الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية طب الأسنان
قسم النسج والتشريح المرضي

تحرّي فعاليّة الخليّة العضليّة البشرويّة في الغدد اللعابيّة عند الأرانب في سياق المعالجة الشعاعيّة

Investigation Activity of Myoepithelial Cells in Irradiated Rabbite Salivary Glands.

أُطروحة قُدّمت إلى جامعة دمشق لنيل درجة الدكتوراه في علوم طب الأسنان باختصاص النسج والتشريح المرضي الفموي

الطالبة: رانيه محمد عدنان عثمان

إشراف

أ. م. د : نبيل نادر قوشجي

أستاذ في قسم النسج والتشريح المرضي

كلية طب الأسنان– جامعة دمشق

دكتوراه

1437هـ/ 2016م

قرار مجلس البحث العلمي والدراسات العليا رقم /2608/ في جلسته رقم/22/ التي انعقدت بتاريخ 2016/7/18.

تصريح

" لا يوجدُ أيّ جزء من هذهِ الأطروحة تمّ أخذهُ بالكامل من عملٍ آخر، أو أُنجز للحصول على شهادةٍ أخرى في هذه الجامعة أو في أيّة جامعة أخرى أو أيّ معهد تعليميّ "

بِسْمِ اللهِ الرَّحْمنِ الرَّحِيمِ

﴿ وَمَا أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلاً ﴾

[الإسراء: 85].

كلمة شكر

شوقي" أصابَ بقولهِ في حقكمْ كادَ المعلمُ أنْ يكونَ رسولاً

سيظلّ قدرُكَ في القُلوبِ على المدى نوراً يشعشعُ بكرةً وأصيلاً

بفيض من الحب والتقدير أتقدم بخالص الشكر والامتنان لأستاذي **الدكتور نبيل قوشجي** الذي قدّم الكثير من وقته وجهده في سبيل إنجاز هذا البحث وكان نبعاً للعطاء فله مني كلّ الشكر وليبارك الله له جهوده وليسدّد بالخير والعطاء دربه . . . . . .

كما أتقدّم بخالص الشكر إلى أعضاء لجنة الحكم الأستاذ **الدكتور أحمد المنديلي** الأستاذ في قسم النسج والتشريح المرضي في كلية طب الأسنان جامعة دمشق – نقيب المعلمين – والأستاذ **الدكتور عمار مشلح** نائب العميد للشؤون العلمية في كلية طب الأسنان جامعة دمشق .

والمدرس **الدكتور عمر حمادة** الأستاذ في قسم طب الفم في كلية طب الأسنان جامعة دمشق، نائب عميد معهد الليزر للشؤون العلمية، والمدرس **الدكتور ممدوح المحارب** الأستاذ في قسم النسج والتشريح المرضي في كلية طب الأسنان جامعة دمشق

لتفضّلهم بقبول المشاركة في تحكيم هذه الرسالة وإعطاء ملاحظاتهم القيّمة .

ولا بد من الوقوف بكل احترام وتقدير أمام هذا الصرح العلمي العريق جامعة دمشق، مقدرين جهود رئاسة الجامعة وجهود إدارة كلية طب الاسنان ممثلة بالأستاذ **الدكتور محمد سالم ركاب** عميد الكلية والأستاذ **الدكتور عمار مشلح** نائب العميد للشؤون العلميّة والأستاذ **الدكتور محمد إياد الحفّار** نائب العميد للشؤون الإداريّة لما يبذلونه من جهود في سبيل تطوير البحث العلمي في الكلية .

والشكر الجزيل لجميع الأساتذة في قسم النسج والتشريح المرضي وعظيم الشكر لأصدقائي طلاب الدراسات العليا في قسم النسج والتشريح المرضي والسيد ناصر كتابي .

الإهداء

إلى ..... أبي ....
أمي ...
أخوتي ...
إلى كل من مدّ لي يد المساعدة....

جدول المحتويات:

الباب الأول :المقدمة و هدف البحث.....12

الباب الثاني : المراجعة النظرية.....12

1- المعالجة الشعاعيّة :.....13

2.1. تأثير الأشعة على الأنسجة الحيّة (بيولوجيا الأشعة : RADIOBIOLOGY):.....22

3.1. الهدف من استخدام الأشعة.(التأثير المطلوب للأشعة):.....23

4.1 – المعالجة الشعاعيّة في الحفرة الفموية :.....33

5.1 – اختلاطات المعالجة الشعاعيّة :.....34

1.5.1.التهاب المخاطية الفموية الشعاعي RADIATION MUCOSITIS:.....34

2.5.1. تغيّر حاسة الذوق و فقدانها LOSS OF TASTE:.....35

3.5.1 . نخور الأسنان الشعاعيّة RADIATION CARIES.....35

4.5.1. التهاب النسج حول السنية : PERIODONTITIS.....36

5.5.1.تموت العظم الشعاعي OSTEORADIONECROSIS :.....36

6.5.1 .الضزز TRISMUS : 36

7.5.1. جفاف الفم XEROSTOMIA : 37

5.1 .1.7. تعريف جفاف الفم:.....37

5.1 .2.7. اللعاب : مكوناته و وظائفه : يعتبر اللعاب سائل أساسي من سوائل الجسم 40

5.1 .3.7. اختلاطات نقص اللعاب :.....42

5.1 .4.7. تأثيرات المعالجة الشعاعيّة على اللعاب:.....43

5.1 .5.7. حساسية الغدد اللعابية للأشعة:.....44

5.1 .6.7. تأثيرات الأشعة على الغدد اللعابية:.....45

5.1 .7.7. معالجة جفاف الفم :.....48

2- الغدد اللعابية : THE SALIVARY GLANDS.....49

1.2. تشريح الغدد اللعابية:.....50

*2.2.بنية الغدد اللعابيّة : STRUCTURE OF THE SALIVARY GLANDS : *51

3.2.لمحة عن الغدد اللعابية عند الأرانب: RABBIT'S SALIVARY GLANDS:.....56

4.2. الخليّة العضليّة البشرويّة MYOEPITHELIAL CELL : 57

1.4.2. التعريف و المنشأ:.....57

2.4.2. موقع الخليّة :..... 57
3.4.2.تحديد الخليّة :..... 58
4.4.2. شكل و خصائص الخليّة العضليّة البشرويّة:..... 59
5.4.2. وظائف الخليّة العضليّة البشرويّة FUNCTIONS OF MYOEPITHELIAL CELL:..... 60
6.4.2.بعض البروتينات التي تفرزها الخليّة العضليّة البشرويّة:..... 65
7.4.2. تكاثر الخليّة العضليّة البشرويّة PROLIFERATION OF MYOEPITHELIAL CELL: 65
8.4.2. تأثير الأشعة على الخليّة العضليّة البشرويّة 67
5.2.الخلايا العنبيّة الغديّة في الغدد اللعابية : 68
1.5.2.المنشأ و الأنواع :..... 68
2.5.2. تأثير الأشعة على الخلايا العنبيّة الغديّة :..... 69
التجدّد : REGENERATION..... 71
1.3. أنواع النسج تبعاً لقدرتها الانقسامية : 71
3 .2.الشفاء بعد الأذية REPAIR AFTER INJURY: 71
4.3التجدّد في الغدد اللعابية : 72
1.4.3. تجدّد الغدد اللعابية :..... 73
2.4.3 .دور الخلايا العنبيّة الغديّة في تجدّد الغدد اللعابية :..... 76
3.4.3. دور الخليّة العضليّة البشرويّة في تجدّد الغدد اللعابية :..... 77
4.4.3. الغشاء القاعدي :..... 78
5.4.3 .القالب العضوي خارج الخلوي :..... 79
6.4.3.البروتينات المدروسة في هذا البحث :..... 81
1.6.4.3 .اللامينين LAMININ:..... 81
2.6.4.3: الكولاجين الرابع :COLLAGEN TYPE IV..... 84
3.6.4.3.الانترلوكين 6 : INTERLEUKIN 6 (IL-6)..... 89
4.6.4.3 .العامل الأساسي لنمو الخليّة مصوّرة الليف BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR (BFGF)..... 93
الباب الثالث : مواد و طرائق البحث 97
1- مـواد البحث :..... 98
1.1 – حيوانات التجربة :..... 98
2.1 – عينة البحث :..... 99
1 – جهاز المعالجة الشعاعيّة (الكوبالت 60) : 100

4.1 – مواد التلوين النسيجي التقليدي الهيماتوكسلين و الأيوزين (H&E) والمناعي : 102
5.1 – الأجهزة و الأدوات المستخدمة : 103
2- طرائق البحث: 103
1.2 – تشعيع حيوانات التجربة : 103
2.2 – أخذ العينات : 104
3.2 – تحضير العينات و التلوين التقليدي باستخدام H&E : 106
4.2 – تلوين العينات بالكواشف المناعية : 111
5.2 – قياسات الدراسة النسيجية الكيميائيّة المناعيّة : IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY MEASUREMENTS 122
الباب الرابع : النتائج و الدراسة الإحصائية 124
أولاً : نتائج الدراسة النسيجية المناعية : 126
نتائج دراسة تعبيريّة اللامينين LAMININ: 126
نتائج دراسة تعبيريّة الكولاجين الرّابع collagen Type IV : 131
نتائج دراسة الانترلوكين– 6 INTERLEUKIN 6 : 136
نتائج دراسة تعبيريّة عامل النمو الخليّة المصوّرة الّليف الأساسي BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR: ... 140
نتائج دراسة تعبيريّة مشعر الانقسام KI-67 : 145
ثانياً: الدراسة الإحصائية : 149
1– وصف العينة : 149
2 – الدراسة الإحصائية التحليلية: 151
دراسة درجة تعبيرية اللامينين LAMININ: 152
نتائج مراقبة درجة تعبيرية اللامينين LAMININ في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة: 152
دراسة تأثير المجموعة المدروسة في درجة تعبيرية اللامينين LAMININ وفقاً لنوع الغدّة المدروسة: 153
دراسة تأثير نوع الغدّة المدروسة في درجة تعبيرية اللامينين LAMININ وفقاً للمجموعة المدروسة في عينة البحث: 159
دراسة درجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV: 162
نتائج مراقبة درجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة: 162
دراسة تأثير المجموعة المدروسة في درجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV وفقاً لنوع الغدّة المدروسة: .. 164

دراسة تأثير نوع الغدّة المدروسة في درجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV وفقاً للمجموعة المدروسة في عينة البحث:.....169
دراسة درجة تعبيرية الإنترلوكين IL-6: 173
نتائج مراقبة درجة تعبيرية الإنترلوكين IL-6 في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة: 173
دراسة تأثير المجموعة المدروسة في درجة تعبيرية الإنترلوكين IL-6 وفقاً لنوع الغدّة المدروسة:.....174
دراسة تأثير نوع الغدّة المدروسة في درجة تعبيرية الإنترلوكين IL-6 وفقاً للمجموعة المدروسة في عينة البحث:.....179
– دراسة درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصورة الليف الأساسيB-FGF:.....183
نتائج مراقبة درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصورة الليف الأساسيB-FGF في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة:.....183
دراسة تأثير المجموعة المدروسة في درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصورة الليف الأساسيB-FGF وفقاً لنوع الغدّة المدروسة: 184
دراسة تأثير نوع الغدّة المدروسة في درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصورة الليف الأساسيB-FGF وفقاً للمجموعة المدروسة في عينة البحث:.....190
دراسة معدل تعبيرية KI-67 في عينة البحث: 193
دراسة تأثير المجموعة المدروسة في قيم معدل تعبيرية KI-67 وفقاً لنوع الغدّة المدروسة: 193
دراسة تأثير نوع الغدّة المدروسة في قيم معدل تعبيرية KI-67 وفقاً للمجموعة المدروسة:.....199
الباب الخامس : المناقشـــــــــــــــة.....203
مناقشة نتائج تعبيريّة اللامينين LAMININ و الكولاجين الرّابع COLLAGEN IV : 204
مناقشة نتائج تعبيريّة الانترلوكين– 6 INTERLEUKIN 6 : 210
مناقشة نتائج تعبيريّة عامل النمو الخليّة المصوّرة اللّيف الأساسي BASIC FIBROBLAST GROWTH FACTOR: .213
مناقشة نتائج تعبيريّة مشعر الانقسام KI-67في عينة البحث: 214
الباب السادس: الاستنتاجـــــــــــات 216
الباب السابع: المقترحات و التوصيات.....218
الباب الثامن: المراجـــــــــــــع 220

قائمة الجداول :

الجدول 1 : مكونات اللعاب. 41

الجدول 2 : وظائف اللعاب. 42

الجدول(3) : جدول يبيّن توزّع مجموعات عينة البحث 104

الجدول(4) : توزع الغدد المستأصلة في عينة البحث و العينة الشاهدة.....105

جدول (5) : تسلسل المواد المطبقة على العينات لإزالة شمع البارافين 107

جدول (6) : تسلسل المواد المطبقة على العينات بعد تطبيق الـ H&E 108

الجدول (7): الملونات المناعيّة و مدّة تطبيقها و نسبة التمديد. 115

الجدول(8) :درجات تعبيّرية اللامينين في عيّنة البحث و العينة الشاهدة. 127

الجدول(9): تعبيّرية الكولاجين في عيّنة البحث و العينة الشاهدة. 131

الجدول(10) تعبيّرية الانترلوكين 6 في عيّنة البحث و العينة الشاهدة. 136

الجدول(11): تعبيّرية عامل النمو في عيّنة البحث و العينة الشاهدة.....140

الجدول(12) تعبيّرية مشعر الانقسام KI-67 في عيّنة البحث و العينة الشاهدة. 145

الجدول (13) : توزع الأرانب في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة. 149

الجدول (14) : توزع الغدد في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة. 150

الجدول (15) : توزع الغدد في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة. 150

جدول (16) : يبين الدرجات المعتمدة لكل من تعبيرية اللامينين LAMININ وتعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV و تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL وتعبيرية عامل النمو الخليّة المصوّرة الليف الأساسي B-FGF في عينة البحث والقيمة الموافقة المعطاة لكل درجة. 151

الجدول (17): نتائج تحرّي درجة تعبيرية اللامينين LAMININ في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة. 152

الجدول (18) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية اللامينين LAMININ في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة. 154

الجدول (19) يبين نتائج اختبار KRUSKAL-WALLIS لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين LAMININ بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة. 155

الجدول (20) يبين نتائج اختبار MANN-WHITNEY U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين LAMININ بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث. 156

الجدول (21):نتائج اختبار MANN-WHITNEY U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين LAMININ بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث.158

. 158

الجدول (22): متوسط الرتب لدرجة تعبيرية اللامينين LAMININ في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة. 160

الجدول (23) يبين نتائج اختبار MANN-WHITNEY U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين LAMININ بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة. 161

الجدول (24) : نتائج مراقبة درجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة. 163

الجدول (25): متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة. 164

الجدول رقم (26) :نتائج اختبار KRUSKAL-WALLIS لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة. 165

الجدول (27) :نتائج اختبار MANN-WHITNEY U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث. 166

جدول (28) : نتائج اختبار MANN-WHITNEY U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث تبعاً لشدّة الجرعة. 168

الجدول (29) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة. 170

الجدول (30): نتائج اختبار MANN-WHITNEY U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفكية في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة. 171

الجدول (32) :متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الإنترلوكين IL- 6 في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة. 175

الجدول (33) : نتائج اختبار KRUSKAL-WALLIS لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين IL- 6 بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة. .176

جدول (34) : نتائج اختبار MANN-WHITNEY U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين IL- 6 بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.....177

جدول رقم (35) يبين نتائج اختبار MANN-WHITNEY U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين IL- 6 بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث. ...179

جدول رقم (36) يبين متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الإنترلوكين IL- 6 في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة. 180

جدول (37) نتائج اختبار MANN-WHITNEY U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين IL- 6 بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفكية في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة. 181

جدول رقم (38) :نتائج مراقبة درجة تعبيرية عامل النمو B-FGF في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة. 183

جدول رقم (39) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية عامل النمو B-FGF في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة. 185

جدول (40) : نتائج اختبار KRUSKAL-WALLIS لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية عامل النمو B-FGF بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة. 186

جدول (41) : نتائج اختبار MANN-WHITNEY U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية عامل النمو B-FGF بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث. 187

جدول (42):نتائج اختبار MANN-WHITNEY U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصورة الليف الأساسي B-FGF بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث. 189

جدول (43) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية عامل النمو B-FGF في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة. 191

جدول (44) : نتائج اختبار MANN-WHITNEY U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية عامل النمو B-FGF بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفكية في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة. 192

جدول (45) : المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم معدل تعبيرية KI-67 وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة في عينة البحث. 194

جدول (46) : نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم معدل تعبيرية KI-67 بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة. 195

جدول رقم (47) : نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط قيم معدل تعبيرية KI-67 بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث. 196

جدول (48) : نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط قيم معدل تعبيرية KI-67 بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث. 198

جدول (49) : المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم معدل تعبيرية KI-67 وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة في عينة البحث. 200

جدول (50) :نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط قيم معدل تعبيرية KI-67 بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة. 201

قائمة الصور :

الشكل (1):صورة ترسيمية للبنية الفصيصية للغدة اللعابية. (NANCY, 2013). 52

الشكل (2):صورة ترسيمية توضح الوحدة الوظيفية في الغدّة اللعابية (BERKOVITZ ET AL., 2009).
.....52

الشكل(3):أنواع و أشكال الخلايا المكونة للغدد اللعابية (O'LEARY, 2003). 55

الشكل(4):شكل ترسيمي لاقنية الغدّة اللعابية والاجزاء الانتهائية والافرازية والملامح الرئيسية للخلايا البرانشيمية. (NANCY, 2013) 55

الشكل(5):شكل ترسيمي للخلية العضليّة البشرويّة(NANCY, 2013) 58

الشكل(6):صورة بالمجهر الالكتروني :السطح القاعدي للخلايا المفرزة مُغطاة بالخليّة العضليّة البشرويّة(NANCY, 2013).....58

الشكل(7) : الخلايا العضليّة البشرويّةحول العنبات (YOUNG ET AL., 2013)**.** 60

الشكل(8) : توضع الخليّة العضليّة البشرويّة(أخضر) حول العنبات(BERKOVITZ ET AL., 2009)**.**60

الشكل(9) : حيوانات التجربة في مخبر الحيوانات**.**.....99

الشكل(10) : تأمين الغذاء و الماء لحيوانات التجربة في مخبر الحيوانات**.**.....99

الشكل(11) : جهاز المعالجة الشعاعيّة الكوبالت- 60.....100

الشكل(12) : الجهاز المرفق مع جهاز المعالجة الشعاعيّة الكوبالت- 60 لتحديد معدل الجرعة و الزمن **.**
.....100

الشكل(13) : دوران جهاز المعالجة بما يتناسب مع الجسم المعرّض للأشعة 101

الشكل(14) : حيوانات التجربة أثناء التشعيع **.**.....104

الشكل(15) : استئصال الغدّة النكفيّة 105

الشكل(16) : استئصال الغدّة تحت الفك 106

الشكل(17) : فرن صهر الشمع و الإدماج 109

الشكل(18) : المبشرة النسيجيّة MICROTOME 109

الشكل(19) : المحمّ المائي لفرش المقاطع النسيجيّة 109

الشكل(20) : فرن التجفيف **.**.....109

الشكل(21) : حمامات الكزيلول و الكحول 109

الشكل(22) : حمامات الهيماتوكسلين و الأيوزين H&E 110

الشكل(23): المقاطع النسيجيّة بعد تلوينها بالـ H&E **.** 110

الشكل(24) : المجهر الضوئي المستعمل بالدراسة.....110
الشكل(25) : قلم التحديد DAKO PEN لتحديد المقاطع النسيجية على الشرائح.....117
الشكل(26) : الممص PIPET المستخدم لتطبيق المواد على الشرائح.....117
الشكل(27) : سائل استرجاع المستضد. 117
الشكل(28) : مسحوق المحلول الدارئ 117
الشكل(29) : الكيت المناعي المستخدم في التلوين 118
الشكل(30) : غمر الشرائح ضمن محلول استرجاع المستضد.....118
الشكل(31) : إحاطة العينة النسيجية بقلم التحديد 118
الشكل(32) : PEROXIDASE BLOCKER 119
الشكل(33) : تطبيق BEROXIDASE /AP BLOCKER 119
الشكل(34) : الضد الخاص باللامينين 119
الشكل(35) : تطبيق الضد الخاص باللامينين 119
الشكل(36) : الضد الخاص بالكولاجين الرابع.....119
الشكل(37) : تطبيق الضد الخاص بالكولاجين الرابع.....119
الشكل(38) : الضد الخاص بالانترلوكين -6.....120
الشكل(39) : تطبيق الضد الخاص بالانترلوكين -6.....120
الشكل(40) : الضد الخاص بعامل النمو B-FGF.....120
الشكل(41) : الضد الخاص بعامل النمو B-FGF.....120
الشكل(42) : الضد الخاص بـ KI-67 120
الشكل(43) : تطبيق الضد الخاص بـ KI-67 120
الشكل(44) :محلول POLY DETECTOR/HRP LABEL. 121
الشكل(45) :تطبيق محلول POLY DETECTOR/HRP LABEL.....121
الشكل(46) : تحضير محلول DAB SUBSTRATE CHROMOGEN SOLUTION.....121
الشكل(47) : تطبيق محلول DAB SUBSTRATE CHROMOGEN SOLUTION 121
الشكل(48) : تطبيق الهيماتوكسلين مايرز.....122
الشكل(49) : ستر العينات 122
الشكل(50) : تعبيريّة خفيفة للامينين 128

الشكل(51) : تعبيريّة متوسطة للامينين 129
الشكل(52) : تعبيريّة شديدة للامينين 130
الشكل(53) : تعبيريّة خفيفة للكولاجين الرّابع 133
الشكل(54) : تعبيريّة متوسطة للكولاجين الرّابع 134
الشكل(55) : تعبيريّة شديدة للكولاجين الرّابع 135
الشكل(56) : تعبيريّة خفيفة للانترلوكين 6 137
الشكل(57) : تعبيريّة متوسطة للانترلوكين 6 138
الشكل(58) : تعبيريّة شديدة للانترلوكين 6 139
الشكل(59) : تعبيريّة من الدرجة 0 لعامل النمو الخليّة المصوّرة الّليف الأساسي 141
الشكل(60) : تعبيريّة من الدرجة الأولى لعامل النمو الخليّة المصوّرة الّليف الأساسي 141
الشكل(61) : تعبيريّة من الدرجة الثانية لعامل النمو الخليّة المصوّرة الّليف الأساسي 142
الشكل(62) : تعبيريّة من الدرجة الثالثة لعامل النمو الخليّة المصوّرة الّليف الأساسي 144
الشكل(63) : تعبيريّة إيجابيّة لمشعر الانقسام. 146
الشكل(64) : تعبيريّة إيجابيّة لمشعر الانقسام. 146
الشكل(65): تلوين هيماتوكسلين-إيوزين للغدة النكفية بعد التعرّض لجرعة Gy40.....146
الشكل(66): تلوين هيماتوكسلين-إيوزين للغدة تحت الفك بعد التعرّض لجرعة Gy40..... .146.
الشكل(67): تلوين هيماتوكسلين-إيوزين للغدة النكفية بعد 4 أشهر من المراقبة ..... .147.
الشكل(68): تلوين هيماتوكسلين-إيوزين للغدة تحت الفك بعد 4 أشهر من المراقبة..... .147.

قائمة المخططات :

مخطط (1) : النسب المئوية لتوزع حيوانات التجربة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة. 150
مخطط (2) : النسبة المئوية لتوزع الغدد في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة. 150
المخطط (3) : توزع الغدد في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة. 151
المخطط (4) يمثل النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية اللامينين LAMININ في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث. 153
المخطط (5) : النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية اللامينين LAMININ في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث. 153
مخطط (6) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية اللامينين LAMININ في الغدّة النكفيّة. 154

مخطط (7) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية اللامينين LAMININ في الغدّة تحت الفك.....154

المخطط (8) :متوسط الرتب لدرجة تعبيرية اللامينين LAMININ في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة. 160

المخطط (9) :النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV في مجموعة الغدد النكفيّة. 163

المخطط (10): النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV في مجموعة الغدد تحت الفك 163

المخطط (11) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV في الغدّة النكفيّة.....165

المخطط (12) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV في الغدّة تحت الفك. 165

المخطط (13) :متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الكولاجين COLLAGEN IV في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة. 170

المخطط (14) : النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في مجموعة الغدد النكفيّة 174

المخطط (15): النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في مجموعة الغدد تحت الفك 174

المخطط (16) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في الغدّة النكفيّة.....175

المخطط (17) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في الغدّة تحت الفك. 175

مخطط (18): متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة. 180

مخطط (19) : النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية عامل النمو B-FGF في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة. 184

مخطط (20): النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية عامل النمو B-FGF في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة. 184

مخطط (21) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية عامل النمو B-FGF في الغدّة النكفيّة.....185

مخطط (22) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية عامل النمو B-FGF في الغدّة تحت الفك. 185

مخطط (23) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية عامل النمو B-FGF في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة. 191

مخطط رقم (24) يمثل المتوسط الحسابي لقيم معدل تعبيرية KI-67 في الغدّة النكفيّة. 194

مخطط (25) : المتوسط الحسابي لقيم معدل تعبيرية KI-67 في الغدّة تحت الفك.....194

مخطط (26) : المتوسط الحسابي لقيم معدل تعبيرية KI-67 في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة. 201

الاختصار	المصطلح باللغة الإنكليزية	المصطلح باللغة العربية
IL-6	interleukin 6	الانترلوكين 6
B-FGF	Basic Fibroblast Growth Factor	العامل الأساسي لنمو الخليّة مصوّرة الليف
EGFR	epidermal growth factor recepter	مستقبل عامل النمو البشروي
TGF	Transforming growth factor	عامل النمو التحولي
MMP	Metaloproteinases	حالات القالب العضوي المعدنية
VEGF	vascular endothelial growth factor	عامل النمو الوعائي البطاني
IFN-ß2	interferon-ß2	الانترفيرون B2
HSF	hepatocyte stimulating factor	العامل المحرض للخلايا الكبدية
PLGF	cytotoxic T-cell differentiation factor	عامل تمايز الخلايا التائية السامة

الباب الأول

المقدمة و هدف البحث

Introduction And Aims Of Study

تعتبر المعالجة الشعاعيّة مكمّلة و متمّمة للمعالجة الجراحية في الكثير من سرطانات الرأس و العنق , إلا أنها تؤدي إلى تأثيرات جانبية في العديد من البنى الموجودة في منطقة الرأس و العنق كالجلد و المخاطية الفموية و الأسنان و الغدد اللعابية .

ولعل جفاف الفم أحد أهم الاختلاطات الناتجة عن المعالجة الشعاعيّة لسرطانات الرأس و العنق , حيث تعتبر الغدد اللعابية من النسج شديدة الحساسية للأشعة (Marx and Stern, 2003)(Cawson and Odell, 2008).

تناولت العديد من الدراسات التغيرات الحاصلة في الغدد اللعابية أثناء المعالجة الشعاعيّة و بعدها , كضمور العنبات الغديّة و نقص عددها و تليّف النسيج الغدّي و ارتشاح الخلايا الالتهابية الحادّة و المزمنة(Pinna et al., 2015) (Cheng et al., 2014) (Vissink et al., 2010). بينما لاحظت دراسات أخرى حدوث تكاثر في الخليّة العضليّة البشروية التي تعتبر من المكونات الهامة في الغدد اللعابية. إلا أنها لم تأخذ نصيبها الكافي من الدراسات حول التغيرات التي تصيبها بعد المعالجة الشعاعيّة و مدى مشاركتها بالتغيرات الحاصلة في الغدد اللعابية .

و هذا ما سوف نحاول إلقاء الضوء عليه في هذا البحث .

أهداف البحث:

1- تحري فعالية الخلايا العضليّة البشرويّة في الغدد اللعابية عند الأرانب أثناء المعالجة الشعاعيّة و بعدها و مقارنتها مع العينة الشاهدة.

و ذلك من خلال :

1- تحري تعبيرية اللامينين في الغدد اللعابية بعد المعالجة الشعاعيّة و مقارنتها مع العينة الشاهدة.

2- تحري تعبيرية الكولاجين IV في الغدد اللعابية بعد المعالجة الشعاعيّة و مقارنتها مع العينة الشاهدة.

3- تحري تعبيرية الانترلوكين 6 Interleukine 6 في الغدد اللعابية بعد المعالجة الشعاعيّة و مقارنتها مع العينة الشاهدة.

4- تحري تعبيرية عامل النمو الخليّة المصوّرة الليف Basic fibroblast Growth factor في الغدد اللعابية بعد المعالجة الشعاعيّة و مقارنتها مع العينة الشاهدة.

2- تحري تكاثر الخلايا العنبيّة الغديّة في الغدد اللعابية بعد المعالجة الشعاعيّة و مقارنتها مع العينة الشاهدة.

3- تحري العلاقة بين فعالية الخليّة العضليّة البشرويّة (من خلال ايجابية بروتينات الخليّة) و تكاثر الخلايا العنبية الغدية .

الباب الثاني

المراجعة النظرية

Literature Review

1- المعالجة الشعاعيّة :

- لمحة عن المعالجة الشعاعيّة :

يُعد السرطان السبب الثاني الأكثر شيوعاً للوفاة في الدول المتطورة فهو مسؤول عن 200-400 حالة وفاة من بين 100,00 شخص في السنة. وتحتل سرطانات الرأس و العنق المرتبة السادسة بين الأورام الخبيثة على مستوى العالم.

بما أن معدل حدوث سرطانات الرأس و العنق بقيت ثابتة فقد أصبحت معالجة و تدبير مرضى السرطان أكثر تعقيداً و تحتاج إلى فريق من عدة اختصاصات مكوّن من المشرح المرضي و الجرّاح و معالج الأشعة و أخصائي التغدية و الصيدلاني و معلّم النطق و الكلام. (Wissinger et al., 2014).

تعتبر المعالجة الجراحية و المعالجة الشعاعيّة و المعالجة الكيميائيّة هي دعائم معالجة السرطانات, تبقى المعالجة الجراحية هي الأكثر شيوعا و قد تستخدم أكثر مع معالجة في آن معاً.(Huang, 2013) (Ward and van As-Brooks, 2014) (Pinna et al., 2015) (Wissinger et al., 2014).

يعتمد سبيل المعالجة لكل ورم على العديد من العوامل مثل : الحجم و الحالة الصحيّة العامة للمريض والموقع التشريحي و حدوث الاستعمارات و الدرجة النسيجية والحساسية الشعاعيّة و النتائج الجمالية و توفر الموارد و الخبرات المناسبة (Huang, 2013),وقد ظهرت تطورات مميزة في الآونة الأخيرة في مجال معالجة سرطانات الرأس و العنق (وتحديدا السرطان شائك الخلايا

باعتباره السرطان الأكثر شيوعاً) و ذلك مع تطور التقنيات الجراحية و الأشكال الشعاعيّة و الكيميائيّة.(Robert F. Todd, 2015)

ثبتت فعالية العلاج الشعاعي في عدّة تجارب عشوائية تضمنت أنواعاً متعددة من السرطانات. (Orth et al., 2014) و يحسّن استخدام المعالجة الكيميائيّة و/ أو الشعاعيّة مع المعالجة الجراحية النتائج المرجوة لمعظم الأورام وهذا قرار خاص بكل حالة على حدى. حيث تلعب المعالجة الشعاعيّة مع المعالجة الكيميائيّة دورا واضحاً في علاج سرطانات الرأس و العنق. تسمح المعالجة الشعاعيّة و الكيميائيّة الأولية بحماية وظائف الأعضاء و تعتبر الخيار الأفضل في علاج أورام البلعوم الفموي و الأنفي و الحنجرة .أما في أورام الحفرة الفموية فإن المعالجة الجراحية و الشعاعيّة معاً أو الأشعة بعد الجراحة (مع أو دون معالجة كيميائية) تعطي أفضل نسبة شفاء.(Davies and Epstein, 2010, Robert F. Todd, 2015) (Marx and Stern, 2003)

المعالجة الشعاعيّة :

المعالجة الشعاعيّة Radiation Therapy :هي استخدام أشعة عالية الطاقة من أشعة –X أو أشعة غاما أو النترونات أو البروتونات لقتل الخلايا السرطانية و تقليص الورم.(Robert F. Todd, 2015) (Pinna et al., 2015)

تساعد المعالجة الشعاعيّة بإطالة عمر المريض و تحسّن معدّل السيطرة الموضعية على الورم و تساعد في تجنب القطع الجراحي كما أنها قد تستخدم كمعالجة ملطفة تساعد في تخفيف الأعراض عند مرضى سرطانات الرأس و العنق المتقدمة كتقليص حجم الورم و منع حدوث التقرحات و منع النزف و السيطرة على الألم . (Orth et al., 2014) (Davies and Epstein, 2010).

استطبابات المعالجة الشعاعيّة :

تُعدّ المعالجة الشعاعيّة الخيار العلاجي الحاسم في المعالجات الحديثة للسرطانات بغض النظر عن المعالجة الجراحية و المعالجة الجهازية ،حيث يتلقى حالياً أكثر من 60% من مرضى السرطان العلاج الشعاعي.

- استطبابات المعالجة الشعاعيّة بشكل مفرد :

- عدم القدرة على إجراء الجراحة بسبب موقع الورم الحسّاس (مثل سرطانات البلعوم الأنفي و سرطانات قاعدة اللسان).
- الحصول على النتائج المرجوة بالجراحة والأشعة نفسها ولكن الاضطرابات الوظيفية الناتجة عن المعالجة الشعاعيّة أقل من تلك الحاصلة بعد الجراحة (سرطانات الجلد الكبيرة).
- صحة المريض السيئة حيت تعتبر الجراحة مضاد استطباب.

- استطبابات المعالجة الشعاعيّة و المعالجة الجراحية :

- المعالجة الشعاعيّة قبل الجراحة : بهدف تقليص حجم الورم قبل إجراء الاستئصال الجراحي.
- المعالجة الشعاعيّة بعد الجراحة :ضمان إزالة كافة الخلايا الورمية الخبيثة حول مكان الاستئصال الجراحي .و ذلك في حال وجود غزو عميق أو انتشار للعقد أو وجود غزو وعائي و حول الأعصاب (Ward and van As-Brooks, 2014).
- و تستخدم المعالجة الشعاعيّة مع أو بدون المعالجة الكيميائيّة في ثلاث حالات :

معالجة أولية في الحالات غير المناسبة لإجراء المعالجة الجراحية : مثل :

الحالات المبكرة من المرض عند مرضى غير ملائمين للجراحة.

الحالات المبكرة من المرض عند الخوف من النتائج التجميلية للجراحة و خاصة في سرطان الشفة الذي يشمل صوار الفم .

الحالات غير القابلة للاستئصال (مع المعالجة الكيميائيّة).

معالجة مساعدة للجراحة الأولية لتعزيز السيطرة الموضعية في:

الحالات ذات المظاهر المرضية غير المرغوبة .

بالمشاركة مع المعالجة الكيميائيّة للحالات المستأصلة ذات الحواف الإيجابية أو الممتدة خارج المحفظة .

معالجة إنقاذية في الحالات الناكسة :

كمعالجة مساعدة بعد الجراحة الإنقاذية salvage .

كمعالجة أولية مع المعالجة الكيميائيّة في حال كان إجراء جراحة إضافية غير مجدٍ.

أُدخلت المعالجة الهدفية (EGFR) لمستقبلات عوامل النمو البشرويّة في السنوات الأخيرة كمعالجة واعدة مع المعالجة الشعاعيّة لتعزيز السيطرة على الأورام . (Huang, 2013) (Orth et al., 2014).

ولابد لتطبيق المعالجة الشعاعيّة في سرطانات الحفرة الفموية من أن تكون الآفة حساسة للأشعة , أو متقدمة أو غازية عميقاً و لايمكن الوصول لها جراحياً . وتبقى المعالجة الجراحية و الشعاعيّة معاً المعالجة الأمثل . (Behl et al., 2014)

و باختصار يُعالج مرضى المراحل المبكرة من سرطانات الرأس و العنق (يشكلون ثلث مرضى HNC) معالجة جراحية أو شعاعية . و يعالج مرضى الحالات المتقدمة موضعياً (يشكلون 50 %) معالجة كيميائية و شعاعية (CRT) مع معالجة جراحية إذا كانت مستطبة. و تُعالج الحالات ذات الاستعمارات معالجة كيميائية ملطفة .(Wissinger et al., 2014)

طوّر العلماء حديثاً المعالجة الهدفية لسرطانات الحفرة الفموية و البلعوم الفموي بعد معرفة التغيرات التي تحدث في الخلايا السرطانية و بالتالي استخدمت أدوية تستهدف هذه التغيرات بشكل نوعي ، و هي ذات تأثيرات جانبية أقل من المعالجة الكيميائيّة .مثال عنها (Cetuximab)الذي يستهدف مستقبلات عوامل النمو البشرويّة . (Behl et al., 2014).

أشكال المعالجة الشعاعيّة :

1- المعالجة الشعاعيّة بالحزمة الخارجية External Beam Radiotherapy:

تستخدم المعالجة الشعاعيّة بالحزمة الخارجية أشعة – X من نهاية عالية الطاقة من طيف من الأشعة الكترونية مغناطيسية. يمكن اعتبار كل أنماط الأشعة الالكترونية المغناطيسية حزم من الطاقة تسمى فوتونات .تملك الفوتونات طاقة كافية تجعلها قادرة على أن تتفاعل مع المادة حيث تجعل الالكترونات تغادر مساراتها في الذرة و بالتالي تصبح الذرة ذات شحنة موجبة أي أنها تصبح شاردة (جذر حرّ) ومن هنا جاء اسمها الأشعة المؤينة (المشرّدة) Ionizing radiation .

تعمل الالكترونات المغادرة على تشريد ذرات أخرى ، و عندما تتفاعل الالكترونات تصبح أبطئ و تفقد طاقتها شيئاً فشيئاً . و يصل الحد الأعلى لفقد الطاقة قبل ان تصل الالكترونات للراحة (الذروة

Bragg Peak) . و يعتمد عمق الأنسجة التي تصل فيها الذروة على طاقة منبع الفوتونات و هذا يساعد علماء الأورام في تحديد نوع طاقة أشعة– X المستخدمة .

تقسم المعالجة الشعاعيّة بالحزمة الخارجية تبعاً لطاقة أشعة– X :

- أشعة– X السطحية : تبلغ طاقتها 50 – 150 KV و تستخدم في الرأس و العنق للآفات السطحية (سرطانات الجلد) .
- أشعة– X فولتاج كامل orthovoltage : تعطي طاقة بين 200–300 KV و تخترق لعمق يقارب 3 سم (غير شائع الاستخدام في الرأس و العنق) .
- أشعة– X ميغا فولتاج Megavoltage : طاقة 2–20 MV و ينتجها المسرّع الخطي ، بينما تُنتج أشعة غاما (تكون طاقتها حوالي 1.2 MV) من تضاؤل العناصر المشعة مثل الكوبالت –60 (Davies and Epstein, 2010).

تؤثرالمعالجة الشعاعيّة بالحزمة الخارجية على الخلايا لفترة محددة (دقائق) .

الأشكال الجديدة من المعالجة الشعاعيّة الخارجية :

يوجد الآن طرق جديدة دقيقة من المعالجة الشعاعيّة الخارجية تساعد في تركيز الأشعة أكثر على الورم و بالتالي تقلل أذية النسج الطبيعية . و هذا يسمح باستخدام جرعات أعلى من الأشعة . ماتزال التأثيرات طويلة الأمد لهذه الطرق في قيد الدراسة .

- المعالجة الشعاعيّة المطابقة ثلاثية الأبعاد Three–dimensional conformal radiation therapy (3D–CRT)

- المعالجة الشعاعيّة المعدّلة الكثافة (Intensity modulated radiation therapy (IMRT.
- المعالجة الشعاعيّة بحزمة البروتون المطابقة : Conformal proton beam radiation therapy
- المعالجة الشعاعيّة أثناء العملية (Intraoperative radiation therapy (IORT.
- الجراحة الشعاعيّة المجسمة Stereotactic radiosurgery.(Ward and van As-Brooks, 2014)(Davies and Epstein, 2010) (Pinna et al., 2015) (Orth et al., 2014).

2- المعالجة الشعاعيّة الداخلية (الموضعية) *Internal radiation therapy (brachytherapy)*

يُستخدم فيها عناصر مشعّة تُسمى زرعات implant (مثل iridium – 192) ، توضع داخل جسم المريض ضمن الورم أو قريباً منه . يكون تأثير الأشعة هنا فقط لمسافة قليلة و بالتالي تكون تأثيراتها قليلة على النسج الطبيعية . وتمكن من إعطاء جرعة أعلى ضمن منطقة أصغر مقارنة مع المعالجة بالأشعة الخارجية . (Ward and van As-Brooks, 2014)

3- المعالجة الجهازية *Systemic radiation therapy :*

و تسمى (Isotope therapy) تستخدم هنا النظائر مشعّة لعلاج أنواع محددة من السرطانات . تؤخذ هذه الأدوية فموياً أو وريدياً . مثل الأيودين iodine المشعّ و السترونتيوم strontium و الساماريوم samarium التي تستخدم لعلاج سرطانت الدرق و العظم و البروستات . (Davies and Epstein, 2010).

4- تشعيع كامل الجسم : Total body irradiation

هي تقنية يتم من خلالها تشعيع كامل الجسم بهدف القضاء على الخلايا الخبيثة في المواقع المختبئة ضمنها ، و تستخدم عاد ة مع المعالجة الكيميائيّة في علاج السرطانات الدموية . (Davies and Epstein, 2010)

التطورات التقنية في دقة المعالجة الشعاعيّة : يتحقق الهدف العلاجي عند تحقيق عدّة متطلبات : منها تجزئة مناسبة للجرعة و تخطيط جيد للهدف و تخطيط الأشعة و الصور المساعدة و استخدام أكثر من معالجة (شعاعية كيميائية) و تعتبر المعالجة الشعاعيّة معدلة الكثافة (IMRT) والمعالجة الشعاعيّة الموجهة بالصور (IGRT) اهم أشكال التقدم التكنولوجي في السنوات الأخيرة .(Orth et al., 2014)

أنظمة المعالجة الشعاعيّة : تعتمد جرعة الأشعة المطبقة على نوع الورم و حجمه و حجم الجزء المعرّض للأشعة و نوعه و عمر المريض و حالته الصحية .(Ward and van As-Brooks, 2014).

تعطى المعالجة لسرطانات الرأس و العنق غالبا باستخدام الحزمة الخارجية ، تتراوح فترة المعالجة بين 6 – 7 أسابيع ، تُعطى فيها جرعة يومية بمقدار(1.8 – 2) Gy و لمدة 5 أيام في الأسبوع. حيث تصل الجرعة كاملة لـ – 7060 Gy (2 Gy / اليوم) تقريباً تطبق على حقل يقيس 8 × 10 سم (Behl et al., 2014) (Davies and Epstein, 2010) (Ward and Behl et al., 2014) (van As-Brooks, 2014).

