+AR
أسبوعين	طبيعي	0	1
	فرط تصنع + فرط تقرن	5	4
	سوء تصنع خفيف	0	0
	سوء تصنع متوسط	0	0
	سوء تصنع شديد	0	0
	SCC	0	0
	المجموع	5	5
6 أسابيع	طبيعي	0	0
	فرط تصنع + فرط تقرن	1	3
	سوء تصنع خفيف	4	2
	سوء تصنع متوسط	0	0
	سوء تصنع شديد	0	0
	SCC	0	0
	المجموع	5	5
10 أسابيع	طبيعي	0	0
	فرط تصنع + فرط تقرن	0	0
	سوء تصنع خفيف	1	2
	سوء تصنع متوسط	1	2
	سوء تصنع شديد	3	1
	SCC	0	0
	المجموع	5	5
14 أسبوع	طبيعي	0	0
	فرط تصنع + فرط تقرن	0	0
	سوء تصنع خفيف	0	0
	سوء تصنع متوسط	0	1
	سوء تصنع شديد	0	2
	SCC	5	2
	المجموع	5	5
المجموع	طبيعي	0	1
	فرط تصنع + فرط تقرن	6	7
	سوء تصنع خفيف	5	4
	سوء تصنع متوسط	1	3
	سوء تصنع شديد	3	3
	SCC	5	2
	المجموع	20	20

الجدول (5): نتائج مراقبة التغيرات النسيجية المرضية بالملون التقليدي في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة وفترة التضحية

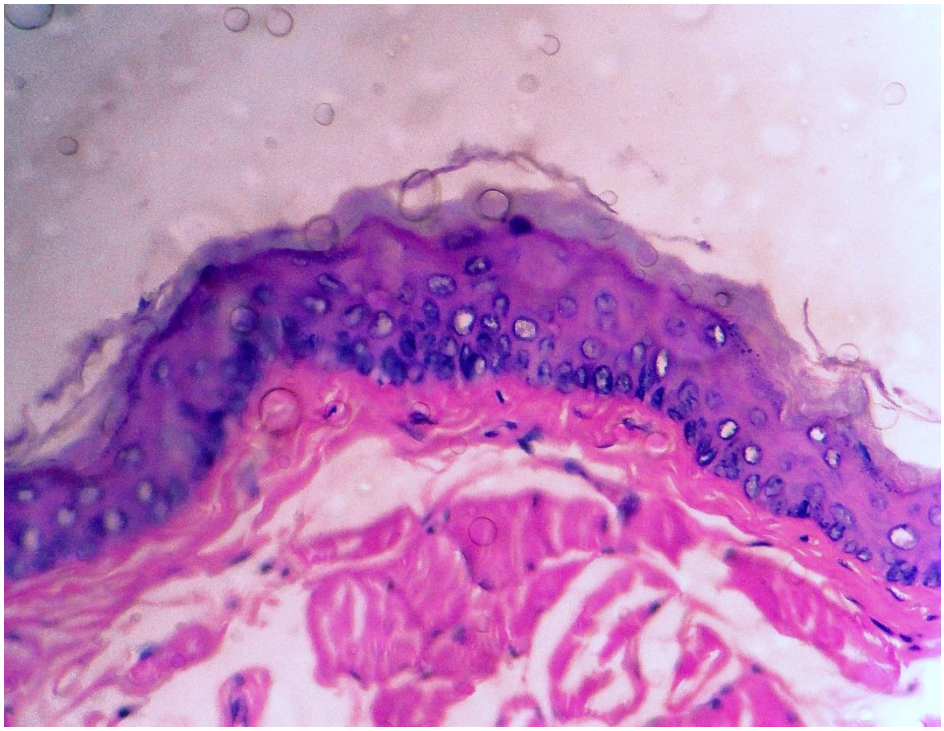


الشكل (26): بشرة المُخاطيّة الطبيعيّة للجيب الخدّي وهي عبارة عن بشرة رصفيّة مُطبّقة مُتقرّنة قليلة الثخانة (H&E 400×)



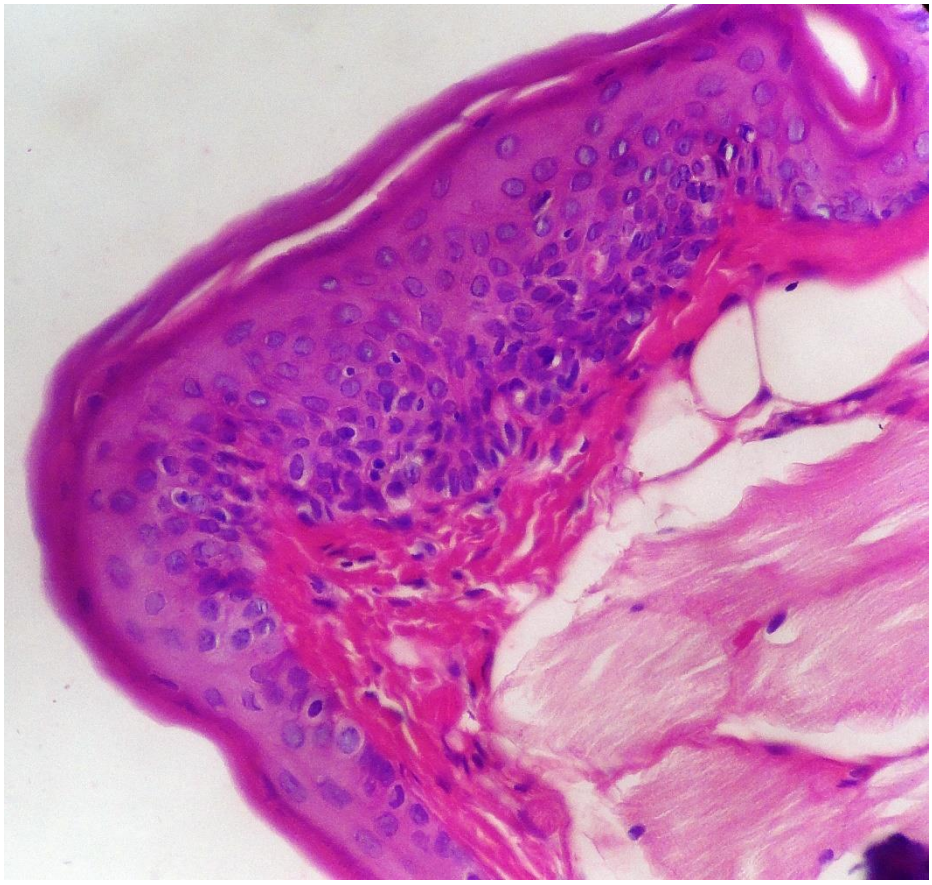
الشكل (27): فرط التقرُّن مع فرط التصنُّع بعد أسبوعين، (H&E 400×):

G1 DMBA



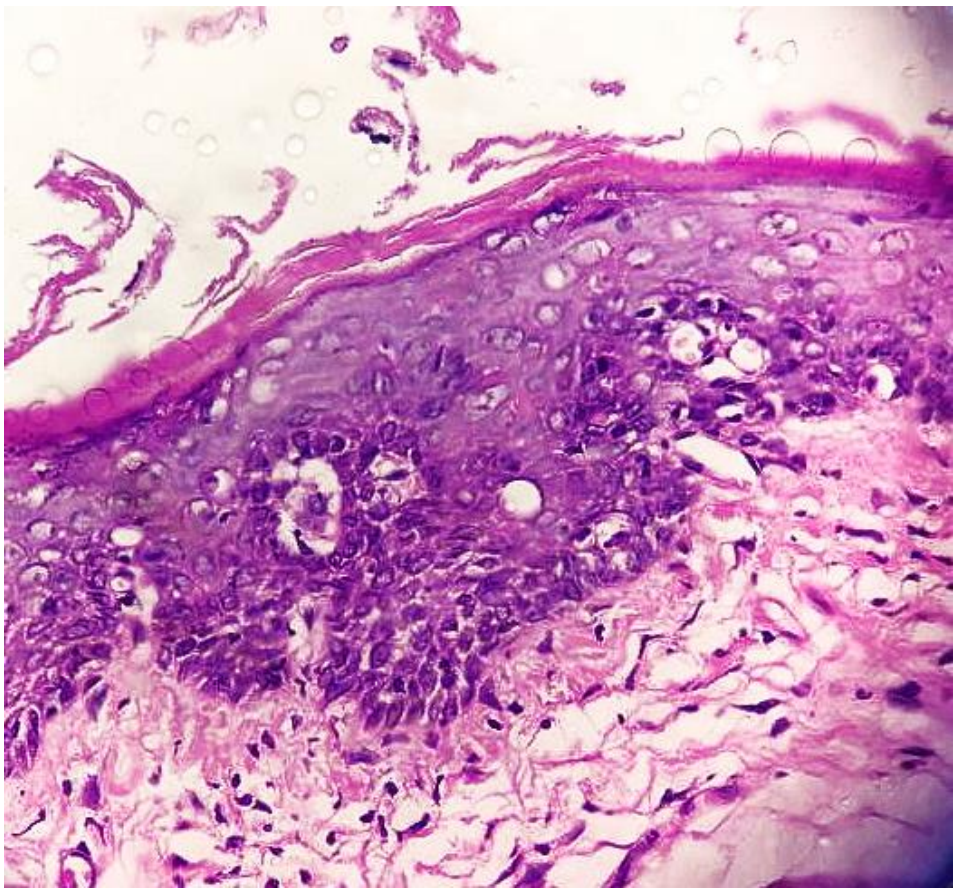
الشكل (28): فرط التقرُّن مع فرط التصنُّع بعد أسبوعين، (H&E 400×):

G2 DMBA + AR



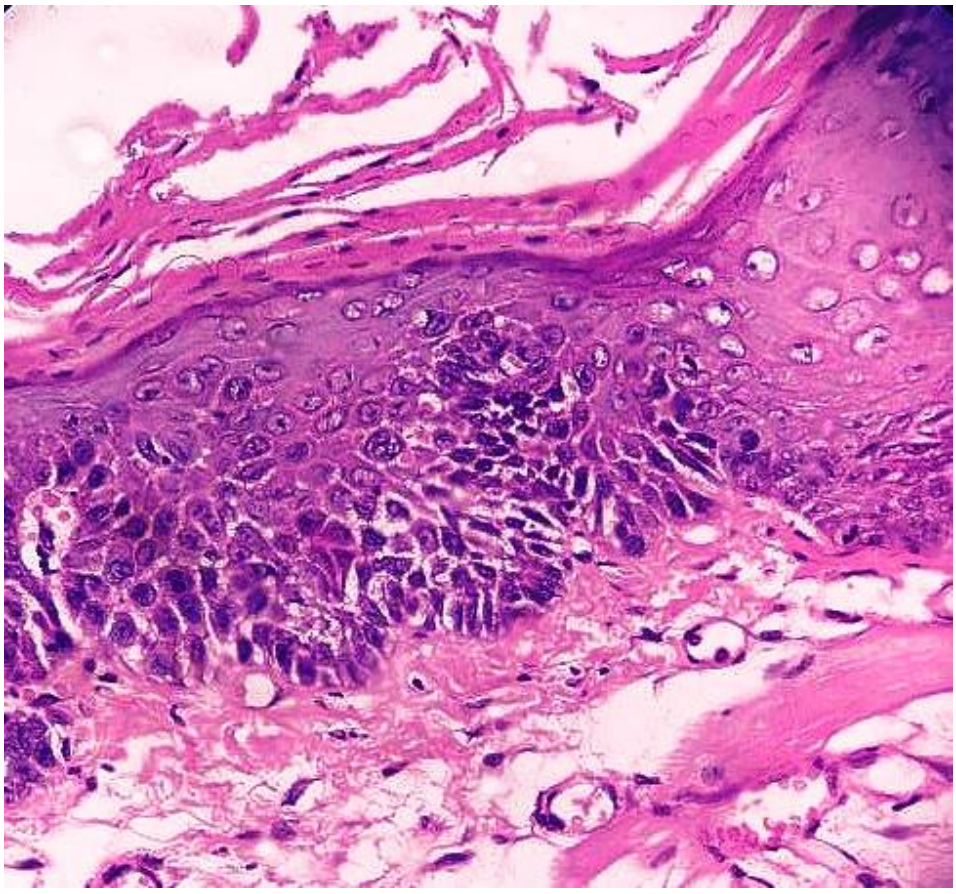
الشكل (29): سوء التصنّع الخفيف بعد 6 أسابيع، علائم سوء التصنُّع لا تتجاوز الثلث السُفلي من سماكة البشرة، يُلاحظ فرط الكروماتينيّة في أنوية خلايا الطبقة القاعديّة (H&E 400×):

G1 DMBA



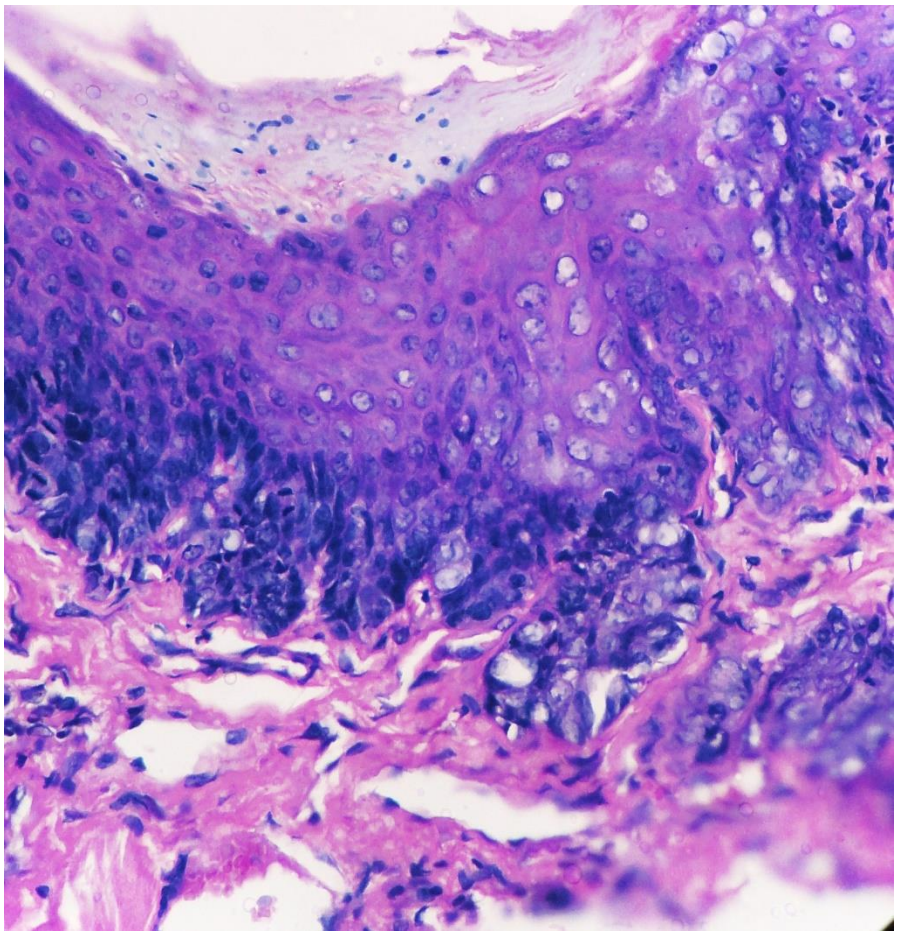
الشكل (30): سوء التصنّع الخفيف بعد 6 أسابيع، علائم سوء التصنُّع لا تتجاوز الثلث السُفلي من سماكة البشرة، (H&E 400×):

G2 DMBA + AR

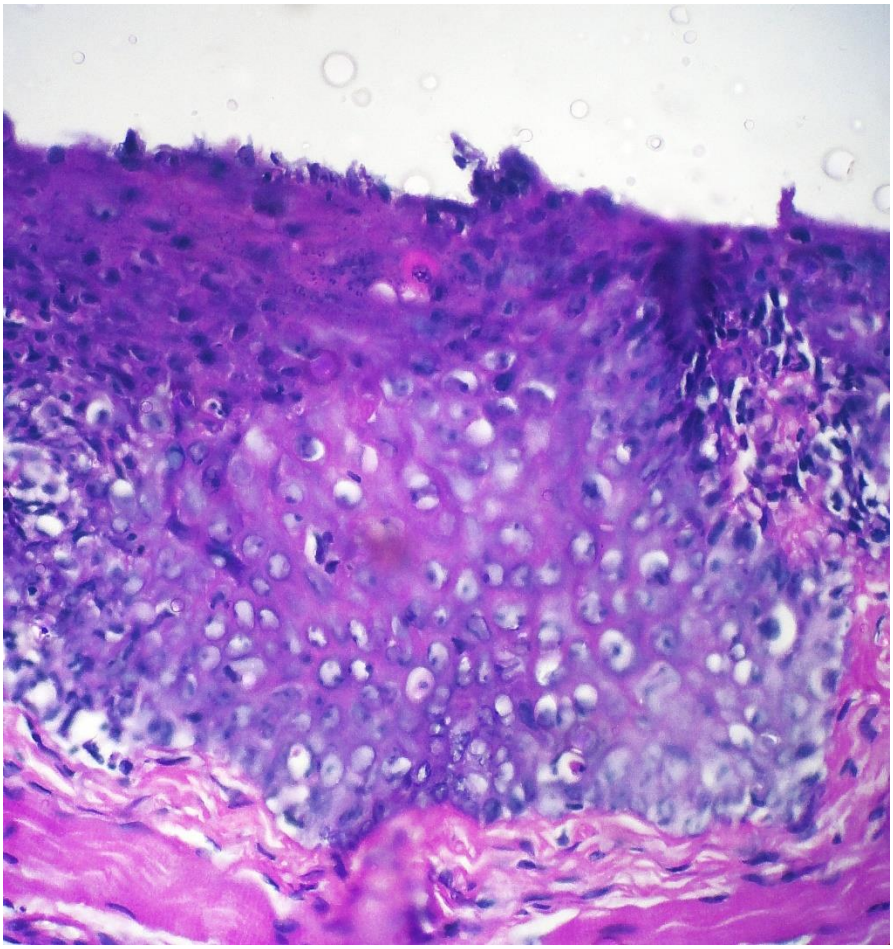


الشكل (31): سوء التصنّع المُتوسّط بعد 10 أسابيع، علائم سوء التصنُّع في ثُلثي سماكة البشرة، يُلاحظ فرط كروماتينيّة الأنوية والتعدُّد الشكلي للخلايا في الطبقة القاعديّة وفوق القاعديّة وبعض الخلايا في الطبقة الشائكة، يُلاحظ أيضاً بوضوح فُقدان الالتصاق بين الخلايا في الطبقة القاعديّة وفوق القاعديّة (400× H&E):

G1 DMBA

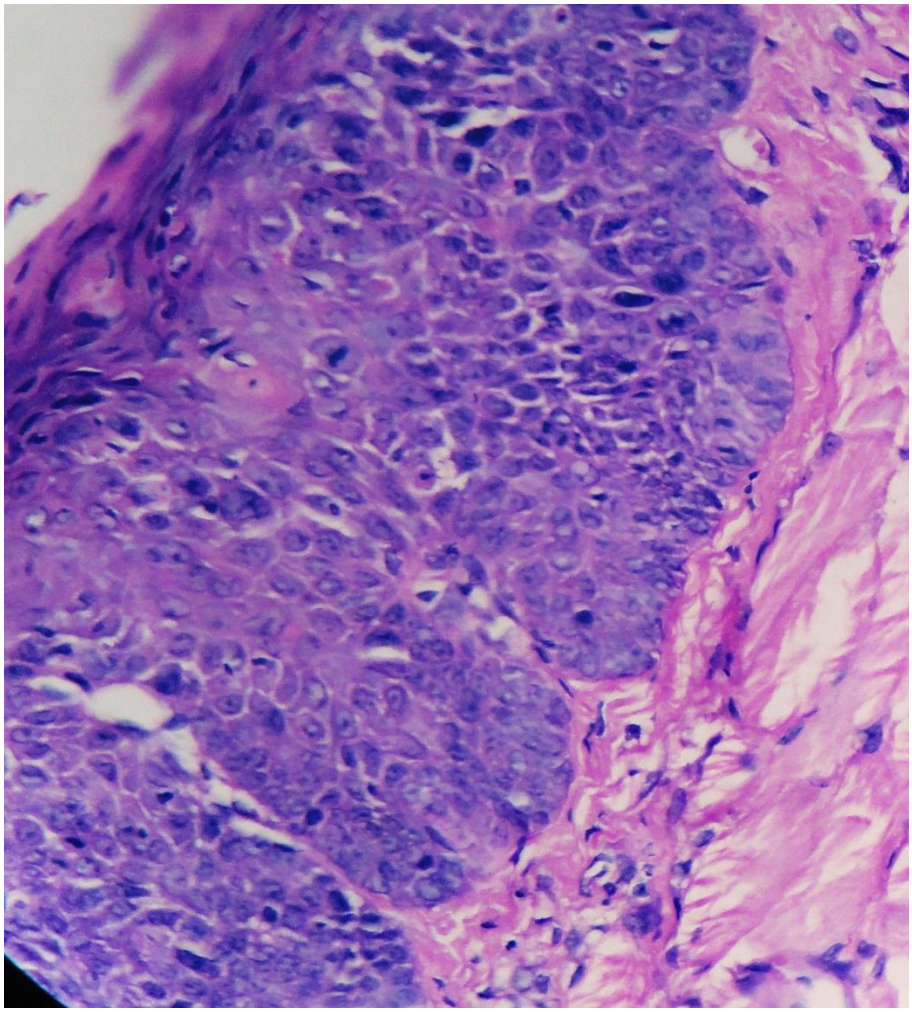


الشكل (32): سوء التصنّع المُتوسّط بعد 10 أسابيع، علائم سوء التصنُّع في ثُلثي سماكة البشرة، يُلاحظ فرط كروماتينيّة الأنوية والتعدُّد الشكلي للخلايا في الطبقة القاعديّة وفوق القاعديّة، (H&E 400×): G2 DMBA + AR



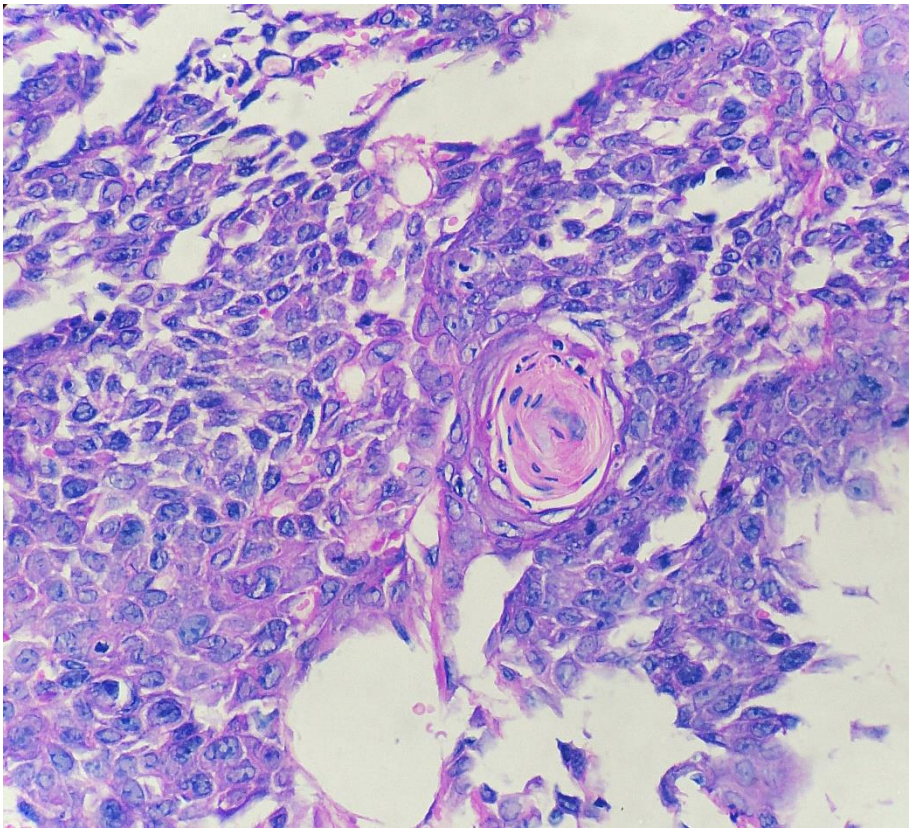
الشكل (33): سوء التصنّع الشديد بعد 10 أسابيع، تُلاحظ علائم سوء التصنّع في كامل سماكة البشرة، كما يُلاحظ التَطَبُّق غير المُنتَظَم للخلايا (400× H&E):