إن تجزئة الجرعة الشعاعيّة كاملة إلى جرعات صغيرة و متعددة يسمح بتخريب أكبر للورم مما هو عليه عند تطبيق جرعة مفردة كبيرة و كذلك يزيد الشفاء الخلوي للنسج الطبيعية كما يزيد معدل الأكسجين في الورم المُشعع حيث تصبح الخلايا الورمية أكثر حساسية للأشعة .(Behl et al., 2014)

يمكن استخدام **برامج التجزئة الزائدة Hyperfractionated** التي تعتمد إعطاء عدّة أجزاء يومياً بجرعة أقل في كل جزء(1.1 – 1.6 Gy) بهدف زيادة كثافة الجرعة و إنقاص السمية (Ward and van As-Brooks, 2014). يعتمد هذا النظام على المبادئ الحيوية الشعاعيّة للترميم (Davies and Epstein, 2010).

كما و يستخدم **جدول التجزئة المسرّعة Accelerated fractionation scheme** الذي يعتمد على إنقاص الوقت الإجمالي للمعالجة كإعطاء جرعتين أو أكثر يومياً بفاصل زمني 6 ساعات تقريباً، وبالتالي تنتهي المعالجة بوقت أسرع (3 أسابيع بدل 6 أسابيع) و ذلك مع المحافظة على حجم الجزء النظامي و الجرعة الكاملة . و هذا يسمح بزيادة قتل خلايا الورم عن طريق تجنب إعادة التجمع الخلوي الذي يحدث مع زيادة مدة المعالجة و يسمح بتجدّد النسج الطبيعية (Ward and van As-Brooks, 2014) (Davies and Epstein, 2010) (Regezi et al., 2012)

إن استخدام كل من التجزئة الزائدة و التجزئة المسرّعة ينقص خطر نكس الورم و يساعد بزيادة عمر المريض ، إلا أن التأثيرات الجانبية تكون أشد هنا . (Davies and Epstein, 2010).

2.1. تأثير الأشعة على الأنسجة الحيّة (بيولوجيا الأشعة : Radiobiology):

تعتبر المعالجة الشعاعيّة ذات أهمية كبيرة في معالجة السرطان بسبب قدرتها العالية على قتل الخلايا الخبيثة .

تحدث الأشعة المؤينة أذية في أي جزيء من الخليّة و أشكال مختلفة من الأذية الجينية مثل تقطع سلاسل DNA المفردة و المضاعفة و التي تسبب موت الخليّة.

- **آليات الأذية الشعاعيّة Mechanisms of Injury :**

تحدث الأذية الشعاعيّة إما بشكل مباشر (التشريد : Ionization) أو بشكل غير مباشر (تشكيل الجذور الحرّة : Free Radical Formation)

1- التشريد : حيث تتفاعل الالكترونات المقذوفة ذات السرعة العالية مع النسج التي تمتصها , و تسبب الطاقة الحركية لهذه الالكترونات مزيداً من التشريد أو الإثارة أو تحطيم الروابط الجزيئية و كلٌ هذا يسبب تغيرات كيميائية في الخليّة تؤدي إلى تغيرات حيويّة .

يكون تأثير التشريد صغيراً إذا لم تصل التغيراتُ الكيميائيّة للجزيئاتِ الحساسةَ في الخليّة , ويكون التأثير كبيراً عندما تحصل هذه التغيرات في مركّبات ذات أهمية كبيرة لوظيفة الخليّة كالـ DNA.

2- تشكيل الجذور الحرّة : تتشكل الجذور الحرّة عندما تشرّد الأشعة الماء و الذي يعتبر المركب الأساسي للخلايا الحيّة . ينتج عن تشريد الماء إنتاج جذور حرّة هي الهيدروجين و الهيدروكسيل.

الجذور الحرّة : هي ذرات غير مشحونة (متعادلة) أو جزيئات ذات إلكترون وحيد في مدارها الخارجي , و هي فعّالة جداً و غير ثابتة , يكون عمر الجذر الحرّ تقريباً 10^{-10} ثانية . وقد يتحد

الجذر الحرّ مع جزيئات عادية ليشكل مادة سامة toxin (مثل : هيدروجين بيروكسيد Hydrogen peroxide H2O2 التي تحدث تغيرات خلوية واسعة) وقد لا يحدث أية تغيرات. (Davies and Iannucci and Howerton, 2013) (Orth et al., 2014) (Epstein, 2010)

3.1. الهدف من استخدام الأشعة.(التأثير المطلوب للأشعة):

تعتمد المعالجة الشعاعيّة على تطبيق الجرعة القصوى المحتملة من قبل النسج بحيث تبقى النسج الطبيعية محافظة على وظيفتها .(Ward and van As-Brooks, 2014) (Pinna et al., 2015)

و يُحدد تأثير الأشعة على النسج الحية من خلال مايُسمى 5Rs (5Rs of radiobiology):

وهي ذات أهمية لشرح الآليات العلاجية الجديدة من وجهة نظر الخلايا الطبيعية و الورمية .

الإصلاح Repair :

تسبب الأشعة أذية DNA في كلٍ من الخلايا الطبيعية و السرطانية. يسبب كل 1 Gy من الأشعة تقطع ب 1000 سلسلة مفردة و 40 سلسلة مضاعفة و يشكل تقطع سلاسل DNA المضاعفة الخطر الأكبر لبقاء الخليّة .و تستخدم الخليّة هنا آليات الإصلاح كاستجابة لأذية DNA.

إن الخلايا الطبيعية أكثر كفاءة في إصلاح الأذى من الخلايا الورمية و يستفاد من هذا الاختلاف بين الخلايا الطبيغية و الورمية في المعالجة الشعاعيّة المجزأة . لذلك يتم إصلاح الأذية الناتجة عن كل جزء صغير من المعالجة الشعاعيّة بشكل أفضل في الخلايا السليمة و ينتج عن هذا التفاوت في

قتل الخلايا بين الخلايا الطبيعية و الورمية تحقيق تدمير كامل للورم ضمن سمية مقبولة للأنسجة الطبيعية .

إعادة التوزيع Redistribution :

تختلف الحساسية الشعاعيّة للخلايا حسب تقدمها في الدورة الخلوية . و تميل معظم الخلايا لأن تكون أكثر حساسية للأشعة في المرحلة G2 و M بينما تكون أكثر مقاومة في المرحلة S . و لذلك فحسب جرعة الأشعة تميل الخلايا للتجمع في المرحلة S في الدورة الخلوية . و يُضاعف هذا التأثير بتأثير الأشعة على نقاط التفتيش في الدورة الخلوية.

ويؤخذ بعين الاعتبار في المعالجة الشعاعيّة المجزأة أن الخلايا التي تكون في المرحلة المقاومة للأشعة من الدورة الخلوية في يوم واحد تكون في المرحلة الحساسة للأشعة في الأيام الأخرى من المعالجة .

إعادة التجمع (التجدّد) Repopulation :

تموت الخلايا ضمن الورم أثناء المعالجة الشعاعيّة و تستمر الخلايا المتبقية بالانقسام . و يُعتقد أن معدل انقسام الخلايا الورمية يزدداد بعد بدء المعالجة و خلال 4 اسابيع . و هذا مايسمى عودة تجمع الخلايا المتسارع (التجدّد المتسارع) للخلايا وأدى هذا لحدوث (تأثير جرعة القتل) الفعالة حيث تستخدم جرعة الأشعة في قتل الخلايا التي انقسمت بعد الجرعة السابقة .

و هذا له تأثير في التطبيق السريري للأشعة . حيث تهدف أنظمة التجزئة المتسارعة لاستخدام أنظمة مختصرة لإنقاص قدرة الورم على التجدّد بينما تهذف كوابح مستقبلات عوامل النمو لتبطيئ

معدل التجدّد أثناء المعالجة . و يستفلد من هذا ايضا في استبعاد الفراغات غير المنظمة في أنظمة المعالجة الشعاعيّة .

عودة الأكسجة Reoxygenation:

تتأثراستجابة الخلايا للأشعة بمعدل الأكسجين المحيط بها حيث تكون الخلايا ذات معدل الأكسجين الأقل أكثر مقاومة للأشعة .تتشكل مناطق ناقصة الأكسجة مع زيادة نمو الورم تكون الخلايا فيها أكثر مقاومة للأشعة .يؤمن استخدام المعالجة الشعاعيّة المجزأة إمكانية إعادة الأكسجة لنسج الورم ناقصة الأكسجين السابقة . و ذلك من خلال إنقاص كثافة الخلايا المحدث بالأشعة مع زيادة إمكانية الوصول للخلايا الورمية المتبقية و تأمين الأكسجين لها .

الحساسية الشعاعيّة Radiosensitivity :

تتحدد الحساسية الشعاعيّة من خلال معرفة بعض الجزيئات التي تحدد الاستجابة الشعاعيّة (Davies and Epstein, 2010).

- **تأثيرات الأشعة على الخلايا : Radiation effects on cells**

تتألف الخليّة من نواة تحيط بها الهيولى.تؤثر الأشعة على النواة أو الهيولى أوكليهما . تكون نواة الخليّة أكثر حساسية من الهيولى, وتؤثر أذيّة النواة على محتوى المورثات من الـ DNA و تسبب تعطيل انقسام الخليّة والذي يؤدي بدوره إلى تعطيل وظيفة الخليّة أو موت الخليّة.

تسبب الأشعة (سواء بتأثيرها المباشر أو غير المباشر) تقطع في إحدى أو كِلا سلسلتي الـ DNA، ثم تعمل آليات إصلاح الـ DNA على إصلاح السلاسل جيداً و لكن غالباً مايحدث ربط الكروموزومات بشكل شاذ . و حتى هنا تبقى الخليّة محافظة على وظيفتها دون ان تفقد أي من

محتوياتها النووية و عند انقسامها التالي ستكون الكروموزومات غير قادرة على الانفصال عن بعضها في مرحلة anaphase ومن ثم يتفعّل شلال الموت الخلوي المبرمج . وهي عملية تسبب استجابة التهابية قليلة جداً مقارنة مع التموت necrosis .

تحدث عملية موت الخليّة هذه في كل النسج المشعّعة ، و يكون تأثيرها واضحاً عندما يكون موت الخلايا كافياً لإحداث عجز نسيجي . فمثلاً في الأنسجة ذات معدل التجدّد البطيء مثل العضلات قد يستغرق سنوات ليصبح الضمور فيها واضحاً ، بينما في النسج ذات معدلات الانقسام العالية (مثل الجلد و الغشاء المخاطي و نقي العظام) يظهر هذا التأثير خلال أيام قليلة .

إن أولى العلامات عند تطبيق الأشعة هي الاستجابة الالتهابية في المنطقة ثم يحدث نقص أو فقدان الفعالية التجدّدية مثل تقرح الجلد و المخاطية . وهذا يعتمد على مجمل الجرعة المطبقة و مقدار تجزئتها.كما تؤثر الأشعة على صحة المريض و ذلك حسب الجزء المعالج و حساسيته . و بعد انتهاء جرعة المعالجة تبدأ النسج بالتجدّد حيث تتكاثر الخلايا الجذعية الناجية من تأثير الأشعة و تشفى الأنسجة بشكل جيد لتعود إلى وظيفتها الطبيعية . ويحدث ضمور أو تموت في بعض الأنسجة إذا كانت الجرعة عالية جداً أو إذا كانت الأنسجة حساسة للأشعة . (Ward and van As-Brooks, 2014).

تأثيرات الأشعة على مستوى النسج و الأعضاء : Radiation effects at the tissue and organ level

تتحمل الأنسجة الطبيعية جرعات شعاعية معتدلة دون أن تفقد هندستها البنيوية أو وظيفتها وتحدث الأذية الشعاعيّة عندما يتموت عدد حساس من الخلايا المُنشئة لأن الخلايا الناضجة التي تُفقد أثناء التلف الفيزيولوجي لن تُعوّض بغيرها من الخلايا .

و يعتمد ظهور الأذية على البنية العضوية و نشاط التحوّل الخلوي و هذا يتنوّع تبعاً لنوع النسيج.

يُشار من الناحية السريرية إلى أذية النسج بالاستجابة الحادة و تحت الحادة (تأثيرات الأشعة قصيرة الأمد short-term effect) و المتأخرة (تأثيرات الأشعة طويلة الأمد : long-term effect).(White and Pharoah, 2014)

تحدد التأثيرات قصيرة الأمد على النسج بواسطة حساسية خلاياها البارنشيمية , فعند تشعيع النسج المتكاثرة بشكل مستمر (كنقي العظم و الغشاء المخاطي الفموي) بجرعة متوسطة سوف تُفقد الخلايا بشكل أولي بواسطة الموت المرتبط بالانقسام mitosis-linked death ويعتمد امتداد فقد الخلايا على أذية الخلايا الجذعية و معدل تكاثر الخلايا .و يصبح التأثير على هذه النسج واضحاً سريعاً بسبب نقص عدد الخلايا الناضجة.

أما النسج المؤلفة من خلايا نادراً ما تنقسم أو لا تنقسم أبداً(العضلات) فتبدي نقصاً قليلاً في النمو و قد لا يظهر ذلك خلال فترة قصيرة.

وقد تظهر الأذية الشعاعيّة مباشرةً خلال أيام أو عدّة أسابيع من بداية التشعيع (الاستجابة الحادة). (White and Pharoah, 2014)

وقد تظهر خلال عدّة أشهر بعد الأشعة (الاستجابة تحت الحادة subacute) و ذلك في النسج التي تكون خلاياها ذات معدل تحوّل turnover أطول من المخاطية و الجلد و هي بشكل عام أذية ردودة (نعاس بعد تشعيع الدماغ).(Myers et al., 2003)

و بالتالي يكون تسلسل الأذية الشعاعيّة : Sequence of Radiation Injuryبثلاثة مراحل هي فترة الكمونlatent period ومرحلة الأذية period of injury ومرحلة الشفاء : Recovery period

فترة الكمون : هي الفترة بين التعرّض للأشعة و ظهور الأعراض السريرية.ويختلف طول هذه المدة اعتماداً على جرعة الأشعة المتلقاة و مقدار الوقت أو معدل تلقي الجرعة, ومع زيادة الجرعة و معدل الجرعة الأسرع تكون فترة الكمون أقصر.

أما مرحلة الأذية: تحدث فيها أذيات خلوية متنوعة تتضمن : الموت الخلوي cell death و تغيّرات في وظائف الخليّة و تقطّع أو تكتّل الصبغيات و توقّف الفعاليّة الانقساميّة و فعالية انقسامية شاذة .

و أخيراً مرحلة الشفاء :

لا تعتبر كل الأذيات الشعاعيّة الخلوية دائمة ولكن تنتهي بعضها بالإصلاح repair (Iannucci and Howerton, 2013).

تأثيرات الأشعة المتأخرة :

تحدث التأثيرات المتأخرة في النسج المؤلفة من خلايا بارنشيمية وظيفية ذات معدل تحوّل منخفض و تحتفظ بالمرونة لتستعيد وظيفتها الانتاجية reproductive function في حال فقد النسيج ، وتظهر هذه التأثيرات بعد سنة أو أكثر من المعالجة و ذلك لعدة أسباب :

تليّف المسافات الخلالية : حيث يسبب تشعيع الأوعية الدموية حدوث الانتباج و التحلل degeneration و التموت necrosis , و تسبب هذه التغيرات زيادة النفوذية الوعائية و بداية التليّف البطئ المتقدم حول الأوعية بسبب تعضي الفيبرينوجين الذي يتسرّب من الأوعية.

زيادة ثخانة القميص الداخلي في الشرينات مما يؤدي إلى نقص الوارد الدموي و احتمال حدوث فقر الدم الموضعي ischemia .

– نقصان عدد الخلايا : يسبب تضيق لمعة الوعاء إلى إغلاق لمعة الوعاء , مما يُضعف نقل الأكسجين و الغذاء و منتجات الاستقلاب مما ينتج عنه موت كل أنماط الخلايا .

تكون هذه التأثيرات سيئة إذا كانت الجرعة المعطاة في كل جزء عالية . وهذا يظهر واضحاً عندما يكون الورم مقاوماً للأشعة حيث يحتاج إلى جرعة عالية تسبب أذية كبيرة للنسج الطبيعية.(Ward and van As-Brooks, 2014) (White and Pharoah, 2014)

تختلف استجابة الخلايا للأشعة حسب نوع الخلايا, وتنقسم الخلايا إلى خلايا حسّاسة للأشعة radiosensitive وخلايا مقاومة للأشعة radioresistant (Iannucci and Howerton, 2013).

و تتحدد استجابة الخليّة للأشعة بعدة عوامل أهمها :الفعالية الانقسامية Mitotic activity وتمايز الخليّة Cell differentiation واستقلاب الخليّة Cell metabolismوحالة الأكسجين Oxygen Status وعمر الخليّة في الدورة الخلويةCell Age in the Division Cycle.(Iannucci and Howerton, 2013) (Marx and Stern, 2003).

تكون الخلايا الأكثر حساسية للأشعة هي : الخلايا ذات معدل الانقسام العالي و تنقسم عدّة انقسامات لاحقة many future mitosis ، والأقل تمايزاً most primitive differentiation. (White and Pharoah, 2014)

تؤثر جزيئات الأكسجين عن طريق تعديل طريقة تعامل الخلايا مع الجذور الحرّة ,فعند وجود الأكسجين يتفاعل مع الجذور الحرّة منتجاً تغيرات كيميائية غير قابلة للإصلاح irreparable في الجزيئات المفتاحية ويسبب موت الخليّة . أما في حال غياب الأكسجين hypoxia تُصلح العديد من هذه الآفات الكيميائيّة chemical lesions مما يزيد مقاومة الخلايا لقتل الخلايا الشعاعي radiation cell killing (Myers et al., 2003) . كما وتختلف حساسية الخلايا للأشعة تبعاً لموقعها في الدورة الخلوية.

الدورة الخلوية Cell Cycle:

تبدأ حياة الخليّة مع بداية الانقسام الخلوي للخلية الأم وتنتهي إما بانقسام الخلية أو بموت الخليّة. وتسمى سلسلة الأحداث التي تحدث في الخليّة بشكل متعاقب و تؤدي إلى انقسام الخليّة إلى خليتين متماثلتين بـ دورة الخليّة .(Mitchell et al., 2007).

- تقسم دورة الخليّة في الخلايا البشرويّة إلى أربعة أطوار رئيسية و هي : G1 ، S ، G2 ، M, حيث تُسمى مجموعة الأطوار G1 ، S ، G2 بـ طور الراحة أو الطور البيني (interphase) , و الطور M (M phase mitosis) طور الانقسام.

1- طور الراحة أو الطور البيني (interphase) :هي مرحلة طويلة تزيد فيها الخليّة من حجمها ومن محتوياتها و تضاعف ذخيرتها الوراثية وتتهيأ فيها لدخول طور الانقسام.

مراحل طور الراحة (interphase):

الطور G1(Gap1): يفصل هذا الطور بين نهاية طور الانقسام (M) و بداية طور تضاعف DNA (S) , و يتم فيه تصنيع RNA والبروتينات المنظمة الضرورية لتضاعف الـ DNA بالإضافة للأنزيمات اللازمة لإتمام تفاعلات تصنيع البروتينات.

الطور S (Synthesis of DNA) : تتضاعف فيه مكونات DNA , وتشكيل مادة الكروماتين,و هي المرحلة الأهم في دورة الخليّة.

الطور G2 (Gap2) : يفصل هذا الطور بين نهاية الطور S و بداية طور الانقسام M .

ويتم فيها : تركيب البروتينات اللازمة لانقسام الخليّة ،و تخزين الطاقة اللازمة لمرحلة الانقسام، وتحليل نسخة الـ DNA وتصحيح ما قد يوجد فيها من أخطاء. (Karp and Pruitt, 2002) (Mitchell et al., 2007)

■ **طور الانقسام M (mitosis) :**

مرحلة قصيرة تنقسم فيها الخليّة معطية خليتين بنتين متماثلتين بالحجم, ويحدث فيه انفصال الكروموزومات و تحلل الغشاء النووي .و يتألف الطور M من عمليتين هما :

- الانقسام الخيطي(mitosis) حيث يحدث تضاعف الصبغيات وانقسامها ضمن نواتين .
- انقسام كامل الخليّة إلى خليتين بنتين (cytokinesis).(Karp and Pruitt, 2002) (Cassimeris et al., 2011)

و بعدها تدخل الخليّة في مرحلة استقرار تسمى G0 ، لتعود وتدخل الدورة الخلوية من جديد إذا تعرضت للتحفيز بعوامل النمو. الشكل(2) .

تمضي الخليّة معظم وقتها في طور الراحة، ويستغرق طور الانقسام عادة ما بين 30–60 دقيقة بينما قد يستمر طور الراحة إلى عدة ساعات أو أيام أو أسابيع أو أكثر من ذلك ويعتمد هذا على نوع الخليّة والظروف التي توجد فيها. و تختلف طول دورة الخليّة بين الخلايا ، حيث يمكن أن تتراوح دورة الخليّة بين 30 دقيقة في الخلايا ذات الانقسام السريع التي تكون عند تشكل الأجنة ، إلى دورات خلوية تستمر إلى عدة أشهر في النسج ذات النمو البطيء مثل كبد الثدييات. وتنقسم خلايا البالغين ذوي النمو السريع تقريباً كل 12 إلى 36 ساعة.(Karp and Pruitt, 2002).

ينظم الانقسام الخلوي و يضبط بوجود عوامل تنظيم على رأسها عائلة الكيناز المعتمد على السيكلين (CdKs).كما توجد ضمن الدورة الخلوية آليات مراقبة تدعى بنقاط الفحص مهمتها التأكد من عدة أمور قبل عبور الخليّة من طور لآخر. (Mitchell et al., 2007).

و بهذا يكون :

الطور G0 مقاوم للأشعة , فكلما كان الطور G0 أطول كانت المقاومة أعلى .

الخلايا أكثر حساسية في المرحلة المتأخرة من G2 أو M (و لذلك تعتبر الخلايا السرطانية ذات الأشكال الانقسامية المتعددة هي الأكثر حساسية).

الخلايا ذات حساسية متوسطة في المرحلة المتأخرة من G1 والمبكرة من S .

و تكون الخلايا أكثر مقاومة في المرحلة المتأخرة من S .(Myers Marx and Stern, 2003) , (et al., 2003).

4.1 – المعالجة الشعاعيّة في الحفرة الفموية :

تعتبر منطقة الرأس و العنق منطقة معقدة تشريحياً فهي تحوي بنى متنوعة تتضمن المخاطية المبطنة و الجلد المغطي و النسيج الضام تحت الجلد و الغدد اللعابية و الأسنان و العظم . تستجيب كل من هذه البنى للمعالجات الكيماوية و الشعاعيّة بشكل مختلف .

يعتمد وجود الحفرة الفموية و الغدد اللعابية و عظام الفكين ضمن حقل المعالجة الشعاعيّة عند مرضى السرطان على موقع الورم الأولي و الاستعمارات للعقد اللمفية . (Behl et al., 2014)

وترتبط أذية الحفرة الفموية المحدثة بالأشعة بعدّة عوامل : جرعة الأشعة كاملة و حجم الجرعة في كل جزء و نظام تجزئة الجرعة و نوع الأشعة المستخدمة و حجم الأنسجة المعرضة للأشعة.(Pinna et al., 2015)

تقسم التغيرات الناتجة عن المعالجات الشعاعيّة في الحفرة الفموية إلى نوعين :

التغيرات الحادّة :

في المخاطية الفموية : حمامى ، تقرحات مغطاة بأغشية كاذبة .

في الغدد اللعابية : نقص إفراز اللعاب ، تغيّر المكونات اللعابية .

في الجلد : حمامى ، تقشر الجلد .

التغيرات المتأخرة : تحدث في كل الأنسجة .

تسبب التغيرات الفموية الناتجة عن المعالجة مشاكل هامة أثناء و بعد المعالجة الشعاعيّة و تشكل عوامل خطورة أساسية في تحديد مستوى الحياة عند المريض .

و قد نضطر لتعديل إو إيقاف برنامج المعالجة الشعاعيّة في بعض الحالات مثل التهاب الأغشية المخاطية الشديد أو تفاقم الانتان الموضعي (الانتان حول الذروة أو الإنتان حول السن) .(Behl et al., 2014).

5.1 – اختلاطات المعالجة الشعاعيّة :

تحدث اختلاطات المعالجة الشعاعيّة على عدّة مستويات في الحفرة الفموية تتناول المخاطية الفموية و براعم الذوق و الأسنان و النسج حول السنية و العظم و العضلات و المفاصل و الغدد اللعابية .(Beech et al., 2014)

1.5.1.التهاب المخاطية الفموية الشعاعي Radiation Mucositis:

يعتبر التهاب المخاطية الفموية الشعاعي Radiation Mucositis من الاختلاطات الشائعة و المنهكة عند المرضى المعرضين للمعالجة الشعاعيّة . يحدث التهاب المخاطية الفموية خلال 7 – 14 يوم بعد المعالجة ويحدث نتيجة تعرّض الأنسجة المتكرر للأذية نتيجة التطبيق اليومي للمعالجة الشعاعيّة . ويبدو واضحاً بعد تطبيق جرعة 10 – 20 Gy و يكون محدداً ضمن حقل التشعيع . و يكون التهاب المخاطية الفموية متوسط إلى شديد عند المرضى المعرضين لجرعة 50 Gy أو أكثر. .(Behl et al., 2014)

تهدف معالجة التهاب الأغشية المخاطية لتخفيف الألم بشكل أساسي و ذلك باستخدام المخدرات الموضعية ثم تستخدم الأدوية الجهازية . وقد أُعتمدت حالياً المعالجة باستخدام عوامل النمو .

(White and Pharoah, 2014) (Behl et al., 2014)

2.5.1. تغيّر حاسة الذوق و فقدانها Loss of Taste:

براعم الذوق حسّاسة للأشعة ، و يعتبر تغيّر حاسة الذوق و فقدانها(hypogeusia) من الاختلاطات المبكرة للمعالجة الشعاعيّة و تحدث حتى قبل ظهور التهاب الأغشية المخاطية . يبدأ حسّ التذوق بالتناقص بجرعة 10 Gy و يختفي تماماً بعد جرعة تراكمية بمقدار 30 Gy (بعد 3 أسابيع من المعالجة) وقد يُفقد التذوق نهائياً.(White and Pharoah, 2014)

يكون فقد حسّ الذوق عابر و يعود خلال 6– – 120 يوم و لا نحتاج لتطبيق أي معالجة من أجله. و لكن يمكن الوقاية من حدوثه من خلال حماية النسج الطبيعية أو ابقائها خارج حقل التشعيع.

و تقترح الدراسات الحديثة الوقاية الخلوية cytoprotection ضد فقد حسّ الذوق باستخدام amifostine أثناء المعالجة و لكنها ماتزال قيد الدراسة . (Behl et al., 2014) (Pinna et al., 2015).

3.5.1 . نخور الأسنان الشعاعيّة Radiation Caries

تتأثر الأسنان الموجودة ضمن حقل التشعيع بالأشعة بشكل مباشر و غير مباشر . حيث تحدث شذوذات تطورية فيها و نخور الأسنان الشعاعيّة.

يعتمد التأثير المباشر للأشعة على جرعة الأشعة و مرحلة تطور السن.

يتبع نظام وقاية شاملة عند مرضى المعالجة الشعاعيّة و ذلك قبل تطبيق المعالجة و أثناءها و بعدها يتضمن : استخدام جل فلورايد الصوديوم 1 % لمدة 5 دقائق يومياً، وعناية فموية صارمة .والحدّ من تناول الأطعمة المسببة للنخور. واستخدام المضامض الفموية التي تساعد على إعادة

التمعدن. واستخدام بدائل اللعاب .وقلع الأسنان المصابة بالنخر أو التهاب الأنسجة الداعمة قبل بدء المعالجة .(Behl et al., 2014) (Pinna et al., 2015) (White and Pharoah, 2014 , .(Neville, 2009

4.5.1. التهاب النسج حول السنية : Periodontitis

- تسبب الأشعة نقص التوعية الدموية في الرباط حول السني و تقطع و ثخانة الياف شاربي و عدم انتظامها و زيادة سماكة الرباط حول السني و تخرب الحواجز العظمية.
- يمكن الوقاية من حدوث هذه الاختلاطات بإزالة العوامل الموضعية المسببة لالتهاب النسج حول السنية مثل إزالة القلح و تسوية الجذور.(Behl et al., 2014).

5.5.1.تموت العظم الشعاعي osteoradionecrosis :

يحدث تموت العظم الشعاعي osteoradionecrosis عندما تتجاوز جرعة الأشعة المطبقة 65 Gy ، وذلك في الفك السفي أكثر من الفك العلوي(بسبب التوعية الدموية الغزيرة فيه)و لأن الفك السفلي يتعرض للأشعة بشكل متكرر أكثر.(Behl et al., 2014) (Neville, 2009) (White and Pharoah, 2014)

6.5.1 .الضزز Trismus :

يحدث الضزز Trismus عند وجود العضلات الماضغة أو المفصل الفكي الصدغي ضمن حقل التشعيع. يبدأ التحدد بفتحة الفم بعد شهرين من انتهاء المعالجة الشعاعيّة وقد تمتد مدى الحياة.

لتجنب حدوث الضزز يعطى المريض مع بداية المعالجة تمارين يومية ليحافظ على فتحة الفم و حركة الفك و بعد حدوث الضزز يستمر المريض بتمارينه مع المعالجة الفيزيائية. (Behl et al., 2014) (Neville, 2009) (White and Pharoah, 2014).

7.5.1. جفاف الفم Xerostomia :

تتوضع الغدد اللعابية بشكل سطحي بالنسبة لمعظم أورام الرأس و العنق و لذلك تمرّ الأشعة عبر الغدد اللعابية حتى تقوم بتأثيرها على الورم . تستجيب الغدد اللعابية للأذية الشعاعيّة بشكل حاد أو مزمن و تبعاً للأشعة المطبقة قد تستمر الاستجابة المزمنة شهور أو سنوات و قد تكون دائمة . (Pinna et al., 2015) (Beech et al., 2014).

5.1. 1.7. تعريف جفاف الفم:

هو مصطلح يصف مجموعة أعراض يعاني فيها المريض من جفاف بالفم نتيجة نقص إفراز اللعاب العائد لأسباب عديدة منها المعالجة الشعاعيّة والمعالجة الكيميائيّة للأورام والاستخدام المزمن للأدوية وكذلك الأمراض الرثوية المزمنة واضطرابات الاستقلاب.(Pinna et al., 2015)

- يحدث جفاف الفم بسبب التأثيرات المؤذية المباشرة للأشعة على الغدد اللعابية الكبيرة و الصغيرة الواقعة في حقل التشعيع. (Friedrich et al., 2002) (Sapp et al., 2004) و يُلاحظ عند كلّ المرضى المعالجين بالأشعة في منطقة الرأس و العنق (التي تتضمن الغدد اللعابية الرئيسية) درجات مختلفة من جفاف الفم و ذلك نتيجة تأذي الغدد اللعابية.(Myers and Ferris, 2007)

- يسبب تطبيق الأشعة دخول جرعات عالية إلى الغدّة النكفيّة و تحت الفك في كلا الجانبين وفي بعض الحالات تصل إلى أجزاء كبيرة من الغدد اللعابية الصغيرة. (Myers and Ferris, 2007)
- يتعرض مرضى سرطان الرأس والعنق بشكل روتيني لجرعة شعاعية كاملة بمقدار 50–70 GY ، تطبق هذه الجرعة عادة لتخريب الخلايا السرطانية والتي ينتج معها غالباً تطور جفاف فم مزمن. (Pinna et al., 2015)
- و يعتبر جفاف الفم اختلاطاً شائعاً عندما يكون جزءٌ من الغدد اللعابية ضمن حقل التشعيع (Neville, 2009), حيث تتعرض الغدد اللعابية حتماً لـ 20 – 30 GY أثناء المعالجة الشعاعيّة للحفرة الفموية. (White and Pharoah, 2014)
- فقد يحدث جفاف الفم بجرعتين أو ثلاثة (2 Gy) , و رغم أن العديد من التغيرات التي تحدث بأقل من 60 Gy قد تكون عكوسة إلا أن جرعات أقل من 30 Gy تسبب عند بعض المرضى جفاف فم دائم (Myers and Ferris, 2007). و الغدد التي تتلقى جرعة أقل من الجرعة القاتلة للورم (60 Gy) سوف تتلقى أذية دائمة أقل. (Sapp et al., 2004) (White and Pharoah, 2014).

و إن التعرض لجرعة 52 GY فما فوق كافٍ لإحداث خلل وظيفي شديد في النسيج الغدي بينما يكون عادة التخرب الغدي الناتج عن الجرعة تحت هذه العتبة عابراً ورودوداً. و تقول دراسات أخرى أن الأذية غير العكوسة و نقص الوظيفة تحدث عند تلقي 40 Gy أو أكثر.(Pinna et al., 2015)

تم التوصل إلى أن تعرض الغدّة النكفيّة للجرعة GY26 فما فوق يؤدي إلى تناقص ملحوظ في التدفق اللعابي المحفز، وتشير بعض الدراسات إلى أن جفاف الفم غير الردود قد يحدث عند التعرض لجرعة أكثر من GY 60 .(Cheng et al., 2014)

يلاحظ نقص اللعاب الأعظمي بعد المعالجة الشعاعيّة في الفترة الممتدة من بدء المعالجة الشعاعيّة إلى 3 أشهر بعد إتمام العلاج، وخلال مدة المعالجة الشعاعيّة تكون الأيام العشرة الأولى هي الأسوء بسبب النقص الكبير الحاصل في إنتاج اللعاب وخاصة في الأسبوع الأول فقد ينخفض إلى 50-60% مع نقص حاد في تدفق اللعاب خلال الـ 6 أسابيع من المعالجة (نقص أكثر من 75 % في إنتاج اللعاب) وقد يصل إلى الصفر.(Pinna et al., 2015) (Neville, 2009) (White and Pharoah, 2014)

- إن تعرّض كلتا الغدتين النكفيتين للأشعة يجعل المرضى أكثر احتمالاً للتعرض لجفاف الفم من المرضى المشععين بجهة واحدة. و قد يسبب تشعيع غدة نكفية واحدة أو غدة تحت فك واحدة نقص أكثر من 60 % من الإفراز اللعابي.

- و يحدث نقص 80 % من تدفق اللعاب المحرّض وغير المحرّض عند المرضى الذين يتلقون أشعة ثنائية الجانب (تتضمن الغدد اللعابية الرئيسية) مقارنة مع الحالة الطبيعية.

كما يؤثر التشعيع الذقني الذي يتضمن الحافة السفلية في الفك السفلي على إنتاج الغدّة تحت اللسان وتحت الفك مسبباً نقص 72 % في إنتاج اللعاب وقت الراحة.(Ord and Blanchaert Jr, 2000) (White and Pharoah, 2014).

وُجد في دراسة أُجريت على مجموعة من المرضى تمت مراقبتهم لمدة 25 سنة بعد المعالجة الشعاعيّة بالمقارنة مع مجموعة لم تتعرض للأشعة : إن المرضى الذين تعرضوا لأشعة ثنائية الجانب تتضمن الغدد اللعابية الرئيسية أظهروا نقصاً في اللعاب المُثار بمقدار 81% وَ78% في اللعاب غير المُثار, أما المرضى الذين تعرضوا لأشعة أحادية الجانب (تتضمن غدة نكفية واحدة أو غدة تحت الفك واحدة) أظهروا نقصاً بمقدار 60% في اللعاب المُثار وَ51% في اللعاب غير المُثار, و المرضى الذين تعرضوا للأشعة في المنطقة الرقبية و فوق الترقوة (الحقل الذقني) أظهروا نقصاً بمقدار 43% في اللعاب المُثار وَ32% في اللعاب غير المُثار.(Myers et al., 2003).

و إذا كانت بعض أجزاء الغدد اللعابية محمية فينقص جفاف الفم خلال 6 – 12 شهراً بسبب فرط التصنع التعويضي للغدد المتبقية و ذلك بهدف الحفاظ على الوظيفة , أما إذا استمر نقص التدفق اللعابي أكثر من سنة فيكون احتمال الشفاء أقل. (Neville, 2009) (White and Pharoah, 2014).

5.1. 2.7. اللعاب : مكوناته و وظائفه : يعتبر اللعاب سائل أساسي من سوائل الجسم .

مكونات اللعاب : يتألف اللعاب بشكل أساسي من الماء بالإضافة إلى مجموعة من العناصر يظهرها الجدول(1) (Nancy, 2013) (Myers and Ferris, 2007).

الشوارد	Ca2+, Mg2+, HPO4 , Na+, K+, Cl–, HCO3
البروتينات و الببتيدات المفرزة	الأميلاز , البروتينات الغنية بالبرولين , المخاط , الهيستامين , السيستاتين , البيروكسيداز , الليزوزوم , اللاكتوفيرين , الدفاعيات , الكاثيديلين - LL37 .
الغلوبولينات المناعية	الغلوبولين المناعي A و الغلوبولين المناعي G و M .
العضويات الصغيرة	جزيئات السكر و الحموض الأمينية و البولة و وحمض البول و الشحوم .
مكونات أخرى	عامل النمو البشروي , الأنسولين , الألبومين المصلي .

الجدول 1 : مكونات اللعاب.

وظائف اللعاب : يقوم اللعاب بدور دفاعي هام في الحفرة الفموية حيث تتفاعل مكونات اللعاب لأداء وظائفه العديدة: الجدول(2). (Nancy, 2013) (Pinna et al., 2015).

الوظيفة	**التأثير**	**العناصر الفعّالة**
الحماية	الغسل التزليق العزل الكيميائي و الحراري تشكيل الغشاء	الماء المخاط , البروتينات السكرية المخاط البروتينات , المخاط , البروتينات السكرية
الوظيفة الدارئة	الحفاظ على PH تعديل الحموض	بيكربونات , الفوسفات , البروتينات الأساسية , البولة , النشادر
الحفاظ على سلامة السن	نضج الميناء , الترميم	الكالسيوم , الفوسفات , الفلوريد , ستاثيرين , البروتينات الغنية بحمض البرولين .
الفعل المضاد للجراثيم	الحواجز الفيزيائية الدفاعات المناعية الدفاعات اللامناعية	المخاط الغلوبولين المناعي المفرز A بيروكسيداز , الليزوزم , اللاكتوفيرين , الهيستامين ,الميوزين , أغلوتينين , كابحات البروتياز التي تفرزها الكريات البيضاء , الكاثيديلين - LL37 .

الترميم النسيجي	شفاء الجروح , البشرة	عوامل النمو
الهضم	تشكيل اللقمة هضم النشاء و السكاكر الثلاثية	الماء , المخاط الأميلاز , الليباز
التذوق	إذابة الجزيئات الحفاظ على البراعم الذوقية	الماء , الليبو كالين عامل النمو البشروي.

الجدول 2 : وظائف اللعاب.

يُشكل إنتاج الغدد اللعابية مجتمعةً أكثر من 1,5 لتر يومياً ، ويحدث أغلبية التدفق اللعابي من الغدّة النكفيّة فقط أثناء المضغ (وهذا يُشكل أقل من ساعة في اليوم) و تعطي الغدّة تحت الفك اللعاب بشكل أساسي وقت الراحة , و تُعزى معظم وظائف الحماية التي يقوم بها اللعاب إلى الغدّة تحت الفك حيث تُساهم بـ 70 – 82 % من توازن كامل اللعاب وقت الراحة .

تؤثر العديد من الاضطرابات الجهازية و الأدوية و المعالجة الورمية على وظائف اللعاب وبالتالي تتأثر الصحة الفموية .(Myers and Ferris, 2007).

5.1. 3.7. اختلاطات نقص اللعاب :

يسبب نقص اللعاب تأثيرات عديدة أهمها:

- صعوبة الكلام و المضغ و البلع و خاصة الطعام الجاف و صعوبة استخدام الأجهزة السنيّة و النوم.
- خلل في التذوق، و نقص تحمل المريض للطعام الحاد و زيادة حساسية الأسنان للساخن و البارد.
- زيادة النخور و الأمراض حول السنيّة .

- يشكل اللعاب المخاطي المُنتج بكمية قليلة حاجزاً أمام المثيرات الكيميائيّة و الحرارية والغذائية للبراعم الذوقية و هذا يُؤثر على طريق إثارة الغدد اللعابية و الإفراز النهائي.
- ضمور في مخاطية اللسان مع نقص في سطح البراعم الذوقية و نقص واضح في الشهية و نقص في امتصاص الغذاء.
- حدوث تقرحات تالية للرضوض الميكانيكية.(Myers and Ferris, 2007) (White and Behl et al.,).(Pinna et al., 2015) (Neville, 2009) (Pharoah, 2014 .(2014

5.1. 4.7. تأثيرات المعالجة الشعاعيّة على اللعاب:

تحدث المعالجة الشعاعيّة تغيرات في نوعية و مكونات اللعاب وذلك خلال الأسابيع الأولى ، يظهر نقص سريع في معدل تدفق اللعاب خلال الأسبوع الأول من المعالجة يتبعه نقص تدريجي في اللعاب ليصل إلى أقل من 10 % من الإفراز الأصلي . (Behl et al., 2014)، و يصبح اللعاب:

- أكثر لزوجة حيث يصبح مخاطياً أكثر من الحالة الطبيعية ويتبدل لونه إلى الأصفر أو البني أو حتى الأبيض.
- ينخفض PH إلى 5.5 .
- تنخفض الفعالية الدارئة للعاب بمقدار 44% بسبب نقص تركيز البيكربونات في اللعاب المفرز من النكفة.

- تتغير معدلات شوارد اللعاب : حيث تتبدل تراكيز الشوارد في اللعاب فتزداد تراكيز كل من الصوديوم والكلور والكالسيوم والمغنزيوم مع تغير طفيف في تركيز البوتاسيوم.
- تتغير الآليات المناعية و غير المناعية المضادة للجراثيم .
- التبدلات في الفلورا الفموية. (Pinna et al., 2015) (Behl et al., 2014).

5.1. 5.7. حساسية الغدد اللعابية للأشعة:

- تسبب الأشعة السينية المستخدمة في علاج السرطان تغيرات مرضية غير مرغوبة في النسج غير الورمية ويكون تأثيرها على النسج ذات معدل التكاثر السريع أكبر من تأثيرها على النسج بطيئة التكاثر، و رغم أن الغدد اللعابية ذات معدلات انقسام منخفضة نسبياً إلّا أنّها حساسة جداً للأشعة.
- تعتبر الخلايا المصلية هي الأقل مقاومة للأشعة تليها المخاطية ثم خلايا الجهاز القنيوي.(Cawson and Odell, 2008) (Ord and Blanchaert Jr, 2000)
- تختلف الغدد اللعابية في حساسيتها للأشعة تبعاً لتركيب و تمايز الغدّة و تظهر العنبات المصلية (الأكثر تمايزاً) نمطاً أكثر شدة من الأذية من العنبات المخاطية المقاومة نسبياً التي تُشفى بشكل جزئي و خلال عدة أشهر قد تُظهر تدفق حوالي % 50 من مستوى اللعاب قبل التشعيع. و بذلك تكون الغدّة تحت الفك أقل حساسية للأشعة من الغدّة النكفيّة(Pinna et al., 2015)
  - تعتبر الغدّة النكفيّة حساسة بشكل شديد للأشعةحيث لُوحظ حدوث جفاف فم واضح عند تشعيع أكثر من نصفي الغدتين, بينما تعتبر الغدّة تحت الفك و الغدّة تحت اللسان أقل

حساسية للأشعة من الغدّة النكفيّة.(Hakim et al., 2005) (Myers and Ferris, 2007) (White and Pharoah, 2014).

5.1. 6.7. تأثيرات الأشعة على الغدد اللعابية:

تنتج معظم الأشكال الشديدة وغير الردودة للخلل الوظيفي في الغدد اللعابية عن تخرب وفقد الخلايا العنبيّة الغديّة مما يؤدي إلى تغيرات بنيوية سريعة في الغدد تنقص معها كمية اللعاب المفرز وتدفقه.(Pinna et al., 2015).

تم التحري عن التغيرات النسيجية في الغدد اللعابية بعد التعرض لجرعة مجزأة من الأشعة بمقدار GY70 والتي تقدم عادة في العلاج الشعاعي لمرضى سرطان الرأس والعنق فلوحظ ظهور التأثيرات المبكرة خلال 24 ساعة من تطبيق الأشعة و تستقر بعد 72 ساعة. وتظاهرت بـ :

- تأذي الغشاء الخلوي cell membrance و موت الخليّة بين الأطوار Interphase cell death.
- استجابة التهابية حادة بعد بدء المعالجة مباشرةً تشمل العنبات المصلية خاصةً حيث يُلاحظ نقص حبيبات الخلايا العنبيّة المصلية و تموتها بعد 1 ساعة من تلقي جرعة 2,5 Gy .

وأما المظاهر المتأخرة : فهي عبارة عن تغيرات ميزانشيمية (النسيج الضام).

بعد أشهر من تطبيق المعالجة الشعاعيّة يُلاحظ :

- ضمور العنبات .

- زيادة القالب العضوي خارج الخلوي و حدوث تغيرات في بعض بروتيناته مثل اللامينين Laminin والكولاجين 4.
- التليّف و الالتهاب المزمن في المناطق حول الأقنية و بين الفصيصيةّ و يبقى النظام القنيوي سليماً نسبياً. (Cheng et al., 2014) (Vissink et al., 2010) (Hakim et al., 2004). (Hellquist and Skalova, 2014) (حمادة،2002).
- يحدث التليف الناتج عن الأشعة بسبب استجابة خاطئة في شفاء الجرح، و بالإضافة للأذية المباشرة ل DNA تشكل الأشعة المؤينة أنواعاً من الأكسجين و النتروجين الفعّال التي تسبب الالتهاب الموضعي . تتطور هذه العملية في النهاية لحدوث التليّف الذي يتميّز بزيادة توضع الكولاجين و ضعف في الأوعية الدموية و تشكل الندبة . (Straub et al., 2015). كما تحرّض الإشارات الجزيئية في النسج المتأذية خلايا مصورات الليف المتبقية و الخلايا البشرويّة (من خلال القالب العضوي خارج الخلوي) و خلايا مصورات الليف المشتقة من نقي العظم لتتمايز إلى خلايا عضلية ليفية myofibroblasts . و مع زيادة توضع مكونات ECM يحدث استبدال للنسيج الطبيعي و يتغيّر شكله و وظيفته (Wynn, 2008)
- و يُعتقد أن ضمور العنبات المفرزة , في المرحلة المبكرة من المعالجة دون حدوث الالتهاب , يكون بسبب الموت الخلوي المبرمج Apoptosis , أما الاستجابة المتأخرة تكون بسبب موت الخلايا الناتج عن الأشعة Necrosis و تترافق بحدوث التهاب.(Guchelaar et al., 1997).

- وتحدث أذية الغدد و نقص اللعاب بسبب التأثير المباشر للأشعة على الخلايا المفرزة و الخلايا القنيوية .وأذية البنى الوعائية الانتهائية و زيادة النفوذية التي تعقبها حدوث الوذمة و الارتشاح الالتهابي . (Behl et al., 2014)
- تختلف شدّة التغيرات الشكلية و تكون أكثر وضوحاً كلما كانت المدة أطول بين نهاية المعالجة و استئصال الغدّة .(Hellquist and Skalova, 2014).

العوامل المؤثرة في تأثير الأشعة على الغدد اللعابية:

يعتمد نقص الإفراز في وظيفة الغدد اللعابية على عدّة عوامل على :

- موقع الغدّة ضمن حقل التشعيع : تختلف تأثيرات الأشعة على الغدّة فيما إذا كانت الغدّة هدف للمعالجة أو أنها تقع في حقل الأشعة , فإذا كانت الغدّة النكفيّة ضمن حقل الأشعة ينخفض معدل تدفق اللعاب إلى 50 %، و عندما تكون الغدد ضمن حقل المعالجة تنقص وظيفتها بمعدل 50 – 60 % خلال الأسبوع الأول و يصل تدفق اللعاب لأدنى معدل بعد 2–3 أسابيع (بعد 23 Gy من الأشعة) .
- جرعة المعالجة : يصل الإفراز إلى الصفر عند جرعة 60 Gy ، و هذا ناتج عن تأذي و فقدان الخلايا العنبيّة acinar cells في الغدد.
- ميزات شخصية للمريض : مثل فعالية الغدد الأصلية , العمر , الجنس.(Hakim et al., 2005) (Behl et al., 2014).

5.1. 7.7. معالجة جفاف الفم :

- تهدف معالجة جفاف الفم لزيادة تدفق اللعاب المُفرز و التعويض عن الإفراز اللعابي المفقود باستخدام بدائل اللعاب و ذلك اعتماداً على وجود إفراز لعابي أو غيابه تماماً فعند بقاء شيء من القدرة الإفرازية ينصح بإجراء تحفيز ميكانيكي أو تحفيز ذوقي فينصح بتناول العلكة الخالية من السكر أو الحلويات الحاوية على السوربيتول أو الكزيليتول التي تزيد من تدفق اللعاب وتساعد على تدبير النخور وإحداث تزليق للمخاطية.
- استخدام محرضات اللعاب : أكثرها شيوعاً البيلوكاربين Pilocarpine .
- المحافظة على الصحة الفموية . (Mohammed et al., 2004) (Pinna et al., 2015) (حمادة،2002).
- تعمل جميع المعالجات السابقة على تأمين راحة مؤقتة للمريض
- تهدف الدراسات الحالية لتأمين طرق علاجية تعتمد تجدّد الخلايا المفرزة و عودة إفراز اللعاب من خلال :
- نقل الجينات لترميم نقص وظيفة الغدد أو لإنتاج مورثات معدّلة للإفراز (مستقبلياً) .
- النقل الجراحي للغدة تحت الفك أثناء المعالجة لمنع أذيتها و لكن مايزال تطبيق هذه الطريقة محدود . .(Behl et al., 2014).
- حماية الغدد اللعابية من الأذية : هناك عدّة إجراءات يمكن القيام بها لحماية الغدد اللعابية :
- وضع خطة معالجة دقيقة باستخدام انبوب أشعة دقيق لتجنب تعرض الغدّة النكفيّة و تحت الفك للأشعة ما أمكن.

- الحماية المباشرة باستخدام أدوية جهازية مثل الأميوفستين amifostine أثناء المعالجة الشعاعيّة (تعمل هذه العناصر على إزالة الجذور الحرة الناتجة عن الأشعة . التي تُزال عادة بشكل سريع في النسج الطبيعية و بشكل بطيء جداً في النسج الورمية . و قد اعتمدت وكالة الأدوية و الأغذية في اميركا الـ amifostine لإنقاص جفاف الفم الناتج عن الأشعة .(Davies and , Everett and Curiel, 2015Behl et al., 2014).(Epstein, 2010).
- و حالياً مازال استبدال نسيج الغدد اللعابية التالفة يشكل تحدٍ كبير و خاصة في حالا استعمال خلايا ذاتية من نفس الغدّة لاتسبب ردود فعل مناعية . و قد تعطي المعالجة بالخلايا الجذعية و هندسة النسج طرق علاجية جديدة لضمور الغدد اللعابية و هي ماتزال تحتاج إلى دراسة و فهم أكثر لهذه الآليات . (Mohammed et al., 2004).

2- الغدد اللعابية : The Salivary Glands

يوجد ثلاثة أزواج من الغدد اللعابية الرئيسية عند الإنسان , الغدّة النكفيّة (parotid) و الغدّة تحت الفك submandibular و الغدّة تحت اللسانsublingual .تتوضع هذه الأزواج الثلاثة خارج الحفرة الفموية و لها أجهزة قنيوية ممتدة تؤمن وصول اللعاب إلى الفم .كما تتوضع العديد من الغدد اللعابية الصغيرة minor salivary gland في أجزاء متنوعة من الحفرة الفموية وهي الغدد الشفوية و اللسانية و الحنكية و الخدية و الحنكية اللسانية و خلف الفكية و تتوضع عادة في الطبقة تحت المخاطية تتميّز بأقنيتها القصيرة التي تفتح مباشرة على سطح المخاطية.

1.2. تشريح الغدد اللعابية:

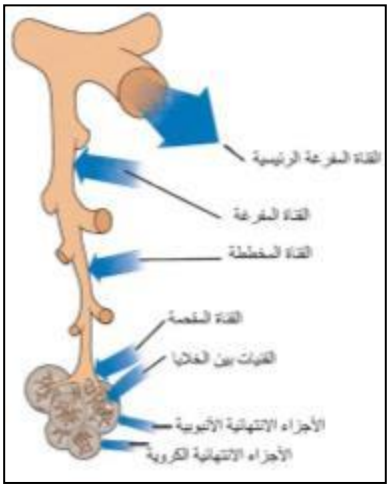
الغدّة النكفيّة هي الغدّة الأكبر من الغدد اللعابية . يقع جزئها السطحي تحت الجلد أمام الأذن و يقع جزئها العميق تحت الشعبة الصاعدة للفك السفلي .تتداخل الغدّة النكفيّة مع الفروع السطحية للعصب الوجهي (العصب القحفي السابع VII . تفتح قناة الغدّة (قناة ستنسون) على الحفرة الفموية بحليمة مقابل الرحى الثانية العلوية . وتقع الغدّة تحت الفك في الجزء الخلفي من قاع الفم مجاورة للجانب المتوسط من الفك السفلي و تنعطف حول الحافة الخلفية للعضلة الضرسية اللامية .تسير قناة الغدّة تحت الفك (قناة وارتون) فوق العضلة الضرسية اللامية و تفتح على الفم تحت اللسان عند الحليمة تحت اللسان جانب اللسان . وتعتبرالغدّة تحت اللسان أصغر الغدد اللعابية الرئيسية . تقع في الجزء الأمامي من قاع الفم بين الغشاء المخاطي والعضلة الضرسية اللامية. تدخل مفرزات الغدّة تحت اللسان إلى الفم من خلال مجموعة من القنوات الصغيرة (قنوات ريفينوس) تفتح على طول الطية تحت اللسان وغالبا من خلال قناة أكبر (قناة بارثولين)التي تفتح مع قناة الغدّة تحت الفك السفلي عند الحليمة تحت اللسان .

توجد الغدد اللعابية الصغيرة (يقدر عددهم بين 600و 1000) بشكل تجمعت صغيرة منفصلة من النسج الإفرازية موجودة تحت المخاطية في معظم أنحاء تجويف الفم. و تختفي هذه الغدد في اللثة والجزء الأمامي من الحنك الصلب. معظم الغدد اللعابية الصغيرة من النمط المخاطي، باستثناء الغدد المصلية اللسانية (الغدد إبنر) التي تقع في اللسان وتفتح حول الحليمات الكأسية على ظهر اللسان و الحليمات الورقية على جانبي اللسان .(Hellquist and Skalova, 2014) .(Nancy, 2013)

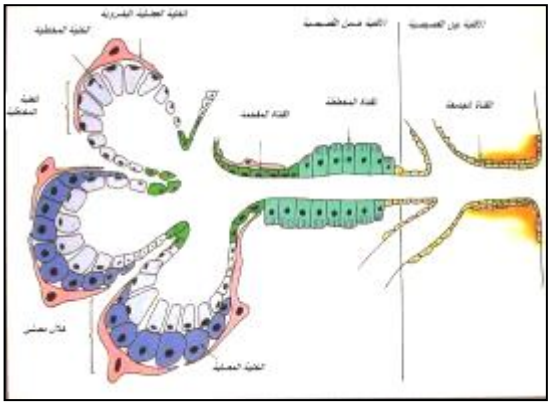
2.2.بنية الغدد اللعابيّة : Structure of The Salivary Glands :

تتألف الغدّة اللعابية من سلسلة من الأقنية المتفرعة (branched ducts) التي تشكل الجهاز القنيوي، تنتهي بالأجزاء الانتهائية المفرزة العنبيّة أو الأنبوبية (spherical or tubular secretory endpieces) الشكل(1، 2).

تقسم القناة المفرغة الرئيسية ، التي تصب في تجويف الفم، إلى قنوات مفرغة أصغر تدريجياً بين فصية (interlobe)، وبين فصيصية (interlobule) تدخل فصوص وفصيصات الغدّة. تكون الأقنية داخل الفصيصية (intralobule)من النوع المخطط (striated ducts)، وهي تلعب دوراً رئيسياً في المفرز اللعابي الأولي الذي تنتجه الأجزاء الإفرازية النهائية .و تشكل الأقنية المقحمة (intercalated ducts) مكان ارتباط القنوات المخططة مع الأجزاء الإفرازية النهائية. يتصل تجويف القطع النهائية مع القناة المخصورة. يوجد في بعض الغدد، ملحقات لمعيّة صغيرة تسمى القنيات بين الخلوية (intercellular canaliculi)، توجد بين الخلايا الإفرازية المجاورة. قد تمتد هذه القنيات بين الخلوية إلى قاعدة الخلايا الإفرازية تقريباً وتعمل على زيادة السطح المفرز للخلايا إفرازية.



الشكل (1):صورة ترسيمية للبنية الفصيصية للغدة اللعابية. (Nancy, 2013).



الشكل (2):صورة ترسيمية توضح الوحدة الوظيفية في الغدّة اللعابية (Berkovitz et al., 2009).

الخلايا المفرزة SECRETORY CELLS:

هناك نوعان رئيسيان من الخلايا الإفرازية في الغدد اللعابية هي الخلايا المخاطية (mucous cells) والخلايا المصلية (serous cells). تختلف الخلايا المخاطية والمصلية من حيث البنية ومن حيث نمط الجزيئات التي تنتجها وتفرزها . وبشكل عام، تنتج الخلايا المصلية بروتينات وبروتينات سكرية و هي ذات فعاليات أنزيمية واضحة ،و فعاليات مضادة للجراثيم. و يعتبرالمخاط هو المفرز الرئيسي من الخلايا المخاطية.

الخلايا المصلية Serous cells:

تكون القطع النهائية الإفرازية المكونة من خلايا مصلية كروية الشكل وتتكون من 8 إلى 12 خلية تحيط باللمعة المركزية . تأخذ الخلايا الشكل الهرمي قاعدته باتجاه النسيج الضام و له قمة ضيقة تشكل جزء من لمعة القطعة الانتهائية. تكون اللمعة عادة ذات ملحقات تشبه الأصابع تقع بين الخلايا المجاورة تسمة القنيات بين الخلوية وهي تزيد من حجم السطح اللمعي للخلايا. نواة هذه الخلايا كروية و تقع في قاعدة الخليّة.و يوجد في الهيولى القميّة حبيبات إفرازية عديدة تختزن ضمنها المكونات الجزيئية اللعابية .

الخلايا المخاطية Mucous cells:

تأخذ القطع النهائية الإفرازية التي تتكون من خلايا مخاطية شكلاً أنبوبياً. يلاحظ وجود خلايا مصلية حول القطع النهائية المخاطية في الغدد اللعابية الرئيسية وبعض الغدد اللعابية الصغيرة ترتبط بها بشكل أهلة. تكون الخلايا في الهلال المصلي في جميع النواحي مماثلة لخلايا القطع النهائية المصلية الموجودة في الغدّة نفسها في جميع النواحي. تصل إفرازاتها إلى لمعة القطع النهائية عن طريق القنيات بين الخلوية الممتدة بين الخلايا المخاطية في نهاية الأنبوب.

تتراكم كميات كبيرة من المنتجات الإفرازية (المخاط) في الهيولى القمية تضغط النواة تجاه الغشاء القاعدي للخلية . تبدو المواد الإفرازية غير ملونة في التلوينات الروتينية النسيجية، وهذا ما يعطي مظهراً فارغاً للهيولى فوق النووية.

في الغدّة النكفيّة : تكون الاجزاء النهائية الافرازية الدائرية في الغدّة النكفيّة كلها مصليه .أما الغدّة تحت الفك :تحوي أجزاء انتهانية مصلية وأنابيب مخاطية مغطاة بأهلة مصليه.وبالتالي هي غدة مختلطة. تشبه الاجزاء النهائية المصلية في بنيتها تلك الموجودة في الغدّة النكفيّة . تشابه بنية خلايا الأهلّة المصلية بنية خلايا الاجزاء الانتهانية المصلية . بينما تكون الغدّة تحت اللسان : غدة مختلطة ايضاً . ولكن الخلايا المفرزة المخاطية هي الاكثر .

- الجهاز القنيوي: Ductal system

يتألف الجهاز القنيوي في الغدد اللعابية من شبكة من الأنابيب يزداد قطرها تدريجياً ابتداءً من الأجزاء الانتهائية الإفرازية إلى الحفرة الفموية .هناك أنماط من الأقنية هي المقحمة و المخططة و المفرغة , ولكل منها بنية و وظيفة مختلفة .إن الجهاز القنيوي ليس فقط قناة لمرور اللعاب ، بل له دور في إنتاج وتعديل اللعاب.

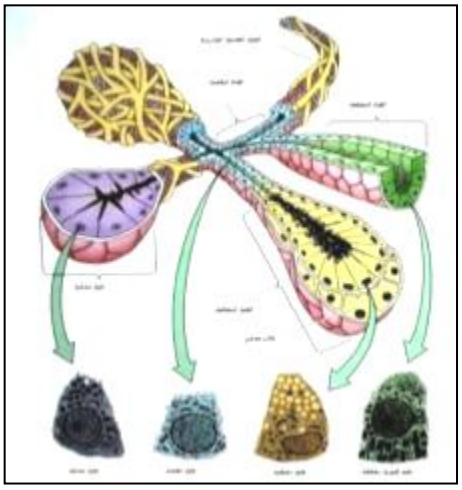
الأقنية المخصورة Intercalated ducts: يمر اللعاب الأولي الذي تفرزه الأجزاء الانتهائية الإفرازية أولاً عبر الأقنية المقحمة.حيث تكون خلاياها الأولية مجاورة تماماً للخلايا الإفرازية للأجزاء الانتهائية وتستمر لمعة الجزء الانتهائي مع لمعة القناة المقحمة . تبطن الأقنية المقحمة ببشرة بسيطة مكعبة و يتوضع جسم الخليّة العضليّة البشرويّة و تفرعاتها على طول السطح القاعدي للقناة .

ضمن منطقة الأقنية المقحمة . يُعتقد وجود خلايا غير متمايزة (تشكل الخلايا الجذعية في الغدد اللعابية) في الأقنية المقحمة . قد تتكاثر هذه الخلايا و تتمايز لتستعيد الخلايا المتأذية أو الميتة في الأجزاء الانتهائية و الأقنية المخططة.(Nancy, 2013)

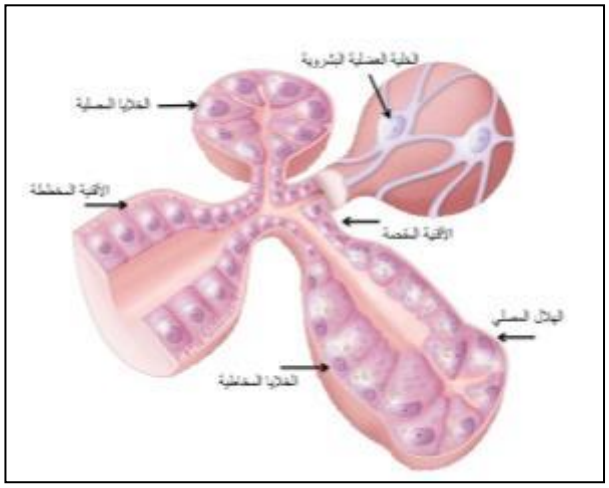
الأقنية المخططة Striated ducts: تشكل الأقنية المخططة الجزء الأكبر من الجهاز القنيوي .و هي موجودة ضمن فصوص الغدّة. تكون خلاياها اسطوانية نواتها مركزية .تلعب هذه الأقنية دوراً هاماً في تعديل اللعاب الأولي بعودة امتصاص وإفراز الشوارد.

الأقنية المفرغة :تقع الأقنية المفرغة في الحواجز النسيجية الضامة بين فصيصات الغدّة، يكون قطر القناة أكبر من قطر القناة المخططة وهي ذات بشرة اسطوانية مطبقة تطبقاً موهماً تمتد من الصفيحة القاعدية الى لمعة القناة و خلايا قاعدية صغيرة تتوضع على الصفيحة القاعدية ولا تصل للمعة . قد تصبح البشرة المبطنة للأقنية المفرغة مطبقة قرب الفتحة الفموية .(Hellquist and Skalova, 2014) (Nancy, 2013).

الشكل(3، 4).



الشكل(3):أنواع و أشكال الخلايا المكونة للغدد اللعابية (O'Leary, 2003).



الشكل(4):شكل ترسيمي لاقنية الغدّة اللعابية والاجزاء الانتهائية والافرازية والملامح الرئيسية للخلايا البرانشيمية. (Nancy, 2013)

3.2.لمحة عن الغدد اللعابية عند الأرانب: Rabbit s salivary glands:

يوجد عند الأرانب أربعة أزواج من الغدد اللعابية: النكفيّة وتحت الفك وتحت اللسان والوجنيّة.

- **الغدّة النكفيّة : Parotid gland**

تعتبر الغدّة النكفيّة الغدّة الأكبر عند الأرنب. و تشابه بموقعا و بنيتها الغدّة النكفيّة عند الإنسان. إنّ الحجم الكبير للغدة النكفيّة وإمكانية الوصول لقناتها المفرغة يجعلها نموذج جيد وشائع الاستخدام في الأبحاث العلمية..(Hakim et al., 2002) (Suckow et al., 2012)

الغدّة تحت الفك: Submandibular gland

تعتبر الغدّة تحت الفك غدّة لعابيّة مصلية مخاطيّة seromucous gland و تشابه في بنيتها و موقعها الغدّة تحت الفك عند البشر.(Bhaskar et al., 1966) (Hagelqvist et al., 1991) (AL-SAFFAR and SIMAWY, 2014) (Hakim et al., 2002) (Suckow et al., 2012)

الغدّة تحت اللسان صغيرة عند الأرنب. و تتألّف من عنبات مختلطة تغلب عليها العنبات المخاطية بشكل أساسي مع قليل من الأهلّة المصلية. (AL-SAFFAR and SIMAWY, 2014) (Hakim et al., 2002)

يوجد نوع من الأقنية موجود فقط عند الأرانب في الغدّة الوجنية وبعض القوارض الأخرى وغير موجود عند البشر يدعى الأقنية الحبيبيّة granular ducts. (Amano et al., 2012) (Gargiulo et al., 1996).

الغدّة اللعابية الوجنية غير موجودة عند العديد من الحيوانات الأخرى وهي غير موجودة عند البشر وتمتد تحت الغدّة الدّمعية مباشرة في الزاوية الأمامية البطنية للحجاج. (Suckow et al., 2012).

4.2. الخليّة العضليّة البشرويّة Myoepithelial cell :

1.4.2. التعريف و المنشأ:

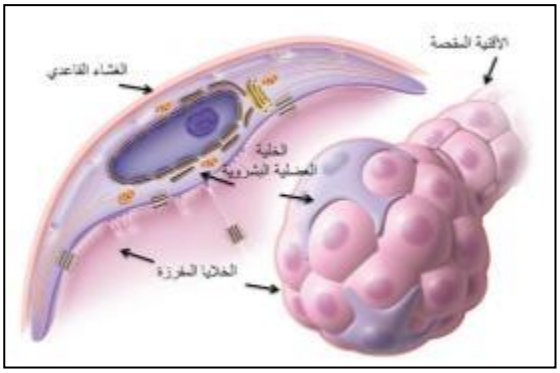
تنشأ الخليّة العضليّة البشرويّة من البشرة الفموية في الوقت نفسه الذي تنغرس فيه الخلايا الظهارية للغدد اللعابية في النسيج الميزانشيمي فهي ذات منشأ ظهاري بسبب موقعها بين الخلايا البشرويّة والغشاء القاعدي الخاص بها إلا أنّ لها خصائص تقلصية.

توجد الخليّة العضليّة البشرويّة في كل من الغدد اللعابية والدمعية وكذلك في الثدي والبروستات والغدد العرقية، وقد اكتشف وجودها لأول مرة في الغدّة النكفيّة عام 1898.(Tamgadge et al., 2013).

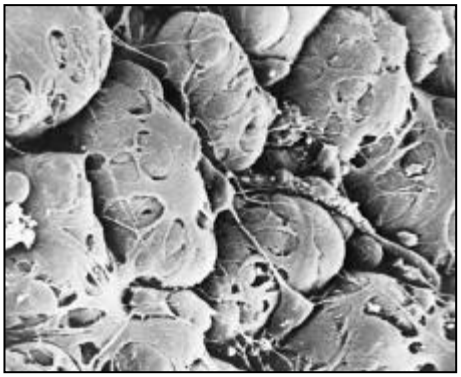
2.4.2. موقع الخليّة :تتوضع الخلايا العضليّة البشرويّة في الغدد اللعابية قريبة من الأجزاء الانتهائية المفرزة والأقنية المقحمة في المسافة بين الغشاء القاعدي(الصفيحة القاعدية basal lamina) والغشاء الهيولي القاعدي للخلايا الغديّة المفرزة الشكل (5، 6)..حيث تبقى محيطة بالعنبات وتعمل على تسهيل الإفراز من خلال تقلصها. (Nancy,

Gartner) (Garant and Garant, 2003) (Tamgadge et al., 2013) (2013 (and Hiatt, 2012

يوجد عادة خلية عضلية بشروية واحدة لكل عنبة مفرزة انتهائية وممكن أن توجد اثنتين أو ثلاثة أحياناً. حيث تظهر نواة الخليّة فقط بالفحص تحت المجهر الضوئي التقليدي.



الشكل(5):شكل ترسيمي للخلية العضليّة البشرويّة(Nancy, 2013) .



الشكل(6):صورة بالمجهر الالكتروني :السطح القاعدي للخلايا المفرزة مُغطاة بالخليّة العضليّة البشرويّة(Nancy, 2013)

و بشكل عام تغيب الخلايا العضليّة البشرويّة حول الأقنية المخططة و توجد عند بعض الحيوانات في الجزء القريب من الأقنية المفرغة excretory ducts فقد أثبت بعض العلماء وجودها حول الأقنية المخططة في الغدّة النكفيّة عند الخروف.(Tamgadge et al., 2013).

3.4.2.تحديد الخليّة :

الخليّة العضليّة البشرويّة هي الخليّة التي لها مظهر الخليّة العضليّة الملساء ولكن تتطور من الوريقة الخارجية ولذلك يمكن تحديدها من البروتينات الليفية العضليّة (الأكتين و

الميوزين) التي تعود للعضلات الملساء وكذلك من خلال جسيمات الوصل المرتبطة مع الخييطات المتوسطة الحاوية على السيتوكيراتين المميز للخلايا البشرويّة. (Tamgadge et al., 2013).

4.4.2. شكل و خصائص الخليّة العضليّة البشرويّة:

للخلية العضليّة البشرويّة خواص بنيوية ووظيفية ظهارية وميزانشيمية مشتركة، و هي مشابهة للخلايا العضليّة الملساء من الناحية البنيوية

الخلايا المرافقة للخلايا المفرزة:

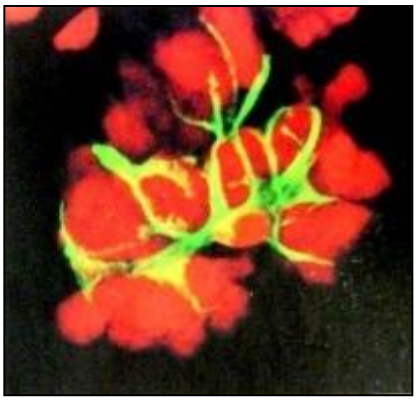
تشبه هذه الخلايا الأخطبوط فكل خلية مؤلفة من جسم الخليّة المركزي حيث توجد النواة وتمتد منها 4- 6 استطالات هيولية تلتف على طول محور الوحدة المفرزة. يتوضع جسم الخليّة غالباً مجاور للقسم القاعدي لاثنتين أو ثلاثة من الخلايا الميزانشمية.الشكل(7، 8).

ترتبط الخليّة العضليّة البشرويّةمع الخلايا المفرزة بواسطة جسيمات الوصل Desmosome التي تكون غنية بالأكتين و الميوزين لتعطي الثبات البنيوي وتمنع انزلاق استطالات الخليّة العضليّة البشرويّة على الخلايا العنبيّة أو القنيوية أثناء التقلص، وتتصل الخلايا العضليّة البشرويّة مع بعضها عبر فجوات الاتصال. كما ترتبط استطالات الخليّة مع الخلايا القنيوية بواسطة جسيمات الوصل أيضاً , و تشكل الخليّة أنصاف جسيمات الوصل Hemidesmosome لترتبط مع الصفيحة القاعدية .

الخلايا المحيطة بالأقنية المقحمة:

تأخذ شكل مغزلي أكثر ولا تتلون بأي من التقنيات الواسمة لليفات العضليّة الملساء نظراً لندرة أو غياب الليفات فيها. (Tamgadge et al., 2013) (Garant and Garant, 2003) (Tamgadge et al., 2013) (Gartner and Hiatt, 2012)

الشكل(7) : الخلايا العضليّة البشرويّةحول العنبات (Young et al., 2013).



الشكل(8) : توضع الخليّة العضليّة البشرويّة(أخضر) حول العنبات(Berkovitz et al., 2009).

و قد وُجد أن الخليّة العضليّة البشرويّة في الغدّة النكفيّة عند الأرانب مشابهة لما هي عليه عند الإنسان فعند تلوينها ظهرت بمظهر مبعثر حول العنبات (ahem-like) و بشكل دائري حول الأقنية المقحمة و الأوعية الدموية (Hakim et al., 2004) (Hakim et al., 2005).

5.4.2. وظائف الخليّة العضليّة البشرويّة Functions of Myoepithelial cell:

يُطلق عليها الخليّة ذات الألف وجه : The cell with a thousand faces و ذلك لتعدد وظائفها .

التقلص :

1- يساعد تقلصها على الإفراز من العنبات ودفع المفرز على طول الأقنية الغديّة.

2- تقوم بدعم الخلايا المفرزة و توازنها خلال إفراز اللعاب و ذلك عند زيادة ضغط اللمعة (في حال زيادة معدل الإفراز).

3- تتقلص مسببة توسع الأقنية المقحمة مما يقلل أو يرفع من مقاومتها لتدفق المفرزات ، كما و تسرع التدفق الخارجي للعاب. (Nancy, 2013) (Garant and Garant, 2003) (Gartner and Hiatt, 2012) (Tamgadge et al., 2013)

4- تساعد على زيادة تدفق اللعاب والتغلب على المقاومة المحيطية له حيث تملك الخليّة العضليّة البشرويّة خواصاً تقلصية تساهم في قذف المفرزات من لمعة الوحدات المفرزة والأقنية، وتؤكد النقاط التالية الوظيفة السابقة:

- بنية الخليّة العضليّة البشرويّة المشابهة لبنية الخليّة العضليّة الملساء.
- ثبت بالدراسات المناعية التألقية وجود بروتينات الأكتين والميوزين في الخليّة العضليّة البشرويّة.
- بيّن قياس الضغط القنيوي (بعد التحفيز المناسب للخلية)حدوث عملية تقلصية.
- وكذلك أثبتت الدراسات على الغدد الثديية والعرقية الدور التقلصي للخلية العضليّة البشرويّةالموجودة بوفرة في هذه الغدد.

5- تلعب دوراً في نقل المنتجات وضبط الاستقلاب الغدي من خلال موقعها المميز بين الخلايا البشرويّة الغديّة واللحمة الضامة الحاوية على الأوعية الدموية. (Tamgadge et al., 2013)

النمو و التطور و الترميم :

6- تنتج معظم العناصر المكونة للغشاء القاعدي (اللامينين والكولاجين VI) . كما انها تشارك في إعادة ترميمه من خلال إفراز البروتينات السابقة و بذلك تقوم بدور الوسيط بين البشرة الغديّة و الغشاء القاعدي .

7- تشارك في إنتاج بروتينات القالب العضوي و تخزينها فهي تنتج الكولاجين الخلوي والبروتيوغليكان.

8- تعزز تمايز الخلايا البشرويّةوتحافظ على استقطابها (من خلال إفراز مكونات الغشاء القاعدي) ، ولذا فهي تحافظ على الهندسة النسيجية للعنبات. (Nancy, 2013) (Tamgadge et al., 2013) (Sternlicht and Barsky, 1997) (Savera and Zarbo, 2004) (Sternlicht et al., 1997) (Gudjonsson et al., 2005).

9- تحث على تشكل الغدد اللعابية أثناء التطور الجنيني و تساهم في إعطاء الغدّة شكلها المتفرع (branching morphogensis) .

10- تركيب عوامل النمو التي تحافظ على سلامة النسيج الغدي وتساهم في نموه ، فهي تلعب دوراً في تشكّل العنبات الغديّة و تخلقها عن طريق إفراز عوامل النمو والسيتوكينات ,

كما أنها تحفز الخلايا الغديّة على التمايز مثل : عامل النمو الخليّة المصورة لليف الأساسي (Basic Fibroblast GF)، وعامل النمو التحولي ألفا (Transforming growth factor a)، والانترلوكين 6 (Interleukin 6) (Tamgadge et al., 2013). (Savera and Zarbo, 2004) (Sternlicht and Barsky, 1997) (Gudjonsson et al., 2005) (Deugnier et al., 2002) Polyak and Hu,) (2005).

كما تلعب عوامل النمو التي تفرزها الخليّة العضليّة البشرويّة دوراً في تحفيز نمو الخلايا السليفة أثناء تجدّد الغدد اللعابية (Lombaert et al., 2011b)

الأورام و السرطانات :

11- تعدل من إنتاج الخلايا السرطانية والخلايا المصورة لليف لإنزيمات القالب العضوي المعدنية(Matrix Metalloproteinases) .

12- تعمل على تقليل إنتاج حالات القالب العضوي المعدنية (Metaloproteinases MMP) (Savera and Zarbo, 2004).

13 - تعتبر الخليّة العضليّة البشرويّة مصدر لعديد من كوابح الأورام(مثل maspin وp63 التي تقوم بدور مثبط لتكاثر وغزو الخلايا الورمية المرافقة.

فهي تتكاثر في الحالات الورمية بمعدل أقل من الخلايا البشرويّة ذات النمط القاعدي وتفرز كمية زائدة من المواد الكابحة لغزو الأنسجة والاستعمار.

يقوم كل من القالب المشبه بالمخاط المتجمع إضافة لمكونات الغشاء القاعدي وكذلك مثبطات حالات البروتين مثل maspin,a−1antitrypsin,TIMP−1, proteasenexin II بالمساهمة بالفعل المضاد للغزو في أورام الغدد اللعابية الغنية بالخلايا العضليّة البشرويّة(Tamgadge et al., 2013). كما أنها تشكل حاجزاً فيزيائياً يحتجز الخلايا اللمعية المتكاثرة الشاذة و لذلك يفترض أن تعطيل هذا الحاجز يشكل شرطاً مسبقاً لحدوث الغزو و الاستعمار (Martinez et al., 2010).

14- تكبح تشكل الأوعية (angiogenesis) في الأورام وتساهم في النمو الموضعي ومنع استعمار الورم. (Nancy, 2013) (Tamgadge et al., 2013) (Sternlicht et al., 1997) (Savera and Zarbo, 2004) (Polyak and Hu, 2005).

15- أورامها حميدة ونادراً ما تتحول للخباثة وإن تحولّت فإنّ خباثتها منخفضة (Sternlicht et al., 1997) (Sternlicht and Barsky, 1997) (Deugnier et al., 2002) (Barsky and Karlin, 2005) و إن عدم تمايزها في بعض الأورام يعطي هذه الأورام الإنذار الأسوء (العلي, 2010)

ونتيجة لهذه الخصائص المتعددة والمتميزة ، نالت الخليّة العضليّة البشرويّة و بجدارة (لقب الخليّة الكابحة للورمtumor suppressor cell) .

و بذلك تلعب الخليّة العضليّة البشرويّةدوراً مهماً في الآليات الوظيفيّة والإمراضية للغدد اللعابية.

6.4.2.بعض البروتينات التي تفرزها الخليّة العضليّة البشرويّة:

تفرز الخليّة العضليّة البشرويّةمجموعة من البروتينات و الستوكينات و عوامل النمو تساهم في تطور الغدد اللعابية وهندستها النسيجية بالإضافة إلى دورها في تجدّد هذه الغدد ، و أهمها:

- اللامينين : تفرزه الخليّة العضليّة البشرويّة ويُعدّ أحد أهم مكونات الغشاء القاعدي .
- الكولاجين VI : تفرزه الخليّة العضليّة البشرويّة ويُعدّ أحد أهم مكونات الغشاء القاعدي .
- الانترلوكين 6 IL-6 : تفرزه الخليّة العضليّة البشرويّة و خلايا أخرى و يُعدّ سيتوكين قبل التهابي كما أنّ له دور هام في تحريض التجدّد .
- عامل النمو الخليّة المصوّرة لليف الأساسي BFGF : تفرزة الخليّة العضليّة البشرويّة و له دور هام في التجدّد.

7.4.2. تكاثر الخليّة العضليّة البشرويّة proliferation of Myoepithelial cell:

- يعتمد التمايز البنيوي للخلايا العضليّة البشرويّة في الغدد اللعابية على الموقع و هذا يقتصر بشكل أساسي على العنبات و الأقنية المقحمة (Riva et al., 1992) (Takai et al., 1995) و يمكن أن يحدث بين الخلايا القاعدية للأقنية المخططة. (Dardick et al., 1988) (Dardick et al., 1987)و قد ثبتت قدرة الخليّة العضليّة البشرويّة

على التضاعف في الغدّة النكفيّة في طور التطور و النضج maturation و طور الضمور عند الجرذان.(Redman, 1994, Burgess et al., 1996)

- ثبتت قدرة الخليّة العضليّة البشرويّة على التكاثر عندما تتعرض الغدّة اللعابية للأذى حيث وجد زيادة في تكاثر الخلايا العضليّة البشرويّة أثناء ربط قناة الغدّة النكفيّة و تُبعت بزيادة تكاثر الخلايا العنبيّة بعد إزالة الربط .(Burgess et al., 1996) (Burgess and Dardick, 1998) (Ihrler et al., 2004)
- ثبت أن لهذه الخلايا فعالية انقسامية منخفضة في الغدّة تحت اللسان وذلك في الحالة الطبيعية والضامرة . (Ihrler et al., 2004)
- كما لوحظ زيادة معدل التكاثر في حالة الالتهاب المزمن بمعدل أكثر من 10 أضعاف في الخلايا العضليّة البشرويّة , و كان معدل التكاثر في حالة الضمور القليل والشديد أعلى بشكل واضح بالمقارنة مع الغدد الطبيعية و كان معدل التكاثر في حالة الضمور الشديد أعلى قليلاً مما هو عليه في حالة الضمور القليل .(Ihrler et al., 2004)
- تكون الخلايا العضليّة البشرويّة المرافقة للأقنية المقحمة مقاومة نسبياً للضمور البارنشيمي الحاصل بسبب التهاب الغدّة المزمن.(**Matthews and Dardick, 1988**)
- كما تمّ التاكيد على إمكانية تجدّد الخلايا العضليّة البشرويّة أثناء تجدّد الغدّة تحت الفك (عند الجرذان) بعد استخدام التشعيع بـ Laser (YAG) و أظهر المجهر الالكتروني أن الخلايا العضليّة البشرويّة المتكاثرة تنشأ من الخلايا القاعدية للبنى المشبهة بالأقنية . (TAKAHASHI et al., 1997)

- كما وُجد زيادة في تكاثر الخلايا العضليّة البشرويّة في الدراسات المجراة على ربط أقنية الغدد عند الحيوانات مما يدل على الفعالية التكاثرية في الخلايا الغديّة المتمايزة.(Burgess et al., 1996) (Burgess and Dardick, 1998) (Dardick et al., 1990).
- كما تمت دراسة القدرة التكاثرية للخلية العضليّة البشرويّة في الغدّة النكفيّة عند الجرذان وأظهرت النتائج أن الخليّة العضليّة البشرويّة تتكاثر بمعدل بطيء في الغدد اللعابية الطبيعية وقادرة على زيادة التكاثر تحت ظروف معينة تخضع لها الغدد مثل الضمور ولذلك يجب أن يتم اعتبارها كخلية مولدة محتملة لأورام الغدد اللعابية البشرية سوية مع أنماط الخلايا الأخرى. (Tamgadge et al., 2013).

8.4.2. تأثير الأشعة على الخليّة العضليّة البشرويّة The effect of radiation on Myoepithelial cell:

- وُجد أن الخلايا العضليّة البشرويّة إيجابية لـ vimentin و ازدادت هذه الايجابية مع زيادة الجرعة الشعاعيّة من 20 – 60 Gy و ذلك عند تعريض الغدد تحت الفك عند الفئران لجرعات شعاعية 20/40/60/ Gy بمعدل 2 Gy باليوم. (Bartel–Friedrich et al., 1999)
- كما لوحظ فقد واضح في تلوّن الخلايا العضليّة البشرويّة (لـ الأكتين ASMA و الفيمنتين Vimentin) في دراسة S. G. Hakim و زملاؤه (2002) التي تمّ فيها تعريض حيوانات التجربة (أرانب) إلى جرعات شعاعية 15 / 30 Gy و من ثم استؤصلت بعد 24 ساعة من التعرّض للأشعة. و لذلك فإن تلف الخلايا العضليّة البشرويّة قد يفسر احتباس

المفرز المشاهد و يدعم فكرة جديدة في إمراضية التلف الشعاعي في الغدد اللعابية (بشكل مستقل عن أذية الخلايا العنبيّة).(Hakim et al., 2001)

- و قد أثبتت دراسة (Hakim et al., 2004) حدوث نقص في عدد الخلايا العضليّة البشرويّة حول العنبات فقط و ذلك بعد 24 ساعة من تعريض الأرانب إلى جرعة أشعة وحيدة (15 Gy).
- و عند تعريض الجرذان لجرعة شعاعية 20 ,40 , 60 Gy (2 Gy باليوم , 5 أيام بالأسبوع) و استئصالها بعد 6 أشهر و بعد سنة . لوحظ زيادة ظهور اللامينين و الفيبرونكتين و الكولاجين 4 في الغدد المشععة و كانت الإيجابية أعلى في الغدد المعرّضة لـ (60 Gy) أما في الغدد المعرّضة لـ (20 Gy) فلم تكن ذات فرق واضح عن العينة الشاهدة .(Friedrich et al., 2002).
- كما وجد زيادة معدل تكاثر الخلايا العضليّة البشرويّة في الغدّة النكفيّة و تحت الفك عند حيوانات التجربة (الأرانب) عند تعريضها لجرعات شعاعية 10 ، 20 ، 30 ، 40 Gy(2 Gy باليوم , 5 أيام بالأسبوع) و كانت الزيادة في الغدّة النكفيّة أكثر منها في الغدّة تحت الفك، كما كان زيادة تكاثر الخليّة مرتبط بجرعة الأشعة المطبقة .(Othman R, 2011).

5.2.الخلايا العنبيّة الغدّيّة في الغدد اللعابية :

1.5.2.المنشأ و الأنواع :

ذُكرت في البنية التشريحية للغدد اللعابية.