G1 DMBA



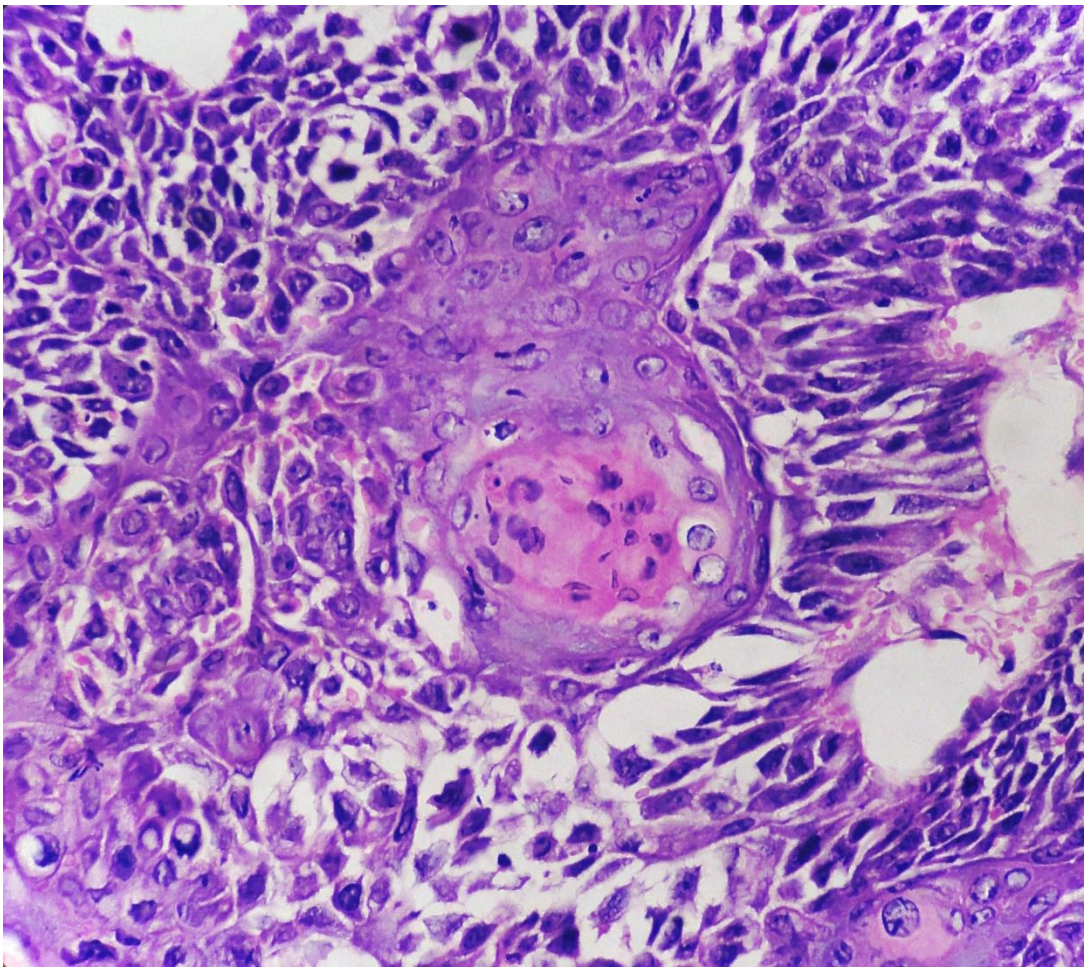
الشكل (34): سوء التصنّع الشديد بعد 14 أسابيع، تُلاحظ علائم سوء التصنّع في كامل سماكة البشرة، كما يُلاحظ التَطَبُّق غير المُنتَظَم للخلايا (×400 H&E):

G2 DMBA + AR



الشكل (35): الإصابة السرطانيّة الغازية جيّدة التمايُز بعد 14 أسبوع، تُلاحظ الجُزر الورميّة داخل النسيج الضام، كما يُلاحظ التمايُز الشائك للخلايا السرطانيّة في مُحيط كُرات التقرُّن، (×400 H&E):

G1 DMBA



الشكل (36): الإصابة السرطانيّة الغازية جيّدة التمايُز بعد 14 أسبوع، تُلاحظ الجُزر الورميّة داخل النسيج الضام، كما يُلاحظ التمايُز الشائك للخلايا السرطانيّة في مُحيط كُرات التقرُّن، (H&E 400×): G2 DMBA + AR

3-2-3: نتائج تعبيريّة البروتين Ki-67 في جميع مجموعات الدراسة Ki-67 Expression results:

المجموعة **G1 DMBA**: الفترة الزمنيّة: **أسبوعين**

	النسبة المئوية للخلايا الإيجابية	الدرجة الموافقة (الكمية)	شدة التلون (النوعية)	المجموع النهائي	الحاصل النهائي
العينة الأولى	%21.5	1	1	**2**	**ضعيف**
العينة الثانية	%18.24	1	1	**2**	**ضعيف**
العينة الثالثة	%26.75	2	1	**3**	**ضعيف**
العينة الرابعة	%22.51	1	1	**2**	**ضعيف**
العينة الخامسة	%25.69	2	1	**3**	**ضعيف**

الجدول (6): نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد أسبوعين: G1 DMBA

المجموعة **G1 DMBA**: الفترة الزمنيّة: **6 أسابيع**

	النسبة المئوية للخلايا الإيجابية	الدرجة الموافقة (الكمية)	شدة التلون (النوعية)	المجموع النهائي	الحاصل النهائي
العينة الأولى	%66.34	3	2	**5**	**متوسط**
العينة الثانية	%59.96	3	2	**5**	**متوسط**
العينة الثالثة	%68.75	3	2	**5**	**متوسط**
العينة الرابعة	%64.52	3	2	**5**	**متوسط**
العينة الخامسة	%57.03	3	1	**4**	**متوسط**

الجدول (7): نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد 6 أسابيع: G1 DMBA

المجموعة **G1 DMBA**: الفترة الزمنيّة: **10 أسابيع**

	النسبة المئوية للخلايا الإيجابية	الدرجة الموافقة (الكمية)	شدة التلون (النوعية)	المجموع النهائي	الحاصل النهائي
العينة الأولى	%74.68	3	3	**6**	**شديد**
العينة الثانية	%83.97	4	3	**7**	**شديد**
العينة الثالثة	%78.59	4	3	**7**	**شديد**
العينة الرابعة	%72.01	3	3	**6**	**شديد**
العينة الخامسة	%81.47	4	3	**7**	**شديد**

الجدول (8): نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد 10 أسابيع: G1 DMBA

المجموعة **G1 DMBA**: الفترة الزمنيّة: **14 أسبوع**

	النسبة المئوية للخلايا الإيجابية	الدرجة الموافقة (الكمية)	شدة التلون (النوعية)	المجموع النهائي	الحاصل النهائي
العينة الأولى	%97.06	4	3	**7**	**شديد**
العينة الثانية	%93.77	4	3	**7**	**شديد**
العينة الثالثة	%96.42	4	3	**7**	**شديد**
العينة الرابعة	%96.81	4	3	**7**	**شديد**
العينة الخامسة	%89.78	4	3	**7**	**شديد**

الجدول (9): نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد 14 أسبوع: G1 DMBA

المجموعة **G2 DMBA + AR**: الفترة الزمنيّة: **أسبوعين**

	النسبة المئوية للخلايا الإيجابية	الدرجة الموافقة (الكمية)	شدة التلون (النوعية)	المجموع النهائي	الحاصل النهائي
العينة الأولى	%9	1	1	**2**	**ضعيف**
العينة الثانية	%11.28	1	1	**2**	**ضعيف**
العينة الثالثة	%10.66	1	1	**2**	**ضعيف**
العينة الرابعة	%9.92	1	1	**2**	**ضعيف**
العينة الخامسة	%12.90	1	1	**2**	**ضعيف**

الجدول (10): نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد أسبوعين: G2 DMBA + AR

المجموعة **G2 DMBA + AR**: الفترة الزمنيّة: **6 أسابيع**

	النسبة المئوية للخلايا الإيجابية	الدرجة الموافقة (الكمية)	شدة التلون (النوعية)	المجموع النهائي	الحاصل النهائي
العينة الأولى	%16.34	1	1	**2**	**ضعيف**
العينة الثانية	%14.56	1	1	**2**	**ضعيف**
العينة الثالثة	%27.87	2	1	**3**	**ضعيف**
العينة الرابعة	%17.46	1	1	**2**	**ضعيف**
العينة الخامسة	%11.78	1	1	**2**	**ضعيف**

الجدول (11): نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد 6 أسابيع: G2 DMBA + AR

المجموعة **G2 DMBA + AR**: الفترة الزمنيّة: **10 أسابيع**

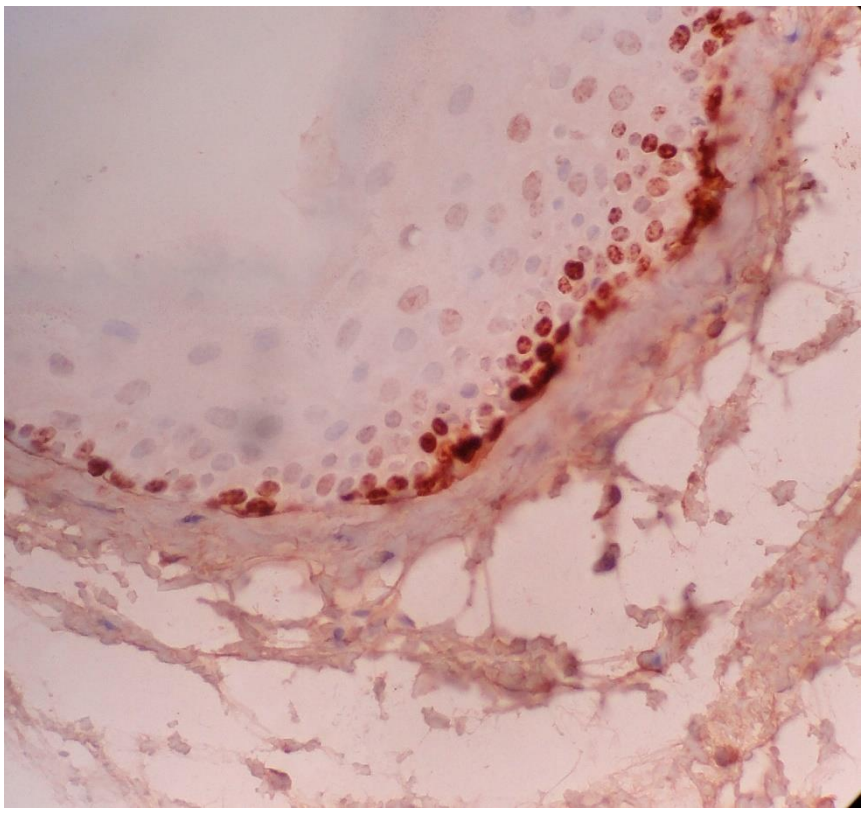
	النسبة المئوية للخلايا الإيجابية	الدرجة الموافقة (الكمية)	شدة التلون (النوعية)	المجموع النهائي	الحاصل النهائي
العينة الأولى	%31.52	2	1	**3**	**ضعيف**
العينة الثانية	%40.56	2	2	**4**	**متوسط**
العينة الثالثة	%38.01	2	1	**3**	**ضعيف**
العينة الرابعة	%35.41	2	1	**3**	**ضعيف**
العينة الخامسة	%41.11	2	2	**4**	**متوسط**

الجدول (12): نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد 10 أسابيع: G2 DMBA + AR

المجموعة **G2 DMBA + AR**: الفترة الزمنيّة: **14 أسبوع**

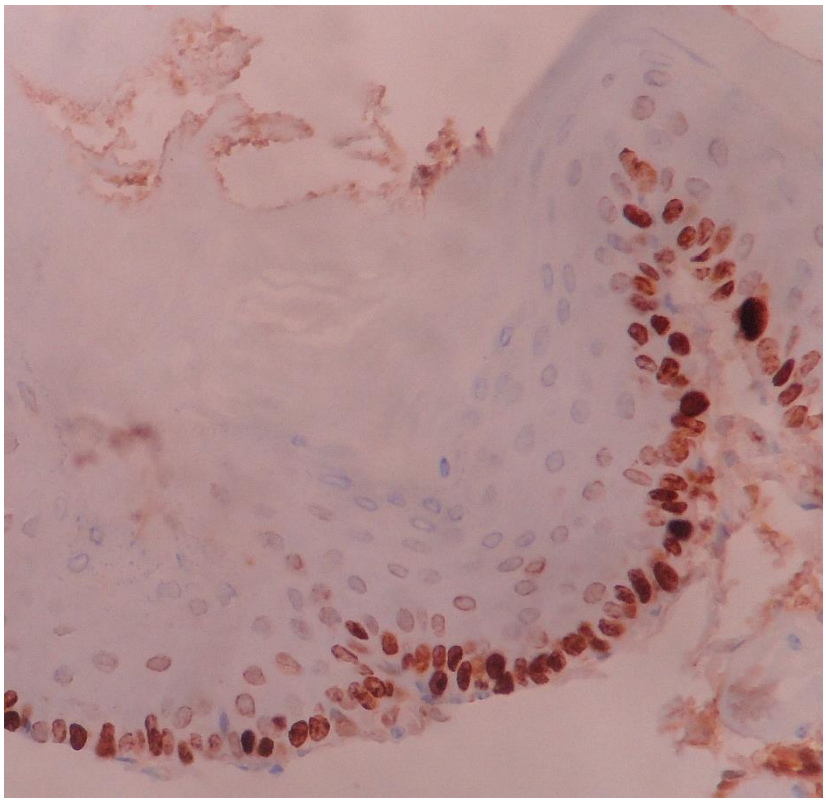
	النسبة المئوية للخلايا الإيجابية	الدرجة الموافقة (الكمية)	شدة التلون (النوعية)	المجموع النهائي	الحاصل النهائي
العينة الأولى	%42.96	2	3	**5**	**متوسط**
العينة الثانية	%69.41	3	3	**6**	**شديد**
العينة الثالثة	%48.21	2	2	**4**	**متوسط**
العينة الرابعة	%46.36	2	1	**3**	**ضعيف**
العينة الخامسة	%46.48	2	2	**4**	**متوسط**

الجدول (13): نتائج تعبيرية الـ Ki-67 بعد 14 أسبوع: G2 DMBA + AR



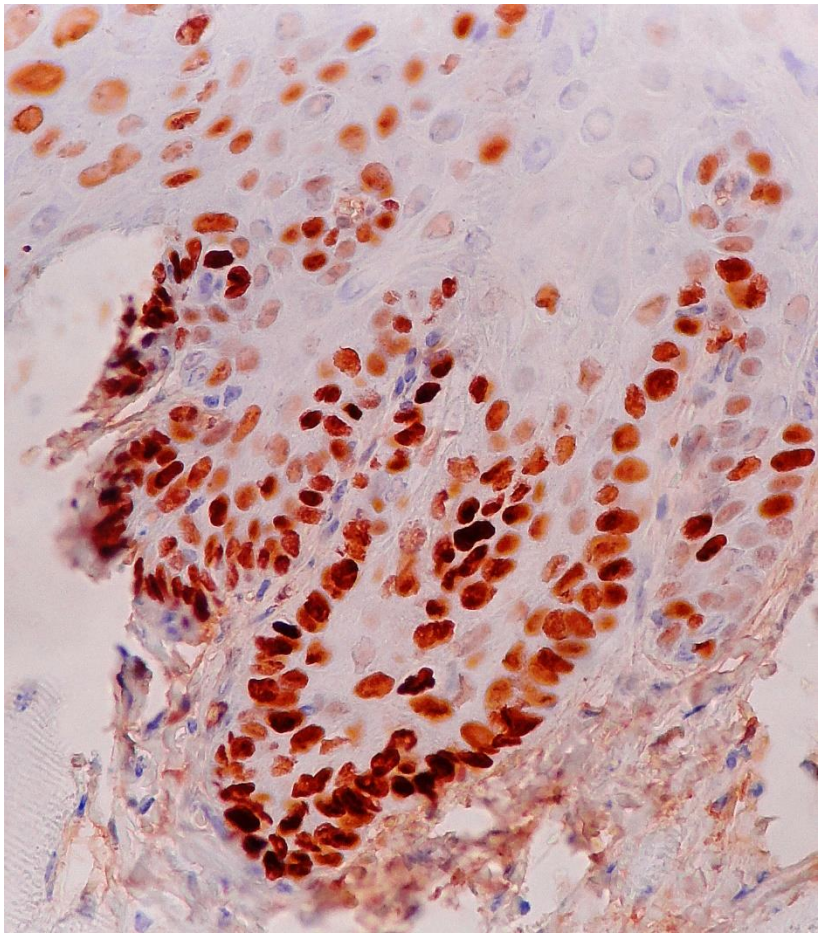
الشكل (37): التعبيريّة النوويّة الضعيفة لـ Ki-67 في الطبقة القاعديّة وفوق القاعديّة بعد أسبوعين (×400):

G1 DMBA



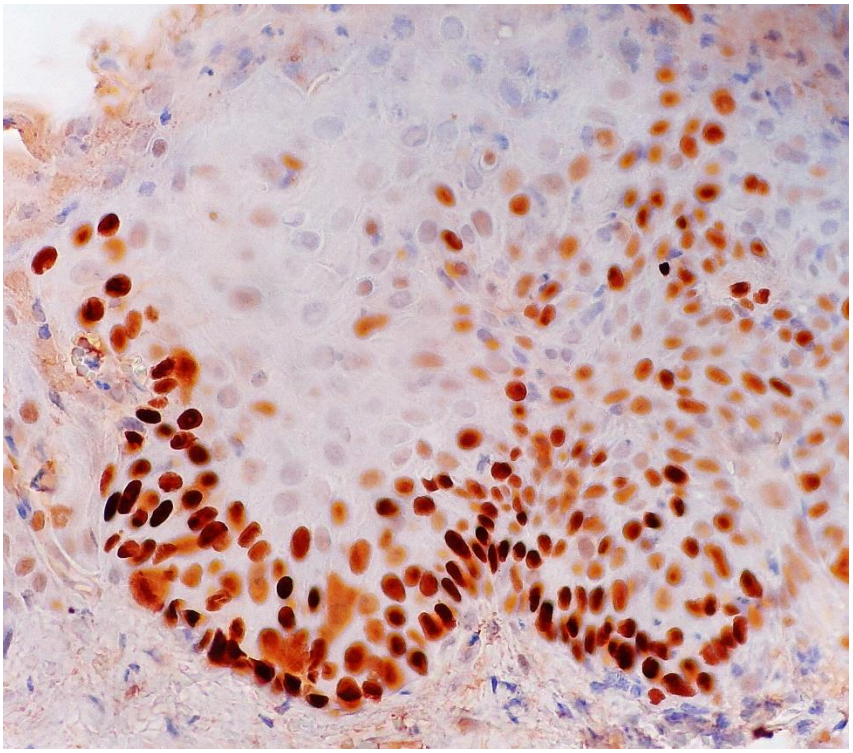
الشكل (38): التعبيريّة النوويّة الضعيفة للـ Ki-67 في الطبقة القاعديّة بعد أسبوعين (×400):

G2 DMBA + AR



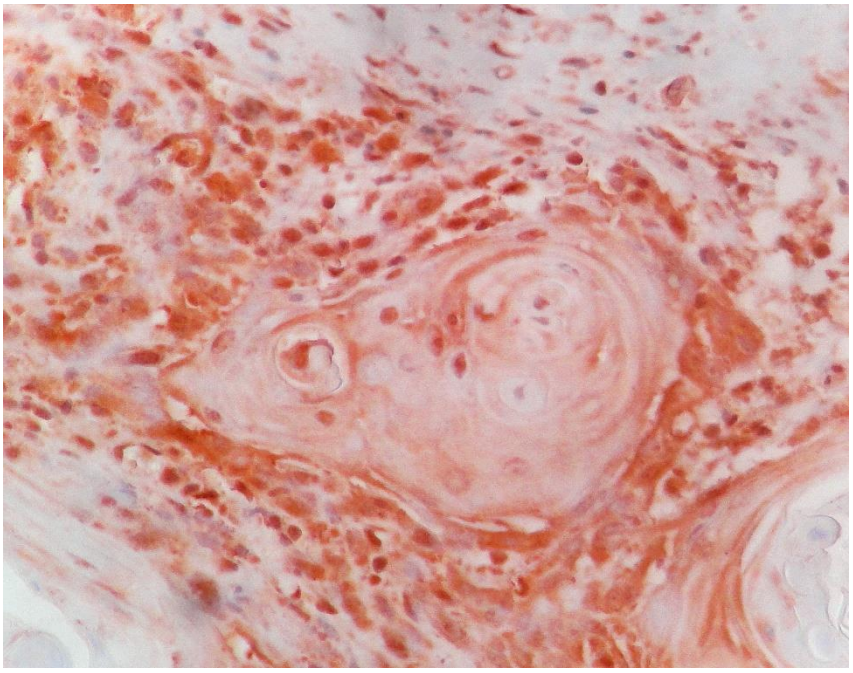
الشكل (39): التعبيريّة النوويّة المتوسطة للـ Ki-67 في الطبقة القاعديّة وفوق القاعديّة وبعض الخلايا في الطبقة الشائكة بعد 6 أسابيع (×400):

G1 DMBA



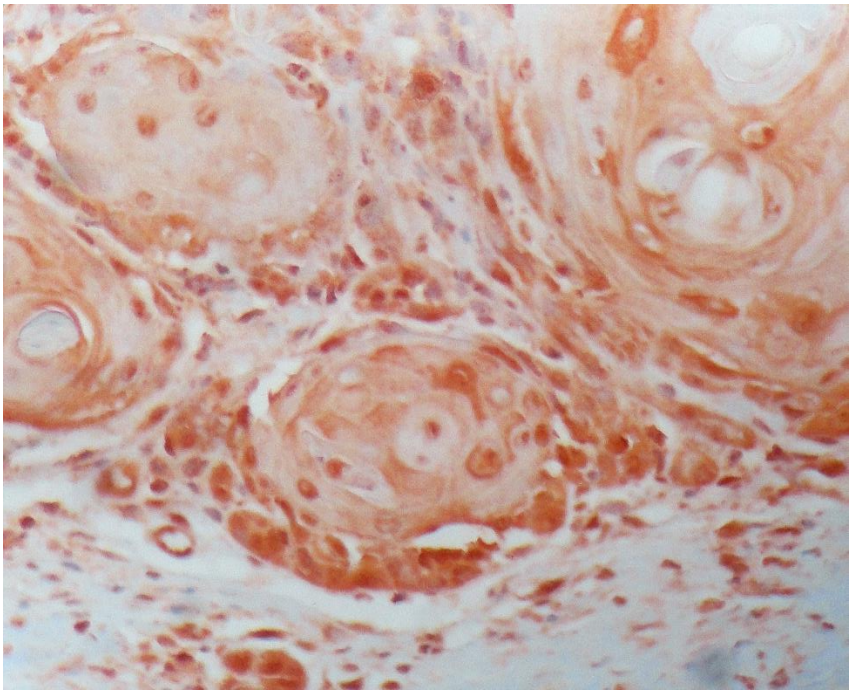
الشكل (40): التعبيريّة النوويّة المتوسطة للـ Ki-67 في الطبقة القاعديّة وفوق القاعديّة وبعض الخلايا في الطبقة الشائكة بعد 10 أسابيع (×400):

G2 DMBA + AR



الشكل (41): التعبيريّة النوويّة الشديدة للـ Ki-67 في السرطان الغازي بعد 14 أسبوع (×400):

G1 DMBA



الشكل (42): التعبيريّة النوويّة الشديدة للـ Ki-67 في السرطان الغازي بعد 14 أسبوع (×400):

G2 DMBA + AR

3-2-4: عمليّات التحليل الإحصائي للبيانات Statistical Analysis of Data:

تمَّ اختبار التَوَزُّع الطبيعي لبيانات المجموعات الفرعيّة وُفقَ اختبار كولموغروف سميرنوف Kolmogorov–Smirnov، وقد تبين أنَّ مُعظم بيانات مجموعات التضحية الفرعيّة وُفقَ البروتين **Ki-67** لا تخضع للتوزيع الطبيعي حيثُ كانت القيم الاحتماليّة المُقابِلَة لإحصائيّة كولموغروف سميرنوف أصغر من مُستوى الدلالة المعياري 0.05، وبالتالي تَوَجَّب استخدام الاختبارات اللامعلميّة (لا برامتريّة) في تحليل البيانات ودراسة الفُروق بين المجموعات الفرعيّة لهذه الدراسة.

3-2-4-1: اختبار الفُروق في درجة تطوُّر الإصابة بين مجموعتي الدراسة لكل فترة تضحية وُفق البروتين Ki-67:

تمَّ اختبار الفُروق في درجة تطوُّر الإصابة بين المجموعتين لكل فترة تضحية باستخدام اختبار مان ويتني للمُقارنات الثُنائيّة وذلك لمعرفة دور الأراك في كبح شدّة تطوُّر الإصابة في كل زمن تضحية وذلك وُفق البروتين Ki-67 كما في الجدول 14:

الزمن	المجموعة	الرتب			نتائج اختبار Mann–Whitney			
		العدد	متوسط الرتب	مجموع الرتب	Mann–Whitney U	Wilcoxon W	Z	القيمة الاحتمالية*
بعد أسبوعين	DMBA	5	6.50	32.50	7.50	22.50	−1.50	0.310
	DMBA+AR	5	4.50	22.50				
بعد ستة أسابيع	DMBA	5	8.00	40.00	0.00	15.00	−2.79	**0.008**
	DMBA+AR	5	3.00	15.00				
بعد 10 أسابيع	DMBA	5	8.00	40.00	0.00	15.00	−2.69	**0.008**
	DMBA+AR	5	3.00	15.00				
بعد 14 اسابيع	DMBA	5	8.00	40.00	0.00	15.00	−2.80	**0.008**
	DMBA+AR	5	3.00	15.00				

الجدول (14): نتائج اختبار مان ويتني لاختبار الفُروق في درجة تطوُّر الإصابة بين المجموعتين لكل فترة تضحية

يُظهر الجدول السابق عدم وجود فروق دالّة إحصائيّاً في درجة الإصابة بين المجموعتين بعد أسبوعين من تطبيق الـ DMBA وُفقَ البروتين Ki-67، ويُستَنتَج أنَّ الأراك لم يكن له دور ايجابي في كبح شدّة الإصابة خلال أسبوعين من تطبيق الـ DMBA وذلك وُفقاً للبروتين Ki-67.

وجود فرق دال إحصائيّاً في درجة الإصابة بين المجموعتين خلال 6 أسابيع من تطبيق الـ DMBA وُفق البروتين Ki-67 وذلك لصالح المجموعة G2، ويُستَنتَج من ذلك أنَّ للأراك دوراً ايجابيّاً في كبح شدّة الإصابة وُفقَ البروتين Ki-67 خلال 6 أسابيع من تطبيق الـ DMBA.