2.5.2. تأثير الأشعة على الخلايا العنبيّة الغديّة :

- لابد من معرفة إذا كان نقص اللعاب الناتج عن المعالجة الشعاعيّة ناتج عن الموت الخلوي المبرمج للخلايا العنبيّة أو سوء وظيفة نتيجة أذية شعاعية لغشاء الخلايا العنبيّة (Sreebny and Vissink, 2010).
- تعتبر الخلايا المصلية هي الخلايا الأكثر حساسية و بالتالي هي أول الخلايا التي تتخرب و هذا يرتبط بمحتواها من الحبيبات الإفرازية .
- الخلايا العنبيّة خلايا جيدة التمايز و غير منقسمة و رغم ذلك وجدت الدراسات أن الأشعة تسبب موت الخلايا العنبيّة في الغدّة النكفيّة عند القرود و ذلك خلال ساعات من تلقي جرعة 2.5 Gy .
- كان يعتقد سابقاً أن الموت الخلوي المبرمج هو المسؤول عن الفقد المبكر للخلايا العنبيّة و بالتالي نقص إفراز اللعاب في مرحلة مبكرة ولكن أظهرت الدراسات الحديثة أنه لايوجد فقد للخلايا خلال الأيام الأولى بعد التشعيع بينما ينخفض معدل اللعاب تدريجياً وبالتالي فإن الموت الخلوي المبرمج ليس المسؤول عن نقص اللعاب المبكر (Konings et al., 2005).
- تقول الدراسات الحديثة أنّ الآلية التي تؤدي للتأثيرات الباكرة تعتمد على الأذية الشعاعيّة الانتقائية للغشاء الهيولي للخلايا العنبيّة المفرزة، مما يؤدي لحدوث اضطراب في نقل الإشارة التي تؤثر بشكل أولي في إفراز الماء وهذا يؤثر بشكل متماثل في الغدّة النكفيّة و تحت الفك .

- .بينما تُفسر الأذية المتأخرة بحدوث الموت الانقسامي للخلايا الاحتياطية (السليفة) مما يؤدي لنقص إمكانية تجدّد الخلايا المتموتة و استبدالها .(Hellquist and Skalova, 2014)
- و تتوقف الخلايا العنبيّة الناضجة خلال المراحل المتقدمة من جفاف الفم الشعاعي عن التكاثر و لا تُستعاض بخلايا أخرى بسبب موت الخلايا السليفة أثناء الانقسام و هذا يقترح فقدان القدرة التجدّدية للخلايا السليفة (الخلابا السليفة للغدد اللعابية salivary SSPCs gland progenitor cells) نتيجة الأذية الشعاعيّة ممايؤثر على إمكانية استبدال الغدّة و تجدّدها كما لابدّ من الأخذ بعين الاعتبار أذية البيئة خارج الخلوية التي تمنع عمل الخلايا المناسب ، و لذلك بُذلت جهود كثيرة لإيجاد مصادر للخلايا الجذعية و مواد يمكن أن تعوض الخلايا السليفة المتأذية . (Konings et al., 2006) (Konings et al., 2005) (Hellquist and Skalova, 2014) .
- يعتمد فقد العنبات في الغدّة النكفيّة على جرعة الأشعة فعند التعرض لجرعة GY 30 حدث انخفاض قليل في الخلايا العنبيّة من 75.2% في الغدد غير المشععة إلى 69.8% في الغدد المشععة. ومع الجرعة GY 40 لوحظ انخفاض أكبر في الخلايا العنبيّة من 77.3% في الغدد غير المشععة إلى 31.9% في الغدد المشععة. وبالمقارنة مع جرعة Gy 30 فالتشعيع بجرعة Gy40 يُحدث فقد أكثر من 50% من كثافة العنبات في الغدّة النكفيّة.(Cheng et al., 2014).
- وقد تمّ تحري تكاثر الخلايا في الغدد اللعابية (النكفيّة و تحت الفك) بعد تطبيق جرعة شعاعية مفردة Gy 15 و وُجد أن خلايا الأقنية المقحمة(التي تعتبر الخلايا السليفة

للخلايا العنبيّة) بدأت بالتكاثر بعد ثلاثة أيام بينما الخلايا العنبيّة بدأت بالتكاثر بعد ستة أيام ، وكانت نسبة تكاثر خلايا الأقنية المقحمة في الغدّة النكفيّة أكبر منها في الغدّة تحت الفك (Peter et al., 1994).

3-التجدّد : Regeneration

التجدّد هو آليّة وظيفيّة للأعضاء الحيّة تسمح بإصلاح النسج المتأذية أو التالفة .

1.3. أنواع النسج تبعاً لقدرتها الانقسامية :

تقسم النسج لثلاثة أنواع تبعاً لقدرتها الانقسامية :

1- الخلايا المنقسمة باستمرار (المتغايرة) Labile Cells :

2- الخلايا الثابتة Stable Cells :

3- الخلايا غير المنقسمة (الدائمة) : Permanent Tissue.(Mitchell et al., 2011) (Karp and Pruitt, 2002).

3 .2. الشفاء بعد الأذية Repair after injury:

تتضمن حصيلة الأذية كلاً من الترميم وَالتجديد , و يلعب نمط و حجم النسيج المتأذي دوراً أساسياً في الشفاء.

يمكن أن تُرمم النسج بواسطة التجدّد Regenerationمع استعادة كاملة للشكل و الوظيفة و ذلك في النسج المكوّنة من خلايا ثابتة و متغايرة , و حتى في هذه الحالة فإن الأذية الشديدة قد تُحدث تجدّداً نسيجياً غير كامل و فقداً جزئياً في الوظيفة على الأقل .

أوقد ترمم النسج بواسطة الاستبدال بالنسيج الضام و تشكل الندبة (و الذي يحدث بشكل أساسي من خلال تكاثر الخلايا مصورات الليف و اصطناع الكولاجين) , حيث تكون أذية النسج شديدة أو مزمنة و سبّبت أذية الخلايا البشرويّة أو الشبكة الضامة , أو تأذي الخلايا غير المنقسمة فالترميم هنا لا يُنجز بالتجدّد فقط و إنما يحدث الترميم في هذه الحالة بتوضع النسيج الضام أو بتجدّد بعض الخلايا فقط و تشكل ندبة .

و تعتبر سلامة القالب العضوي الخارج خلوي ECM ضرورية لتجدّد النسج و إذا تأذى هذا القالب فإن الترميم يمكن أن يُنجز فقط بواسطة التشكل الندبي (Mitchell et al., 2011).

و يفترض أن تجدّد النسج التالي للأذية يشابه التطور الطبيعي للنسيج و يستخدم السبل الإشارية الجزيئية في التطور الشكلي للعضو (Lombaert et al., 2011a).

4.3.التجدّد في الغدد اللعابية :

تتطلب عملية تشكل الأعضاء organogenesis حدوث عمليتين أساسيتين :

التمايز الشكلي morphogenesis : نمو الخلايا و انتظامها لتعطي بنى ثلاثية البعد .

و التمايز الخلوي cytodifferentiation : تأخذ الخلايا وظائفها النوعية .

تعتبر عملية التمايز الشكلي التفرعي هامة في تشكيل بعض الأعضاء مثل الغدد اللعابية . و خلال هذه العملية يطرأ على البرعم أو الأنبوب البشروي الأولي إعادة انتظام خلوية ليعطي بنى متفرعة تعمل على زيادة مساحة السطح البشروي للإفراز أو الامتصاص . كما تتمايز الخلايا وظيفياً لتعطي عدّة أنماط من الخلايا البشرويّة لتقوم بوظيفة العضو المتطور.

تتمايز بشرة الغدد اللعابية لتعطي عدّة أنماط بشروية تُصنف لثلاثة أشكال هي : الخلايا العنبيّة المفرزة التي تنتج اللعاب ،و الخلايا القنيوية التي تعدل اللعاب و تنقله ، و الخلايا العضليّة البشرويّة التي تعطي القوة التقلصية لإفراز اللعاب من العنبات و تحافظ على الهندسة النسيجية للغدة .

تشارك مجموعة متعددة من الخلايا السليفة في تطور الغدّة تحت الفك و توازنها . ويحكم تطور الغدّة و توازنها مجموعة من التفاعلات الديناميكية بين الخلايا السليفة و الغشاء القاعدي و خلايا مصورات الليف و الأوعية الدموية و الخلايا العصبية . كما ثبت أن هناك ارتباط وثيق بين الخلايا البشرويّة و الميزانشيمية أثناء التطور و تستمرهذه العلاقة حتى البلوغ . (Nelson et al., 2013).

1.4.3. تجدّد الغدد اللعابية :

تتجدّد الغدد اللعابية كل 2– 4 أشهر و تعتبر من الأنسجة بطيئة التجدّد ، و يتم الحفاظ على توازن الغدد اللعابية من خلال تكاثر و تمايز الخلايا السليفة و الجذعية و من خلال التكاثر الذاتي للخلايا المتمايزة سابقاً، و قد وُجد أن الأقنية المقحمة تحوي تجمعاً من الخلايا السليفة و الجذعية التي تتمايز لخلايا عنبية و قنيوية (Houshmand, 2011)

تهدف الأدوية التجدّدية حديثاً للتخلص من جفاف الفم، واستعادة وظيفة الغدّة بشكل دائم بعد التعرّض للمعالجة الشعاعيّة .و هناك حالياً ثلاث اتجاهات أساسية للمعالجة التجدّدية و هي :

1- المعالجة المورثيّة باستخدام الناقلات الفيروسية : يمكن استخدام المعالجة الجينية للتخلص من سمية الجذور الحرّة من خلال ايصال الجينات المضادة للأكسدة و هذا يُحسّن بقاء الخلايا المتأذية على قيد الحياة و تكاثرها من خلال إيصال جينات عوامل النمو أو تقديم الجينات المحوّرة لاستعادة وظيفة الأنسجة ، وتسمح المعالجة الجينية بحماية الأنسجة الطبيعية دون التأثير على حساسية الأورام المعالجة.

2- المعالجة المعتمدة على الخلايا السليفة / الجذعية .

3- الاستعاضة بغدة مصممة بيولوجياً bioengineered . (Houshmand, 2011) (Everett and Curiel, 2015)

تؤثر الأشعة على كامل مكونات الغدّة بمافي ذلك القالب العضوي خارج الخلوي و الخلايا البطانية و الخلايا العصبية و الخلايا الموجودة في اللحمة الضامة ، و مازال تأثير الأشعة على هذه المكونات غير مفهوم تماماً . و يتطلب التجدّد الوظيفي الكامل استعادة الخلايا الذي قد لانحصل عليه بواحدة فقط من المعالجات السابقة.

أظهرت الدراسات أن العوامل المشتقة من نقي العظم تعمل على استعادة الوظيفة الإفرازية و تحمي الخلايا و تزيد التوعية ، كما تؤكد الدراسات حالياً أنه يمكن استخدام خلايا الغدد اللعابية نفسها (ذات قدرة تجدّدية و قادرة على التمايز في المختبر و إعادة تجديد نفسها) حيث تؤخذ قبل التعرض للأشعة و تعاد زراعتها بعد انتهاء المعالجة. ولابد هنا من فهم الدور الهام للقالب العضوي خارج الخلوي ECM من أجل تجدّد النسيج . حيث يؤمن ال ECM مكان لوظائف الخلايا و التجدّد الذاتي للخلايا الجذعية و للتمايز و للقولبة الديناميكية الضرورية لهندسة النسج المعقدة .و يعتبر الالتصاق الخلوي – الخلوي و

الالتصاق الخلوي – القالب العضوي خارج الخلوي أساسي من أجل تشكل الأنسجة و الحفاظ على سلامة البنى .(Mohammad Sadeghi et al., 2015)

قد تحتاج هندسة غدة لعابية اصطناعية هياكل ثلاثية الأبعاد مشتقة من ال ECM حيث تنتظم الخلايا لتشكل البشرة المفرزة المستقطبة .و يمكن استخدام الهياكل المشتقة من ECM لاستنبات و تمايز الخلايا السليفة في النسيج لتعطي البنى الغديّة من الخلايا الغديّة و االقنيوية و المكونات العصبية و الوعائية .

ويعتقد ان مكونات القالب العضوي خارج الخلوي ECM مثل اللامينين هامة لتنظيم تكاثر و استقطاب الخلايا البشرويّة في الغدد اللعابية . كما تعتبر المواد الحيوية في للقالب العضوي خارج الخلوي ECM هامة لتسهيل و تنظيم ترميم و تجدّد الغدد اللعابية عن طريق تعزيز الاستقطاب الغشائي .(Ligtenberg and Veerman, 2014).

العوامل التي تتدخل في تطور و تجدّد الغدد اللعابية :

هناك مجموعة من العوامل التي تتدخل في تطور و تجدّد الغدد اللعابية و هي :

– وجود خلايا سليفة : يكون مصدرها إما الخلايا الجذعية في الغدد اللعابية ذاتها ، أو خلايا جذعية متعددة القدرة من أنسجة أخرى . (Mohammed et al., 2004) . فيُعتقد وجود خلايا غير متمايزة (تشكل الخلايا الجذعية في الغدد اللعابية) في الأقنية المقحمة ، قد تتكاثر هذه الخلايا و تتمايز لتستعيد الخلايا المتأذية أو الميتة في الأجزاء الانتهائية و الأقنية المخططة و الخلايا العضليّة البشرويّة(Nancy, 2013) (Mohammed et al., 2004) (Eversole, 1971)

– عوامل النمو و السيتوكينات و بروتينات القالب خارج العضوي و البروتينات المضادة للموت الخلوي المبرمج.

تعمل عوامل النمو كمحرّض قوي لانقسام معظم الخلايا بما فيها خلايا الغدد اللعابية . حيث يسرّع عامل النمو للخلية المصورة لليف الأساسي (bFGF) التكاثر في الخلايا البشرويّة في الغدّة تحت الفك . و قد لوحظ زيادة التبرعم budding عند إضافة FGF7, FGF8 كما يساعد FGF10 مع مجموعة من العوامل على بدء حدوث التفرع branching في الغدّة. (Mohammed et al., 2004) ، كما أن وجود اللامينين (أحد مكونات الغشاء القاعدي و بروتينات القالب خارج العضوي)ضروري لتطور الغدد اللعابية و لتأخذ شكلها التفرعي (Pozzi and Zent, 2011) (Tsang et al., 2010).

– وجود مواد هيكلية scaffold material مناسبة : مجموعة من البوليمرات و يجب أن تُغطى ببروتينات هيكلية مثل الفيبرونكتين و الكولاجين I .(Mohammed et al., 2004).

2.4.3 .دور الخلايا العنبيّة الغديّة في تجدّد الغدد اللعابية :

تمتلك خلايا الغدد اللعابية القدرة على إعطاء خلايا من النوع نفسه فالخلايا العنبيّة تنقسم لتعطي خلايا عنبية أكثر و تشكل خلايا سليفة و خلايا من نوع آخر (تعود خلايا الأقنية المقحمة و تتمايز لتعطي خلايا عنبية أو خلايا قنيوية مخططة).

و يحدث تجدّد الفصوص عن طريق عودة تمايز dedifferentiation خلايا الأقنية الكبيرة و تكاثرها و تبرعمها ، حيث تتمايز لخلايا عنبية و كل أنواع خلايا الأقنية .

و تعتبر الغدّة تحت الفك جيدة في تقييم ميزات المواد الحيوية المستخدمة كهياكل scaffold لاصطناع الغدّة اللعابية . و حاليا لايوجد خلايا تستطيع ان تلخص كافة الميزات الشكلية و الوظيفية للخلايا العنبيّة الأم . (Mohammed et al., 2004).

بعد انتهاء المعالجة الشعاعيّة يمكن حثّ خلايا الغدد اللعابية المتبقية على تجديد خلايا عنبية أو خلايا بارنشيمية عن طريق ربط القناة أو بشكل مباشر عن طريق نقل الجينات أو بشكل غير مباشر عن طريق الارتشاح الموضعي لبعض العوامل المساهمة في نمو الغدد اللعابية الطبيعية و تطورها و المحافظة عليها . (Mohammed et al., 2004).

3.4.3. دور الخليّة العضليّة البشرويّة في تجدّد الغدد اللعابية :

– تساهم الخليّة العضليّة البشرويّة بتجدّد الخلايا العنبيّة و القنيوية في الغدّة تحت الفك عند الجرذان و لذلك تعتبر هذه الخليّة هامة في المعالجة التجدّدية . (Cotroneo et al., 2008) (Carpenter et al., 2007)

– عند ربط أقنية الغدد لوحظ أن عدداً قليلاً من الخلايا العضليّة البشرويّة تعرضت للموت الخلوي المبرمج أو للضمور و معظمها حول البنى المشبهة بالأقنية غير المتمايزة . و لوحظ أن العنبات الجديدة الناشئة تكون محاطة بالخلايا العضليّة البشرويّة التي لاتلبث أن تنتقل للأقنية المقحمة حالما تصبح العنبات أكثر تمايزاً (Mohammed et al., 2004) .

– تفرز الخليّة العضليّة البشرويّة العديد من البروتينات التي تلعب دوراً أساسياً في تجدّد الغدد اللعابية و تشكلها و انتظامها مثل الكولاجين الرابع و اللامينين و عامل النمو الخليّة المصوّرة لليف الأساسي.

إن تجدّد الغدد اللعابية مرتبط بشكل وثيق مع مكونات الغشاء القاعدي و مكونات القالب خارج الخلوي (الكولاجين الرابع و اللامينين).بالإضافة إلى بعض عوامل النمو(عامل النمو الخليّة المصوّر الليف الأساسي) و بعض الستوكينات (الانترلوكين-6).

4.4.3. الغشاء القاعدي :

هو عبارة عن عدة طبقات رقيقة من القالب العضوي خارج الخلوي تفصل الخلايا البشرويّة عن النسيج الضام التحتي و يوجد قريباً من الخلايا العنبيّة للغدد اللعابية (Skalova and Leivo, 1992).

وكما ذكرنا سابقاً يعتبر اللامينين من أهم مكونات الغشاء القاعدي. يتبلمر اللامينين ليشكل قالباً ثلاثي الأبعاد حيث ترتبط معه مكونات الغشاء القاعدي الأخرى (Malinda and Kleinman, 1996).

لوحظ أن التغيرات الشكلية و التمايز الخلوي يحدث عند زرع خلايا الغدّة تحت الفك ضمن وسط يحوي مكونات الغشاء القاعدي (Royce et al., 1993) ممايدلّ على أهميته. وللغشاء القاعدي وظائف متعددة أهمها :

- يفصل الغشاء القاعدي النسيج الظهاري عن النسيج الميزانشمي المحيط به ويلعب دوراً أساسياً في تطوّر الأعضاء (Kadoya and Yamashina, 2005) ، و تعتبر التغيرات في توضع وبنية ومكونات الغشاء القاعدي هي الأدوات الخلوية الأساسية المستخدمة في إعادة التشكيل وإعطاء الهيكل البنيوي للأنسجة (Morrissey and Sherwood, 2015).

- يلعب الغشاء القاعدي دوراً منظمّاً يساعد في إبقاء الغدد الطبيعية محافظة على شكلها البنيوي ووظيفتها . (Poduval, 2010) ، و يعدّ التفاعل الظهاري الميزانشيمي أساسياً لبدء تطوّر الغدد اللعابية بنظامها التفرّعي حيث يلعب القالب خارج الخلوي بمكوّناته دوراً هاماً في تشكيل الخلايا وتمايزها.(Tudosie, 2011)
- يلعب الغشاء القاعدي دوراً أساسياً في الحفاظ على بنية الأنسجة كلما تقدمت العضوية بالعمر. مثل بروتين (fibulin) الذي له وظيفة مستمرة في تشكيل الأنسجة والإبقاء على شكلها.(Morrissey and Sherwood, 2015).

5.4.3 .القالب العضوي خارج الخلوي :

يعتبر القالب خارج الخلوي من أهم مكونات الوسط حول الخلوي و يتألف من البروتينات السكرية والسكريات البروتينية والغلوكوزامينوغليكانات (عديدات السكاكر المخاطية) التي تُفرز وتتوضع ضمن شبكة منتظمة تلتصق بها الخلايا.(Adams and Watt, 1993).و له وظائف عدّة أهمها:

- يلعب هذا المركب دوراً هاماً في الدعم البنيوي للخلايا .
- و يشكل مخزناً للمواد التي تفرزها هذه الخلايا و وسط لتفاعل الخلايا .
- يعمل كحاجز فيزيائي ذي نفوذية انتقائية للجزيئات المنحلة.
- يلعب القالب خارج الخلوي دوراً أساسياً و مهماً في التمايز الشكلي و التمايز الخلوي من خلال فعاليته الهامة كما أنه يلعب دوراً في العمليات الإمراضية للغدد اللعابية . (Adams and Watt, 1993). (Tudosie, 2011).

و بسبب هذا التنوع في مكوناته و وظائفه يعتبر القالب العضوي خارج الخلوي عامل أساسي في التشكل الجنيني و شفاء النسج و في نمو و تطور الحالات السليمة و الخبيثة (Tudosie, 2011).

فقد لوحظ في التهاب الغدد اللعابية المزمن الانسدادي في الغدّة تحت الفك أن التليّف الحاصل ناتج عن التوازن بين اصطناع و تخرّب القالب خارج الخلوي و يظهر هذا واضحاً من خلال زيادة فعالية عوامل النمو البشرويّة حول الأقنية و في الجهاز القنيوي و في الخلايا العنبيّة و في الخلايا اللمفاوية المرتشحة بلإضافة إلى زيادة فعالية metalloprotinases و زيادة مثبطاتها مقارنة مع الغدد الطبيعية إلا أنه ماتزال آلية ضمور الخلايا الغديّة و الارتشاح اللمفاوي المترافق مع زيادة القالب خارج الخلوي غير معروفة بشكل واضح .(Teymoortash et al., 2004)

وقد تعطي دراسة بروتينات القالب العضوي خارج الخلوي فكرة عن الأذية الشعاعيّة في الغدد اللعابية .

ففي دراسة (Friedrich et al., 2003) تم دراسة توزّع الكولاجين I بعد التعرض للأشع (GY60) في الغدّة تحت الفك عند الفئران حيث وُجد زيادة واضحة في كمية الكولاجين عند التعرّض للأشعة. كما تعدّل الأشعة من اصطناع و توضع بروتينات القالب العضوي خارج الخلوي ECM (Giannopoulou et al., 2001).

إن معرفة الآليات الناظمة للتمايز الشكلي و تمايز الغدد اللعابية هو الخطوة الأولى في فهم إمراضياتها و لذلك فإن تحديد و شرح التغيرات المرضية الكميّة و النوعيّة في مكونات

القالب العضوي خارج الخلوي و كيف تؤثر هذه التحولات على الجهاز التفرعي للغدد اللعابية يعتبر ذو أهمية سريرية في إيجاد وسائل علاجية فعّالة .

4- البروتينات المدروسة في هذا البحث :

1.4 .اللامينين Laminin:

هو عائلة من البروتينات السكرية ذات الوزن الجزيئي العالي المكونة للقالب خارج الخلوي وهو أحد أهم المكونات الوظيفية في الغشاء القاعدي الذي يفصل الخلايا البشرويّة عن اللحمة الضامة المتوضعة تحتها وكذلك في الغشاء القاعدي المحيط بالخلايا الشحمية والعضليّة والعصبية المحيطية.و يأخذ شكلاً متصالباً (Sixt et al., 2001).

بنية اللامينين : جزيئات كبيرة ثلاثية الشكل ذات روابط ثنائية الكبريت(disulfate) كتلتها الجزيئية 140-400 كيلو دالتون kDa ،يتألف من ثلاث سلاسل (α،β،γ) مرتبطة مع بعضها بشكل حلزون ثلاثي (ترتبط مع بعضها بحيث تعطي أكثر من 12 شكل للامينين) ويعتبر اللامينين_ 1 المكون من السلاسل (y1 β1 α1) هو الأكثر شيوعاً ويشكل روابط عديدة مع مكونات القالب خارج الخلوي الأخرى من جهة ومع الانتغرينات على سطح الخلايا من جهة أخرى مما يشير إلى دوره في التفاعلات بين القالب خارج الخلوي والخلايا.وتعتبر اللامنينات أولى جزيئات القالب خارج الخلوي المشاهدة أثناء تطور الجنين حيث تساهم بفعاليات حيوية عديدة. (Miner, 1999) (Sixt et al., 2001).

وظائف اللامينين :

- يساهم في هندسة و تعضي و ثبات الغشاء القاعدي من خلال تفاعله مع بروتينات القالب العضوي خارج الخلوي .(Tunggal et al., 2002)
- يؤمن ارتباط الخلايا البشرويّة بالغشاء القاعدي و هو مسؤول عن استقرارها و بدء الإشارات داخل الخلوية النوعية و ذلك من خلال تفاعله مع مستقبلات سطح الخليّة.
- ربط الخلايا مع القالب خارج الخلوي كما يتفاعل مع عناصر الهيكل الخلوي للمساعدة في الحفاظ على القطبية الخلوية(Campbell and Terranova, 1988). (Anupriya et al., 2014) .
- ينظم التكاثر الخلوي و يعزّز نمو الخلايا و هجرتها و له القدرة على تحديد تطور الخلايا و الأنسجة و تمايزها و وظائفها (Freitas and Jaeger, 2002). (Sixt et al., 2001).
- تعزيز نمو الأورام واستعمارها.
- يساهم في التجدّد العصبي وشفاء الجروح (Miner, 1999)(Timpl and) (Brown, 1994, Malinda and Kleinman, 1996)
- أظهرت الدراسات الحديثة أهمية أحد أنواع اللامينين (laminin-511 E8) لإبقاء الخلايا الجذعية الجنينية البشرية و الخلايا الجذعية البشرية متعددة القدرة .(Mohammad Sadeghi et al., 2015)

- يكون له دور في العملية الالتهابية حيث لوحظ أن الخلايا البطانية تفرز أحد أشكال اللامينين (laminin α 4) بتنظيم من السيتوكينات ماقبل الالتهابية مثل الانترلوكين 1(interleukin (IL) 1).(Sixt et al., 2001).

دور اللامينين في الحالات المرضية :

- يلعب اللامينين دوراً هاماً في تحديد حالة الأورام الناشئة في الغدد اللعابية (مثل السرطان الكيسي المشبه بالغدي) حيث وُجد أن بعض الخلايا الورمية تفرز اللامينين الذي يلعب دوراً هاماً في تحديد الميزات الشكلية لهذه الخلايا ، و قد يؤدي نقص أو غياب اللامينين للتحول للحالات الأشد خباثة (Anupriya et al., 2014).
- متلازمة سجوغرن : لوحظ زيادة تعبيرية اللامينين بشكل مبكر عند الإصابة بمتلازمة سجوغرن (Molina et al., 2006a).
- دّرست التغيرات الوظيفية و الشكلية للأقنية و العنبات مع تغيرات القالب خارج الخلوي في سياق الإصابة بمتلازمة سجوغرن و لوحظ زيادة الفعالية الحالّة protheolityc activity لبروتينات الغشاء القاعدي (اللامينين و الكولاجين IV) و بروتينات اللحمة الضامة (الكولاجين I و III و الفيبرونكتين) و بالدراسة البنيوية للغشاء القاعدي و الأقنية و العنبات تبيّن حدوث تغيّر واضح لغياب القالب خارج الخلوي نتيجة فعالية metalloprotinases و مع هذا لوحظ نقص واضح في التدفق اللعابي .(Goicovich et al., 2003).

- ربط الأقنية : زيادة توضع اللامينين حول الأقنية الصغيرة و العنبات عند ربط قناة الغدّة تحت الفك عند الجرذان، وكانت الزيادة أكبر في القناة المربوطة لفترة أطول (30 يوم)(Zaia et al., 1997).
- المعالجة الشعاعيّة :
- لوحظ بعد 6 أشهر من تطبيق جرعة 30 Gy تغيّر في هندسة الغدّة النكفيّة . و كانت الأقنية و الغدد المتبقية محاطة باللامينين بشكل يشابه الحالة الطبيعية و لكن فقدان العنبات كان واضحا من خلال التوضع الكثيف و الكبير للامينين. و عند عند تطبيق الجرعة 45 Gy لوحظ توضع شديد في اللحمة الليفية مما يدل على فقدان للعنبات و أظهرت العنبات المتبقية اختلافاً في الحجم و لكنها بشكل عام أكبر من الحالة الطبيعية . (Gustafsson et al., 1998).
- تناقص مستوى RNA المرسال للامينين بعد 6 ساعات من تطبيق جرعة 10 Gy (Giannopoulou et al., 2001).
- التطور و التمايز :
- تتحرض الغدّة تحت الفك عند الإنسان على التمايز من خلايا الأقنية المقحمة لتعطي خلايا عنبية ضمن وسط يحوي laminin-1 . مما يؤكد دور اللامينين في تطور العنبات و تمايزها .(Hoffman et al., 1996).

2.4: الكولاجين الرابع :Collagen Type IV

يشكل بروتين الكولاجين الوحدة الأساسية للألياف الكولاجينية والشباكية. ويعتبر نمط الألياف الغالب على النسيج الضام مسؤولاً عن الخواص النوعيّة لهذا النسيج.

يؤلّف الكولاجين عائلة من البروتينات البنائيّة تتطوّر أثناء عملية تشكّل المتعضيات وتتعدّل بتأثيرات بيئية ومتطلبات وظيفية للحياة العضوية، فتكتسب درجات متفاوتة من الصلابة والمرونة والقوة وذلك حسب موقعها مثل في الجلد والعظم والغضروف والعضلات الملساء والطبقة القاعدية.

يعدّ الكولاجين البروتين الأكثر غزارة في الجسم الإنساني. وتشمل عائلة الكولاجين أكثر من 28نمطاً والتي تنتج من قبل أنواع مختلفة من الخلايا و تتميز بمركّباتها الجزيئية و صفاتها الشكّلية وتوزّعها ووظائفها وآلياتها المرضية (Mescher, 2013) .

وتعدّ الاختلافات في البنية الكيميائيّة لسلاسل متعدد الببتيد المشكلة للكولاجين مسؤولة عن التّنوع في الكولاجين.

الكولاجين الرابع :

يشكل الكولاجين الرابع أحد أهم مكونات الغشاء القاعدي التي تمتلك وظائف منظمة للخلايا و البنى.

بنية الكولاجين الرابع : لهذا النمط من الكولاجين البنية النوعيّة والخاصة به فهو لا يأخذ شكل الألياف المتطاولة ولا حتّى الليفات وإنّما يشكّل شبكة تؤمّن الهيكل البنيوي للغشاء القاعدي مع بقية مكونات القالب خارج الخلوي الأخرى من اللامينين والفيبرونكتين..

يبدأ بناؤه كغيره من أنماط الكولاجين من جزيئة التروبوكولاجين ذات الشكل الحلزوني الثلاثي والمكوّنة من ثلاث سلاسل متعددة الببتيدa، حيث يوجد ستة أنماط من هذه السلاسل a6،a5،a4،a3،a2،a1 ممكن أن تشارك في بناء الحلزون الثلاثي Triple helix تختلف عن بعضها في البنية والوظيفة والتعبيرية المورثيّة الخاصة بها وحتى في الأمراض المختلفة

التي قد تشمل سلاسل دون أخرى من هذا النمط من الكولاجين.(Hudson et al., 1993) (Hudson et al., 2003). (Junqueira and Carneiro, 2005)

لكل جزيئة تروبوكولاجين نهايتين الأولى هي النّهاية الأمينية (NH2) والثانية هي النّهاية الكربوكسيلية (COOH) حيث ترتبط في البداية جزيئتين تروبوكولاجين عند النهاية الكربوكسيلية لتشكّل ثنائية ثم تتّحد أربع ثنائيات مع بعضها عند النهايات الأمينية لكل منها معطية الوحدة الأساسية في بناء هذا النمط من الكولاجين حيث تتشابك هذه الوحدات مع بعضها وترتبط بأجزائها الانتهائية آخذة شكل شبكة.(Kalluri, 2003).

- يشاهد في الغدد اللعابية الطبيعية متوضعاً في الأغشية القاعدية حول العنبات الغديّة والأقنية والخلايا الشحمية والأوعية الدموية والأعصاب المحيطية. (Skalova and Leivo, 1992).

وظائف الكولاجين الرابع :

- تحديد شكل الأنسجة و تقييدها : يقوم الغشاء القاعدي(بمكوناته من الكولاجين الرابع) بتنظيم شكل النسيج بشكل مباشر من خلال تطبيق نماذج محددة من الانقباضات الفيزيائية. وقد تم اعتماد نظرية الشد الذي يطبقه الكولاجين لتنظيم النمو الموجه والتشكل النسيجي في الغدد اللعابية عند الفقاريات. وقد وُجد أن آلية تحرك الغشاء القاعدي عند ذرى براعم الغدد اللعابية المتطورة يدعم آلية النمو التفرعي وهي آلية مشابهة لآلية التفرع المشاهدة في الرئة والكلية. (Harunaga et al., 2014).

- يلعب الغشاء القاعدي دوراً منظمّاً يساعد في إبقاء الغدد الطبيعية محافظة على شكلها البنيوي ووظيفتها . (Poduval, 2010) ، و يعدّ التفاعل الظهاري الميزانشيمي أساسياً لبدء تطوّر الغدد اللعابية بنظامها التفرّعي حيث يلعب القالب خارج الخلوي بمكوّناته دوراً هاماً في تشكيل الخلايا وتمايزها. (Tudosie, 2011).
- كما وُجد أن وجود الهيكل الكولاجيني المناسب ضروري لحدوث التمايز الشكلي للخلايا البشرويّة و أن التفاعل بين الألياف و الخلايا يتواسط تشكل الأقنية و تطاولها و تفرعها .(Dhimolea et al., 2010).
- كما يلعب الكولاجين IV دوراً في تجدّد الخلايا العنبيّة فقد وُجد بدراسة (Ueda et al., 2009) عن توزع الكولاجين IV في الغدّة تحت الفك بعد ربط قناة الغدّة عند الجرذان ، زيادة واضحة في سماكة الغشاء القاعدي للعنبات المتبقية و الأقنية الصغيرة (وذلك خلال ثلاثة أيام من إزالة ربط القناة).وخلال اليوم 7 – 11 من إزالة الربط لوحظ ان سماكة الغشاء عادت لتظهر رقيقة و أصبحت الإيجابية ضعيفة ، و عاد توزع الكولاجين IV لوضعه الطبيعي بعد 14 يوماً.

<u>الحالات المرضيّة :</u>

عند تعرّض الغشاء القاعدي بمكوّنه(الكولاجين الرابع) لاضطرابات تفقده دوره المنظّم تظهر الآفات المرضية في الغدد اللعابية.

- متلازمة سجوغرن Sjogrens syndrome : تترافق مع حدوث جفاف بالفم و يحدث ارتشاح لمفاوي غزير مع ضمور في الخلايا العنبيّة ، و يعتقد أنّ للغشاء

القاعدي دور في هذه التغيرات حيث لوحظ وجود RNA المرسال الخاص بالكولاجين النمط الرابع بنسبة عالية. (Poduval, 2010).

- الالتهاب : زيادة سماكة الغشاء القاعدي للخلايا البطانية في الأوعية الشعرية في الحالات الالتهابية المشاهدة في الغدد اللعابية مما يسبّب تغيرات وعائية تؤثر على انتشار الأوكسجين أو الأضداد لموقع الالتهاب. (Wild, 2011).
- داء السكري : يحدث نقص إفراز اللعاب في حالة جفاف الفم المرافقة لداء السكّري وذلك وفق آليات إمراضية عدّة منها ما هو مرتبط بتغيرات تطرأ على الغشاء القاعدي للعنبات والأقنية وكذلك الأوعية الشعرية المغذية مما يؤدي إلى تخرّبها وفقد التروية. (Al-Maskari et al., 2011).(Wild, 2011)
- كما تزداد نفوذية الغشاء القاعدي في الغدّة النكفيّة عند الإصابة بالسكّري مما يؤدي لزيادة نسبة ارتشاح الغلوكوز والأميلاز والبروتينات من الدم وبالتالي ترتفع مستوياتها في اللعاب. (Panchbhai et al., 2010)
- المعالجة الشعاعيّة : لم يتأثر الكولاجين IV كبروتين و لا حتى الـ RNA المرسال بعد 24 ساعة من تطبيق جرعة شعاعية (Gy10) . بينما ازداد تعبيرية الكولاجين بعد 48 ساعة من تطبيق الجرعة نفسها (Giannopoulou et al., 2001)
- و لاحظ (Friedrich et al., 2000) عند تطبيق جرعات أعلى من الأشعة (20-40-60 Gy بمعدل 2 Gy / يوم) على الغدّة تحت الفك عند الجرذان زيادة الكولاجين IV في الغشاء القاعدي زيادة معتمدة على الجرعة و مماثلة لأذية الغدد

اللعابية و التي قد تشارك بخلل العلاقة الخلوية – القالب العضوي بعد تشعيع الغدد اللعابية .

- تناقص مستوى RNA المرسال للامينين بعد 6 ساعات من تطبيق جرعة 10 Gy بينما لم يتأثر RNA المرسال للكولاجين IV، بينما كان هناك زيادة واضحة في تعبيرية الكولاجين IV و ذلك بعد 48 ساعة من تطبيق الجرعة (Giannopoulou et al., 2001).

3.4.الانترلوكين 6 : (IL-6) interleukin 6

تتميز السيتوكينات بوفرتها وتعدد أنماطها الظاهرية الوظيفية وتضم الانترلوكينات والانترفيرونات والعديد من عوامل النمو، وتنتجها أنماط مختلفة من الخلايا وعادة ما تقوم بعمليات مركبة في تنظيم تكاثر وتمايز الخلايا وهذا يعتمد على الحالة التطورية للخلايا الهدف.

الانترلوكين 6 :سيتوكين متعدد المظاهر ذو فعاليات بيولوجية متعددة فهو من السيتوكينات ماقبل الالتهابية pro-inflammatory و السيتوكينات المضادة للالتهاب anti-inflammatory . تشفره مورثة IL6 gene (Ferguson-Smith et al., 1988) (Kishimoto, 2010)، كان يطلق عليه عدّة مسميات مثل الانترفيرون B2 (interferon-ß2 (IFN-ß2)) و العامل المحرض للخلايا البائية (B-cell stimulatory factor-2 (BSF-2)) و العامل المحرض للخلايا الكبدية (hepatocyte stimulating factor (HSF) و عامل تمايز الخلايا التائية السامة(cytotoxic T-cell

differentiation factor (CDF) و أسماء أخرى و في عام 1988 اصطلح على تسمية الانترلوكين 6.

تحوي عائلة الانترلوكين 6 مجموعة من السيتوكينات أهمها الانترلوكين 6 (IL-6) و الانترلوكين 11 (IL-11).و يعتبر البروتين السكري الغشائي gp130 glycoprotein 130 (بروتين عبر غشائي ناقل للإشارة CD130) مستقبل للانترلوكين 6 و ناقلاً لإشارته بالإضافة إلى مستقبل الانترلوكين 6 interleukin-6 receptor. (Bromberg, 2002)

تفرز الانترلوكين 6 مجموعة من الخلايا منها الخلايا التائية و الخلايا البالعات الكبير لتحريض الاستجابة المناعية أثناء الإنتان أو بعد الرض أو الأذيات النسيجية المسببة للالتهاب (van der Poll et al., 1997). كما تفرزه الخلايا المصورة للعظم لتحفيز تشكيل الخلايا كاسرات العظم ، كما تفرزه الخلايا العضليّة الملساء في القميص المتوسط للأوعية الدموية كسيتوكين ماقبل التهابي. (Sekikawa et al., 2005).

تفرزه الخليّة العضليّة البشرويّة لتقوم بوظيفتها في تشكيل العنبات الغديّة و تخلقها و تمايز الخلايا العنبيّة (Polyak and Hu, 2005) (Savera and Zarbo, 2004) (Gudjonsson et al., 2005)

وظائف الانترلوكين 6 :

يلعب دوراً أساسياً في الدفاع عن العضوية بسبب المجال الواسع لفعالياته المناعية والدموية، حيث يرتفع مستوى الانترلوكين 6 في الحالات الالتهابية ليعمل على جلب الخلايا العدلة في

المراحل الأولى من العملية الالتهابية و من ثم استحضار الخلايا وحيدات النوى و كذلك جلب الخلايا اللمفاوية التائية.

يلعب دور في تنظيم الاستقلاب و الحفاظ على توازن العظم و بعض الوظائف العصبية (Scheller et al., 2011) (Simpson et al., 1997).

له فعالية تجدّدية ، كما أن له دور في تمايز الخلايا البائية و تمايز الخلايا الجذعية الدموية و تمايز الخلايا التائية .(Hirano et al., 1986) (Ferguson-Smith et al., 1988) (Kishimoto, 2010) كما أنه يُحرّض على التكاثر الخلوي وله دور مضاد للموت الخلوي المبرمج (Bromberg, 2002).

له دور في تنظيم المناعة و تكوّن الدم . (Ferguson-Smith et al., 1988) (Kishimoto, 2010).

ينظم الانترلوكين 6 مورثة التجدّد (Sekikawa et al., 2005)، و تعمل منتجات عائلة مورثة التجدّد Reg regenerating gene عند البشر كعوامل نمو و تحرّض على تكاثر الخلايا و تجدّدها.(Zhang et al., 2003)

دور الانترلوكين 6 في الحالات المرضية :

لاحظت الدراسات حدوث زيادة في مستويات الانترلوكين 6 في الغدد اللعابية الصغيرة عند مرضى متلازمة سجوغرن باعتباره يتدخل بالاستجابة الحادة و تكاثر الخلايا البائية و تَشَكل الخلايا المصورية و تحريض الخلايا التائية و استحضارها، و ترتبط مستوياته بدرجة

الارتشاح بالخلايا اللمفاوية في الغدد اللعابية (Roescher et al., 2009) (Roescher et al., 2010)

كما لوحظ إيجابية أضداد مورثة التجدّد Reg gene عند مرضى المتلازمة. (Yoshimoto et al., 2013).

وقد حدث تجدّد الغدد اللعابية الصغيرة المتأذية في سياق متلازمة سجوغرن بعد تحريض الانترلوكين 6 لمورثة التجدّد Reg gene في الخلايا القنيوية للغدد اللعابية (Fujimura et al., 2015).

و قد أظهرت الدراسات وجود الانترلوكين 6 في الخلايا العضليّة البشرويّة في الورم الغدي متعدد الأشكال حيث ظهر بالمجهر الضوئي بشكل نقط صغيرة متجمعة قرب النواة أو منتشرة بمحيط الخليّة ، ويعطي وجوده ضمن الخلايا في الورم مؤشراً عن عمله كعامل نمو ذاتي growth factor autocrine . (Gallo et al., 1992).

وُجد في أنماط أخرى من الخلايا مثل خلايا مصورات الليف و الخلايا وحيدات النوى و الخلايا المبطنة و الخلايا البشرويّة و الخلايا العضليّة الملساء و الخلايا اللمفاوية التائية (Shirota et al., 1989).

كما تمّ تحري وجود الانترلوكين 6 في اورام الغدد اللعابية و قد وُجد أنّ التعبيرية كانت أشد في الأورام السليمة أو ذات الخباثة المنخفضة و هذا يشير إلى علاقة عكسية بين وجود الانترلوكين 6 و العدوانية الحيوية لأورام الغدد.(Gandour-Edwards et al., 1995).

4.4 .العامل الأساسي لنمو الخليّة مصوّرة الليف Basic fibroblast growth factor (bFGF)

- عوامل النمو الخليّة مصورة الليف هي عائلة كبيرة من عوامل النمو متعددة الببتيد ، ترتبط مع مستقبلاتها لتفعّل سبل نقل الإشارة الضرورية لعدّة عمليات تطورية (Thisse and Thisse, 2005)
- تفرز عامل النمو الخليّة مصورة الليف الأساسي مجموعة من الخلايا مثل الخلايا البشرويّة و الخلايا الورمية و خلايا أخرى .(Dvorak and Hampl, 2005).
- تفرزه الخليّة العضليّة البشرويّة لتساهم في تمايز الخلايا العنبيّة و كذلك في تشكيل العنبات الغديّة و تخلقها (Polyak and Hu, 2005) (Savera and Zarbo, 2004) (Gudjonsson et al., 2005).