وجود فرق دال إحصائيّاً في درجة الإصابة بين المجموعتين خلال 10 أسابيع من تطبيق الـ DMBA وُفق البروتين Ki-67 وذلك لصالح المجموعة G2، ويُستَنتَج من ذلك أنَّ للأراك دوراً ايجابيّاً في كبح شدّة الإصابة وُفقَ البروتين Ki-67 خلال 10 أسابيع من تطبيق الـ DMBA.

وجود فرق دال إحصائيّاً في درجة الإصابة بين المجموعتين خلال 14 أسبوعاً من تطبيق الـ DMBA وُفق البروتين Ki-67 وذلك لصالح المجموعة G2، ويُستَنتَج من ذلك أنَّ للأراك دوراً ايجابيّاً في كبح شدّة الإصابة وُفقَ البروتين Ki-67 خلال 14 أسبوعاً من تطبيق الـ DMBA.

3-2-4-2: اختبار الفروق في درجة الإصابة بين الفترات الزمنيّة الأربعة للتضحية داخل كل مجموعة من المجموعات الرئيسيّة وُفقَ البروتين Ki-67:

تمَّ اختبار الفروق في درجة الإصابة بين الفترات الزمنيّة الأربعة للتضحية داخل كُل مجموعة من المجموعات الرئيسيّة باستخدام اختبار Kruskal-Willis، وفي حال وجود فُروق دالّة إحصائيّاً يتم استخدام اختبار **Mann-Whitney** للمُقارنات الثنائيّة بين كل فترتي تضحية وذلك لمعرفة تطوُّر شدّة الإصابة وُفقَ البروتين Ki-67 في كل مجموعة على حدا كما في الجدول 15:

المجموعة	زمن التضحية	العدد	متوسط الرتب	Chi-Square	درجة الحرية	القيمة الاحتمالية	دلالة الفروق
DMBA	بعد أسبوعين	5	3.00	17.687	3	**0.001>**	**جوهري**
	بعد ستة أسابيع	5	8.00				
	بعد 10 أسابيع	5	14.50				
	بعد 14 اسبوع	5	16.50				
DMBA + AR	بعد أسبوعين	5	5.00	15.722	3	**0.001>**	**جوهري**
	بعد ستة أسابيع	5	6.40				
	بعد 10 أسابيع	5	13.80				
	بعد 14 اسبوع	5	16.80				

الجدول (15): نتائج اختبار كروسكال ولاس لاختبار الفروق في درجة الإصابة بين الفترات الزمنيّة الأربعة للتضحية داخل كُل مجموعة رئيسية

يُظهر الجدول السابق وُجود فروق دالّة إحصائيّاً في درجة الإصابة بين الفترات الزمنيّة الأربعة للتضحية وذلك داخل كل مجموعة من المجموعات الرئيسيّة (بين زمنين على الأقل)، ويُستَنتَج من ذلك أنَّ درجة وشدّة الإصابة وُفقَ البروتين Ki-67 تزيد مع الوقت بالرغم من استخدام الأراك. ولتحديد جهة الفُروق في درجة الإصابة بين الفترات الزمنيّة الأربعة للتضحية داخل كل مجموعة من المجموعات تمّ استخدام اختبار مان ويتني للمُقارنات الثنائيّة بين كل فترتي تضحية وذلك لمعرفة تطوُّر شدّة الإصابة خلال الزمن وُفقَ البروتين Ki-67 في كل مجموعة على حدا كما في الجدول 16:

المجموعة	زمني المقارنة	إحصائية الاختبار	الخطأ المعياري	إحصائية الاختبار المعيارية	القيمة الاحتمالية	القيمة الاحتمالية المعدلة*	دلالة الفروق
DMBA	T1–T2	−5.00	3.598	−1.390	0.165	**0.001**	**جوهرية**
	T1–T3	−11.50	3.598	−3.196	0.001	**0.008**	**جوهرية**
	T1–T4	−13.50	3.598	−3.752	0.001>	**0.001**	**جوهرية**
	T2–T3	−6.50	3.598	−1.806	0.071	**0.005**	**جوهرية**
	T2–T4	−8.50	3.598	−2.362	0.018	**0.046**	**جوهرية**
	T3–T4	−2.00	3.598	−0.556	0.578	**0.001**	**جوهرية**
DMBA + AR	T1–T2	−1.40	3.524	−0.397	0.691	**0.005**	**جوهرية**
	T1–T3	−8.80	3.524	−2.497	0.013	**0.039**	**جوهرية**
	T1–T4	−11.80	3.524	−3.348	0.001	**0.005**	**جوهرية**
	T2–T3	−7.40	3.524	−2.100	0.036	0.215	لا جوهرية
	T2–T4	−10.40	3.524	−2.951	0.003	**0.019**	**جوهرية**
	T3–T4	−3.00	3.524	−0.851	0.395	1.00	لا جوهرية

الجدول (16): نتائج اختبار مان ويتني للمُقارنات الثنائيّة بين كل فترتي تضحية داخل كل مجموعة رئيسية

يُظهر الجدول السابق وجود فروق دالّة إحصائيّاً في درجة الإصابة بين فترتي التضحية الأولى والثانية (أسبوعين و6 أسابيع) وذلك داخل المجموعة G1 DMBA، ويُستَنتَج من ذلك أنّ درجة وشدّة الإصابة وُفقَ البروتين Ki67 زادت بفرق جوهري بعد 6 أسابيع من تطبيق الـ DMBA لهذه المجموعة. في حين تبيّن وجود فروق دالّة إحصائيّاً في درجة الإصابة بين فترتي التضحية (أسبوعين و6 أسابيع) وذلك داخل المجموعة G2 DMBA + AR ، ويُستَنتَج من ذلك أنَّ درجة وشدّة الإصابة وُفقَ البروتين **Ki–67** ارتفعت بفرق جوهري بعد 6 أسابيع من تطبيق الـ DMBA بالتزامن مع تطبيق الأراك، ممّا يدل على عدم فعاليّته في كبح تطوُّر الإصابة خلال 6 أسابيع من تطبيق الـ DMBA أي في المراحل المبكرة من التجربة.

يُلاحَظ أيضاً وجود فروق دالّة إحصائيّاً في درجة الإصابة بين فترتي التضحية الأولى والثالثة (أسبوعين و10 أسابيع) وذلك في كل المجموعات، ويُستَنتَج من ذلك أنَّ درجة وشدّة الإصابة وُفقَ البروتين Ki-67 زادت بفرق جوهري بعد 10 أسابيع من تطبيق الـ DMBA داخل كل المجموعات. ممّا يدل على ضعف دور الأراك في كبح تطوُّر الإصابة بعد 10 أسابيع من تطبيق الـ DMBA وفق البروتين Ki-67.

وقد تمَّ الحصول على نفس هذه النتائج عند المُقارنة بين فترتي التضحية الأولى (أسبوعين) والرابعة (14 أسبوع)، حيثُ وُجِدَ فروق دالّة إحصائيّاً في درجة الإصابة بين الفترتين السابقتين وُفقَ البروتين Ki-67.

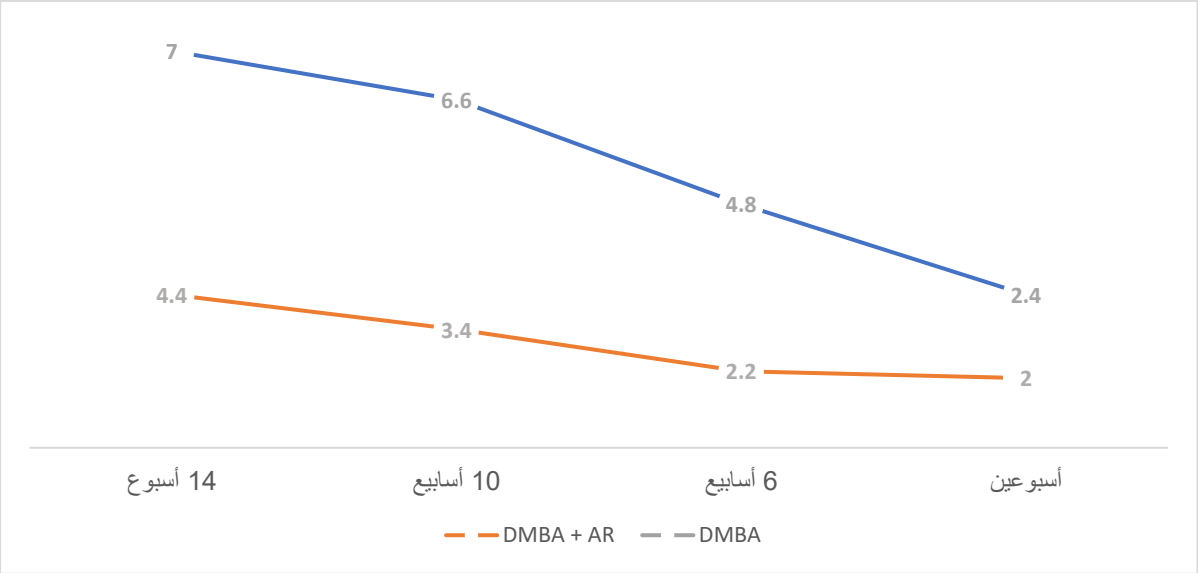
كما تمَّ الحصول على نفس النتائج عند المُقارنة بين فترتي التضحية الثانية (6 أسابيع) والثالثة (10 أسابيع)، حيثُ وُجِدَ فُروق دالّة إحصائيّاً في درجة الإصابة بين الفترتين السابقتين وُفقَ البروتين Ki-67 وذلك في مجموعة الـ **DMBA**، بينما في مجموعة الـ **DMBA + AR** لم يكن هناك فروق جوهرية في درجة شدة الإصابة بين الفترتين السابقتين وُفقَ البروتين Ki-67 نتيجة استخدام الأراك، ممّا يدل على فعاليّته في كبح تطوُّر الإصابة خلال 10 أسابيع من تطبيق الـ DMBA.

كما يُظهر الجدول السابق وُجود فروق دالّة إحصائيّاً في درجة الإصابة بين الفترات الزمنيّة الثالثة والرابعة للتضحية (10 أسابيع و14 أسبوع) وذلك داخل المجموعة G1 DMBA، ووجود فروق غير دالة إحصائياً بين الفترتين السابقتين داخل المجموعة G2 DMBA + AR، ويُستَنتَج من ذلك أنَّ درجة وشدّة الإصابة وُفقَ البروتين Ki-67 مُتقاربة بين الفترتين السابقتين، أي أنّ درجة وشدّة الإصابة وُفقَ البروتين Ki-67 في نهاية الأسبوع الرابع عشر كانت أعلى من درجة الإصابة في نهاية الأسبوع العاشر وذلك بفرق غير جوهري، مِمّا يدل على دور الأراك في كبح تطوُّر درجة الإصابة في نهاية فترة التضحية الرابعة عند مُقارنتها مع نهاية فترة التضحية الثالثة وفق البروتين **Ki-67**.

ويُمكن توضيح النتائج السابقة من خلال تصنيف درجة الإصابة حسب المجموعة والفترة الزمنيّة للتضحية وذلك وُفقاً للبروتين Ki-67 في الجدول 17:

	بعد أسبوعين		بعد 6 أسابيع		بعد 10 أسابيع		بعد 14 أسبوع	
	درجة الإصابة	مستوى الإصابة	درجة الإصابة	مستوى الإصابة	درجة الإصابة	مستوى الإصابة	درجة الإصابة	مستوى الإصابة
G1 DMBA	2.4	ضعيف	4.8	متوسط	6.6	شديد	7	شديد
G2 DMBA + AR	2	ضعيف	2.2	ضعيف	3.4	متوسط	4.4	متوسط

الجدول (17): تصنيف درجة الإصابة حسب المجموعة والفترة الزمنية للتضحية وفق البروتين Ki-67



الشكل (43): رسم بياني يُوضح خط سير تطور الإصابة السرطانية داخل كل المجموعات وفق البروتين Ki-67

المناقشة

Discussion

تُعَدّ الوقاية الكيميائية نهجاً استراتيجياً فاعلاً في تأخير عملية التسرطن وذلك نظراً لإمكانيّتها في خفض معدلات الإصابة وتحسين الإنذار، وبالتالي الإسهام في تقليل الوفيّات الناتجة عنه (Johnson and Mukhtar, 2007).

وفي هذا السياق، تبرز ضرورة إخضاع المركّبات المستخلصة من مصادر طبيعية لتقييم نقدي دقيق، مما يضمن موثوقيّتها كعوامل وقائية كيميائية فعّالة. وإذا أثبتت الدراسات، بمختلف منهجياتها، الفعالية المضادة للتسرطن لهذه المركّبات ولا سيّما تلك ذات الاستخدام الشائع عالمياً، فقد تُوظَّف مستقبلاً كأدوات وقائية مُعتمدة، وذلك من خلال التعديل المدروس للمدخول الغذائي (Johnson and Mukhtar, 2007)، (Al-assaf et al., 2024).