وظائف العامل الأساسي لنمو الخليّة مصوّرة الليف Basic fibroblast growth factor (bFGF) :

- يلعب عامل النمو الخليّة مصورة الليف الأساسي bFGF دوراً هاماً في عدّة عمليات حيوية مثل النمو الخلوي cell growth و التمايز differentiation و الهجرة migration و الانقسام و التكاثر الخلوي (Martinez et al., 2010) (Yu et al., 2007). (Dvorak and Hampl, 2005) (Acevedo et al., 2009) (Kojima et al., 2011).
- له دور في نمو الخلايا البطانية الشعرية و تكاثرها (Amano et al., 1993). (Ribatti et al., 2007)و بالتالي يلعب دوراً هاماً في التشكل الوعائي

Ribatti) .(Yu et al., 2007) (Martinez et al., 2010) angiogenesis (et al., 2007) (Avraamides et al., 2008) . و باعتبار الأذية الوعائية الناتجة عن الأشعة هي العامل الأساسي في تطور الإمراضيات الأخرى فقد استخدم FGF لحماية الأوعية الدموية الدقيقة و بالتالي الأنسجة الأخرى .(Paris et al., 2001).

- يتدخل العامل الأساسي لنمو الخليّة مصوّرة الليف في العمليات التطورية Kojima et) (Acevedo et al., 2009) (Dvorak and Hampl, 2005). al., 2011).
- فقد ثبت دوره في تطور غدة الثدي حيث أنّ التمايز باتجاه الخلايا العضليّة البشرويّة يترافق مع زيادة تعبيرية العامل الأساسي لنمو الخليّة مصوّرة الليف bFGF (Ke et al., 1993).
- يعتبر عاملاً أساسياً لنمو الخلايا الجذعية الجنينية المزروعة (Dvorak and Hampl, 2005).
- يحثّ على ظهور تعبيرية سيتوكينات و عوامل نمو أخرى هامة لتجدّد الغدد اللعابية مثل عامل نمو الخليّة الكبدية hepatocyte growth factor (HGF) و عامل نمو الخلايا البطانية vascular endothelial growth factor (VEGF) (Kojima et al., 2011).
- يلعب bFGF دوراً هاماً في التمايز الخلوي للغدة تحت الفك عند الجرذان أثناء التطور (Madan and Kramer, 2005).

- يسرّع العامل الأساسي لنمو الخليّة مصوّرة الليف (bFGF) التكاثر في الخلايا البشرويّة في الغدّة تحت الفك .و يُساعد على حدوث التبرعم budding و التفرع branching في الغدّة (Mohammed et al., 2004). (Nancy, 2013).

- **<u>الحالات المرضيّة :</u>**

- دُرس تأثير bFGF على الغدد اللعابية الضامرة نتيجة ربط الأقنية و لُوحظ أنّه يزيد التكاثر الخلوي في أنماط مختلفة من الخلايا بمافيها الخلايا العنبيّة و القنيوية ، ممايشير إلى دوره في تسريع شفاء الغدد اللعابية (Okazaki et al., 2000).
- وُجد أن bFGF له تأثير وقائي فعّال ضد أذية الغدد اللعابية الشعاعيّة و لكن من الصعب تحديد كمية هذا العامل التي تفرزها الخلايا و المدة التي تفرز فيها و هذا ماجعل من الصعب تطبيقه سريرياً في معالجة أذيات الغدد اللعابية الناتجة عن الأشعة فضلاً عن أنه قد يشكل خطراً لأنه قد يشجع نمو الخلايا السرطانية .

فعند تطبيق جرعة مفردة من الأشعة (10 Gy) على الغدّة تحت الفك لوحظ حدوث نقص في إفراز اللعاب في المجموعة التي لم تعط bFGF مقارنة مع المجموعة التي أعطيت bFGF و استمر نقصان اللعاب في المجموعة غير المعالجة بـ bFGF حتى 8 أسابيع بعد التعرّض للأشعة بينما عاد إفراز اللعاب لمستوياته الطبيعية في المجموعة المعالجة بـ bFGF .

- و تبيّن بالدراسة النسيجية أن الغدّة المعالجة بـ bFGF تحوي عدد أكبر من الخلايا العنبيّة من المجموعة غير المعالجة و ذلك بعد 4 أسابيع من التعرّض للأشعة، (Kojima et al., 2011).

- و قد استخدم (Cotrim et al., 2007) العامل الأساسي لنمو الخليّة مصوّرة الليف bFGF لحماية الغدد اللعابية عند تطبيق المعالجة الشعاعيّة على سرطانات الرأس و العنق . حيث تم معالجة فئران التجربة بعامل النمو قبل 48 ساعة من التعرّض للأشعة و لوحظ بعد 48 ساعة أنّه حافظ على كثافة الأوعية الدقيقة كما زاد معدل إفراز اللعاب بعد 8 أسابيع من التعرّض للأشعة مقارنة مع العينة غير المعالجة بعامل النمو.
- أظهرت الخلايا العضليّة البشرويّة المحيطة بالخلايا البشرويّة الخبيثة (اللمعية) في الورم متعدد الأشكال الخبيث X (carcinoma ex-pleomorphic adenoma) إيجابية عالية لالعامل الأساسي لنمو الخليّة مصوّرة الليف في الهيولى و النواة . و كذلك الأمر في الخلايا العضليّة البشرويّة في الورم متعدد الأشكال و قد نكون هذه الإيجابية العالية هي المسؤولة عن التمايز النهائي للنمط الذي تشكله الخلايا العضليّة البشرويّة السليمة في الورم متعدد الأشكال الخبيث X . (Martinez et al., 2010).

4 . 5 . مشعر الانقسام Ki-67:

بروتين يوجد ضمن نواة الخلية في المراحل G1 ، S ، G2 من دورة حياة الخلية و خلال عملية الانقسام، في حين لايعبر عن ووده خلال المرحلة G0 أو طور الراحة. يحضر في جميع الخلايا المتكاثرة سواء كانت طبيعية أم ورمية لذلك يعتبر مشعراً ممتازاً يشير إلى تكاثر الخلايا.(Gerdes et al.,1984).

الباب الثالث

مواد و طرائق البحث

Materials and Methods

1- مـواد البحث :

1.1 – حيوانات التجربة :

تمّ اختيار حيوانات تجربة (أرانب) الشكل (9) كعينة لهذا البحث بناءً على ماسبق من دراسات فقد لُوحظ أن التغيرات عند حيوانات المخبر تشبه تلك المشاهدة عند الإنسان في حالة التهاب الغدد اللعابية الناتجة عن ربط القناة الرئيسية. (Burgess and Dardick, 1998) (Shinohara et al., 1992).

و قد استخدم العديد من الباحثين حيوانات المخبر لدراسة التحولات النسيجية المرضية الناتجة عن ربط أقنية الغدد , و لمعرفة مصير الخلايا و البنى الغدية المختلفة أثناء الضمور(Shinohara et al., 1992) (Burgess et al., 1996) (Takahashi et al., 2001) (Takahashi et al., 2003) و كذلك أثناء المعالجة الشعاعيّة (TAKAHASHI et al., 1997) (Hakim et al., 2004) .

استخدم في هذا البحث 20 أرنباً (ذكور) سليمين, يتراوح وزنهم بين 2,5– 4 كغ .

تمّ وضع الحيوانات لمدة أسبوع في مخبر حيوانات التجارب الموجود في هيئة الطاقة الذرية و ذلك قبل بدء عملية التشعيع .

يتمتع هذا المخبر بدرجة حرارة مناسبة , كما يتأمن فيه الغذاء المناسب بالكميات المطلوبة لحيوانات التجربة .الشكل(10) .

الشكل(9) : حيوانات التجربة في مخبر الحيوانات.

الشكل(10) : تأمين الغذاء و الماء لحيوانات التجربة في مخبر الحيوانات.

ثم قسّمت حيوانات التجربة إلى مجموعتين :

مجموعة التجربة : تألفت من 10 أرانب تعرضت للأشعة بجرعة 40 Gy .

و قد تمّ إعادة تطبيق الجرعة في بعض الحالات نتية موت حيوانات التجربة.

والمجموعة الشاهدة تألفت من 10 أرانب خضعت لشروط المعيشة نفسها مع عدم التعرّض للأشعة.

2.1 – عينة البحث :

تألّفت عينة البحث من أزواج الغدد اللعابية (النكفة , تحت الفك) , مأخوذة من مجموعة التجربة, بعد تعريضها لجرعة أشعة (40 Gy) (بمعدل 2 Gy باليوم , خمسة أيام بالأسبوع) وبذلك سيستغرق أخذ الجرعة الشعاعيّة مدة 4 أسابيع, وذلك باستخدام جهاز المعالجة الشعاعيّة (الكوبالت 60) . ثم بعد التعرّض للأشعة بمدة أسبوع وَأسبوعين وَشهر و4 أشهر.

و تألّفت العينة الشاهدة من أزواج الغدد اللعابية (النكفة, تحت الفك),مأخوذة من المجموعة الشاهدة التي لم تتعرّض للأشعة .

المجموعة المدروسة	عدد الأرانب	النسبة المئوية
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	7.7
مجموعة البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	7.7
مجموعة البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	7.7
مجموعة البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	7.7
مجموعة البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	7.7
مجموعة الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	10	61.5
المجموع	20	100

1 – جهاز المعالجة الشعاعيّة (الكوبالت 60) :

استخدم جهاز المعالجة الشعاعيّة الكوبالت60(– CO 60 – THERATRON 80 CANADA) الشكل(11–12) .

الشكل(11) : جهاز المعالجة الشعاعيّة الكوبالت– 60

الشكل(12) : الجهاز المرفق مع جهاز المعالجة الشعاعيّة الكوبالت– 60 لتحديد معدل الجرعة و الزمن .

يتألف الجهاز بشكل أساسي من منبع مكوّن من عنصر الكوبالت 60 المُشع , يعطي جرعة شعاعية مقدارها 250 mGy/min (25 راد كل دقيقة).

يعطي جهاز الكوبالت إشعاعاً مستمراً , ولذلك يجب استخدامه قدر المُستطاع لأنه يخسر قدرته العلاجية سواء استخدم أم لم يستخدم .نصف العمر الشعاعي للكوبالت هو 5,26 سنة.

يُثبت المنبع ضمن رأس مكوّن من الفولاذ و الرصاص لمنع تسرّب الإشعاع و يزود الرأس بمصاريع مزدوجة متصالبة فيها ساحات مربعة أو مستطيلة تُثبت عليها الكتل الرصاصية لتحديد ساحات مرور الأشعة على الجسم , يتراوح حجم هذه المساحات بين 3×3 سم وَ 35 × 35 سم , و يمكن زيادة ساحة العلاج حتى 50 × 50 في حال إنزال طاولة العلاج ,وكلما زادت المسافة بين المنبع و الجسم نقص معدل الجرعة .ويحتوي الرأس على منبع ضوئي يمكّن من تحديد ساحة المعالجة على الجسم المُعرّض للأشعة. ويمكن تدوير الجهاز حول طاولة العلاج بما يتناسب مع وضع الجسم المشعع . الشكل(13) .

الشكل(13) : دوران جهاز المعالجة بما يتناسب مع الجسم المعرّض للأشعة .

4.1 – مواد التلوين النسيجي التقليدي الهيماتوكسلين و الأيوزين (H&E) والمناعي :

- فورمول ، كزيلول ، كحول، ماء مقطر، شمع البارافين.
- شرائح زجاجيّة عادية ، شرائح زجاجيّة للتلوين مناعي.
- سائل استرجاع المستضد ، حبيبات السائل الدارئ ، نظام التلوين المناعي المفرد.
- **الملونات النسيجية التقليدية:** الهيماتوكسلين و الأيوزين.
- ***الواسمات المناعية :***

1– **اللامينين Anti-Laminin** .

(Laminin-5 , Mouse Monoclonal , Code-Nr.M 7262, 1ml , Dako)

2– **الكولاجين الرابع Collagen Type IV**.

(Collagen Type IV, Mouse Monoclonal , BSB 5353, 15.0 ml , Ready-To-Use , Bio SB)

3– **الانترلوكين 6 Anti-IL6 antibody** .

(Anti-IL6 antibody، Rabbit polyclonal to IL6 , code ab83339,1 mg/ml Liquid, Abcam).

4– **عامل النمو الخليّة المصوّة الليف : Anti-FGF basic antibody** .

(Anti-FGF basic antibody , Rabbit polyclonal to FGF basic , code 16828 , Abcam).

5– **مشعر التكاثر Ki-67 :**

(Ki-67 Antigen , Mouse Monoclonal, Clone MIB-1, 7 mL, Ready-to-use – Dako)

5.1 – الأجهزة و الأدوات المستخدمة :

أدوات للتضحية بحيوانات التجربة و أخذ الخزعات : حامل المشرط و المشرط و الملقط النسيجي و القطن و عبوات الفورمالين.

أدوات تحضير القوالب الشمعية للعينات : محم صهر الشمع و الإدماج – المبشرة النسيجيّة Microtome – محمّ مائي لفرش المقاطع النسيجيّة – فرن التجفيف.

مايكروويف – قلم التحديد – الممص pipet .

المجهر الضوئي (KYOWA MEDILUX–20–JAPAN مزوّد بكاميرا CANON PC 1210 – JAPAN) .

2- طرائق البحث:

1.2 – تشعيع حيوانات التجربة :

تمّ تشعيع حيوانات التجربة باستخدام جهاز الكوبالت 60 , بالتعاون مع هيئة الطاقة الذرية .

بعد إجراء التخدير العام لحيوانات التجربة باستخدام مادة زيلازين Xylazine (XYLAJECT injection – أدويا ADWIA – مصر) .

تمّ تثبيت الحيوانات على اللوح الخشبي و وضعها على طاولة الجهاز بحيث يكون قمع الأشعة عمودياً على منطقة الرأس , و حُدّدت ساحة الأشعة بحيث تضم منطقة الرأس والعنق فقط . الشكل (14).

بلغت المسافة بين المنبع و الجسم 100 سم , و كان معدل الجرعة المعطاة 250 mGy/min, و احتجنا لتطبيق جرعة 2 Gy زمن قدره 466 ثانية .

الشكل(14) : حيوانات التجربة أثناء التشعيع .

قسمت مجموعة التجربة إلى خمس مجموعات فرعية : الجدول (3) .

مجموعات التجربة	**الجرعة المطبقة**	**فترة المراقبة**	**عدد الأرانب المُضحى بها**
المجموعة الأولى	40 Gy	-	2
المجموعة الثانية	40 Gy	أسبوع	2
المجموعة الثالثة	40 Gy	أسبوعان	2
المجموعة الرابعة	40 Gy	شهر	2
المموعة الخامسة	40 Gy	4 أشهر	2

الجدول(3) : جدول يبيّن توزّع مجموعات عينة البحث .

2.2 – أخذ العينات :

تمت التضحية بحيوانات التجربة بعد انتهاء مدّة التشعيع و فترات المراقبة و ذلك في مخبر النسج و التشريح المرضي – جامعة دمشق .

و استخدمت المواد و الأدوات التقليدية لتشريح الأرانب و استئصال الغدد اللعابية و هي :

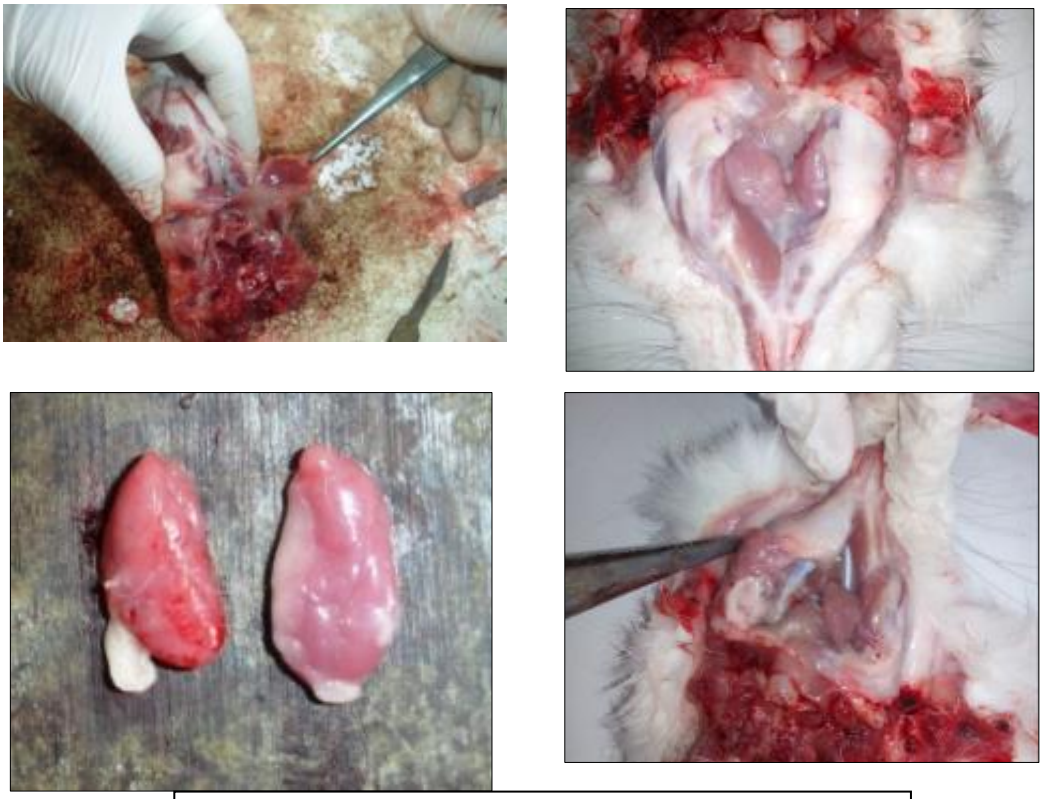
حامل المشرط و المشرط و الملقط النسيجي و القطن . و عبوات خاصة بالفورمالين و سائل الفورمالين .

استؤصلت الغدد اللعابية (النكفة , تحت الفك) من كل حيوان الشكل(15، 16).الجدول(4).

نوع الغدّة										
الغدّة تحت الفك					***الغدّة النكفيّة***					
عينة البحث				***العينة الشاهدة***	***عينة البحث***				***العينة الشاهدة***
فترة المراقبة				***الجرعة المطبقة***	***فترة المراقبة***			***الجرعة المطبقة***		
أسبوع	أسبوعين	شهر	4 أشهر	Gy 40	أسبوع	أسبوعين	شهر	4 أشهر	Gy 40	
4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	
16					16					
20				20	20				20	
40					40					

الجدول(4) : توزع الغدد المستأصلة في عينة البحث و العينة الشاهدة.

الشكل(15) : استئصال الغدّة النكفيّة .



الشكل(16) : استئصال الغدّة تحت الفك .

تمّ حفظ العينات بعد اسئصالها بمحلول الفورمالين مدة 48 ساعة على الأقل .

3.2 – تحضير العينات و التلوين التقليدي باستخدام H&E :

1– تحضير البلوكات الشمعيّة : يتمّ ذلك بعدّة مراحل تتضمن:

حمامات الكحول , ثم الكزيلول , ثم الإدماج بالبارافين المنصهر , ثم تُصب بقوالب خاصة لنحصل على بلوكات شمعيّة .الشكل(17)

2– تقطيع العينات و الحصول على مقاطع بسماكة 4 ميكرون باستخدام المبشرة النسيجيّة Microtome (LEICA RM 2155 , ألمانيا) , ثمّ فرش المقاطع في محمّ مائي (LEICA , ألمانيا) يحوي ماءً مقطراً، بدرجة حرارة 40– 45 درجة مئوية ، وذلك لإزالة

تجاعيدها ، وتحميلها على الشرائح الزجاجية , ثم توضع على الشرائح الزجاجية .الشكل(18، 19)

توضع الشرائح الزجاجية في فرن (Necht drehen , ألمانيا) بدرجة لا تتجاوز45– 50 درجة مئوية لمدة(30–60 د) لتجفيفها من الماء .الشكل(20)

3– تمرر الشرائح ضمن أحواض تحتوي المواد التالية (بهدف إزالة شمع البارافين) جدول(5):

المادة	المدّة	الهدف
حمامان من كزيلول	دقيقتان	لنزع شمع البارافين من المقاطع النسيجية
كحول مطلق	دقيقتان	لنزع الكزيلول
كحول 95 %	دقيقتان	لمقاربة الماء
كحول 70 %	دقيقتان	لمقاربة الماء
كحول 50 %	دقيقتان	لمقاربة الماء

جدول (5) : تسلسل المواد المطبقة على العينات لإزالة شمع البارافين

ثم تغسل الشرائح بالماء المقطر.الشكل(21).

4– توضع في الهيماتوكسلين لعدّة دقائق(حسبَ قوة الهيماتوكسلين المتعلقة بعمر تحضيره), ثم تغسل مرّة أخرى بالماء(لإزالة الهيماتوكسلين الزائد) وتوضع في الأيوزين مدةً تعادل نصف مدة غمرها بالهيماتوكسلين ثم تغسل مرّة أخرى بالماء (لإزالة الأيوزين الزائد). الشكل(22)

4– تمرر الشرائح ضمن أحواض تحوي المواد التالية بالترتيب جدول(6):

المادة	المدّة	الهدف
كحول 70 %	دقيقة	لنزع الماء من النسيج.
كحول 95 %	دقيقة	لنزع الماء من النسيج.
كحول مطلق مرتين	دقيقة في كل مرّة	لنزع الماء من النسيج.
كزيلول مرتين .	3 دقائق في كل مرّة	لطرد الكحول.

جدول (6) : تسلسل المواد المطبقة على العينات بعد تطبيق الـ H&E .

5- ستر الشرائح الزجاجية بالسواتر الزجاجية باستخدام بلسم كندا الشكل (23) , ثم تفحص بالمجهر الضوئي الشكل(24).

الشكل(17) : فرن صهر الشمع و الإدماج .

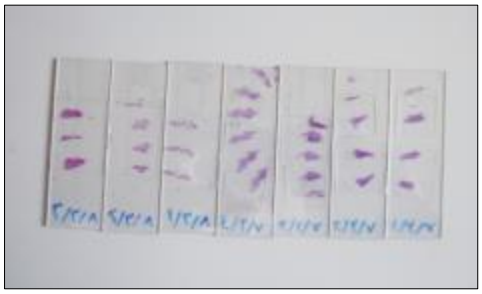
الشكل(18) : المبشرة النسيجيّة Microtome .

الشكل(19) : المحمّ المائي لفرش المقاطع

الشكل(20) : فرن التجفيف .

الشكل(21) : حمامات الكزيلول و الكحول .

الشكل(22) : حمامات الهيماتوكسلين و الأيوزين H&E .



الشكل(23): المقاطع النسيجيّة بعد تلوينها بالـ H&E .

الشكل(24) : المجهر الضوئي المستعمل بالدراسة.

4.2 – تلوين العينات بالكواشف المناعية :

تمّ تطبيق تقنية التلوين المناعي وفقاً لتعليمات الشركة المُصنّعة (DAKO) , و استخدمت المواد التالية :

1. قلم التحديد Dako Pen لتحديد المقاطع النسيجية على الشرائح (لمنع تبعثر مواد التلوين على المقطع) .الشكل(25).
2. الممص pipet : يُستخدم لتطبيق المواد على العيّنات.الشكل(26).
3. سائل استرجاع المستضد Target Retrival Solution .الشكل(27).

(Target Retrival Solution 10X Concentration , DaKo – Code s1699)

4. مسحوق السائل الدارئ Phosphate Buffer Solution PBS

(DaKo – Code S3024 ,6×11,6 g – Dako North America)

(ويأتي بشكل مسحوق ضمن ظروف)الشكل(28).

5. نظام التلوين المناعي : DAKO REAL™ ENVISION Detection System ™ الذي يتضمن الشكل(29):

- peroxidase/AP Blocker : محلول كبح الأنزيمات الداخلية ، ممدد وجاهز للاستخدام .
- Poly Detector HRP label (HRP RABBIT/MOUSE ,100 ml , DaKo)
- PolyDetector DAB Buffer(SUBSTRATE BUFFER,250 ml, DaKo

- PolyDetector DAB Chromogen(DAB $^{+}$ CHROMOGEN, 5 ml, DaKo)

6. الكواشف المناعيّة :

1. الكولاجين الرابع.
2. اللامينين.
3. الانترلوكين 6.
4. عامل النمو الخليّة المصوّرة الليف الأساسي.
5. مشعر الانقسام Ki67.

1- تحضير العينة:

- تمّ الحصول على مقاطع نسيجية بسماكة 4 ميكرون و طبّقت المراحل المذكورة في التلوين التقليدي العينات (H&E) حتى نهاية المرحلة الثالثة.
- **عملية استرجاع المستضد**_Target Retrival :

- ***تحضير سائل استرجاع المستضد*** :

يُحضر سائل استرجاع المستضد بتمديد السائل بالماء المقطر بنسبة 1 : 10 (كل جزء من السائل يقابله 9 أجزاء من الماء المقطر) , تكون درجة الحموضة 6- 6,2 .

- ***استرجاع المستضد:***

- تغمر مقاطع العينات في وعاء مناسب يحوي كمية كافية من المحلول الممدد السابق الشكل(30).

– يسخن المحلول في الميكروويف حتى درجة الغليان و تُحضن بهذه الدرجة مدة 15 دقيقة.

– تترك الشرائح الزجاجية لتبرد بدرجة حرارة الغرفة من 10–20 دقيقة.

- ***تحضير المحلول الدارئ PBS*** (التريس):

يُحضر المحلول الدارئ (PBS) بإذابة محتوى الظرف من المسحوق في لتر من الماء المقطر , و التحريك جيداً , تكون درجة الحموضة 7 .

- تغسل العينة (بعد عملية استرجاع المستضد) بالمحلول الدارئ (التريس) من مرتين إلى ثلاث ، و تغمر فيه لمدة خمس دقائق.

ملاحظة : يجب ألا تتجاوز درجة حرارة غرفة العمل 20–25 درجة مئوية.

كما يجب الانتباه إلى عدم جفاف العينة خلال إجراءات التلوين لأن جفافها يؤثر على جودة التلوين.

- تحديد العينات *:* يزال التريس الزائد عن العينة ويمسح حول العينة وّ تُحدد المقاطع النسيجية على الشرائح باستخدام قلم التحديد DakoPen (Dako Pen, Code S 2002) (لمنع تبعثر مواد التلوين على المقطع).الشكل(31).

2*- التلوين المناعي *:

- ***المرحلة الأولى : تطبيق peroxidase/AP Blocker***

يُطبق peroxidase/AP Blocker بحيث يغطي كامل العينات ويُحضن لمدة 5±1 دقيقة.

ثـم تغسـل العينـة بلطـف بسـائل التـريس , و توضـع بحمـام تـريس جديـد لمـدة 5 دقائق.الشكل(32، 33).

- ***المرحلة الثانية : تطبيق الكواشف المناعية :***

يزال التريس الزائد عن العينة ويمسح حول العينة .

- ثم نضيف الكواشف المناعيّة باستخدام الممص . بحيث تغطي العينة تماماً , و تحضن بمدّة مناسبة حسب نوع الكاشف و تعليمات الشركة الصانعة .الجدول(7).
- – اللامينين Anti–Laminin : يطبق مدّة 30 دقيقة.(يُمدد بنسبة 50/1) الشكل(34، 35).

- الكولاجين الرابع Anti–Collagen IV: يطبق مدّة 45 دقيقة.(ممدّد وجاهز للاستعمال)الشكل(36، 37).
- الانترلوكين 6 Anti–IL6 antibody : يطبق مدّة 15 دقيقة (بتركيز 1µg/ml).الشكل(38، 39).
- عامل النمو الخليّة المصوّة الليف : Anti–FGF basic antibody . يطبق مدّة ساعة (concentration of 1 – 5 µg/ml).الشكل(40، 41).
- مشـعر الانقسـام KI–67 : يطبـق مـدّة 30 دقيقـة (ممـدّد وجـاهز للاستعمال).الشكل(42، 43).

الضدّ المطبق	مدّة الحضن	نسبة التمديد
اللامينين Anti–Laminin	30 دقيقة	يُمدد بنسبة 50/1
الكولاجين الرابع	45 دقيقة	ممدّد وجاهز للاستعمال

Anti-Collagen IV		
الانترلوكين 6 Anti-IL6 antibody	15 دقيقة	1 µg/ml
عامل النمو الخليّة المصوّة الليف : Anti-FGF basic antibody	60 دقيقة	1 µg/ml
مشعر الانقسام KI-67	30 دقيقة	ممدّد وجاهز للاستعمال

الجدول (7): الملونات المناعيّة و مدّة تطبيقها و نسبة التمديد.

ثم تغسل العينة بلطف بسائل التريس , ثم توضع بحمام تريس جديد لمدة 5 دقائق. كما في المرحلة الأولى.

المرحلة الثالثة : تطبيق Poly Detector HRP label :

يزال التريس الزائد عن العينة ويمسح حول العينة .

نضيف Poly Detector HRP label بحيث تغطي كامل العينات, ويُحضن لمدة 10 دقائق .

ثم تغسل العينة بلطف بسائل التريس , ثم توضع بحمام تريس جديد لمدة 5 دقائق. كما في المرحلة الأولى و لكن يعاد الغسل مرتين .الشكل(44، 45).

المرحلة الرابعة: : تطبيق DAB+ working solution:

- تحضير محلول عمل الDAB+ ***DAB+ working solution*** :

يوضع (1) مل من PolyDetector DAB Buffer مع قطرة واحدة (25-30 ميكرولتر) من DAB Chromogen .

- تطبيق محلول ***DAB+ working solution*** :

يزال التريس الزائد عن العينة ويمسح حول العينة كما في السابق.

يضاف DAB+ working solution بحيث تغطي العينة تماماً , ويُحضن لمدة (5-15) دقيقة (تحدد المدة المثالية حسب نظام المختبر).

هذا الكاشف اللوني بني اللّون و بالتالي تأخذ العينات الايجابيّة للضدّ المُستخدم لوناً بنياً.

ثم تغسل العينة بلطف بالماء المقطر.الشكل(46، 47) .

ملاحظة : يُعتبر هذا المحلول من المواد المسرطنة لذا يجب التخلص من بقاياها بحذر .

المرحلة الخامسة : تطبيق الهيماتوكسلين counterstain(instructions for hematoxlin) :

تغمر العينات بالهيماتوكسلين مايرز ، لمدة دقيقة واحدة.الشكل(48).

وتختلف المدة حسب قوة الهيماتوكسلين المستخدم و الفترة المنقضية منذ تحضيره .

ثم تغسل العينات جيداً بالماء المقطر.

11- المرحلة السادسة : الستر mounting : يسحب الماء من النسج بحمامات الكحول ثمّ يتبع بحمامات الاكزيلول. يتمّ ستر العينات باستخدام بلسم كندا ، بعد أن تجف تماماً.الشكل(49).

الشكل(25) : قلم التحديد Dako Pen لتحديد المقاطع النسيجية على الشرائح.

الشكل(26) : الممص pipet المستخدم لتطبيق المواد على الشرائح.

الشكل(27) : سائل استرجاع المستضد.

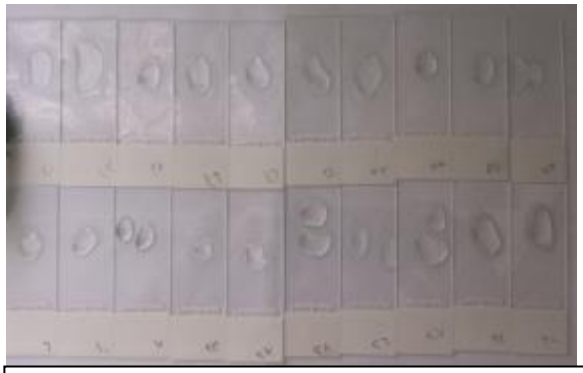
الشكل(28) : مسحوق المحلول الدارئ .

الشكل(29) : الكيت المناعي المستخدم في التلوين

الشكل(30) : غمر الشرائح ضمن محلول استرجاع المستضد.

الشكل(31) : إحاطة العينة النسيجية بقلم التحديد

الشكل(32) : Peroxidase blocker .



الشكل(33) : تطبيق Beroxidase /AP Blocker .

الشكل(34) : الضد الخاص باللامينين .

الشكل(35) : تطبيق الضد الخاص باللامينين .

الشكل(36) : الضد الخاص بالكولاجين الرابع.

الشكل(37) : تطبيق الضد الخاص بالكولاجين الرابع.

الشكل(38) : الضد الخاص بالانترلوكين -6.

الشكل(39) : تطبيق الضد الخاص بالانترلوكين -6.

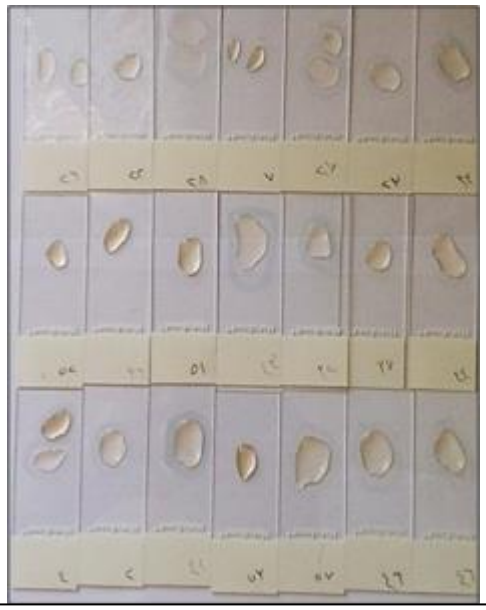
الشكل(40) : الضد الخاص بعامل النمو b-FGF

الشكل(41) : الضد الخاص بعامل النمو b-FGF

الشكل(42) : الضد الخاص بـ Ki-67 .

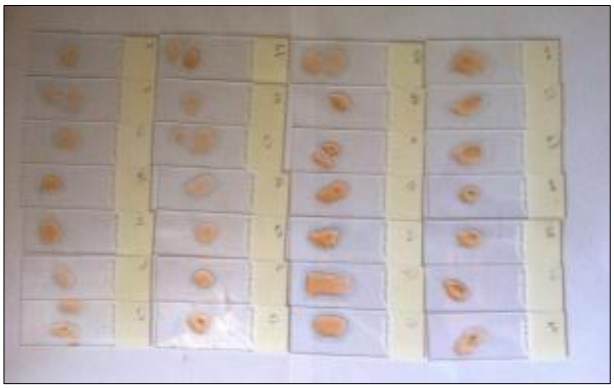
الشكل(43) : تطبيق الضد الخاص بـ Ki-67 .

الشكل(44) :محلول Poly Detector/HRP label.

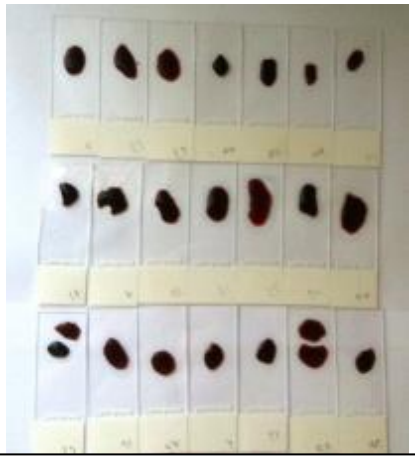


الشكل(45) :تطبيق محلول Poly Detector/HRP label.

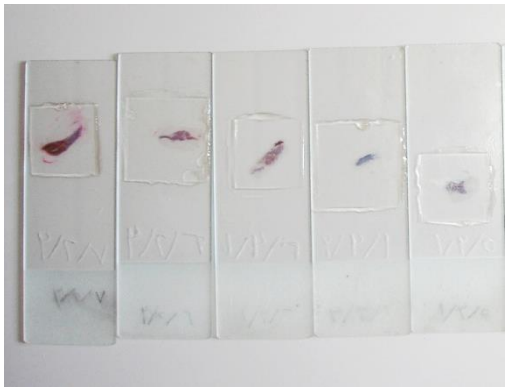
الشكل(46) : تحضير محلول DAB substrate chromogen solution



الشكل(47) : تطبيق محلول DAB substrate chromogen solution



الشكل(48) : تطبيق الهيماتوكسلين مايرز.



الشكل(49) : ستر العينات .

5.2 – قياسات الدراسة النسيجيّة الكيميائيّة المناعيّة : Immunohistochemical Study Measurements

تمّ اعتماد المعايير التاليّة عند الدراسة النسيجية الكيميائيّة المناعيّة :

a. اللامينين Laminin :

- تم تحري تعبيرية اللامينين اعتمادا على توزع اللامينين في الغشاء القاعدي للعنبات و الأقنية و ذلك في العينة الشاهدة و عينة التجربة .
- قُسمت تعبيرية اللامينين إلى ثلاثة درجات :

التّعبيرية الخفيفة ،التّعبيرية المتوسطة ،التّعبيرية الشديدة.

- تمّ اعتبار اللامينين في الغشاء القاعدي للأوعية الدموية كعيّنة شاهدة ايجابية في الغدد الطبيعيّة غير المعرّضة للأشعة (Anupriya et al., 2014).

b. الكولاجين الرّابع collagen Type IV :

- تم تحري تعبيرية الكولاجين IV اعتمادا على توزع الكولاجين IV في الغشاء القاعدي للعنبات و الأقنية و ذلك في العينة الشاهدة و عينة التجربة .
- قُسمت تعبيرية الكولاجين IV إلى ثلاثة درجات :

التّعبيرية الخفيفة ،التّعبيرية المتوسطة ،التّعبيرية الشديدة.(Molina et al., 2006b)

- تمّ اعتبار الكولاجين IV في الغشاء القاعدي للأوعية الدموية كعينة شاهدة ايجابية في الغدد الطبيعيّة (غير المعرّضة للأشعة).

c. الانترلوكين-6 Interleukin 6 :

- يكون الانترلوكين 6 مُفرز من الخليّة أو في ستوبلاسم الخليّة.
- قُسمت تعبيرية الانترلوكين-6 إلى ثلاثة درجات :

التّعبيرية الخفيفة ،التّعبيرية المتوسطة ،التعبيرية الشديدة .(Gandour-Edwards et al., 1995)

- تمّ الحصول على مقاطع من بنكرياس فأر كعينة شاهدة إيجابية (positive control).(تعليمات الشركة)

d. عامل النمو الخليّة المصوّرة اللّيف الأساسي Basic fibroblast growth factor:

- يكون عامل النمو إما نووي أو مُفرز من الخليّة .
- قُسمت تعبيرية **عامل النمو** إلى أربعة درجات :
- الدرجة 0 ،الدرجة 1، الدرجة 2، الدرجة 3 (**Miguita et al., 2011**).

- تـمّ الحصـول علـى مقـاطع مـن الكليـة كعينـة شـاهدة إيجابيـة (positive control).(تعليمات الشركة).

e. مشعر الانقسام Ki-67 :

- تمّ عدّ الخلايا العنبيّة في أربع ساحات عشوائية في كلّ عينة ، ثم تمّ حساب النسبة المئوية للخلايا الإيجابية (المتكاثرة) .
- تم الحصول على مقطع من اللوزة الحنكيّة لُوّن مع العينات كعينة شاهدة (positive control).

تمّت دراسة محضرات التلوين المناعي تحت المجهر الضوئي وفي أربع ساحات بتكبير عالٍ (kyowa Medilux-20, Japan, 40X) , وأخذت الصور النسيجية بكاميرا(Japan Canon PC1210,), كما استعين بمؤشر المجهر في تقسيم ساحةِ العد منعاً للالتباس.

و تم إجراء الاختبارات الاحصائية عند مستوى الثقة 95% , وعولجت البيانات باستخدام برنامج SPSS الإصدار 13.

الباب الرابع

النتائج و الدّراسة الإحصائية

Result and Statistical Study

أولاً : نتائج الدراسة النسيجية المناعية :

1- نتائج دراسة تعبيريّة اللامينين Laminin:

تم تحري تعبيريّة اللامينين اعتماداً على توزع اللامينين في الغشاء القاعدي للعنبات و الأقنية و ذلك في العينة الشاهدة و عينة التجربة .

وقسمت تعبيريّة اللامينين (حسب الشدّة اللونيّة)إلى ثلاثة درجات :

التعبيريّة الخفيفة : المُشاهدة في العيّنة الشّاهدة.

التعبيريّة المتوسطة : عند وجود زيادة متوسطة في التعبيريّة مقارنة مع العيّنة الشّاهدة.

التعبيريّة الشديدة : عند وجود زيادة شديدة في التعبيريّة مقارنة مع العيّنة الشّاهدة.الشكل(50، 51 ، 52).

تمّ اعتبار اللامينين في الغشاء القاعدي للأوعية الدموية كعيّنة شاهدة ايجابية في الغدد الطبيعيّة غير المعرّضة للأشعة) (Anupriya et al., 2014).

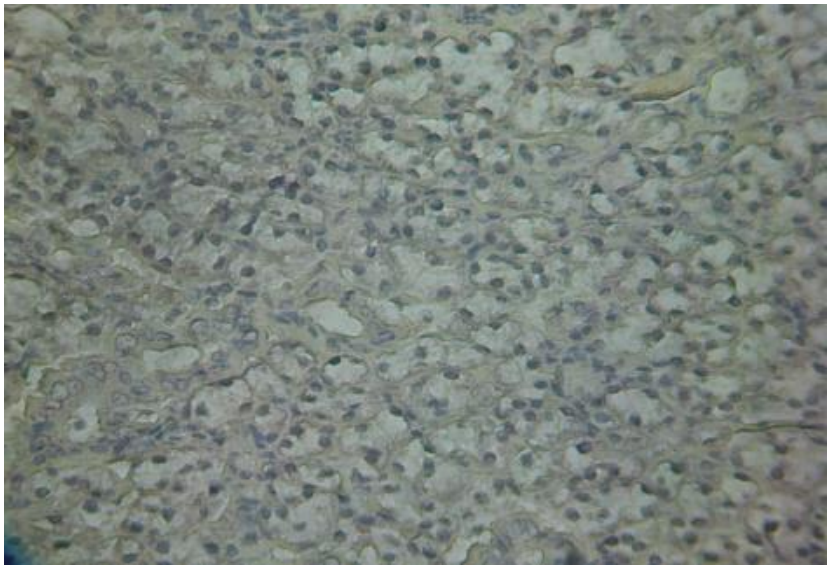
كانت تعبيريّة اللامينين من الدرجة الخفيفة في العيّنة الشاهدة.

وتراوحت تعبيريّة اللامينين في عيّنة البحث بين الخفيفة و المتوسطة و الشديدة.الجدول(8).