4-1: مناقشة فكرة البحث:

ركَّز هذا البحث على دراسة الإمكانيّة الكيميائيّة الوقائيّة المُحتَمَلة للأراك في الحدّ من تطوُّر السرطان الفموي المُستَحدَث بواسطة مادّة الـ DMBA ضمنَ مُخاطيّة الجيب الخدّي للهامستر السوري، ففي الدراسات التجريبيّة التي تستخدم نموذج الجيب الخدي لدى الهامستر، يُعتبر مركب الـ DMBA من أبرز المواد الكيميائيّة المستخدمة لتحريض السرطان، حيث تتميز مادة الـ DMBA بفعاليتها العالية كمسرطن موضعي، ويُمكن تطبيقها بسهولة على الغشاء المخاطي للجيب الخدّي الذي يتمتع بخصائص نسيجيّة مشابهة للغشاء المخاطي الفموي البشري، مما يَسمح بتحفيز تغيرات نسيجيّة تدريجية تبدأ بسوء التصنع وانتهاءً بسرطان غازي (Martínez B et al., 2020).

كما يُتيح التطبيق المتكرر والمنظم للـ DMBA إمكانيّة التحكم بالجرعة ومدة التعرض، ما يُساهم في دراسة المراحل المختلفة لتطور السرطان ضمن فترة زمنية محددة. هذا بالإضافة إلى التفاعلات الكيميائيّة الحيويّة التي يَخضع لها DMBA داخل الخلايا، حيث يتحول إلى مركبات تفاعليّة قادرة على إحداث طفرات في الحمض النووي، ما يفسر تأثيره المُسرطن القوي. وبذلك، يشكل استخدام الـ DMBA في نموذج الجيب الخدّي للهامستر أداة بحثية موثوقة لفهم آليات نشوء وتطور السرطان الفموي شائك الخلايا، مع توفير بيئة محكمة تسمح بدراسة التغيرات النسيجيّة والبيولوجيّة المرتبطة بالتعرض للمُسرطنات (Vairaktaris et al., 2008).

في هذه الدراسة، تمَّ تبنّي نظام تصنيفي مُركّب يَستند إلى دمج تصنيفي منظمة الصحة العالمية لعامي 2005 و2017، بهدف تحقيق توصيف أكثر دقة لتسلسل المراحل النسيجية لتشكل السرطان المُستحث كيميائيّاً ضمن نموذج الجيب الخدّي للهامستر. وقد جاء هذا الخيار إلى أن الجمع بين التصنيفين يُتيح إطار تصنيفي أكثر شمولاً يُراعي التدرج البنيوي الدقيق للآفات ما قبل السرطانية (Ranganathan and Kavitha, 2019).

وتجدر الإشارة إلى أن تصنيف عام 2005 كان يشمل مرحلة "فرط التصنع الشائك" (Squamous Hyperplasia)، والتي تُعرّف بزيادة عدد الخلايا في الطبقة الشائكة مع أو دون زيادة في عدد الخلايا القاعديّة أو الطبقات فوق القاعديّة، كمرحلة انتقالية تسبق حدوث سوء التصنّع. إلا أنّ هذه المرحلة أُزيلت من تصنيف عام 2017، إلى جانب حذف مصطلح "السرطان الموضّع" (Carcinoma in situ)، مما يَعكُس تغيّرات في النظرة المفاهيمية لتطور الآفات ما قبل السرطانية ضمن التصنيفات الحديثة (Ranganathan and Kavitha, 2019).

أشار Nagini S وزملاؤه في دراستهم المنشورة عام 2016، فقد طوّروا بروتوكولين تطبيقيين لاستخدام العوامل الكيميائيَة، أحدهما لأغراض وقائيَة والآخر لأغراض علاجيَة. يتضمّن البروتوكول الوقائي تطبيق العامل الكيميائي المفترض قبل التعرّض للمادة المسرطنة، أو بشكل متزامن معها، أو حتى بعد مضي ستة أسابيع من التعرض، وهي المرحلة التي تبدأ فيها آفات سوء التصنع بالظهور. في المقابل، يقتضي البروتوكول العلاجي بدء تطبيق العامل الكيميائي بعد 12–14 أسبوعاً، أي عند تَشكُّل التكوينات الورميَة المرئية، ويُستمر في استخدامه حتى الأسبوع الثامن عشر (Nagini et al., 2016).

4-2: مناقشة وتفسير نتائج البحث:

في سياق هذه الدراسة، تم اعتماد البروتوكول الوقائي، حيث تمّ تطبيق عامل الوقاية المفترض (الأراك) ثلاث مرّات أسبوعياً بالتزامن مع استخدام مادة DMBA المُسرطنة. وعليه، فإن أيّ نتائج يتم التوصل إليها — سواءً كانت إيجابيّة (وجود فعاليّة وقائيّة) أو سلبيّة (غياب الفعاليّة) — ينبغي تفسيرها ضمن إطار التقييم الوقائي فقط، أي فيما إذا كان الأراك قد أسهم في تأخير حدوث السرطان المُستحدث أو لم يُحدث أي تأثير وقائي ملموس.

وتجدر الإشارة إلى أن اعتماد البروتوكول العلاجي فقط هو ما يُخوّل التقييم الدقيق للخصائص العلاجية لمركب ما. إضافةً إلى ذلك، لا تدعم نتائج هذه الدراسة القول بأن الأراك قد حال دون تشكُّل السرطان بشكل كامل، إذ لا يمكن استنتاج فعالية مانعة مطلقة في ظل عدم استمرارية تطبيق مادة DMBA لما بعد الأسبوع الرابع عشر. ما تُثبته المعطيات المتوفرة هو امتلاك الأراك تأثيراً وقائيّاً كيميائيّاً مُعتدّاً به، ضمن حدود النموذج الزمني والتطبيقي المُعتمد.

وبالعودة إلى نتائج الدراسة الحالية، أظهرت مجموعة الـ DMBA اختلافات جوهرية في تعبيريّة الـ Ki-67 بين جميع أزمنة التضحية، ما يشير إلى أن التعرض المستمر لمادة الـ DMBA يُحفّز التكاثر الخلوي بطريقة تدريجية زمنية، حيث يزداد التعبير عن Ki-67 بشكل جوهري مع تقدم وقت التعرض. وهذا يُعد دليلاً نسيجيّاً على بدء وتطور عملية التسرطن في الخلايا الظهارية الفموية، ويؤكد صلاحية هذا النموذج التجريبي في محاكاة عملية التسرطن البشري.

ففي الفترة الممتدة ما بين الأسبوعين و6 أسابيع ازدادت تعبيرية الـ Ki-67 بشكل ملحوظ، ما يُشير إلى أن التعرض المتكرر لـ DMBA خلال الأسابيع الأربعة الإضافية أدى إلى تحريض واضح لتكاثر الخلايا في الغشاء المخاطي المبطن للجيب الخدَي وهذا يتماشى مع الطور المبكر من التحول الورمي neoplastic transformation، حيث تزداد الخلايا المتكاثرة نتيجة التأثير المسرطن (Rabata et al. 2015).

وبمرور الوقت، وخصوصاً ما بين الأسبوع العاشر والأسبوع الرابع عشر، يصبح الارتفاع في تعبيريّة الـ Ki-67 أكثر وضوحاً، ما يُشير إلى أن الخلايا دخلت مراحل متقدمة من التكاثر غير المنضبط المرتبط بظهور آفات ما قبل سرطانيّة أو حتى سرطانيّة مؤكدة (severe dysplasia → invasive carcinoma) (Martínez B et al., 2020).

أمّا في مجموعة الـ DMBA + AR، أظهرت بعض المقارنات بين أزمنة التضحية فروقاً جوهريّة، بينما لم تُظهر أخرى، مما يعكس تأثيراً مثبّطاً للمُستخلص على الزيادة التدريجية في تكاثر الخلايا. هذا يعاكس النمط التصاعدي الحاد الذي لوحظ في مجموعة DMBA فقط.

ففي الفترة الممتدة ما بين الأسبوعين والـ 6 أسابيع كان هناك وجود لفروق جوهرية وهذا يدل على أن المُستخلص لم ينجح في تثبيت النشاط التكاثري خلال هذه الفترة المبكرة من التجربة وبالتالي التصاعد الطبيعي المُتوقع في تعبيرية الـ Ki–67 الذي عادةً ما يظهر بسبب استمرار التعرض للمُسرطن. هذا يعطي مؤشراً مبكراً على عدم فعاليّة الأراك في تثبيط البداية المبكرة للتسرطن.

أمّا الفترة الممتدة ما بين الـ 6 أسابيع والـ 10 أسابيع لم يكن هناك فروق جوهريّة، هذا الاستقرار الإحصائي يشير إلى أن المُستخلص حافظ على مستوى Ki–67 شبه ثابت بين هالفترتين، أي أن التأثير المثبّط بدأ بالظهور خلال الطور المتوسط من التجربة، ونجح بمنع تصاعد نشاط التكاثر بشكل ملحوظ.

وأخيراً في الفترة الممتدة ما بين الـ 10 أسابيع والـ 14 أسبوع لم يكن هناك أيضاً فروق جوهريّة في تعبيريّة الـ Ki–67 أي أن المُستخلص حافظ على درجة معينة من الحماية ومَنع مزيد من التصعيد في التكاثر الخُلوي.

يُستنتج مما سبق أن مُستخلص شجرة الأراك يَمتلك تأثيراً وقائيّاً واضحاً ضد تكاثر الخلايا الناتج عن التعرض للـ DMBA، خاصةً في المراحل المتوسطة والأخيرة من التجربة لكنه لا يمنعها بشكل كامل، خصوصاً –كما تم التنويه سابقاً –عند التعرض للـ DMBA لفترة تتجاوز الـ 14 أسبوع.

أما عند المقارنة ما بين المجموعتين في فترات التضحية المختلفة، لم يكن هناك فروق جوهريّة في تعبيريّة الـ Ki–67 في المراحل المبكرة من التجربة (بعد أسبوعين) وهذا يُشير المُستخلص الوقائي في بدايات تأثيره أو أن التعرض للـ DMBA مازال في بدايته.

وبعد مضي فترة 6 أسابيع بدأ ظهور فرق جوهري بين المجموعتين وهذا يعكس أن التعرض المتكرر للـ DMBA بدأ فعلاً بتحفيز تكاثر الخلايا بقوة في مجموعة الـ DMBA فقط، بينما المُستخلص في المجموعة الثانية كبح هذا

النشاط نسبياً. هذا الفرق يَدعم الفكرة أن مُستخلص الأراك له تأثير مُثبّط فعّال بدأ بالظهور بعد فترة زمنية معينة من التعرض للمُسرطن، وليس من الأسبوعين الأولين فقط.

وأيضاً بعد مضي فترة 10 أسابيع، زاد الفرق أكثر، واستمر وجود فروق جوهريّة، أي أن التكاثر الخلوي ازداد بشكل ملحوظ في مجموعة الـ DMBA، بينما ظلّ معتدلاً في مجموعة الأراك.

وأخيراً بعد مضي فترة 14 أسبوع ورغم أن بعض المؤشرات بالمجموعة الوقائيّة بدأت ترتفع، إلا أن الفرق بقي إحصائياً مهماً. هذا يُظهر أن تأثير مستخلص الأراك الوقائي استمر حتى المراحل المتأخرة.

وفي النهاية، تعزز هذه النتائج من فرضية أن مستخلص الأراك يعمل كعامل وقائي عبر آليات تشمل تثبيط التكاثر الخلوي.

4-3: المقارنة مع الأدبيات الطبية:

تَهدُف هذه المقارنة إلى تسليط الضوء على موقع الدراسة الحالية ضمن الأدبيات العلمية المتعلقة بتأثير مُستخلص شجرة الأراك على السرطان. وقد تم اختيار دراسات متنوعة من حيث النموذج التجريبي، ونوع السرطان المستهدف، وآليات التقييم العلمي، وذلك لإبراز أوجه التشابه والاختلاف مع الدراسة الحالية، وتوسيع الفهم العام لإمكانات الأراك الوقائيّة والعلاجيّة.

اتفقت نتائج هذه الدراسة مع دراسة Ellithy M وزملائه عام 2025، حيث تمَّ في هذه الدراسة التحري عن التأثير المُحتمل لمُستخلص الأراك على القدرة الغازية للخطوط الخلوية للخلايا السرطانية الفموية البشرية (Hep-2) في المختبر (in vitro) من خلال دراسة تعبيرية البروتين (Matrix Metalloproteinase-2) MMP-2، وخلصت الدراسة إلى أن المُستخلص قلّل من قدرة الخلايا السرطانية على الغزو، وخفّض التعبير عن الـ MMP-2 بشكل ملحوظ. على الرغم من الاختلاف في نوع البروتين المستخدم لتحديد تأثير مستخلص الآراك (الـ Ki-67 يرتبط ببداية التحول الخبيث والـ MMP-2 يرتبط بالغزو والانتشار أي المرحلة المتقدمة من السرطان)، إلا أن الدراستان تقدمان صورة متكاملة للتأثير الشامل للأراك ضد السرطان في مراحله المختلفة (Ellithy and Saleh, 2025).