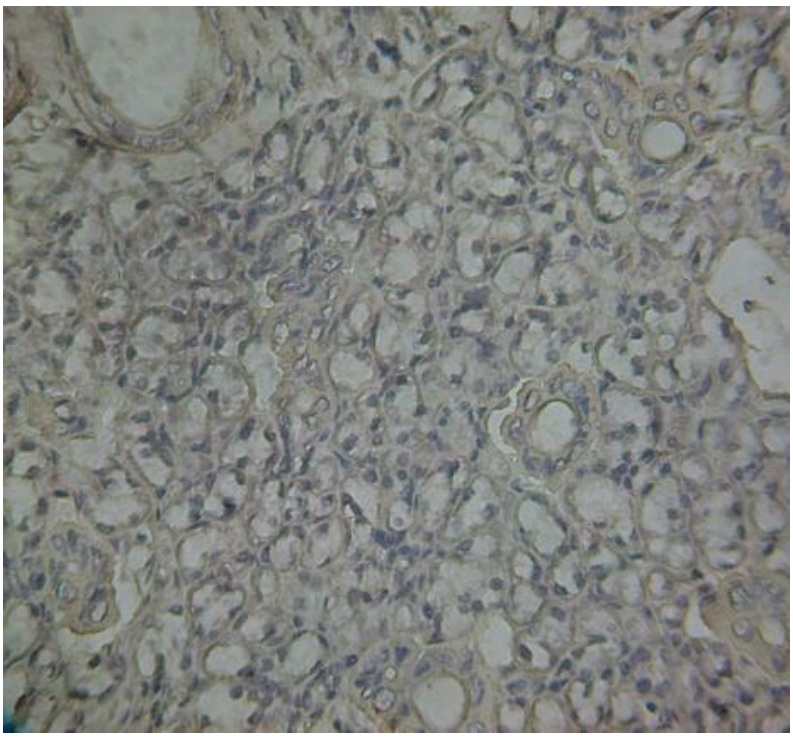
اللامينين						
	الغدّة النكفيّة			الغدّة تحت الفك		
	تعبيريّة خفيفة	تعبيريّة متوسطة	تعبيريّة شديدة	تعبيريّة خفيفة	تعبيريّة متوسطة	تعبيريّة شديدة
العينة الشاهدة	100 %			%100		
جرعة 40 Gy	%100			%6.3	%93.8	
مراقبة أسبوع	%18.8	%81.3		%12.5	%87.5	
مراقبة أسبوعين	%62.5	%37.5		%6.3	%93.8	
مراقبة شهر	%75	%25			%100	
مراقبة 4 أشهر	%37.5		%62.5		%18.8	%81.3

الجدول(8) :درجات تعبيّرية اللامينين في عيّنة البحث و العينة الشاهدة.

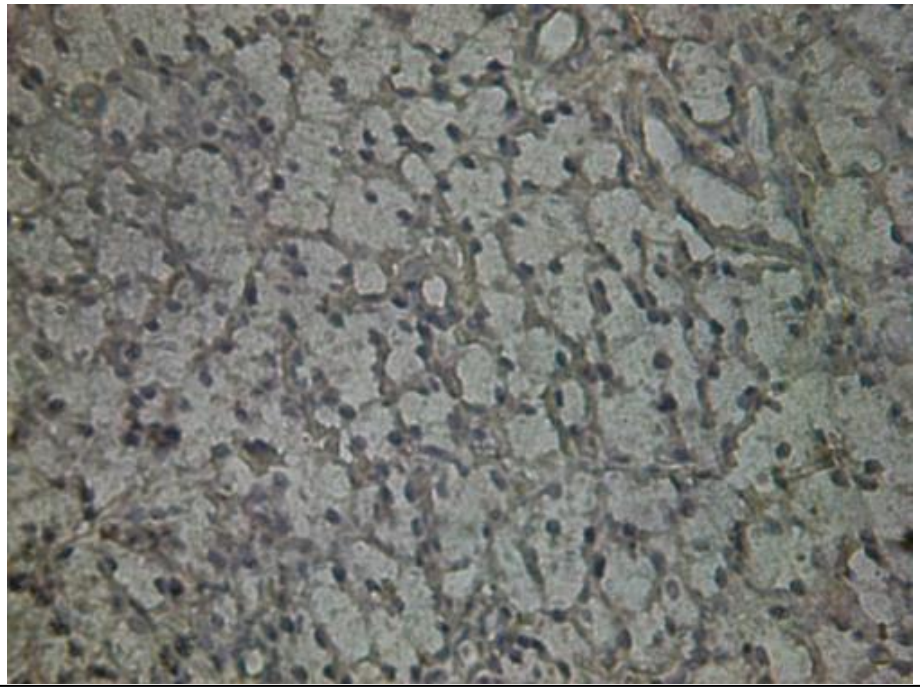
و سيتم إدراج الجداول التفصيلية المتضمنة لنتائج تعبيريّة اللامينين ضمن الدراسة الإحصائية .



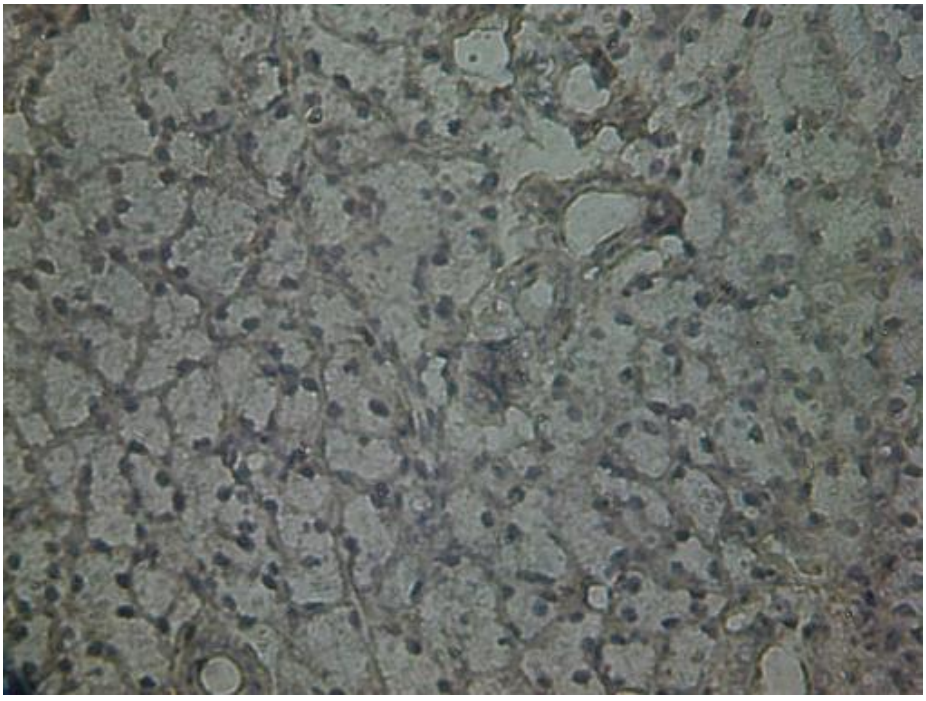
الشكلٍ(50) A: تعبيريّة خفيفة للامينين في الغدّة تحت الفك.×40.



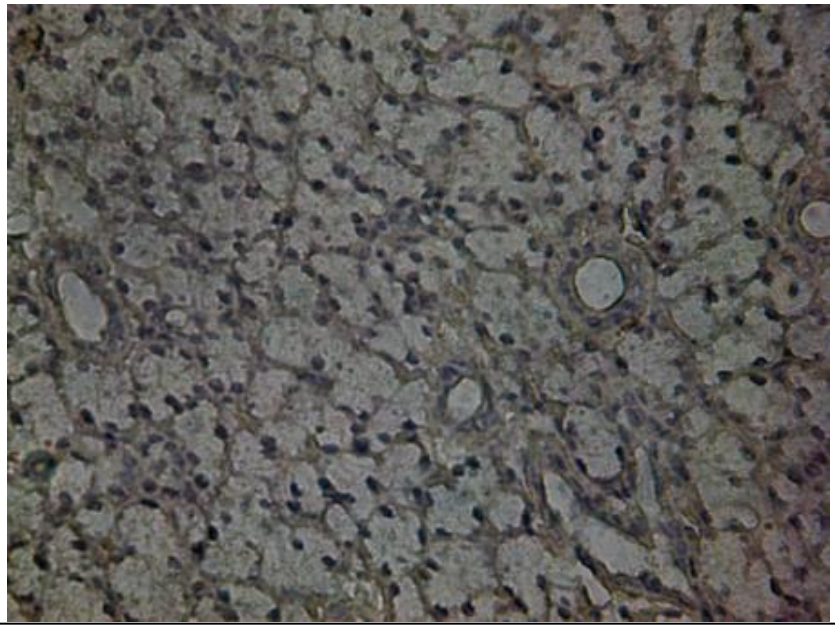
ا الشكلٍ(50) B: تعبيريّة خفيفة للامينين في الغدّة تحت الفك.×40.



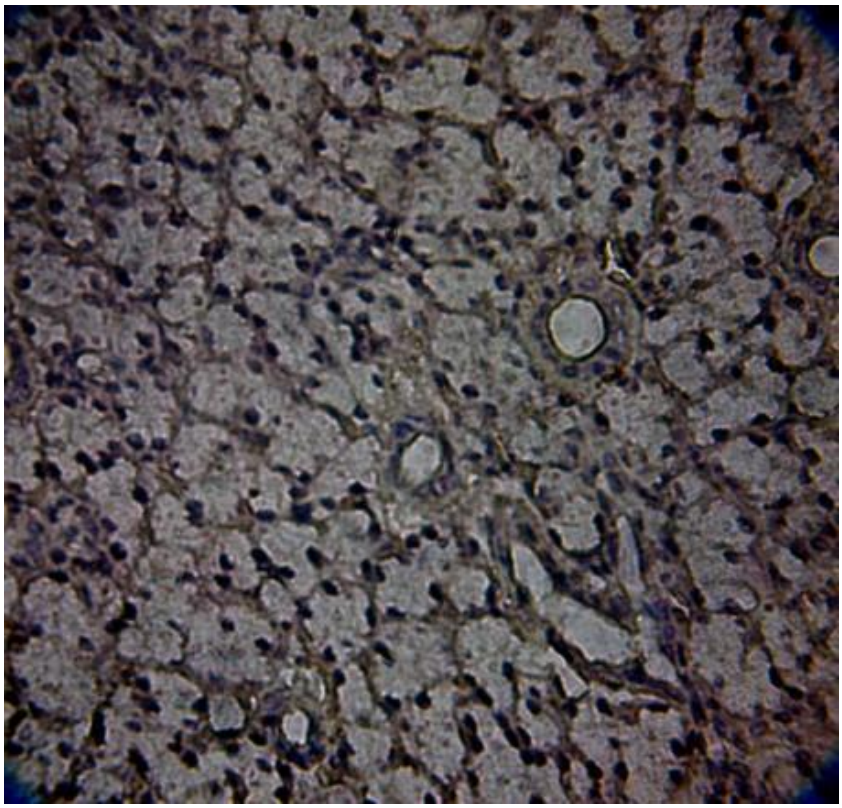
الشكل(51) A: تعبيريّة متوسطة للامينين في الغدّة النكفية.×40.



الشكل(51)B : تعبيريّة متوسطة للامينين في الغدّة تحت الفك.×40.



الشكل(52) A: تعبيريّة شديدة للامينين في الغدّة تحت الفك.×40.



الشكل(52) B: تعبيريّة شديدة للامينين في الغدّة تحت الفك.×40.

2- نتائج دراسة تعبيريّة الكولاجين الرّابع collagen Type IV :

تمّ تحري تعبيريّة الكولاجين IV اعتمادا على توزّع الكولاجين IV في الغشاء القاعدي للعنبات و الأقنية و ذلك في العيّنة الشاهدة و عيّنة التجربة .

وقُسمت تعبيريّة الكولاجين IV (حسب الشدّة اللونيّة)إلى ثلاثة درجات :

التعبيريّة الخفيفة : المُشاهدة في العيّنة الشّاهدة .

التعبيريّة المتوسطة : عند وجود زيادة متوسطة في التعبيريّة مقارنة مع العيّنة الشّاهدة.

التعبيريّة الشديدة : عند وجود زيادة شديدة في التعبيريّة مقارنة مع العيّنة الشّاهدة.

(Molina et al., 2006b).الشكل(53، 54، 55).

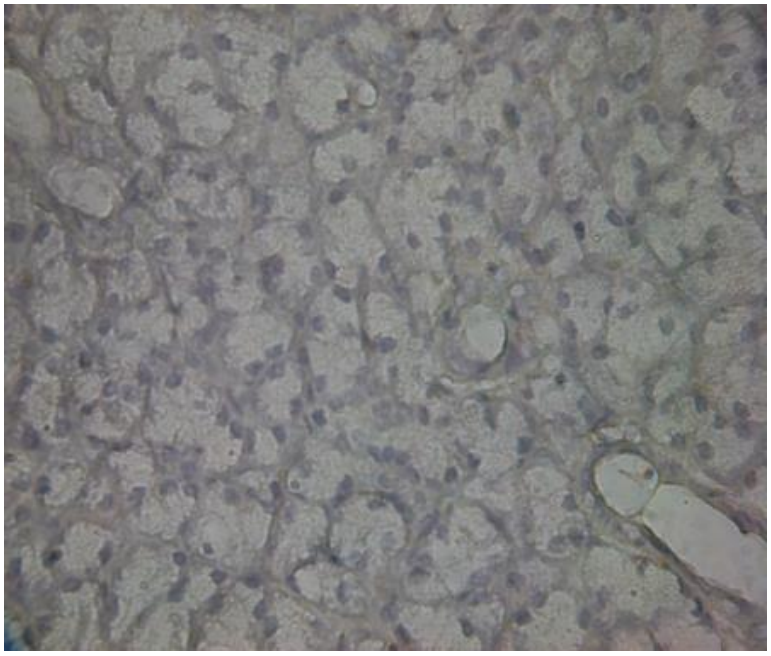
كانت تعبيريّة الكولاجين IV من الدرجة الخفيفة في العيّنة الشاهدة.

و تراوحت تعبيريّة الكولاجين IV في الغدّة تحت الفك من عينة البحث بين الخفيفة و المتوسطة و الشديدة، أما في الغدّة النكفيّة من عينة البحث فكانت التعبيرية خفيفة و متوسطة. الجدول(9).

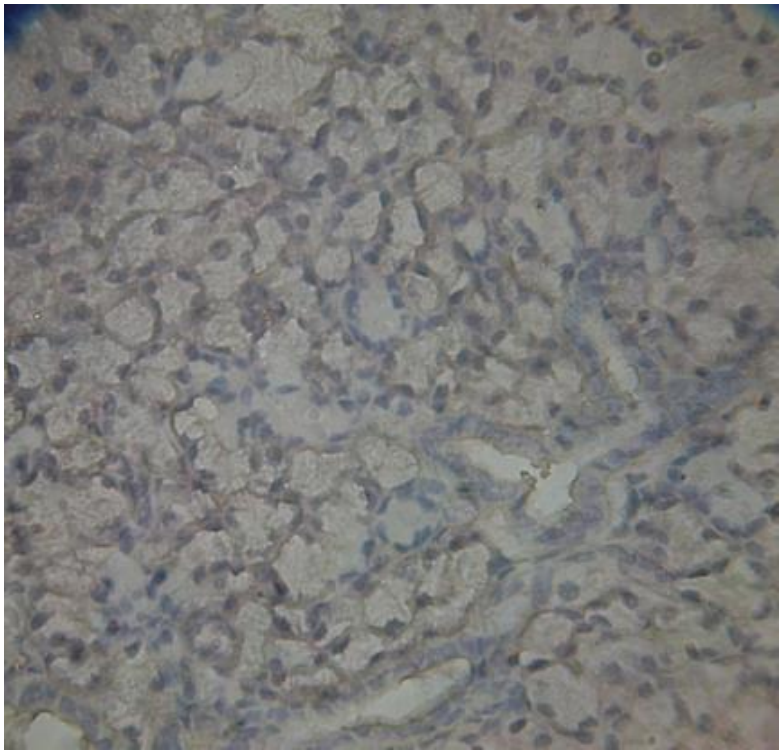
الكولاجين IV						
	الغدّة النكفيّة			الغدّة تحت الفك		
	تعبيريّة خفيفة	تعبيريّة متوسطة	تعبيريّة شديدة	تعبيريّة خفيفة	تعبيريّة متوسطة	تعبيريّة شديدة
العينة الشاهدة	%100			%100		
جرعة 40 Gy	%81.3	%18.8		%62.5	%37.5	
مراقبة أسبوع	%12.5	%87.5		%31.3	%68.8	
مراقبة أسبوعين	%12.5	%87.5		%25	%75	
مراقبة شهر	%12.5	%87.5		%6.3	%87	%6.3
مراقبة 4 أشهر	%12.5	%87.5		%6.3	%31.3	%62.5

الجدول(9): تعبيّرية الكولاجين في عيّنة البحث و العينة الشاهدة.

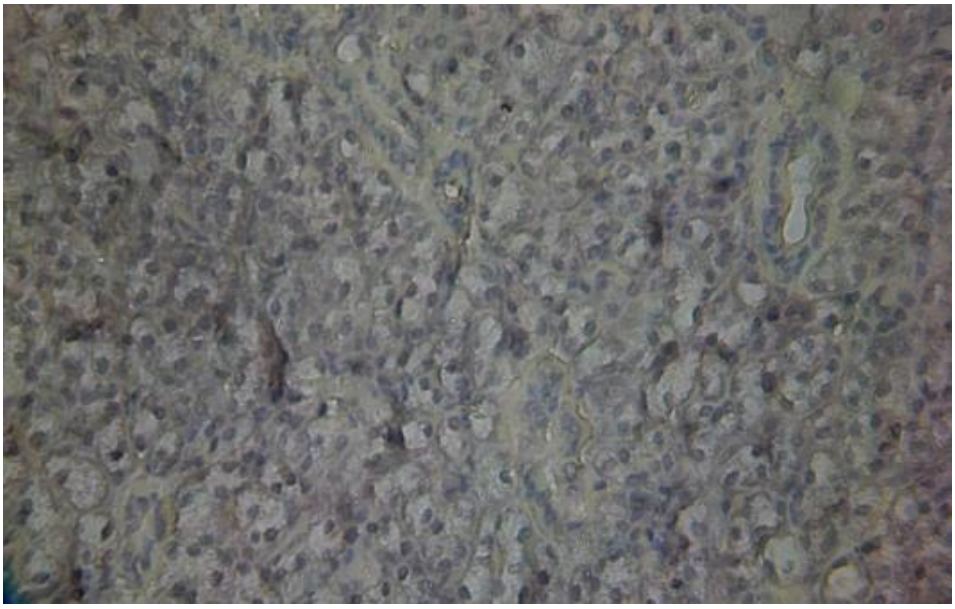
و سيتم إدراج الجداول التفصيلية المتضمنة لنتائج تعبيريّة الكولاجين IV ضمن الدراسة الإحصائية .



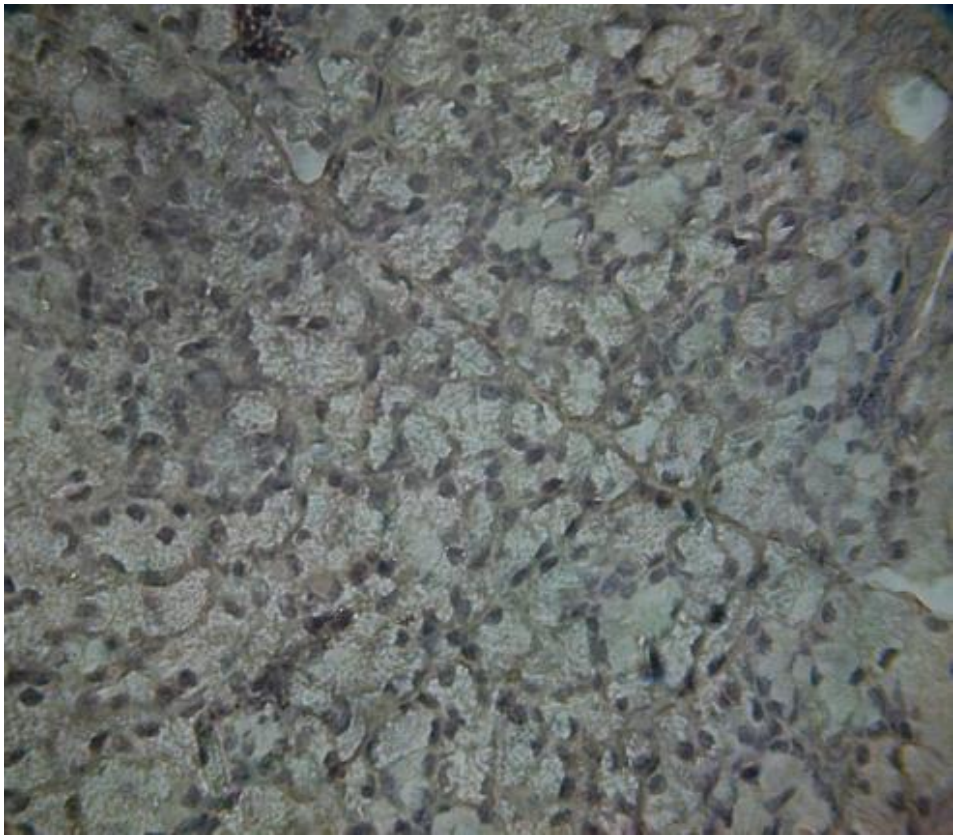
الشكل(53) A: تعبيريّة خفيفة للكولاجين الرّابع في الغدّة النكفية.×40.



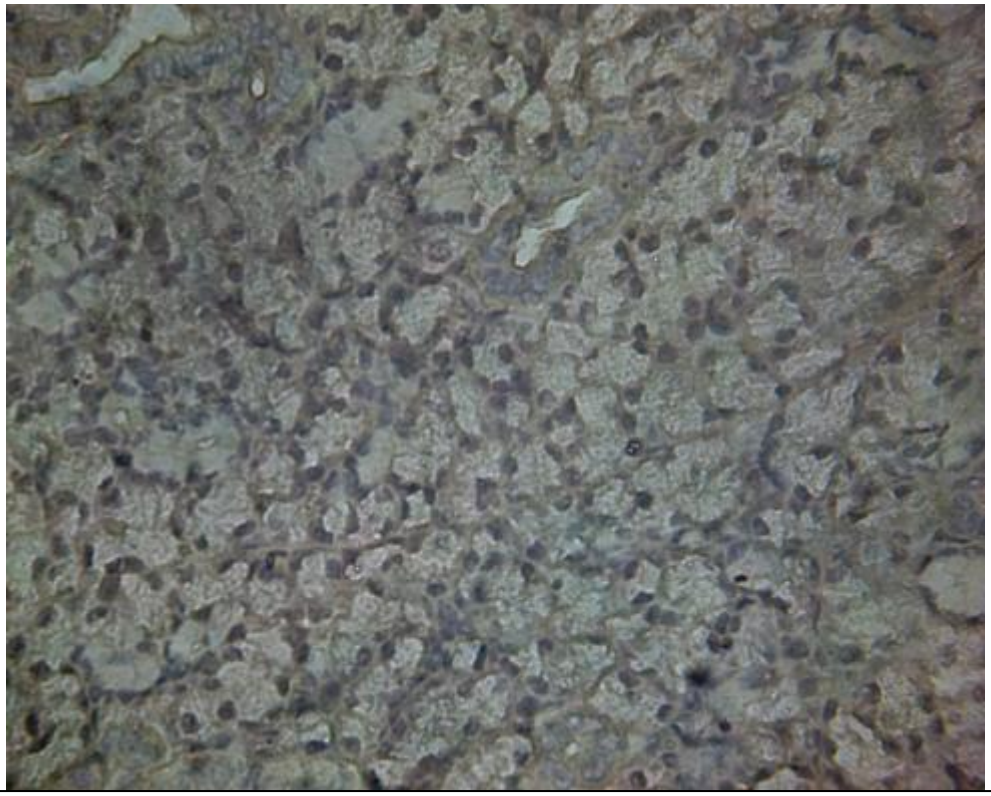
الشكل(53) B: تعبيريّة خفيفة للكولاجين الرّابع في الغدّة تحت الفك.×40.



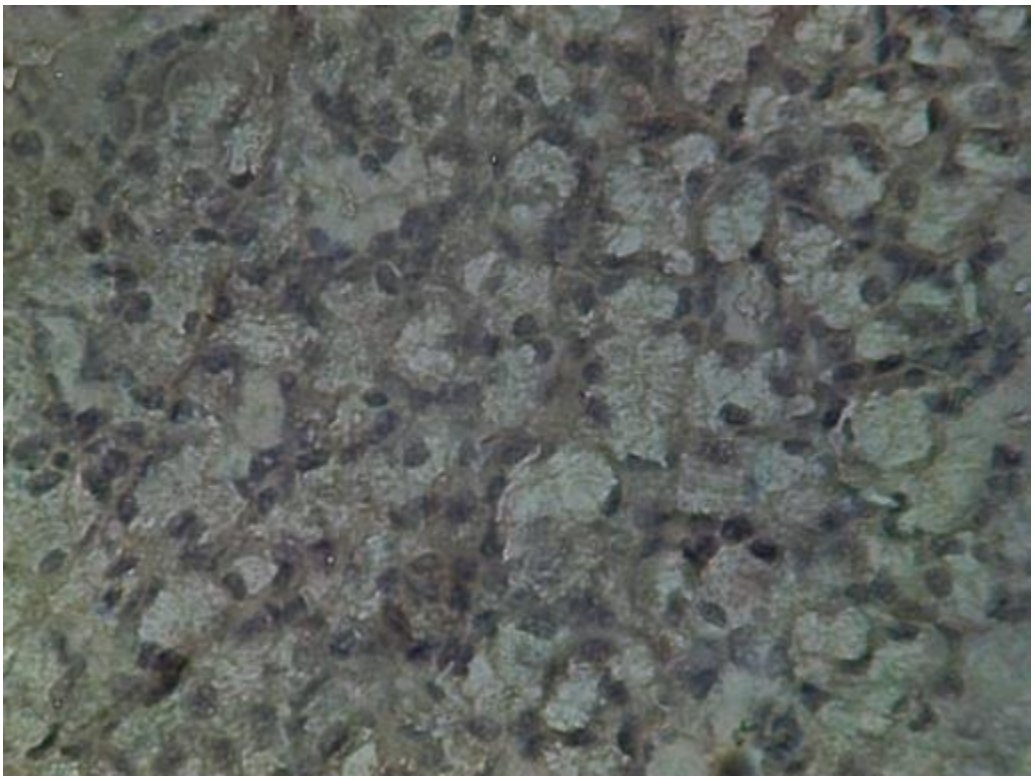
الشكل(54) A: تعبيريّة متوسطة للكولاجين الرّابع في الغدّة تحت الفك.×40.



الشكل(54) A: تعبيريّة متوسطة للكولاجين الرّابع في الغدّة تحت الفك.×40.



الشكل(55)A : تعبيريّة شديدة للكولاجين الرّابع في الغدة النكفية.×40..



الشكل(55) B: تعبيريّة شديدة للكولاجين الرّابع في الغدة تحت الفك.×40.

3- *نتائج دراسة الانترلوكين-6 Interleukin 6 :*

تمّ تحري تعبيريّة الانترلوكين 6 في هيولى الخليّة العضليّة البشرويّة و خارجها.

وقُسمت تعبيريّة الانترلوكين-6 (نسبة الخلايا الإيجابيّة) حسب إلى ثلاثة درجات :

التعبيريّة الخفيفة : إذا كان 0- 30 % من الخلايا إيجابية.

التعبيريّة المتوسطة : إذا كان 31- 75 % من الخلايا إيجابية.

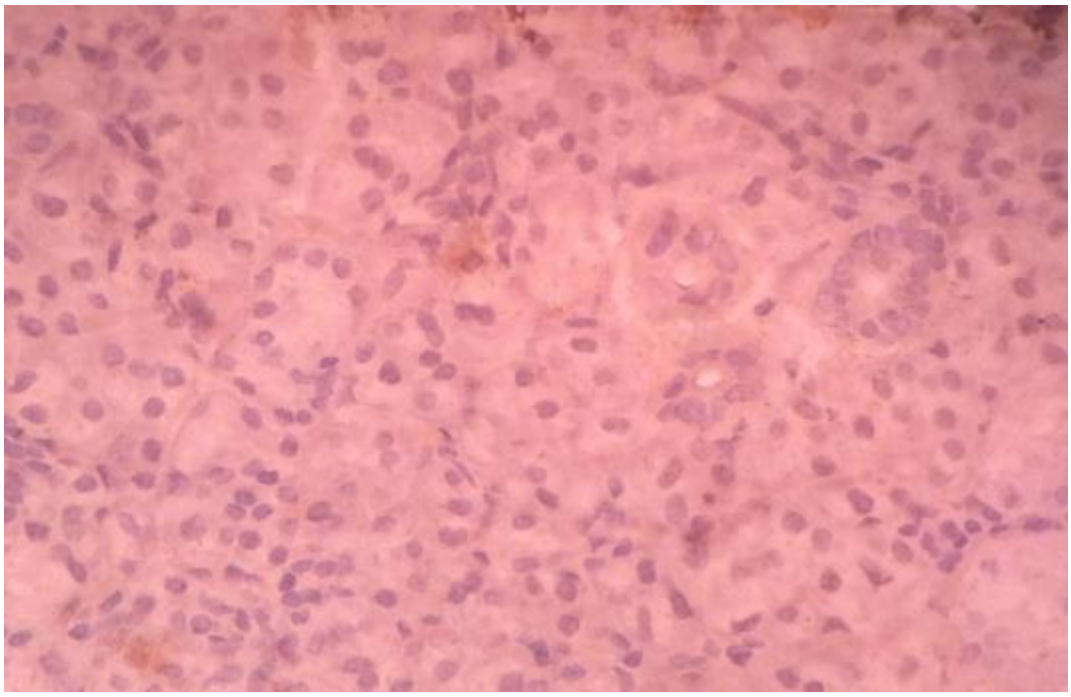
التعبيريّة الشديدة : إذا كان 76- 100 % من الخلايا إيجابية.(Gandour-Edwards et al., 1995).الشكل(56، 57، 58).

كانت تعبيريّة الانترلوكين 6 من الدرجة الخفيفة في العيّنة الشاهدة وتراوحت تعبيريّة الانترلوكين 6 في الغدّة تحت الفك من عيّنة البحث بين الخفيفة و المتوسطة و الشديدة، أما في الغدّة النكفيّة من عيّنة البحث فكانت التعبيرية متوسطة و شديدة. الجدول (10).

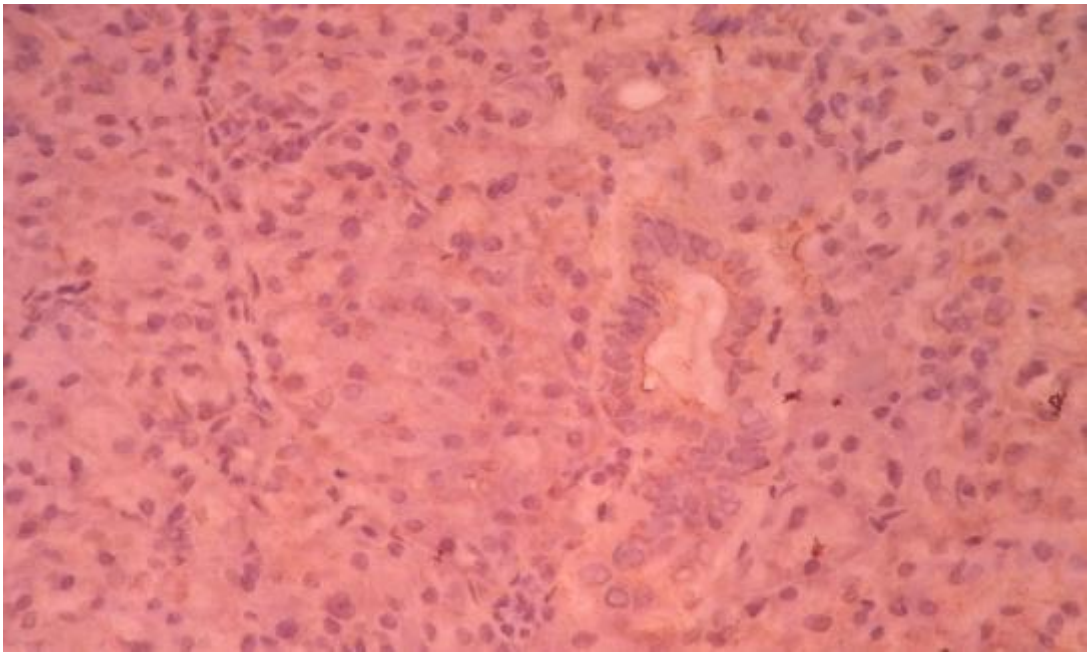
انترلوكين 6						
	الغدّة النكفيّة			الغدّة تحت الفك		
	تعبيريّة خفيفة	تعبيريّة متوسطة	تعبيريّة شديدة	تعبيريّة خفيفة	تعبيريّة متوسطة	تعبيريّة شديدة
العينة الشاهدة	%100			%100		
جرعة 40 Gy		%87.5	%12.5		%87.5	%12.5
مراقبة أسبوع		%56.3	%43.8	%12.5	%75	%12.5
مراقبة أسبوعين		%62.5	%37.5	%43.8	%43.8	%12.5
مراقبة شهر		%62.5	%37.5		%87.5	%12.5
مراقبة 4 أشهر		%25	%75		%6.3	%93.8

الجدول(10) تعبيّرية الانترلوكين 6 في عيّنة البحث و العينة الشاهدة.

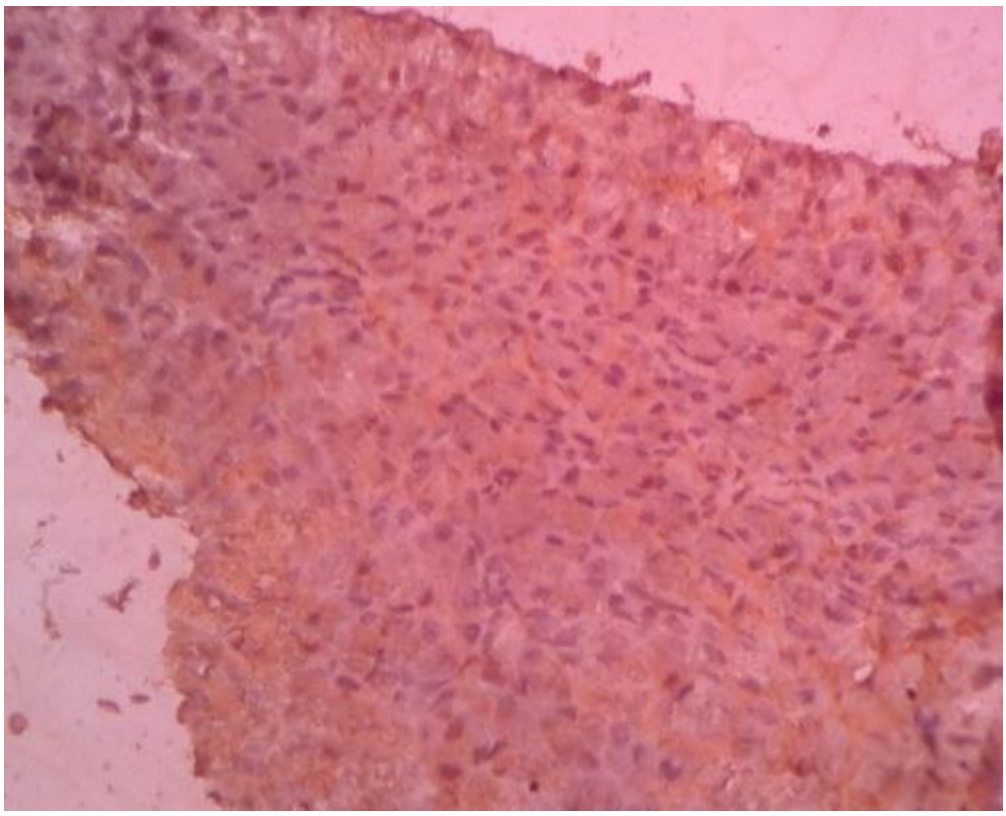
و سيتم إدراج الجداول التفصيلية المتضمنة لنتائج تعبيريّة الانترلوكين 6 ضمن الدراسة الإحصائية .



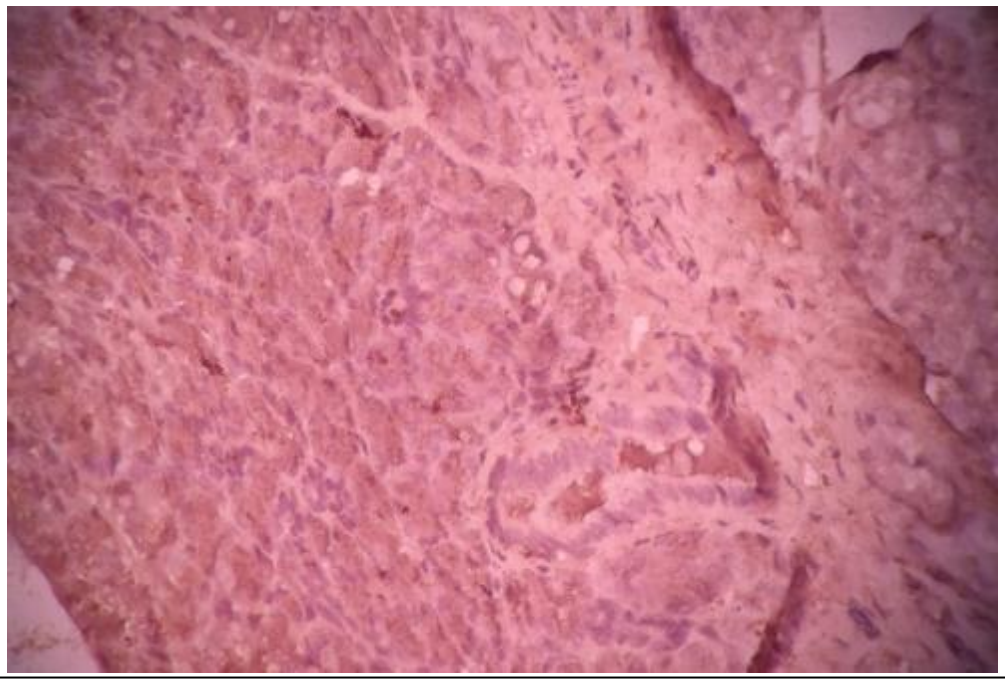
الشكل(56) A: تعبيريّة خفيفة للانترلوكين 6 في الغدة تحت الفك.×40.



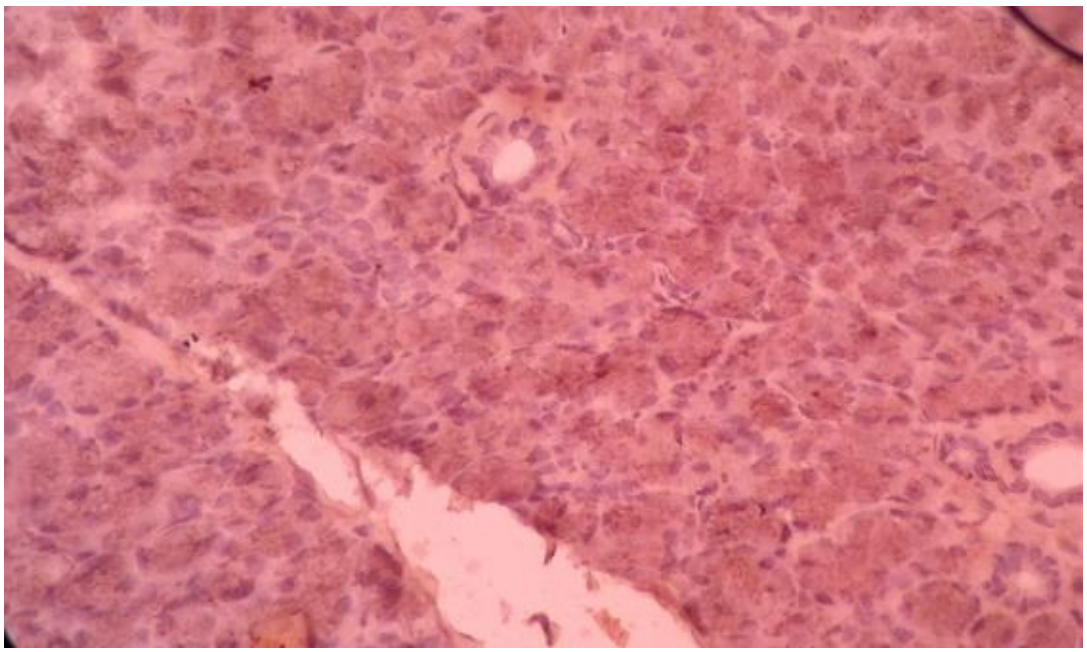
الشكل(56)B : تعبيريّة خفيفة للانترلوكين 6 في الغدة النكفية.×40.



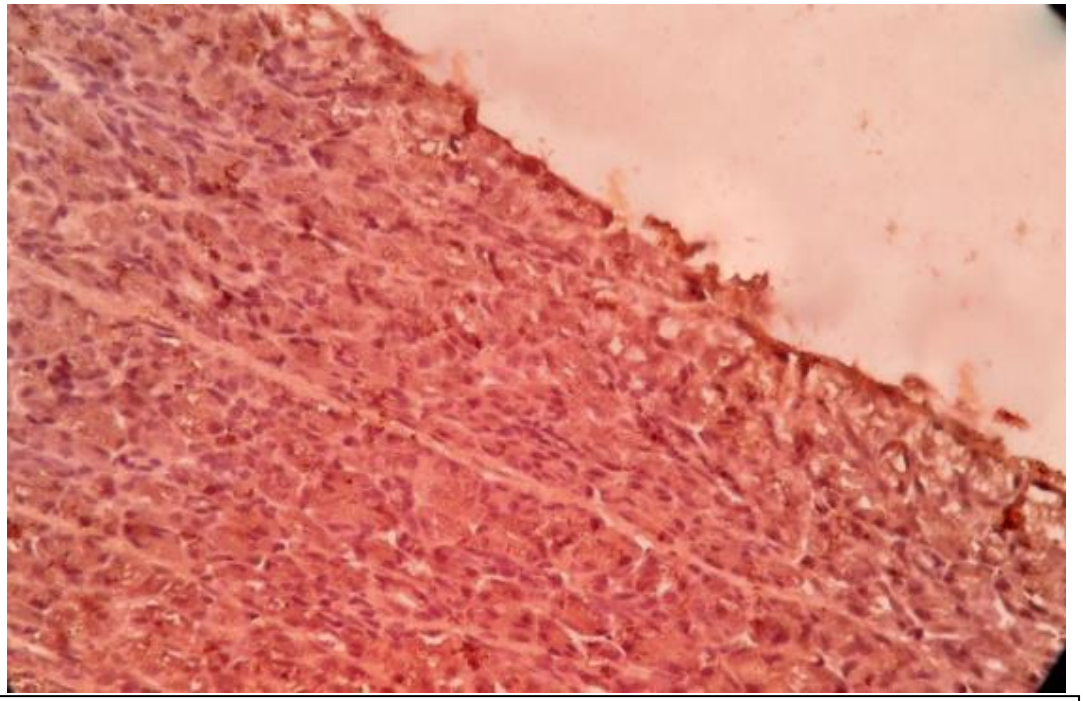
الشكل(57) A: تعبيريّة متوسطة للانترلوكين 6 في الغدة النكفية.×40.



الشكل(57) B: تعبيريّة متوسطة للانترلوكين 6 في الغدة تحت الفك.×40..



الشكل(58) A: تعبيريّة شديدة للانترلوكين 6 في الغدة النكفية.×40.



الشكل(58)B : تعبيريّة شديدة للانترلوكين 6 في الغدة تحت الفك.×40.

4- نتائج دراسة تعبيريّة عامل النمو الخليّة المصوّرة اللّيف الأساسي Basic fibroblast growth factor:

- تمّ تحري تعبيريّة عامل النمو في نواة الخليّة و خارجها.

و قُسمت تعبيريّة عامل النمو إلى أربعة درجات :

- الدرجة 0 : إذا كان 0- 10 % من الخلايا إيجابية.
- الدرجة 1 : إذا كان 10- 25 % من الخلايا إيجابية .
- الدرجة 2 : إذا كان 25- 50 % من الخلايا إيجابية .

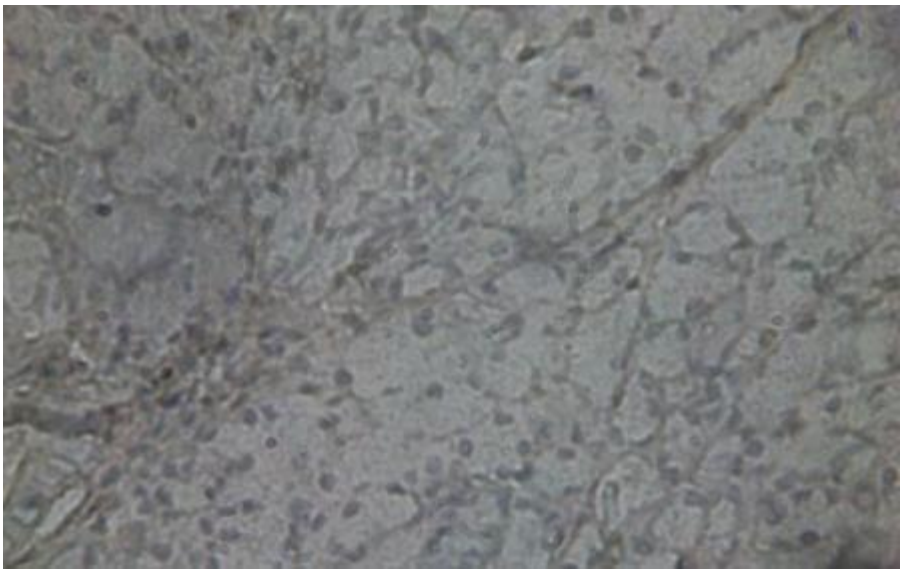
الدرجة 3 : إذا كان أكثر من 50 % من الخلايا إيجابية(Miguita et al., 2011).

كانت تعبيريّة عامل النمو من الدرجة (0)في العيّنة الشاهدة. وتراوحت تعبيريّة عامل النمو في الغدّة تحت الفك من عيّنة البحث بين الدرجة (1،2،3)، أما في الغدّة النكفيّة من عينة البحث فكانت بين الدرجتين (2 ، 3). الشكل(59، 60، 61، 62). الجدول (11).

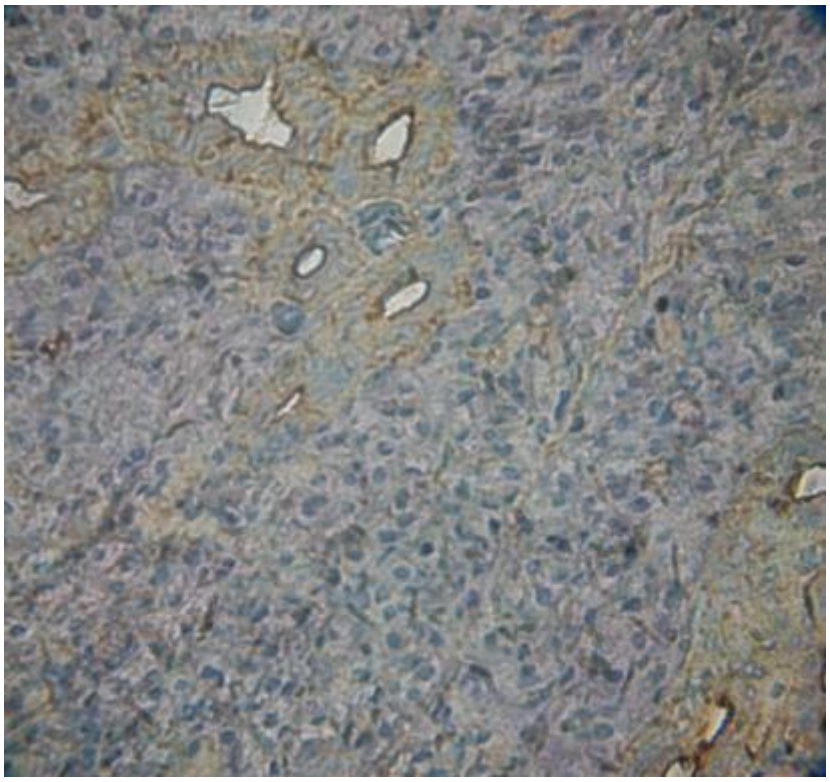
عامل نمو الخليّة مصورة الليف الأساسي								
	الغدّة النكفيّة				الغدّة تحت الفك			
	الدرجة 0	الدرجة 1	الدرجة 2	الدرجة 3	الدرجة 0	الدرجة 1	الدرجة 2	الدرجة 3
العينة الشاهدة	%100				%100			
جرعة 40 Gy			%100			%6.25	%93.75	
مراقبة أسبوع			%68.75	%31.25			%6.25	%93.75
مراقبة أسبوعين				%100			%6.25	%93.75
مراقبة شهر			%6.25	%93.75				%100
مراقبة 4 أشهر				%100				%100

الجدول(11): تعبيّرية عامل النمو في عيّنة البحث و العينة الشاهدة.

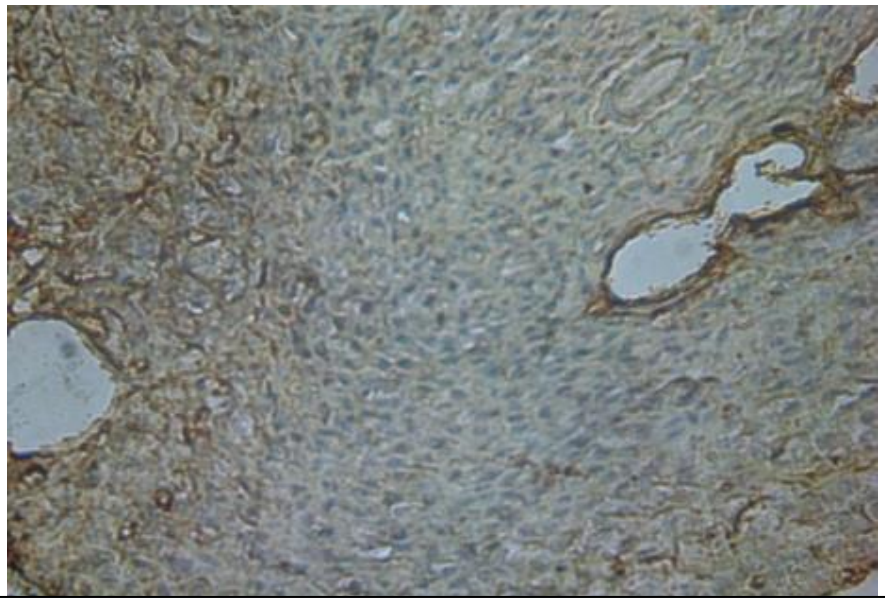
و سيتم إدراج الجداول التفصيلية المتضمنة لنتائج تعبيريّة عامل النمو ضمن الدراسة الإحصائية .



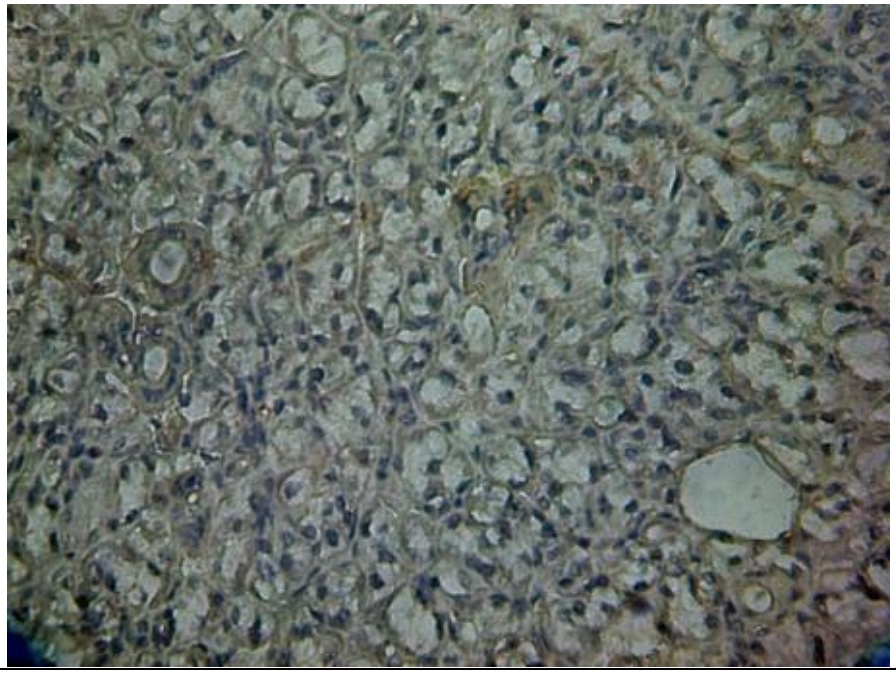
الشكل(59) : تعبيريّة من الدرجة 0 للعامل الأساسي لنمو الخليّة المصوّرة الّليف في الغدة تحت الفك.×40..



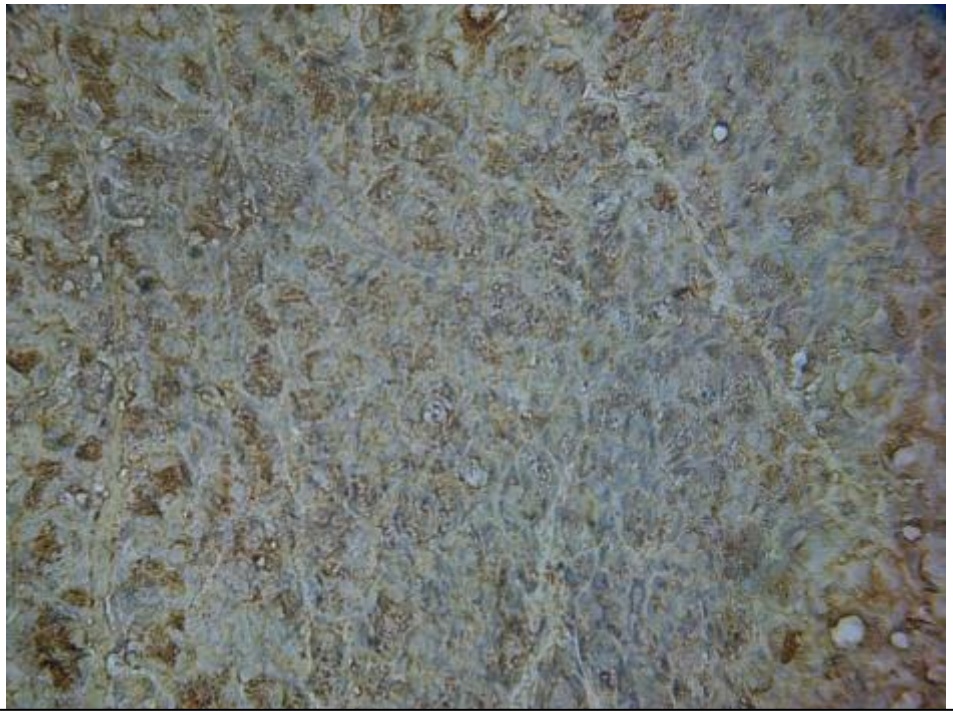
الشكل(60) : تعبيريّة من الدرجة الأولى للعامل الأساسي لنمو الخليّة المصوّرة الّليف في الغدة النكفية.×40.



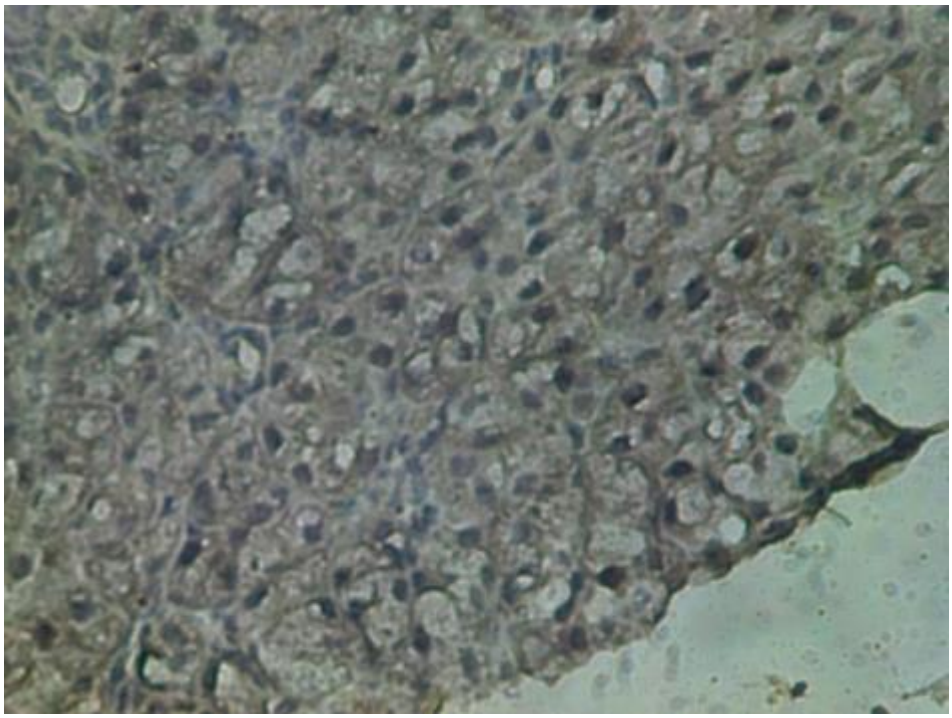
الشكل(61)A : تعبيريّة من الدرجة الثانية للعامل الأساسي لنمو الخليّة المصوّرة الّليف في الغدة النكفية.×40.



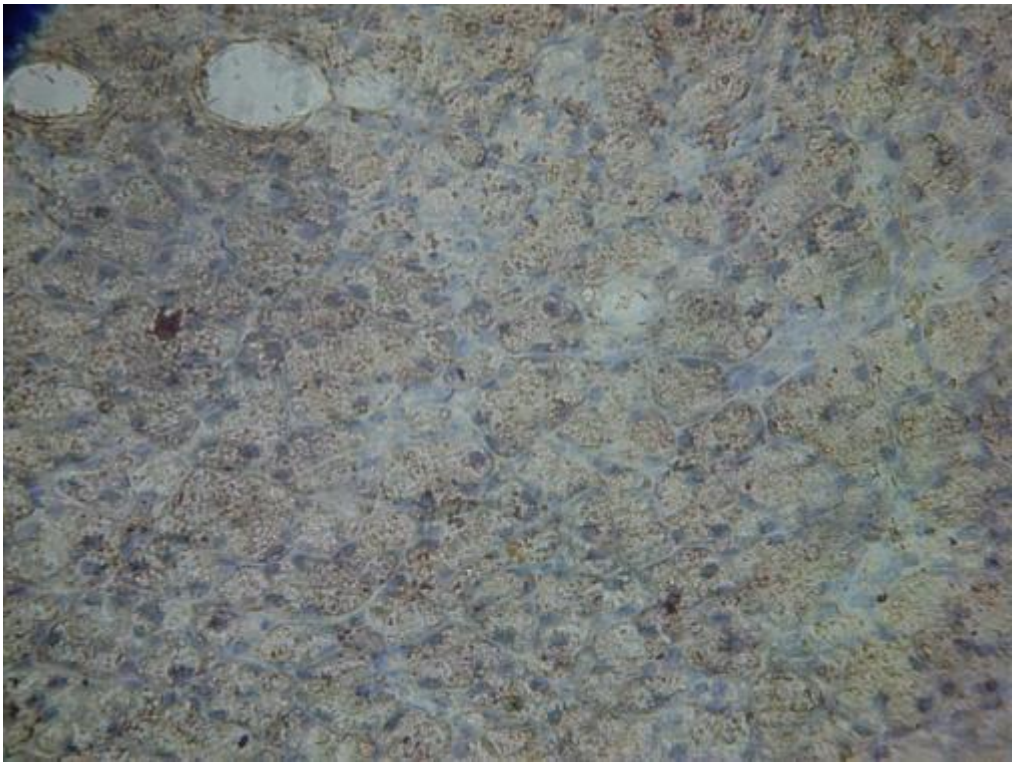
الشكل(61)B : تعبيريّة من الدرجة الثانية للعامل الأساسي لنمو الخليّة المصوّرة الّليف في الغدة تحت الفك.×40.



الشكل(62)A : تعبيريّة من الدرجة الثالثة للعامل الأساسي لنمو الخليّة المصوّرة الّليف في الغدة تحت الفك.×40.



الشكل(62)B : تعبيريّة من الدرجة الثالثة للعامل الأساسي لنمو الخليّة المصوّرة الّليف في الغدة تحت الفك.×40.



الشكل(62)C : تعبيريّة من الدرجة الثالثة للعامل الأساسي لنمو الخليّة المصوّرة الّليف في الغدة النكفية.×40.

5- نتائج دراسة تعبيريّة مشعر الانقسام Ki-67 :

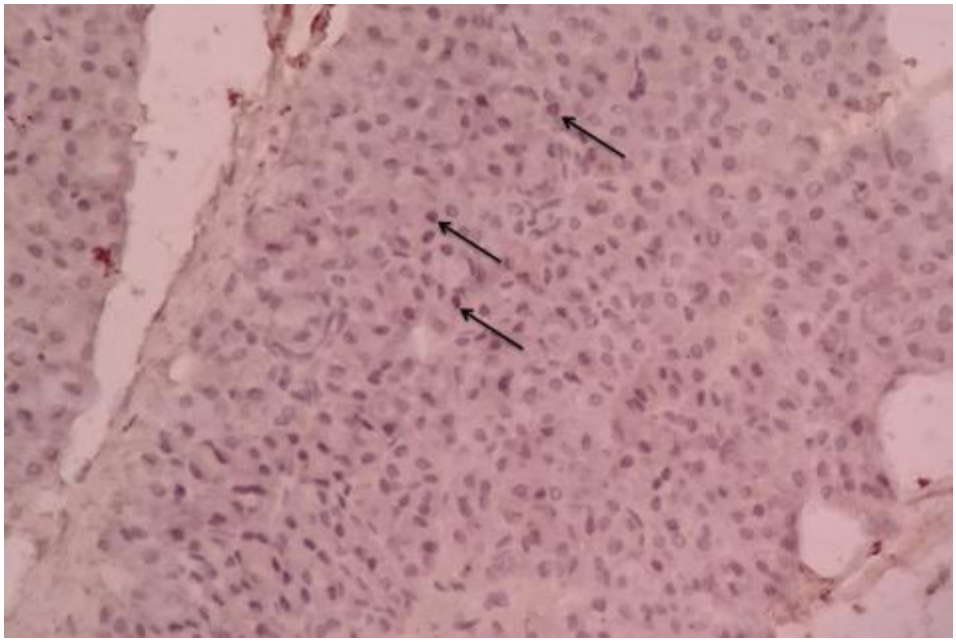
تمّ تحري تعبيريّة مشعر الانقسام Ki-67 في نوى الخلايا العنبيّة و حساب النسبة المئوية للخلايا الايجابيّة بالنسبة للمجموع العام للخلايا. الشكل(63، 64).

الجدول(12).

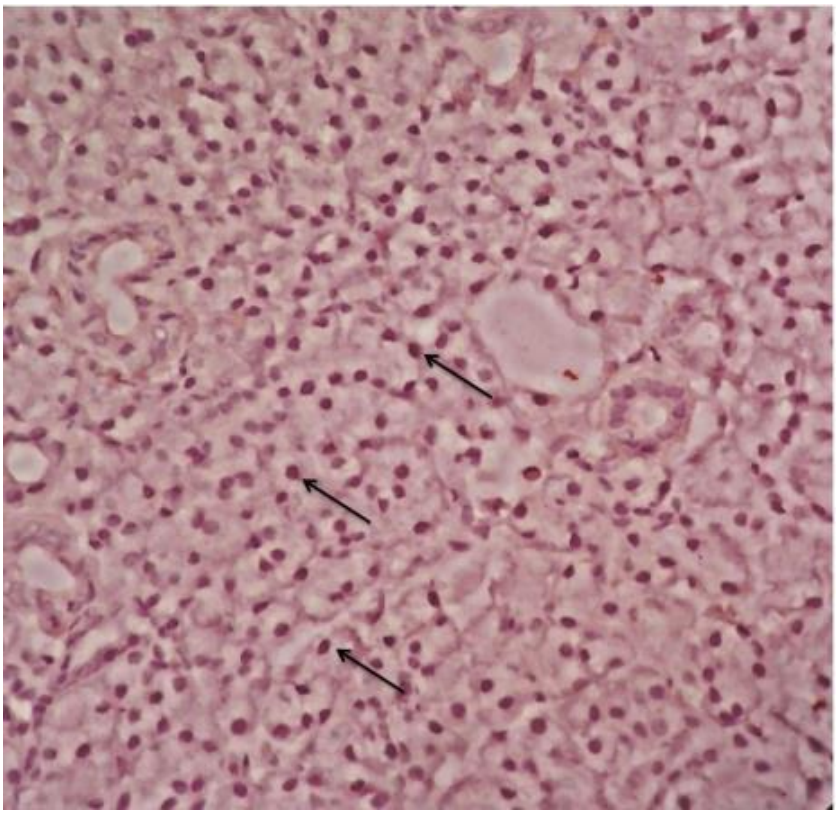
مشعر الانقسام Ki-67		
	الغدّة النكفيّة	الغدّة تحت الفك
العينة الشاهدة	% 2	%2.10
جرعة 40 Gy	% 0.55	%0.98
مراقبة أسبوع	%0.42	%0.85
مراقبة أسبوعين	%0.40	%0.84
مراقبة شهر	%0.52	%0.54
مراقبة 4 أشهر	%2.03	%1.82

الجدول(12) تعبيّرية مشعر الانقسام Ki-67 في عيّنة البحث و العينة الشاهدة.

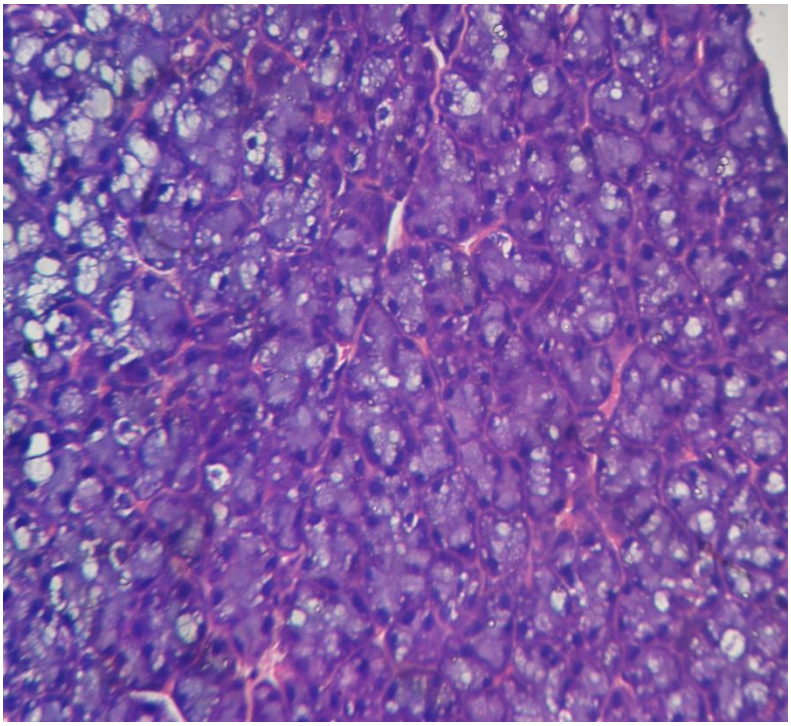
و سيتم إدراج الجداول التفصيلية المتضمنة لنتائج تعبيريّة مشعر الانقسام ضمن الدراسة الإحصائية.



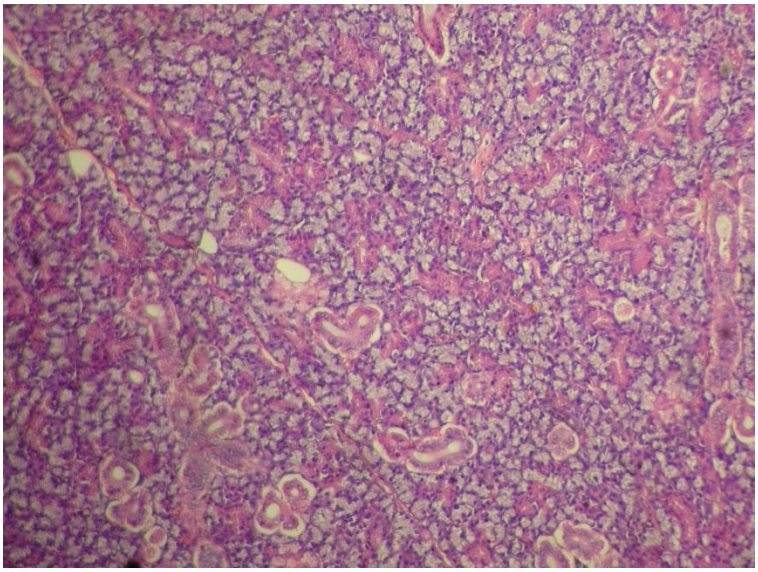
الشكل(63) : تعبيريّة إيجابيّة لمشعر الانقسام في الغدة النكفية.×40..



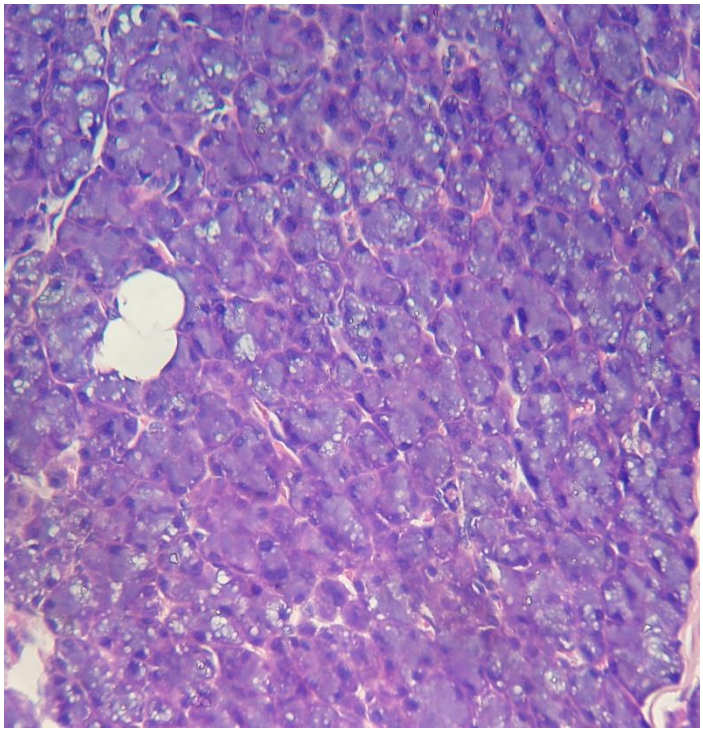
الشكل(64) : تعبيريّة إيجابيّة لمشعر الانقسام في الغدة تحت الفك.×40.



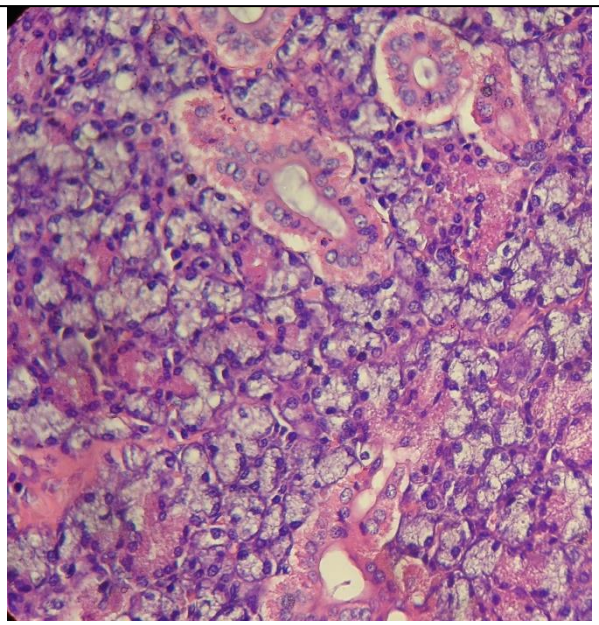
الشكل (65):تلوين هيماتوكسلين-إيوزين للغدة النكفية بعد التعرّض لجرعة Gy40.



الشكل (66):تلوين هيماتوكسلين-إيوزين للغدة تحت الفك بعد التعرّض لجرعة Gy40.



الشكل (67):تلوين هيماتوكسلين-إيوزين للغدة النكفية بعد4 أشهر من المراقبة.



الشكل (68):تلوين هيماتوكسلين-إيوزين للغدة تحت الفك بعد 4 أشهر من المراقبة.

ثانياً: الدراسة الإحصائية:

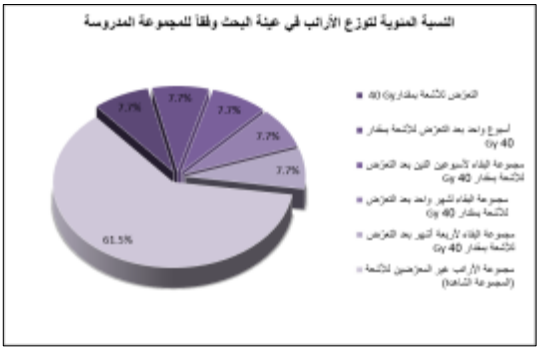
1- وصف العينة :

تألفت عينة البحث من 20 أرنباً، أُستؤصل منها 80 غدّة.

- قُسمت حيوانات التجربة إلى ست مجموعات رئيسة وفقاً لمقدار الجرعة الشعاعيّة و مدّة المراقبة بعد تطبيق الأشعة ونوع الغدّة المدروسة (مجموعة التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy، مجموعة البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy، مجموعة البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy، مجموعة البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy، مجموعة البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy، مجموعة الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)).الجدول (13).المخطط(1، 2).

المجموعة المدروسة	عدد الأرانب	النسبة المئوية
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	7.7
مجموعة البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	7.7
مجموعة البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	7.7
مجموعة البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	7.7
مجموعة البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	7.7
مجموعة الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	10	61.5
المجموع	20	100

الجدول (13) : توزع الأرانب في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.



مخطط (1) : النسب المئوية لتوزع حيوانات التجربة في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

مخطط (2) : النسبة المئوية لتوزع الغدد في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة.

تمّ الحصول على كل من الغدد النكفيّة والغدد تحت الفك لكل أرنب من الأرانب المدروسين في عينة البحث فكان عدد الغدد المدروسة في عينة البحث 80 غدّة نكفية وتحت الفك. مقسمة بشكل متساوٍ.الجدول(14).

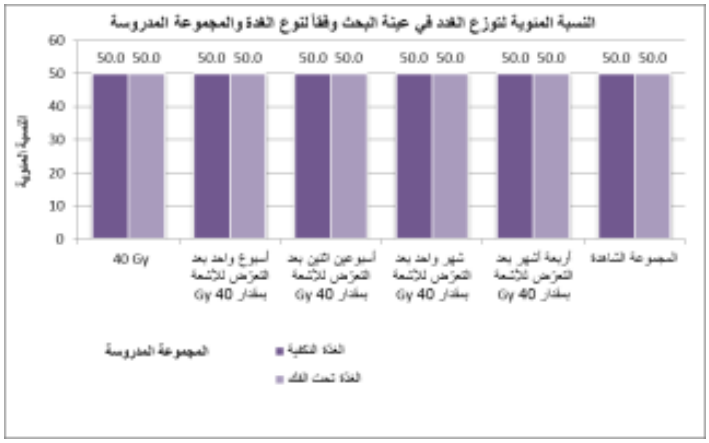
نوع الغدّة	العدد	النسبة المئويّة
الغدّة النكفيّة	40	50.0
الغدّة تحت الفك	40	50.0
المجموع	80	100

الجدول (14) : توزع الغدد في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة.

وكان توزع الغدد ضمن عينة الدراسة و العيّنة الشاهدة كمايلي :الجدول(15)، المخطط(3).

المجموعة المدروسة	عدد الغدد			النسبة المئوية		
	الغدّة النكفيّة	الغدّة تحت الفك	المجموع	الغدّة النكفيّة	الغدّة تحت الفك	المجموع
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	4	4	8	50.0	50.0	100
مجموعة البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	4	4	8	50.0	50.0	100
مجموعة البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	4	4	8	50.0	50.0	100
مجموعة البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	4	4	8	50.0	50.0	100
مجموعة البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	4	4	8	50.0	50.0	100
مجموعة الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	20	20	40	50.0	50.0	100

الجدول (15) : توزع الغدد في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة.



المخطط (3) : توزع الغدد في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة.

2 – الدراسة الإحصائية التحليلية:

تم تحديد كل من درجة تعبيرية اللامينين Laminin ودرجة تعبيرية الكولاجين الرّابع Collagen IV و درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL ودرجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصوّرة الليف الأساسي b–FGF و معدل تعبيرية Ki–67 (%) لكل شريحة من الساحات النسيجية في عينة البحث، وقد تم إعطاء كل درجة من درجات تعبيرية اللامينين Laminin ودرجات تعبيرية الكولاجين الرّابع Collagen IV و درجات تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL ودرجات تعبيرية عامل النمو الخليّة المصوّرة الليف الأساسي b–FGF قيمة متزايدة تصاعدياً وفقاً لشدة المتغير المدروس كما هو موضح في الجدول التالي(16):

درجة تعبيرية اللامينين Laminin	درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV	درجة تعبيرية الإنترلوكين IL- 6	درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصوّرة الليف الأساسي b-FGF	القيمة الموافقة المعطاة
خفيف	خفيف	خفيف (0-30%)	الدرجة 0	0
متوسط	متوسط	متوسط (31-75%)	الدرجة 1	1
شديد	شديد	شديد (76-100%)	الدرجة 2	2
			الدرجة 3	3

جدول (16) : يبين الدرجات المعتمدة لكل من تعبيرية اللامينين Laminin وتعبيرية الكولاجين Collagen IV و تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL وتعبيرية عامل النمو الخليّة المصوّرة الليف الأساسي b-FGF في عينة البحث والقيمة الموافقة المعطاة لكل درجة.

ثم تمت دراسة تأثير المجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة في قيم كل من المتغيرات المقاسة والمحسوبة في عينة البحث وكانت نتائج التحليل كما يلي:

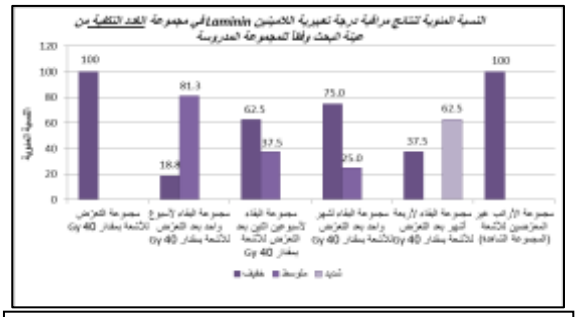
1- دراسة درجة تعبيرية اللامينين Laminin:

نتائج مراقبة درجة تعبيرية اللامينين Laminin في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة:

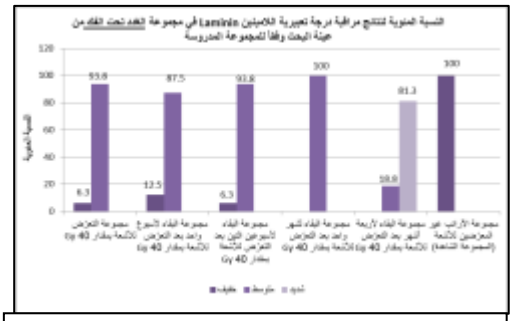
يبيّن الجدول التالي(17) نتائج تحرّي درجة تعبيرية اللامينين Laminin في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.المخطط(4، 5).

نوع الغدّة المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد الساحات النسيجية				النسبة المئوية			
		خفيف	متوسط	شديد	المجموع	خفيف	متوسط	شديد	المجموع
الغدّة النكفيّة	التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	0	0	16	100	0	0	100
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	3	13	0	16	18.8	81.3	0	100
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	10	6	0	16	62.5	37.5	0	100
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	12	4	0	16	75.0	25.0	0	100
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	6	0	10	16	37.5	0	62.5	100
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	80	0	0	80	100	0	0	100
الغدّة تحت الفك	التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	1	15	0	16	6.3	93.8	0	100
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	2	14	0	16	12.5	87.5	0	100
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	1	15	0	16	6.3	93.8	0	100
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	0	16	0	16	0	100	0	100
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	0	3	13	16	0	18.8	81.3	100
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	80	0	0	80	100	0	0	100

الجدول (17): نتائج تحرّي درجة تعبيرية اللامينين Laminin في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.



المخطط (4) يمثل النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية اللامينين Laminin في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.



المخطط (5) : النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية اللامينين Laminin في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث.

دراسة تأثير المجموعة المدروسة في درجة تعبيرية اللامينين Laminin وفقاً لنوع الغدّة المدروسة:

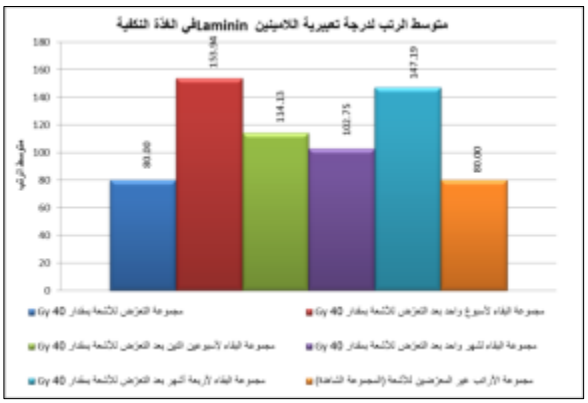
تم إجراء اختبار Kruskal–Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات الرتب:**

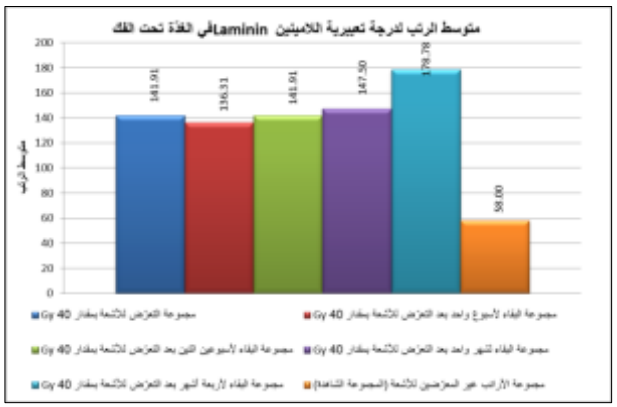
يبين الجدول التالي(18) متوسط الرتب لدرجة تعبيرية اللامينين Laminin في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.المخطط(6، 7).

المتغير المدروس = درجة تعبيرية اللامينين Laminin			
نوع الغدّة المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد الساحات النسيجية	متوسط الرتب
الغدّة النكفيّة	التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	80.00
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	153.94
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	114.13
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	102.75
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	147.19
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	80	80.00
الغدّة تحت الفك	التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	141.91
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	136.31
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	141.91
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	147.50
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	178.78
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	80	58.00

الجدول (18) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية اللامينين Laminin في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.



مخطط (6) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية اللامينين Laminin في الغدّة النكفيّة.



مخطط (7) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية اللامينين Laminin في الغدّة تحت الفك.

- **نتائج اختبار Kruskal-Wallis:**

يبين الجدول التالي(19) يبين نتائج اختبار Kruskal–Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة.

المتغير المدروس	نوع الغدّة المدروسة	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
درجة تعبيرية اللامينين Laminin	الغدّة النكفيّة	101.114	8	0.000	**توجد فروق دالة**
	الغدّة تحت الفك	173.609	8	0.000	**توجد فروق دالة**

الجدول (19) يبين نتائج اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 مهما كان نوع الغدّة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين اثنتين على الأقل من المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك مهما كان نوع الغدّة المدروسة (الغدّة النكفيّة، الغدّة تحت الفك). ولمعرفة أي المجموعات تختلف عن الأخريات اختلافاً جوهرياً في درجة تعبيرية اللامينين Laminin تم إجراء اختبار Mann–Whitney U للمقارنة الثنائية في درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين المجموعات الست المدروسة كما يلي:

- **نتائج اختبار Mann-Whitney U:**

أ – في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث:

يبين الجدول التالي(20) نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

المجموعة المدروسة (I)	المجموعة المدروسة (J)	قيمة U	قيمة مستوى الدراسة	دلالة الفروق
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	24	0.000	**توجد فروق دالة**
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	80	0.007	**توجد فروق دالة**
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	96	0.035	**توجد فروق دالة**
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	48	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	512	1.000	لا توجد فروق دالة
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	72	0.013	**توجد فروق دالة**
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	56	0.002	**توجد فروق دالة**
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	87	0.100	لا توجد فروق دالة
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	96	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	112	0.453	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	66	0.011	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	320	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	60	0.004	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	384	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	192	0.000	**توجد فروق دالة**

الجدول (20) يبين نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 بالنسبة للمقارنات الثنائية في درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين المجموعات (40 Gy، الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة))، وعند المقارنة بين مجموعة البقاء لأسبوع واحد ومجموعة البقاء لأربعة أشهر، وعند المقارنة بين مجموعة البقاء لأسبوعين اثنين ومجموعة البقاء لشهر واحد، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين المجموعات المذكورة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين المجموعات المعنية في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة تعبيرية اللامينين Laminin في كل من مجموعة البقاء لأسبوع واحدومجموعة البقاء لأربعة أشهر كانت أعلى منها في كل من المجموعات الباقية المدروسة (40 Gy، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد، الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)) على حدة.

ونستنتج أن درجة تعبيرية اللامينين Laminin في كل من مجموعة البقاء لأسبوعين اثنين ومجموعة البقاء لشهر واحد كانت أكبر منها في كل من مجموعات (40 Gy، الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)) على حدة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

ب – في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث:

يبيّن الجدول التالي(21) نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث.

المجموعة المدروسة (I)	المجموعة المدروسة (J)	قيمة U	قيمة مستوى الدراسة	دلالة الفروق
التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	120	0.551	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	128	1.000	لا توجد فروق دالة
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	120	0.317	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	22.5	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	32	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	120	0.551	لا توجد فروق دالة
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	112	0.151	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	21	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	64	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	120	0.317	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	22.5	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	32	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	24	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**

الجدول (21):نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين المجموعات المدروسة فى مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 بالنسبة للمقارنات الثنائية في درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين المجموعات (Gy 40، البقاء لأسبوع واحد، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد)، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين المجموعات المذكورة في مجموعة الغدد تحت الفكية من عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين المجموعات المعنية في مجموعة الغدد تحت الفكية من عينة البحث.

وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة تعبيرية اللامينين Laminin في مجموعة البقاء لأربعة أشهر كانت أعلى منها في كل من المجموعات الباقية المدروسة (40 Gy، البقاء لأسبوع، البقاء لأسبوعين اثنين،البقاء لشهر واحد، الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)) على حدة.

ونستنتج أن درجة تعبيرية اللامينين Laminin في كل من المجموعات (40 Gy، البقاء لأسبوع واحد، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد) كانت أكبر منها في كل من مجموعة الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)) .