كما تم الاتفاق مع نتائج دراسة Hamza AA وزملائه عام 2022، حيث تمَّ في هذه الدراسة التحري عن التأثير الوقائي للأراك تجاه السرطان المستحدث بواسطة الـ DMBA على نسيج الثدي عند إناث الجرذان (Female Wistar albino rats)، وذلك عن طريق دراسة تعبيرية المشعر الانقسامي PCNA. رغم اختلاف النماذج الحيوانية والأنسجة المستهدفة، إلا أن كلا الدراستين تؤكدان التأثير الوقائي لمُستخلص شجرة الأراك ضد التسرطن الناتج عن الـ DMBA. ففي دراستنا ظهر تأثير الأراك بعد 6 أسابيع، أما في دراسة Hamza، فقد ظهر التأثير في مراحل لاحقة، وتمَّ دعم التأثير الوقائي بنتائج إضافية تشمل الاستقلاب التأكسدي ومستقبلات الإستروجين والموت الخلوي. هذا الاختلاف في الزمن قد يعود إلى اختلاف النموذج الحيواني وبالتالي الاختلاف في طبيعة النسيج (ظهارة جيب خدّي مقابل نسيج غدّي للثدي). كلتا الدراستين تدعمان الدور الوقائي لمُستخلص الأراك. وبالتالي فإن التقاطع في النتائج يقوّي من القيمة العلميّة لمُستخلص الأراك كعامل وقائي للسرطان (Hamza et al., 2022).

أيضاً تم الاتفاق مع دراسة Hammad HM وزملائه عام 2019، والتي تمَّ فيها دراسة التأثير السام للمُستخلص المائي للأراك على خطوط خلوية مختلفة لسوء التصنع البشروي والسرطان الفموي. رغم اختلاف المنهجيّة بين الدراستين، إلا أن النتيجة الجوهرية واحدة، حيث أن مُستخلص الأراك يملك قدرة واضحة على التأثير على الخلايا السرطانية، سواء من خلال تثبيط تكاثرها (كما في دراستنا)، أو التأثير السام عليها بشكل انتقائي (كما في دراسة Hammad)، حيث بينت دراسة Hammad أن المُستخلص ليس له أي تأثير سام على الخطوط الخلوية الطبيعية، مما يدعم أمانه كمركب دوائي (Hammad et al., 2019b).

كذلك الأمر تمَّ الاتفاق مع دراسة Al-Dabbagh B عام 2018 والتي أثبتت الفعالية المضادة لكل من الأكسدة والتنشؤ الوعائي للمُستخلص المائي للأراك على الخطوط الخلوية لسرطان الكبد (HepG2)، مما يعطينا فكرة عن إمكانية تأثير المُستخلص على السرطان بآليات مختلفة (Al-Dabbagh et al., 2018).

4-4: الخاتمة:

من خلال المقارنة مع الدراسات السابقة، يتبيّن أن مُستخلص الأراك يتمتع بخواص متعددة مضادة للسرطان، تشمل: تثبيط التكاثر الخلوي (anti-proliferative)، تقليل القدرة على الغزو (anti-invasive)، التأثير المضاد للتنشؤ الوعائي (anti-angiogenic)، الفعالية المضادة للأكسدة (antioxidant).

تتفرد الدراسة الحالية بأنها تَستعرض هذا الأثر على السرطان الفموي في نموذج حيواني حي in-vivo، وعلى عدة مراحل. مما يعزز أهمية الأراك كعامل وقائي واعد، ويَدعم اعتباره جزءاً من استراتيجيات الوقاية المستقبلية.

تُكمّل هذه النتائج ما توصلت إليه الأبحاث المخبريّة الأخرى، وتَفتح المجال أمام دراسات أعمق نحو توحيد مُستخلصات الأراك، تحديد الجرعات الفعالة، والتحول نحو تطبيقات سريريّة.

الاستنتاجات

Conclusions

الاستنتاجات:

ضِمن حدود نتائج هذه الدراسة يمكن أن يُستنتج التالي:

1- لمُستخلص الأراك تأثيراً وقائيّاً محتملاً ضد التسرطن الفموي المُستحدث ضمن الجيب الخدّي للهامستر وذلك بسبب خصائصه المضادة للتكاثر غير المُنضبط للخلايا السرطانيّة وذلك من خلال خفض التعبير عن البروتين Ki-67.

2- تطبيق مادة DMBA موضعيّاً ضمن غشاء الجيب الخدّي للهامستر أدى إلى تحفيز واضح لتغيرات متتابعة لتطوير السرطان الفموي كيميائيّاً مع مرور الزمن، وقد تجلّت هذه التغيرات بوضوح من خلال التبدلات النسيجيّة المبكرة كزيادة في سماكة البشرة، وظهور سوء التصنع بدرجاته المختلفة وصولاً إلى السرطان الغازي في المراحل المتأخرة.

المقترحات والتوصيات

Suggestions and Recommendations

المقترحات:

1- إجراء دراسات إضافية لفهم الآلية الجزيئية التي يلعبها مُستخلص الأراك في التأثير الوقائي ضد التَسرطُن، مع التركيز على المسارات الجينية والبروتينية المرتبطة بعمليات التكاثر الخلوي والموت الخلوي المبرمج.

2- توسيع نطاق التجربة ليشمل خطوطاً خلوية سرطانية لفحص تأثير مستخلص الأراك مخبرياً (in vitro)، مما يُمهد لإمكانية تطبيقه مستقبلاً على الإنسان كدراسات سريريّة.

3- دراسة التأثير التآزري لمُستخلص الأراك مع مضادات أكسدة طبيعية أخرى بهدف تعزيز الفعاليّة الوقائيّة.

التوصيات:

1- فحص السميّة والسلامة الدوائية لمُستخلص الأراك على المدى الطويل، سواء موضعياً أو جهازياً، لضمان إمكانية استخدامه العلاجي بأمان في التجارب السريرية المستقبلية.

2- إمكانية استخدام مُستخلص الأراك كمكوّن طبيعي في المستحضرات الوقائية الفموية، كغسولات أو معاجين، بعد إثبات فعاليته في الوقاية من التحول السرطاني في الغشاء المخاطي الفموي.

المراجع

References

-A-

Abraham S, Mallika B, Reshma A, Kassim RM. (2019). An Atypical Case of Oral Squamous Cell Carcinoma of Mandibular Alveolus. **Case Rep Dent,** 2019:2521685.

Adam FA, Mohd N, Rani H, Mohd Yusof MYP, Baharin B. (2023). A systematic review and meta-analysis on the comparative effectiveness of Salvadora persica - extract mouthwash with chlorhexidine gluconate in periodontal health. **J Ethnopharmacol,** 302(Pt A):115863.

Ahmad H, Rajagopal K. (2013). Biological activities of Salvadora persica L. (Meswak). **Med Aromat Plants,** 2(4):1-5.

Al-assaf M, Kochaji N, Al laham S, Al-Assaf I, Mousallam C, Barakat C. (2024). Chemopreventive Effects of Curcumin Against 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene-Induced Hamster Buccal Pouch Carcinogenesis. **Dent 3000,** 12(1):a001.

Al-Bayati FA, Sulaiman KD. (2008). In vitro antimicrobial activity of Salvadora persica L. extracts against some isolated oral pathogens in Iraq. **Turk J Biol,** 32(1):57-62.

Al-Dabbagh B, Elhaty IA, Murali C, Al Madhoon A, Amin A. (2018). Salvadora persica (Miswak): antioxidant and promising antiangiogenic insights. **Am J Plan Sci,** 9(06):1228.

Aljarbou F, Almobarak A, Binrayes A, Alamri HM. (2022). Salvadora persica's Biological Properties and Applications in Different Dental Specialties: A Narrative Review. **Evid Based Complement Alternat Med,** 2022:8667687.

Almangush A, Mäkitie AA, Triantafyllou A, de Bree R, Strojan P, Rinaldo A, Hernandez-Prera JC, Suárez C, Kowalski LP, Ferlito A, Leivo I. (2020). Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. **Oral Oncol,** 107:104799.

Alqalshy EM, Ibrahim AM, Abdel-Hafiz AA, et al. (2022). Effect of docosahexaenoic acid as a chemopreventive agent on experimentally induced hamster buccal pouch carcinogenesis. **Cancer Treat Res Commun,** 31:100558.

Aumeeruddy MZ, Zengin G, Mahomoodally MF. A review of the traditional and modern uses of Salvadora persica L. (Miswak): Toothbrush tree of Prophet Muhammad. **J Ethnopharmacol,** 213:409-444.

-B-

Baba FK, Ranganayakulu GS, Subramanyam P, Muralidhara RD. (2018). Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Activity of Salvadora Persica L. **Indo Am J Pharm Res,** 8:1179-88.

Badwelan M, Muaddi H, Ahmed A, Lee KT, Tran SD. (2023). Oral Squamous Cell Carcinoma and Concomitant Primary Tumors, What Do We Know? A Review of the Literature. **Curr Oncol,** 30(4):3721-3734.

Bagan J, Sarrion G, Jimenez Y. (2010). Oral cancer: clinical features. **Oral oncol,** 46(6):414-7.

Bai J, Zhao F, Zhang W, Zheng P, Pan S. (2023). Lymphoepithelial carcinoma of the oral cavity and pharynx: a SEER population-based cohort study. **Am J Transl Res,** 15(4):2716-2726.

Baliga KA, Kini R, Naik V, Kini S. (2015). Chemopreventive agents: its role in oral cancer prevention. **Int J Adv Health Sci,** 2(1):22-7.

Biradar MV, Dantkale SS, Abhange RS, Kamra HT, Birla K. (2014). Spindle cell carcinoma of the tongue: a rare variant of squamous cell carcinoma. **Ecancermedicalscience,** 8:447.

Blackshaw JK, Fenwick DC, Beattie AW, Allan DJ. (1988). The behaviour of chickens, mice and rats during euthanasia with chloroform, carbon dioxide and ether. **Lab Anim,** 22(1):67-75.

-C-

Capote-Moreno A, Brabyn P, Muñoz-Guerra MF, Sastre-Pérez J, Escorial-Hernandez V, Rodríguez-Campo FJ, García T, Naval-Gías L. (2020). Oral squamous cell carcinoma: epidemiological study and risk factor assessment based on a 39-year series. **Int J Oral Maxillofac Surg,** 49(12):1525-1534.

Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, Wangdale KV, Behera SK, Kurrey NK, Kalia K, Mandoli A. (2021). Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. **Oral Oncol,** 121:105451.

Colney L, Panigrahi C, Sultania M, Adhya AK. (2022). Second Primary Spindle Cell Carcinoma of the Tongue: A Rare Histology. **Cureus,** 14(7):e27175.

Cunha BM, Sousa M, Sousa HB. (2022). Basaloid Squamous Cell Carcinoma, an Aggressive and Rare Cancer of the Oral Cavity: Can We Prevent It at the Primary Care Setting?. **Cureus,** 14(9):e28775.

Curado MP, Boyle P. (2013). Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma not related to tobacco or alcohol. **Curr Opin Oncol,** 25(3):229-34.

-D-

Darmani H, Nusayr T, Al-Hiyasat AS. (2006). Effects of extracts of miswak and derum on proliferation of Balb/C 3T3 fibroblasts and viability of cariogenic bacteria. **Int J Dent Hyg,** 4(2):62-66.

Deshmukh V, Shekar K. (2021). Oral squamous cell carcinoma: Diagnosis and treatment planning. **Oral maxillofac surg clin,** 3(4):1853–1867.

Ding Y, Ma L, Shi L, Feng J, Liu W, Zhou Z. (2013). Papillary squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases and literature review. **Ann Diagn Pathol,** 17(1):18-21.

-E-

El-Naggar AK, Chan J, Grandis J, Takata T. (2017). WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Chapter: 4, pp: 105–111.

Elhamid S, Razem B, Elmrini S, Razzouki I, Reguragui M, Slimani F. (2022). Cuniculatum carcinoma of the tongue, an unfamous form of squamous cell carcinoma: A case report. **Adv Oral Maxillofac Surg,** 6:100264.

Ellithy M, Saleh A. (2025). Salvadora Persica (Miswak) Extract Inhibits Invasion of Oral Malignant Cells: In-vitro and In-silico Assessment. **Egypt J Chem,** 68(8):579-594.

Emfietzoglou R, Pettas E, Georgaki M, Papadopoulou E, Theofilou VI, Papadogeorgakis N, Piperi E, Lopes MA, Nikitakis NG. (2022). Lymphoepithelial Subtype of Oral Squamous Cell Carcinoma: Report of an EBV-Negative Case and Literature Review. **Dent J (Basel),** 10(9):165-169.

-F-

Fitzpatrick SG, Neuman AN, Cohen DM, Bhattacharyya I. (2013). Papillary variant of squamous cell carcinoma arising on the gingiva: 61 cases reported from within a larger series of gingival squamous cell carcinoma. **Head Neck Pathol,** 7(4):320-326.

-G-

Givony S. (2020). Oral squamous cell carcinoma (OSCC) an overview. **J Med Sci,** 23;8:67-74.

Glass SH. (2024). SCC-general. PathologyOutlines.com website. https://www.pathologyoutlines.com/topic/oralcavityscc.html.

Gosslau A, Chen KY. (2004). Nutraceuticals, apoptosis, and disease prevention. **Nutrition,** 20(1):95-102.

-H-

Hammad HM, Al-Qaoud KM, Hammad MM, Mansi MA. (2019). Effect of Salvadora persica Linn root aqueous extract on oral epithelial dysplasia and oral cancer cell lines. **Trop J Pharm Res,** 18(12):2591-2596.

Hamza AA, Khasawneh MA, Elwy HM, Hassanin SO, Elhabal SF, Fawzi NM. (2022). Salvadora persica attenuates DMBA-induced mammary cancer through downregulation oxidative stress, estrogen receptor expression and proliferation and augmenting apoptosis. **Biomed Pharmacother,** 147:112666.

-I-

Imbesi Bellantoni M, Picciolo G, Pirrotta I, Irrera N, Vaccaro M, Vaccaro F, Squadrito F, Pallio G. (2023). Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: An Update of the Pharmacological Treatment. **Biomedicines,** 11(4):1112.

-J-

Johnson JJ, Mukhtar H. (2007). Curcumin for chemoprevention of colon cancer. **Cancer Lett,** 255(2):170-181.

-K-

Karthik KP, Balamurugan R, Pushpa TS. (2020). Oral papillary squamous cell carcinoma (OPSCC): a rare presentation in the palate. **J Oral Med Oral Surg,** 26(2):16-20.

Khatak M, Khatak S, Siddqui AA, Vasudeva N, Aggarwal A, Aggarwal P. (2010). Salvadora persica. **Pharmacogn Rev,** 4(8):209-214.

Khunkar S, Hariri I, Alsayed E, Linjawi A, Khunkar S, Islam S, Bakhsh TA, Nakashima S. (2021). Inhibitory effect of Salvadora persica extract (Miswak) on collagen degradation in demineralized dentin: In vitro study. **J Dent Sci,** 16(1):208-213.

Kim JE, Lee C, Oh KY, Huh KH. (2020). A rare acantholytic variant of squamous cell carcinoma of the maxilla: A case report and literature review. **Med (Baltimore),** 99(32):e21631.

Kumar D, Sharma PK. (2021). Traditional use, phytochemicals and pharmacological activity of Salvadora persica: a review. **Curr Nut Food Sci,** 17(3):302-309.

-L-

Li YJ, Lei YH, Yao N, Wang CR, Hu N, Ye WC, Zhang DM, Chen ZS. (2017). Autophagy and multidrug resistance in cancer. **Chin J Cancer,** 36(1):52-55.

-M-

Maganito S, Carnate J. (2021). Acantholytic Squamous Cell Carcinoma. **Philip J Otolaryngol Head Neck Surg,** 36(2), 57.

Manikandan VJ, Krishna PS, Raj LM, Sekhar P. (2021). Basaloid squamous cell carcinoma. **J Oral Maxillofac Pathol,** 25(3):533-536.

Martínez B DA, Barato Gómez PA, Iregui Castro CA, Rosas Pérez JE. (2020). DMBA-Induced Oral Carcinoma in Syrian Hamster: Increased Carcinogenic Effect by Dexamethasone Coexposition. **Biomed Res Int,** 2020:1470868.

Maulina T, Widayanti R, Hardianto A, Sjamsudin E, Pontjo B, Yusuf HY. (2019). The Usage of Curcumin as Chemopreventive Agent for Oral Squamous Cell Carcinoma: An Experimental Study on Sprague-Dawley Rat. **Integr Cancer Ther,** 18:1-7.

Miedel EL, Hankenson FC. (2015). Biology and diseases of hamsters. Laboratory Animal Medicine. 3rd edition. Elsevier. Chapter: 5, pp: 209-245.

Mohany M, Al-zharani M, Nasr FA, et al. (2023). Persicaline, an alkaloid from Salvadora persica, inhibits proliferation and induces apoptosis and cell-cycle arrest in MCF-7 cells. **Open Chem,** 21(1):20220302.

Muller S, Tilakaratne WM. (2022). Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Tumours of the Oral Cavity and Mobile Tongue. **Head Neck Pathol,** 16(1):54-62.

-N-

Nagini S, Kowshik J. (2016). The Hamster Buccal Pouch Model of Oral Carcinogenesis. **Methods Mol Biol,** 1422:341-350.

Nasri H, Baradaran A, Shirzad H, Rafieian-Kopaei M. (2014). New concepts in nutraceuticals as alternative for pharmaceuticals. **Int J Prev Med,** 5(12):1487-1499.

-P-

Pal US, Maurya H, Yadav SK, Kumar V, Sowmya MV, Singh R. (2023). Protocol for Treatment of Oral Verrucous Carcinoma - A Systematic Review and Meta-Analysis. **Ann Maxillofac Surg,** 13(1):88-94.

Palla B, Suhaym O, Majeed N, Garzon S, Callahan N. (2020). Spindle cell variant squamous cell carcinoma of the oral cavity: case presentation and review of literature. **Oral Maxillofac Surg Cases,** 6(3):100174.

Pallavi N, Nalabolu GRK, Hiremath SKS. (2018). Bcl-2 and c-Myc expression in oral dysplasia and oral squamous cell carcinoma: An immunohistochemical study to assess tumor progression. **J Oral Maxillofac Pathol,** 22(3):325-331.

Prabhakar M, Sabarinath B, Sivapathasundharam B, Vasanthakumar V. (2020). Adenosquamous carcinoma of the tongue: A case report and an overview of histogenetic concepts. **J Oral Maxillofac Pathol,** 24(1):S110-S114.

-R-

Rabata A, Azar M, Azar B. (2015). Antitumor Effects of Vitamin D3 (1α, 25(OH) 2D3) on Oral Squamous Cell Carcinoma in Hamsters. **J Dent Med Sci,** 14(2):106-112.

Rafiqah SA, Diyana AFN, Abdan K, Sapuan SM. (2023). Effect of Alkaline Treatment on Mechanical and Thermal Properties of Miswak (Salvadora persica) Fiber-Reinforced Polylactic Acid. **Polymers (Basel),** 15(9):2228.

Ranganathan K, Kavitha L. (2019). Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. **J Oral Maxillofac Pathol,** 23(1):19-27.

Raut T, Keshwar S, Jaisani MR, Shrestha A. (2021). Adenoid (Acantholytic) Squamous Cell Carcinoma of Mandibular Gingiva. **Case Rep Dent,** 2021:5570092.

Regezi JA, Sciubba J, Jordan RC. (2016). Oral pathology: clinical pathologic correlations, 7th edition. Elsevier. Chapter: 2, pp: 52-73.

Ribeiro DR, Alves ÂV, dos Santos EP, et al. (2015). Inhibition of DMBA-induced Oral Squamous Cells Carcinoma Growth by Brazilian Red Propolis in Rodent Model. **Basic Clin Pharmacol Toxicol,** 117(2):85-95.

-S-

Salley JJ. (1954). Experimental carcinogenesis in the cheek pouch of the Syrian hamster. **J Dent Res,** 33(2):253-262.

Schuch LF, Nóbrega KHS, Gomes APN, Vasconcelos ACU. (2020). Basaloid squamous cell carcinoma: a 31-year retrospective study and analysis of 214 cases reported in the literature. **Oral Maxillofac Surg,** 24(1):103-108.

Skálová A, Hyrcza MD, Leivo I. (2022). Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands. **Head Neck Pathol,** 16(1):40-53.

Speight PM, Farthing PM. (2018). The pathology of oral cancer. **Br Dent J,** 225(9):841-847.

Sporn MB, Dunlop NM, Newton DL, Smith JM. (1976). Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoids). **Fed Proc,** 35(6):1332-1338.

Steen S, Horn D, Flechtenmacher C, Hoffmann J, Freier K, Ristow O, Hess J, Moratin J. (2025). Expression analysis of SOX2 and SOX9 in patients with oral squamous cell carcinoma. **Head Neck,** 47(2):437-451.

-T-

Tanaka T, Ishigamori R. (2011). Understanding carcinogenesis for fighting oral cancer. **J Oncol,** 2011:603740.

Thompson LD. (2003). Squamous cell carcinoma variants of the head and neck. **Curr Diagn Pathol,** 9(6):384-396.

Thompson LD. (2017). Laryngeal Dysplasia, Squamous Cell Carcinoma, and Variants. **Surg Pathol Clin,** 10(1):15-33.

-V-

Vairaktaris E, Spyridonidou S, Papakosta V, Vylliotis A, Lazaris A, Perrea D, Yapijakis C, Patsouris E. (2008). The hamster model of sequential oral oncogenesis. **Oral Oncol,** 44(4):315-324.

Van Zyl AW, Bunn BK. (2012). Clinical features of oral cancer: clinical review. **S Afr Dent J,** 67(10):566-569.

Vidya Priyadarsini R, Senthil Murugan R, Nagini S. (2012). Aberrant activation of Wnt/β-catenin signaling pathway contributes to the sequential progression of DMBA-induced HBP carcinomas. **Oral Oncol,** 48(1):33-39.

-Y-

Yadav S, Bal M, Rane S, Mittal N, Janu A, Patil A. (2022). Carcinoma Cuniculatum of the Oral Cavity: A Series of 6 Cases and Review of Literature. **Head Neck Pathol,** 16(1):213-223.

-Z-

Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, Fisher SG, Ridge JA, Horwitz EM, Meyer JE. (2017). Causes of death among cancer patients. **Ann oncol,** 28(2):400-407.

الملاحق

Appendixes

Syrian Arab Republic
Damascus University
Damascus University Journal

الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
مديرية مجلات جامعة دمشق

موافقة نشر
research approval

Damascus: 16/09/2025

No. : 1638

16931/ود

Dear

Dr. Husni ismail Taleb

Dr. Mumdouh ibrahim Almohareb

We are pleased to inform you that your research entitled:

" Investigating the Chemopreventive Effect of Salvadora Persica against Induced Oral Cancer in Syrian Hamsters (Experimental Study)"

submitted to us on 24/08/2025 has been accepted by Damascus University Journal for Health Sciences.
On 16/09/2025 .

Best regards.

Editor in chief for Health Seiences

Prof. Marwan Jamil Alhalabi

Director of journal

Prof. Ahed Elias Abou younes

ISSN 2072-2265

دمشق:2025/09/16

رقم البحث: 1638

16931/ود

السادة

د. حسني إسماعيل طالب

د. ممدوح إبراهيم المحارب

يسرنا إعلامكم أن بحثكم المعنون:

" تحرّي التأثير الكيميائي الوقائي للأراك تجاه السرطان الفُموي المُستحدَث لدى الهامستر السوري (دراسة تجريبيّة)"

المرسل إلينا بتاريخ 2025/08/24
قد قبل للنشر في مجلة جامعة دمشق للعلوم الطبية
بتاريخ 2025 /09/16.

مع فائق الاحترام

رئيس التحرير مجلة العلوم الطبية

أ. د. مروان جميل الحلبي

مدير المجلات

أ. د. عهد إلياس أبو يونس

ISSN:2789-6889(online)

ABSTRACT

Background and Aim: Chemoprevention represents a promising approach to cancer prevention, offering fewer side effects compared to conventional chemotherapy. This study aimed to investigate the potential protective effect of Salvadora persica L. (Arak) extract against experimentally induced oral squamous cell carcinoma (OSCC) in hamsters.

Materials and Methods: Forty male Syrian golden hamsters were equally divided into two main groups. The first group, the positive control (G1 DMBA only), included 20 hamsters treated topically with the carcinogenic agent DMBA in the buccal pouch. The second, the experimental group (G2 DMBA + AR), consisted of 20 hamsters that received oral gavage of Arak extract concurrently with topical DMBA application. The animals were sacrificed at sequential time points (2, 6, 10, and 14 weeks). Histopathological changes in the buccal pouch tissues were examined using HE staining. Comparative analysis between the two groups was conducted based on Ki-67 protein expression levels using Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests, with a significance threshold set at p-value = 0.05 (95% confidence level).

Results: The results showed that Ki-67 expression was consistently higher in the DMBA group compared to the DMBA + AR group at all time points, with statistically significant differences favoring the Arak group observed after week 6. Within the DMBA group, a progressive increase in lesion severity was noted over time. In contrast, the Arak group demonstrated a noticeable suppression of lesion progression, particularly in the later stages (from week 6 to week 14), indicating an increasing protective effect over time.

Conclusion: Arak extract exhibited a protective effect against DMBA-induced oral carcinogenesis in the hamster buccal pouch model. This effect is attributed to its antiproliferative properties, as evidenced by the downregulation of Ki-67 protein expression.

Keywords: Arak extract, Oral squamous cell carcinoma, Golden Syrian hamster, Epithelial dysplasia, Ki-67.

Syrian Arab Republic

Damascus University

Faculty of Dentistry

Department of Oral Histology and Pathology

Studying the Effect of Arak tree (Salvadora persica) extract on experimentally induced oral squamous cell carcinoma of the buccal sinus of Hamsters

A dissertation submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of MSc in Dental Sciences in Oral Histology and Pathology

By:

Husni Taleb

Supervisor:

Prof. Mumdouh Almohareb

Professor at Department of Oral Histology and Pathology

Faculty of Dentistry – Damascus University

2025