دراسة تأثير نوع الغدّة المدروسة في درجة تعبيرية اللامينين Laminin وفقاً للمجموعة المدروسة في عينة البحث:

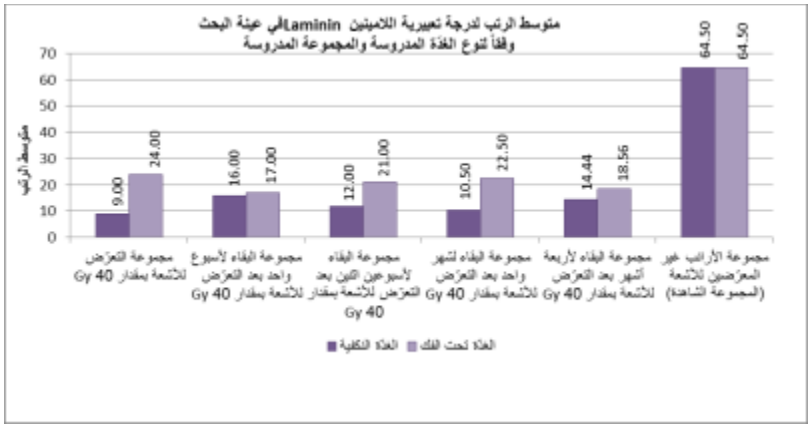
تم إجراء اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات الرتب:**

يبيّن الجدول التالي(22) متوسط الرتب لدرجة تعبيرية اللامينين Laminin في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة.المخطط(8).

المتغير المدروس = درجة تعبيرية اللامينين Laminin			
المجموعة المدروسة	نوع الغدّة المدروسة	عدد الساحاتس	متوسط الرتب
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	9.00
	الغدّة تحت الفك	16	24.00
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	16.00
	الغدّة تحت الفك	16	17.00
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	12.00
	الغدّة تحت الفك	16	21.00
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	10.50
	الغدّة تحت الفك	16	22.50
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	14.44
	الغدّة تحت الفك	16	18.56
الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	الغدّة النكفيّة	64	64.50
	الغدّة تحت الفك	64	64.50

الجدول (22): متوسط الرتب لدرجة تعبيرية اللامينين Laminin في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة



المخطط (8) :متوسط الرتب لدرجة تعبيرية اللامينين Laminin في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة.

- **نتائج اختبار Mann-Whitney U:**

يبيّن الجدول التالي(23) نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس = درجة تعبيرية اللامينين Laminin			
المجموعة المدروسة	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	8	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	120	0.632	لا توجد فروق دالة
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	56	0.001	**توجد فروق دالة**
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	32	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	95	0.115	لا توجد فروق دالة
الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	2048	1.000	لا توجد فروق دالة

الجدول (23) يبين نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 في كل من المجموعات (40 Gy، البقاء لأسبوعين ، البقاء لشهر)، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في كل من المجموعات المذكورة على حدة في عينة البحث.

وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة تعبيرية اللامينين Laminin في مجموعة الغدد النكفيّة كانت أقل منها في مجموعة الغدد تحت الفك وذلك في كل من المجموعات (40 Gy، البقاء لأسبوعين، البقاء لشهر) على حدة في عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المجموعات المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية اللامينين Laminin بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في كل من المجموعات (البقاء لأسبوع ، البقاء لأربعة أشهر ، الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)) على حدة في عينة البحث.

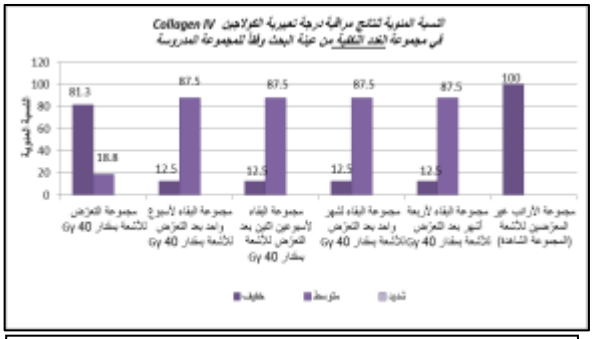
2- دراسة درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV:

نتائج مراقبة درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة:

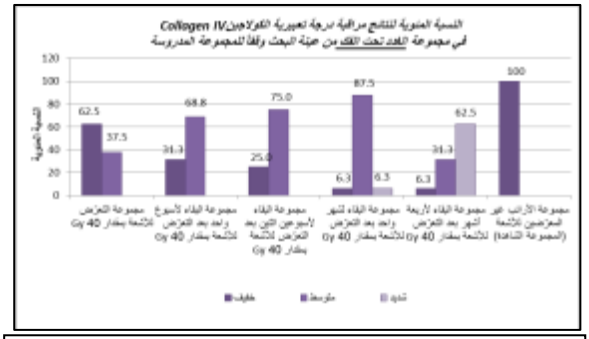
يبيّن الجدول التالي(24) نتائج مراقبة درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.المخطط(9، 10).

نوع الغدّة المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد الساحات النسيجية				النسبة المئوية			
		خفيف	متوسط	شديد	المجموع	خفيف	متوسط	شديد	المجموع
الغدّة النكفيّة	التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	13	3	0	16	81.3	18.8	0	100
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	14	0	16	12.5	87.5	0	100
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	14	0	16	12.5	87.5	0	100
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	14	0	16	12.5	87.5	0	100
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	14	0	16	12.5	87.5	0	100
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	80	0	0	80	100	0	0	100
الغدّة تحت الفك	التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	10	6	0	16	62.5	37.5	0	100
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	5	11	0	16	31.3	68.8	0	100
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	4	12	0	16	25.0	75.0	0	100
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	1	14	1	16	6.3	87.5	6.3	100
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	1	5	10	16	6.3	31.3	62.5	100
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	80	0	0	80	100	0	0	100

الجدول (24) : نتائج مراقبة درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.



المخطط (9) :النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في مجموعة الغدد النكفيّة.



المخطط (10): النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في مجموعة الغدد تحت الفك .

دراسة تأثير المجموعة المدروسة في درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV وفقاً لنوع الغدّة المدروسة:

تـم إجـراء اختبـار Kruskal–Wallis لدراسـة دلالـة الفـروق فـي تكـرارات درجـة تعبيريـة الكولاجين Collagen IV بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة كما يلي:

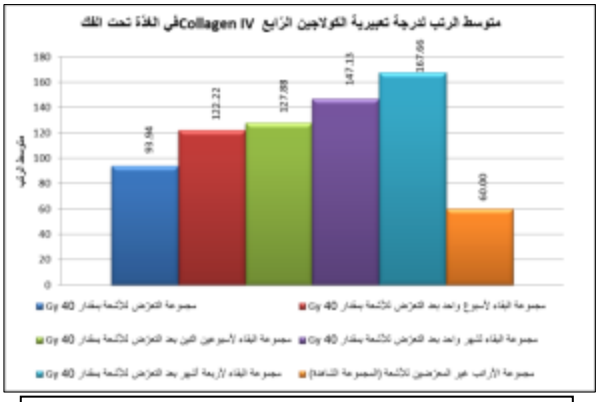
- **إحصاءات الرتب:**

يبيّن الجدول التالي(25) متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.المخطط(11، 12).

المتغير المدروس = درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV			
نوع الغدّة المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد الساحات النسيجية	متوسط الرتب
الغدّة النكفيّة	التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	81.50
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	147.50
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	147.50
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	147.50
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	147.50
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	80	63.50
الغدّة تحت الفك	التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	93.94
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	122.22
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	127.88
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	147.13
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	167.66
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	80	60.00

الجدول (25): متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.

المخطط (11) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في الغدّة النكفيّة.



المخطط (12) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في الغدّة تحت الفك.

- **نتائج اختبار Kruskal-Wallis:**

يبيّن الجدول التالي(26) يبين نتائج اختبار Kruskal–Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة.

المتغير المدروس	نوع الغدّة المدروسة	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV	الغدّة النكفيّة	125.955	8	0.000	**توجد فروق دالة**
	الغدّة تحت الفك	115.849	8	0.000	**توجد فروق دالة**

الجدول رقم (26) :نتائج اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 مهما كان نوع الغدّة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين اثنتين على الأقل من المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك مهما كان نوع الغدّة المدروسة (الغدّة النكفيّة، الغدّة تحت الفك). ولمعرفة أي المجموعات تختلف عن الأخريات اختلافاً جوهرياً في درجة تعبيرية الكولاجين

Collagen IV تم إجراء اختبار Mann–Whitney U للمقارنة الثنائية في درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين المجموعات الست المدروسة كما يلي:

- **نتائج اختبار Mann-Whitney U:**

أ – في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث:

يبيّن الجدول التالي(27) نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

المجموعة المدروسة (I)	المجموعة المدروسة (J)	قيمة U	قيمة مستوى الدراسة	دلالة الفروق
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	40	0.000	**توجد فروق دالة**
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	40	0.000	**توجد فروق دالة**
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	40	0.000	**توجد فروق دالة**
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	40	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	416	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	128	1.000	لا توجد فروق دالة
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	128	1.000	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	128	1.000	لا توجد فروق دالة
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	64	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	128	1.000	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	128	1.000	لا توجد فروق دالة
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	64	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	128	1.000	لا توجد فروق دالة
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	64	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	64	0.000	**توجد فروق دالة**

الجدول (27) :نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين المجموعات المدروسة فى مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 بالنسبة للمقارنات الثنائية في درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين المجموعات (البقاء لأسبوع واحد ، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد، البقاء لأربعة أشهر) على حدة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين المجموعات المذكورة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين المجموعات المعنية في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في مجموعة الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة) كانت أقل منها في كل من المجموعات الباقية المدروسة (40 Gy، البقاء لأسبوع واحد ، البقاء لأسبوعين اثنين ، البقاء لشهر واحد، البقاء لأربعة أشهر) على حدة.

ب- في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث:

يبيّن الجدول التالي(28) نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث.

المجموعة المدروسة (I)	المجموعة المدروسة (J)	قيمة U	قيمة مستوى الدراسة	دلالة الفروق
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	88	0.081	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	80	0.035	**توجد فروق دالة**
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	53	0.001	**توجد فروق دالة**
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	26	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	320	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	120	0.699	لا توجد فروق دالة
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	90.5	0.049	**توجد فروق دالة**
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	41	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	160	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	98	0.096	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	44	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	128	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	60.5	0.003	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	32	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	32	0.000	**توجد فروق دالة**

جدول (28) : نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث تبعاً لشدّة الجرعة.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 بالنسبة للمقارنات الثنائية في درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين المجموعات (البقاء لأسبوع واحد ، البقاء لأسبوعين اثنين)، وعند المقارنة بين مجموعة 40 Gy و مجموعة البقاء لأسبوع واحد، وعند المقارنة بين مجموعة البقاء لأسبوعين اثنين ومجموعة البقاء لشهر واحد، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين المجموعات المذكورة في مجموعة الغدد تحت الفكية من عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين المجموعات المعنية في مجموعة الغدد تحت الفكية من عينة البحث.

وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في مجموعة الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة) كانت أقل منها في كل من

المجموعات الباقية المدروسة (40 Gy، البقاء لأسبوع واحد ، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد، البقاء لأربعة أشهر) على حدة.

ونستنتج أن درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في مجموعة البقاء لأربعة أشهر كانت أكبر منها في كل من المجموعات الباقية (40 Gy، البقاء لأسبوع واحد، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد) على حدة.

ونستنتج أن درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في مجموعة 40 Gy كانت أقل منها في كل من المجموعات (البقاء لأسبوع واحد، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد) على حدة.

ونستنتج أن درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في مجموعة البقاء لشهر واحد كانت أعلى منها في مجموعة البقاء لأسبوع واحد في مجموعة الغدد تحت الفكية من عينة البحث.

دراسة تأثير نوع الغدّة المدروسة في درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV وفقاً للمجموعة المدروسة في عينة البحث:

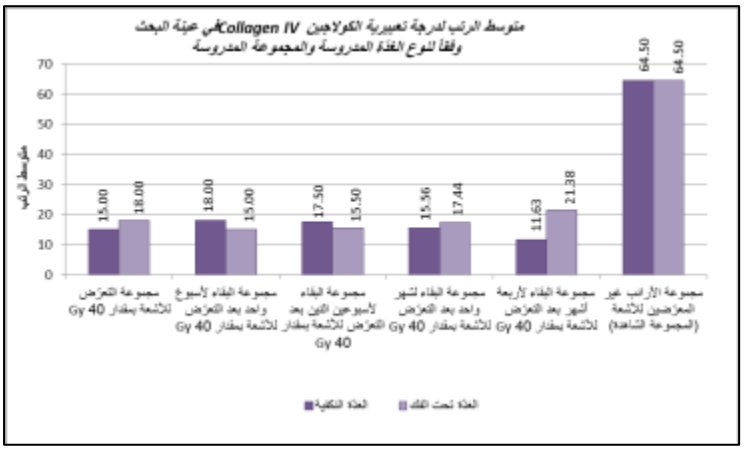
تم إجراء اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات الرتب:**

يبيّن الجدول التالي(29)متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة.المخطط(13).

المتغير المدروس = درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV			
المجموعة المدروسة	نوع الغدّة المدروسة	عدد الساحات	متوسط الرتب
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	15.00
	الغدّة تحت الفك	16	18.00
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	18.00
	الغدّة تحت الفك	16	15.00
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	17.50
	الغدّة تحت الفك	16	15.50
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	15.56
	الغدّة تحت الفك	16	17.44
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	11.63
	الغدّة تحت الفك	16	21.38
الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	الغدّة النكفيّة	64	64.50
	الغدّة تحت الفك	64	64.50

الجدول (29) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة.



المخطط (13) :متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة

- **نتائج اختبار Mann-Whitney U:**

يبيّن الجدول التالي(30) يبين نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس = درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV			
المجموعة المدروسة	**قيمة U**	**قيمة مستوى الدلالة**	**دلالة الفروق**
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	104	0.246	لا توجد فروق دالة
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	104	0.207	لا توجد فروق دالة
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	112	0.373	لا توجد فروق دالة
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	113	0.325	لا توجد فروق دالة
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	50	0.001	**توجد فروق دالة**
الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	2048	1.000	لا توجد فروق دالة

الجدول (30): نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفكية في عينة البحث، وذلك وفقاً

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 في مجموعة البقاء لأربعة أشهر.

أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في مجموعة البقاء لأربعة أشهر على حدة في عينة البحث.

وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV في مجموعة الغدد النكفيّة كانت أقل منها في مجموعة الغدد تحت الفك في مجموعة البقاء لأربعة أشهر على حدة في عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المجموعات المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية الكولاجين Collagen IV بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في كل من المجموعات (40 Gy، البقاء لأسبوع واحد ، البقاء لأسبوعين ، البقاء لشهر واحد ، الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)) على حدة في عينة البحث.

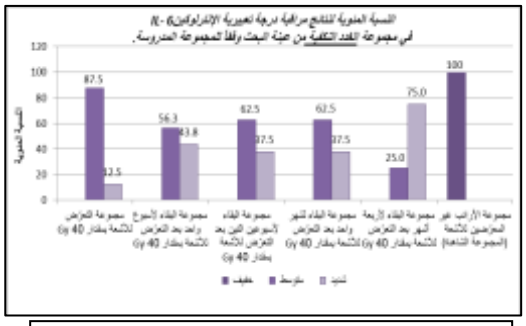
3- دراسة درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL:

نتائج مراقبة درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة:

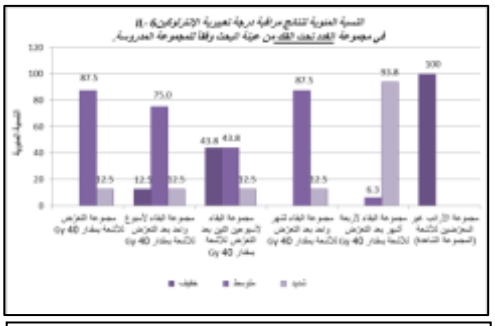
يبيّن الجدول التالي(31) نتائج مراقبة درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.المخطط(14، 15).

نوع الغدّة المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد الساحات النسيجية				النسبة المئوية			
		خفيف (0-30%)	متوسط (31-75%)	شديد (76-100%)	المجموع	خفيف (0-30%)	متوسط (31-75%)	شديد (76-100%)	المجموع
الغدّة النكفيّة	التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	14	2	16	0	87.5	12.5	100
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	9	7	16	0	56.3	43.8	100
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	10	6	16	0	62.5	37.5	100
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	10	6	16	0	62.5	37.5	100
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	4	12	16	0	25.0	75.0	100
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	80	0	0	64	100	0	0	100
الغدّة تحت الفك	التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	14	2	16	0	87.5	12.5	100
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	2	12	2	16	12.5	75.0	12.5	100
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	7	7	2	16	43.8	43.8	12.5	100
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	14	2	16	0	87.5	12.5	100
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	1	15	16	0	6.3	93.8	100
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	80	0	0	80	100	0	0	100

جدول (31) :نتائج مراقبة درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.



المخطط (14) : النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في مجموعة الغدد النكفيّة .



المخطط (15): النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في مجموعة الغدد تحت الفك .

دراسة تأثير المجموعة المدروسة في درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL وفقاً لنوع الغدّة المدروسة:

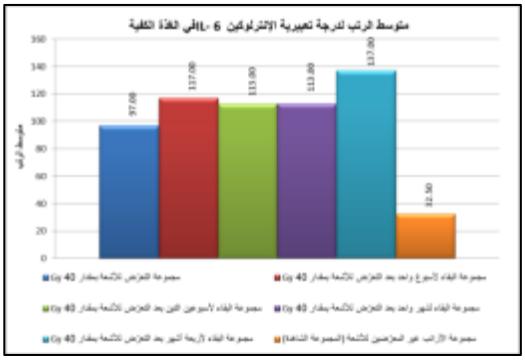
تـم إجـراء اختبـار Kruskal–Wallis لدراسـة دلالـة الفـروق فـي تكـرارات درجـة تعبيريـة الإنترلوكين 6 –IL بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات الرتب:**

يبيّن الجدول التالي(32) متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.المخطط(16، 17).

المتغير المدروس = درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL			
نوع الغدّة المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد الساحات النسيجية	متوسط الرتب
الغدّة النكفيّة	التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	97.00
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	117.00
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	113.00
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	113.00
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	137.00
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	64	32.50
الغدّة تحت الفك	التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	122.81
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	113.56
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	90.44
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	122.81
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	167.09
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	64	42.00

الجدول (32) :متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.



المخطط (16) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في الغدّة النكفيّة.

المخطط (17) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في الغدّة تحت الفك.

- **نتائج اختبار Kruskal-Wallis:**

يبيّن الجدول التالي(33) نتائج اختبار Kruskal–Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة.

المتغير المدروس	نوع الغدّة المدروسة	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL	الغدّة النكفيّة	163.861	8	0.000	**توجد فروق دالة**
	الغدّة تحت الفك	143.723	8	0.000	**توجد فروق دالة**

الجدول (33) : نتائج اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 مهما كان نوع الغدّة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL بين اثنتين على الأقل من المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك مهما كان نوع الغدّة المدروسة (الغدّة النكفيّة، الغدّة تحت الفك). ولمعرفة أي المجموعات تختلف عن الأخريات اختلافاً جوهرياً في درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL تم إجراء اختبار Mann–Whitney U للمقارنة الثنائية في درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL بين المجموعات الست المدروسة كما يلي:

- **نتائج اختبار Mann-Whitney U:**

أ – في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث:

يبيّن الجدول التالي(34) نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

المجموعة المدروسة (I)	المجموعة المدروسة (J)	قيمة U	قيمة مستوى الدراسة	دلالة الفروق
التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	88	0.053	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	96	0.108	لا توجد فروق دالة
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	96	0.108	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	48	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	120	0.723	لا توجد فروق دالة
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	120	0.723	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	88	0.077	لا توجد فروق دالة
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	128	1.000	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	80	0.035	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	80	0.035	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**

جدول (34) : نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين IL- 6 بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 بالنسبة للمقارنات الثنائية في درجة تعبيرية الإنترلوكين IL– 6 بين المجموعات (Gy 40، البقاء لأسبوع واحد ، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد)، وعند المقارنة بين مجموعة البقاء لأربعة أشهر ومجموعة البقاء لأسبوع واحد على حدة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين IL– 6 بين المجموعات المذكورة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL بين المجموعات المعنية في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL في مجموعة الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة) كانت أقل منها في كل من المجموعات الباقية المدروسة (40 Gy، البقاء لأسبوع واحد، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد، البقاء لأربعة أشهر) على حدة.

ونستنتج أن درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL في مجموعة البقاء لأربعة أشهر كانت أكبر منها في كل من مجموعات (40 Gy، البقاء لأسبوع واحد، البقاء لأسبوعين اثنين ، البقاء لشهر واحد) في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

ب – في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث:

يبيّن الجدول التالي(35) نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث .

المجموعة المدروسة (I)	المجموعة المدروسة (J)	قيمة U	قيمة مستوى الدراسة	دلالة الفروق
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	114	0.438	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	79	0.028	**توجد فروق دالة**
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	128	1.000	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	24	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	93	0.132	لا توجد فروق دالة
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	114	0.438	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	23	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	64	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	79	0.028	**توجد فروق دالة**
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	20.5	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	224	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	24	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**

جدول رقم (35) يبين نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين IL- 6 بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث.

دراسة تأثير نوع الغدّة المدروسة في درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL وفقاً للمجموعة المدروسة في عينة البحث:

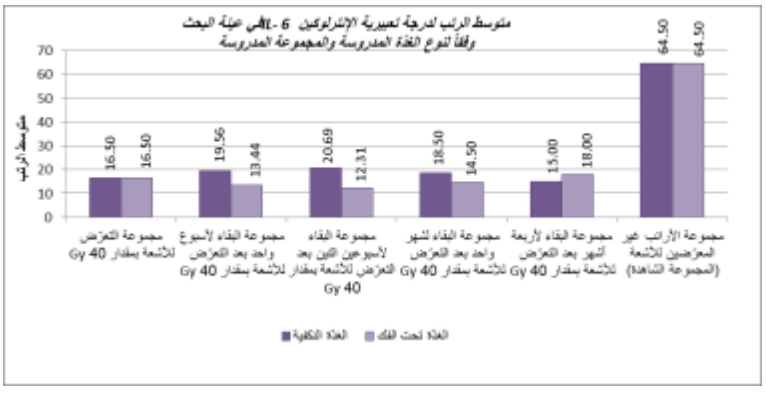
تم إجراء اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات الرتب:**

يبيّن الجدول(36) التالي متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة.المخطط (18).

المتغير المدروس = درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL			
المجموعة المدروسة	نوع الغدّة المدروسة	عدد الساحات	متوسط الرتب
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	16.50
	الغدّة تحت الفك	16	16.50
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	19.56
	الغدّة تحت الفك	16	13.44
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	20.69
	الغدّة تحت الفك	16	12.31
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	18.50
	الغدّة تحت الفك	16	14.50
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	15.00
	الغدّة تحت الفك	16	18.00
الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	الغدّة النكفيّة	64	64.50
	الغدّة تحت الفك	64	64.50

جدول رقم (36) يبين متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة.



مخطط (18): متوسط الرتب لدرجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة.

- **نتائج اختبار Mann-Whitney U:**

يبيّن الجدول التالي(37) نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس = درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL			
المجموعة المدروسة	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	128	1.000	لا توجد فروق دالة
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	79	0.027	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	61	0.005	**توجد فروق دالة**
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	96	0.108	لا توجد فروق دالة
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	104	0.151	لا توجد فروق دالة
الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	2048	1.000	لا توجد فروق دالة

جدول (1) نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 -IL بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفكية في عينة البحث، وذلك وفقاً

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 في كل من المجموعات (البقاء لأسبوع واحد، البقاء لأسبوعين)، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في كل من المجموعات المذكورة على حدة في عينة البحث.

وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL في مجموعة الغدد النكفيّة كانت أعلى منها في مجموعة الغدد تحت الفك وذلك في كل من المجموعات (البقاء لأسبوع واحد ، البقاء لأسبوعين) على حدة في عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المجموعات المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية الإنترلوكين 6 –IL بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في كل من المجموعات (40 Gy، البقاء لشهر، البقاء لأربعة أشهر ، الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)) على حدة في عينة البحث.

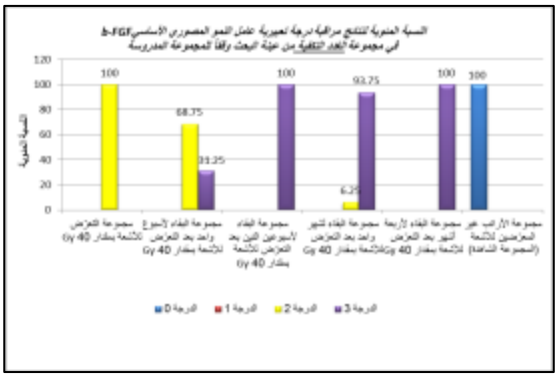
4- دراسة درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصورة الليف الأساسيb-FGF:

نتائج مراقبة درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصورة الليف الأساسيb-FGF في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة:

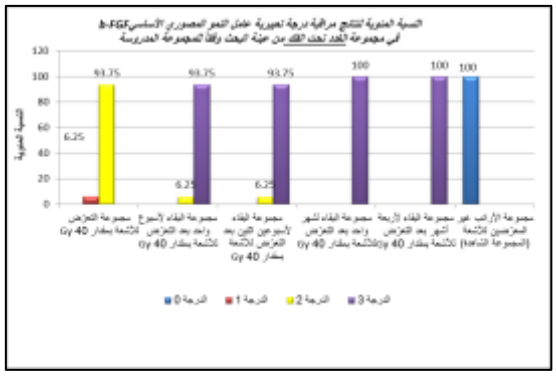
يبيّن الجدول التالي(38) نتائج مراقبة درجة تعبيرية b-FGF في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة. المخطط(19، 20).

نوع الغدّة المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد الساحات النسيجية					النسبة المئوية				
		الدرجة 0	الدرجة 1	الدرجة 2	الدرجة 3	المجموع	الدرجة 0	الدرجة 1	الدرجة 2	الدرجة 3	المجموع
الغدّة النكفيّة	التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	0	16	0	16	0	0	100	0	100
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	0	11	5	16	0	0	68.75	31.25	100
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	0	0	16	16	0	0	0	100	100
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	0	1	15	16	0	0	6.25	93.75	100
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	0	0	16	16	0	0	0	100	100
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	80	0	0	0	80	100	0	0	0	100
الغدّة تحت الفك	التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	1	15	0	16	0	6.25	93.75	0	100
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	0	1	15	16	0	0	6.25	93.75	100
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	0	1	15	16	0	0	6.25	93.75	100
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	0	0	16	16	0	0	0	100	100
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	0	0	16	16	0	0	0	100	100
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	80	0	0	0	80	100	0	0	0	100

جدول رقم (38) :نتائج مراقبة درجة تعبيرية عامل النمو b-FGF في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.



مخطط (2) : النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية عامل النمو b-FGF في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.



مخطط (20): النسبة المئوية لنتائج مراقبة درجة تعبيرية عامل النمو b-FGF في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة.

دراسة تأثير المجموعة المدروسة في درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصورة الليف الأساسيb-FGF وفقاً لنوع الغدّة المدروسة:

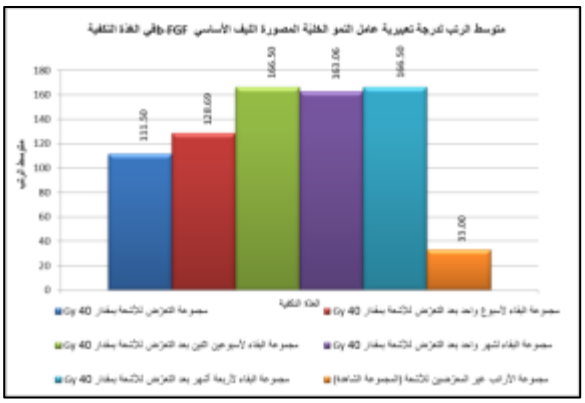
تم إجراء اختبار Kruskal–Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية b–FGF بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات الرتب:**

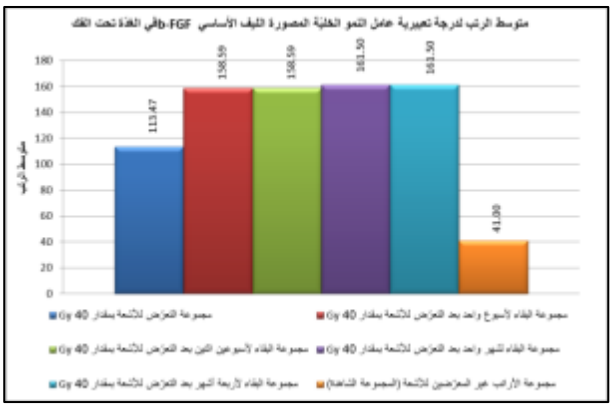
يبيّن الجدول التالي (39)متوسط الرتب لدرجة تعبيرية b–FGF في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.المخطط(21، 22).

المتغير المدروس = درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصورة الليف الأساسيb-FGF			
نوع الغدّة المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد الساحات النسيجية	متوسط الرتب
الغدّة النكفيّة	التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	111.50
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	128.69
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	166.50
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	163.06
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	166.50
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	64	33.00
الغدّة تحت الفك	التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	113.47
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	158.59
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	158.59
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	161.50
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار Gy 40	16	161.50
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	64	41.00

جدول رقم (39) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية عامل النمو b-FGF في عينة البحث وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة.



مخطط (21) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية عامل النمو b-FGF في الغدّة النكفيّة.



مخطط (22) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية عامل النمو b-FGF في الغدّة تحت الفك.

- **نتائج اختبار Kruskal-Wallis:**

يبيّن الجدول التالي(40) نتائج اختبار Kruskal–Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية b–FGF بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة.

المتغير المدروس	نوع الغدّة المدروسة	قيمة كاي مربع	درجات الحرية	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصورة الليف الأساسيb-FGF	الغدّة النكفيّة	184.812	8	0.000	**توجد فروق دالة**
	الغدّة تحت الفك	188.090	8	0.000	**توجد فروق دالة**

جدول (40) : نتائج اختبار Kruskal-Wallis لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية عامل النمو b-FGF بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 مهما كان نوع الغدّة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية b–FGF بين اثنتين على الأقل من المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك مهما كان نوع الغدّة المدروسة (الغدّة النكفيّة، الغدّة تحت الفك). ولمعرفة أي المجموعات تختلف عن الأخريات اختلافاً جوهرياً في درجة تعبيرية b–FGF تم إجراء اختبار Mann–Whitney U للمقارنة الثنائية في درجة تعبيرية b–FGF بين المجموعات الست المدروسة كما يلي:

- **نتائج اختبار Mann-Whitney U:**

أ – في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث:

يبيّن الجدول(41) نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية b–FGF بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

المجموعة المدروسة (I)	المجموعة المدروسة (J)	قيمة U	قيمة مستوى الدراسة	دلالة الفروق
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	88	0.017	**توجد فروق دالة**
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	0.000	**توجد فروق دالة**
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	8	0.000	**توجد فروق دالة**
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	40	0.000	**توجد فروق دالة**
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	48	0.000	**توجد فروق دالة**
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	40	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	120	0.317	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	128	1.000	لا توجد فروق دالة
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	120	0.317	لا توجد فروق دالة
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**

جدول (41) : نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية عامل النمو b-FGF بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 بالنسبة للمقارنات الثنائية في درجة تعبيرية عامل النمو b–FGF بين المجموعات (البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد، البقاء لأربعة أشهر Gy)، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية عامل النمو b–FGF بين المجموعات المذكورة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية عامل النمو b–FGF بين المجموعات المعنية في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة تعبيرية عامل النمو b–FGF في مجموعة الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة) كانت أقل منها في كل من المجموعات الباقية المدروسة (40 Gy، البقاء لأسبوع واحد، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد، البقاء لأربعة أشهر) على حدة.

ونستنتج أن درجة تعبيرية عامل النمو b–FGF في كل من المجموعات (البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد، البقاء لأربعة أشهر) كانت أعلى منها في كل من المجموعات الباقية المدروسة (بمقدار 40 Gy، البقاء لأسبوع واحد) على حدة.

ونستنتج أن درجة تعبيرية عامل النمو b–FGF في كل مجموعة البقاء لأسبوع واحد كانت أعلى منها في مجموعة 40 Gy في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

ب– **في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث:**

يبيّن الجدول(42) نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية b–FGF بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث.

المجموعة المدروسة (I)	المجموعة المدروسة (J)	قيمة U	قيمة مستوى الدراسة	دلالة الفروق
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	7.5	0.000	**توجد فروق دالة**
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	7.5	0.000	**توجد فروق دالة**
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	0.000	**توجد فروق دالة**
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	128	1.000	لا توجد فروق دالة
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	120	0.317	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	120	0.317	لا توجد فروق دالة
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	120	0.317	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	120	0.317	لا توجد فروق دالة
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	128	1.000	لا توجد فروق دالة
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0	0.000	**توجد فروق دالة**

جدول (42):نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق الثنائية في تكرارات درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصورة الليف الأساسي b-FGF بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر من القيمة 0.05 عند المقارنة في درجة تعبيرية عامل النمو b–FGF بين المجموعات (البقاء لأسبوع واحد، البقاء لأسبوعين اثنين Gy، البقاء لشهر واحد، البقاء لأربعة أشهر)، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية عامل النمو b–FGF بين المجموعات المذكورة في مجموعة الغدد تحت الفكية من عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية عامل النمو b–FGF بين المجموعات المعنية في مجموعة الغدد تحت الفكية من عينة البحث.

وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة تعبيرية عامل النمو b–FGF في مجموعة الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة) كانت أقل منها في كل من المجموعات الباقية المدروسة (40 Gy، البقاء لأسبوع واحد ، البقاء لأسبوعين اثنين ، البقاء لشهر واحد ، البقاء لأربعة أشهر) على حدة.

ونستنتج أن درجة تعبيرية عامل النمو b–FGF في مجموعة 40 Gy كانت أقل منها في كل من المجموعات الباقية المدروسة (البقاء لأسبوع واحد، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد، البقاء لأربعة أشهر) على حدة في مجموعة الغدد تحت الفكية من عينة البحث.

دراسة تأثير نوع الغدّة المدروسة في درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصورة الليف الأساسيb-FGF وفقاً للمجموعة المدروسة في عينة البحث:

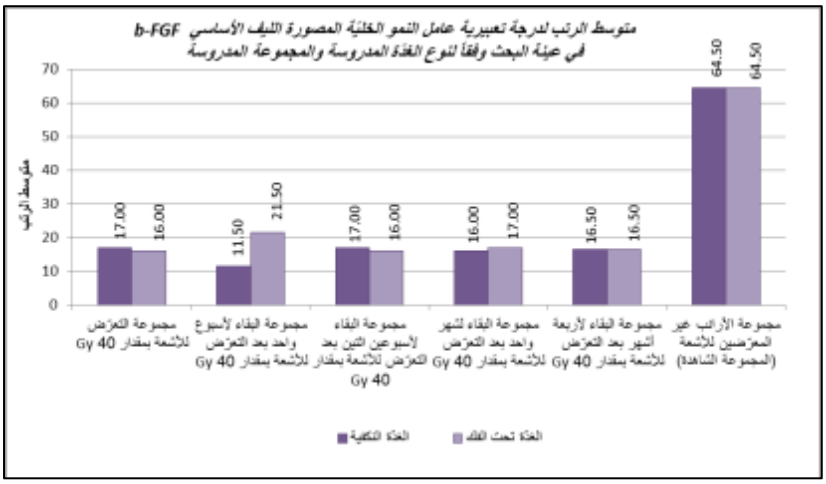
تم إجراء اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية b–FGF بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات الرتب:**

يبيّن الجدول(43) التالي يبين متوسط الرتب لدرجة تعبيريةb–FGF في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة.المخطط(23).

المتغير المدروس = درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصورة الليف الأساسيb-FGF			
المجموعة المدروسة	نوع الغدّة المدروسة	عدد الساحات	متوسط الرتب
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	17.00
	الغدّة تحت الفك	16	16.00
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	11.50
	الغدّة تحت الفك	16	21.50
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	17.00
	الغدّة تحت الفك	16	16.00
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	16.00
	الغدّة تحت الفك	16	17.00
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	16.50
	الغدّة تحت الفك	16	16.50
الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	الغدّة النكفيّة	64	64.50
	الغدّة تحت الفك	64	64.50

جدول (2) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية عامل النمو b-FGF في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة.



مخطط (23) : متوسط الرتب لدرجة تعبيرية عامل النمو b-FGF في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة.

- **نتائج اختبار Mann-Whitney U:**

يبيّن الجدول(44) نتائج اختبار Mann–Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية b–FGF بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس = درجة تعبيرية عامل النمو الخليّة المصورة الليف الأساسيb-FGF			
المجموعة المدروسة	قيمة U	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	120	0.317	لا توجد فروق دالة
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	48	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	120	0.317	لا توجد فروق دالة
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	120	0.317	لا توجد فروق دالة
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	128	1.000	لا توجد فروق دالة
الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	2048	1.000	لا توجد فروق دالة

جدول (3) : نتائج اختبار Mann-Whitney U لدراسة دلالة الفروق في تكرارات درجة تعبيرية عامل النمو b-FGF بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفكية في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 في مجموعة البقاء لأسبوع، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيرية b–FGF بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في المجموعة المذكورة .

وبدراسة قيم متوسطات الرتب نستنتج أن درجة تعبيرية b–FGF في مجموعة الغدد النكفيّة كانت أعلى منها في مجموعة الغدد تحت الفك وذلك في مجموعة البقاء لأسبوع من عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المجموعات المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً في تكرارات درجة تعبيريةb–FGF بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في كل من المجموعات (40 Gy، البقاء لأسبوعين، البقاء لشهر، البقاء لأربعة أشهر، الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)) على حدة في عينة البحث.

5–دراسة معدل تعبيرية Ki–67 في عينة البحث:

دراسة تأثير المجموعة المدروسة في قيم معدل تعبيرية Ki–67 وفقاً لنوع الغدّة المدروسة:

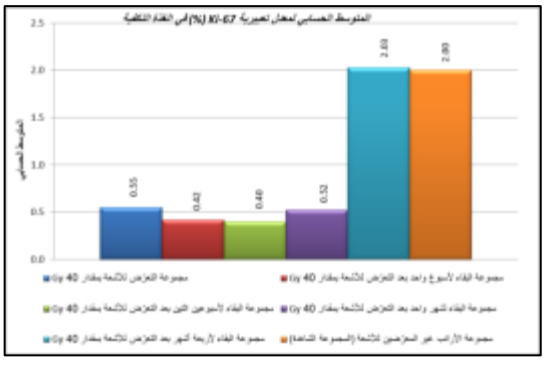
تم إجراء اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم معدل تعبيرية Ki–67 بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات وصفية:**

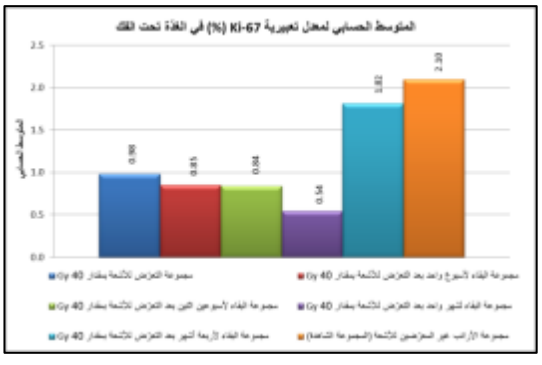
يبيّن الجدول(45) التالي المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم معدل تعبيرية Ki-67 وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة في عينة البحث.المخطط(24، 25).

المتغير المدروس = معدل تعبيرية Ki-67							
نوع الغدّة المدروسة	المجموعة المدروسة	عدد الساحات النسيجية	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	الخطأ المعياري	الحد الأدنى	الحد الأعلى
الغدّة النكفيّة	التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	0.55	0.31	0.08	0	1.0
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	0.42	0.21	0.05	0	0.6
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	0.40	0.31	0.08	0	1.1
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	0.52	0.17	0.04	0.3	1.0
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	2.03	0.76	0.19	1	3.2
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	80	2.00	0.59	0.07	1.0	4.5
الغدّة تحت الفك	التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	0.98	0.38	0.09	0.5	1.7
	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	0.85	0.31	0.08	0.4	1.4
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	0.84	0.43	0.11	0	1.6
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	0.54	0.24	0.06	0	1.1
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	16	1.82	0.62	0.15	1.0	2.8
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	80	2.10	0.85	0.11	0.5	4.5

جدول (45) : المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم معدل تعبيرية Ki-67 وفقاً للمجموعة المدروسة ونوع الغدّة المدروسة في عينة البحث.



مخطط رقم (3) يمثل المتوسط الحسابي لقيم معدل تعبيرية Ki-67 في الغدّة النكفيّة.



مخطط (25) : المتوسط الحسابي لقيم معدل تعبيرية Ki-67 في الغدّة تحت الفك.

- **نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA:**

يبيّن الجدول(46) التالي نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم معدل تعبيرية Ki–67 بين المجموعات الست المدروسة في عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة.

المتغير المدروس	نوع الغدّة المدروسة	قيمة F المحسوبة	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
معدل تعبيرية Ki-67	الغدّة النكفيّة	43.466	0.000	**توجد فروق دالة**
	الغدّة تحت الفك	13.264	0.000	**توجد فروق دالة**

جدول (46) : نتائج اختبار تحليل التباين أحادي الجانب ANOVA لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم معدل تعبيرية Ki-67 بين المجموعات الست المدروسة فى عينة البحث، وذلك وفقاً لنوع الغدّة المدروسة.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر بكثير من القيمة 0.05 مهما كان نوع الغدّة المدروسة، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في متوسط معدل تعبيرية Ki–67 بين اثنتين على الأقل من المجموعات الست المدروسة مهما كان نوع الغدّة المدروسة في عينة البحث. ولمعرفة أي المجموعات تختلف عن الأخريات اختلافاً جوهرياً في قيم معدل تعبيرية Ki–67 تم إجراء المقارنة الثنائية في قيم معدل تعبيرية Ki–67 بين المجموعات الست المدروسة بطريقة LSD كما يلي:

- **نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD:**

أ – في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث:

يبيّن الجدول التالي(47) نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط قيم معدل تعبيرية Ki–67 بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

المتغير المدروس = معدل تعبيرية Ki-67، نوع الغدّة المدروسة = الغدّة النكفيّة					
المجموعة المدروسة (I)	المجموعة المدروسة (J)	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدراسة	دلالة الفروق
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0.13	0.18	0.457	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0.15	0.18	0.408	لا توجد فروق دالة
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0.03	0.18	0.872	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	-1.48	0.18	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	-1.45	0.14	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0.02	0.18	0.933	لا توجد فروق دالة
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	-0.10	0.18	0.560	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	-1.61	0.18	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	-1.58	0.14	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	-0.12	0.18	0.505	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	-1.63	0.18	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	-1.60	0.14	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	-1.51	0.18	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	-1.48	0.14	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	0.03	0.14	0.837	لا توجد فروق دالة

جدول رقم (47) : نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط قيم معدل تعبيرية Ki-67 بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 عند المقارنة في معدل تعبيرية Ki–67 بالنسبة للمقارنات الثنائية بين المجموعات (40 Gy، البقاء لأسبوع واحد ، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد)، وعند المقارنة بين مجموعة البقاء لأربعة أشهر ومجموعة الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)، أي أنه عند مستوى

الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً في متوسط معدل تعبيرية Ki-67 بين المجموعات المذكورة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط معدل تعبيرية Ki-67 بين المجموعات المعنية في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

وبدراسة الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات نستنتج أن قيم معدل تعبيرية Ki-67 في كل من مجموعة البقاء لأربعة أشهر ومجموعة الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة) كانت أكبر منها في كل من المجموعات الباقية المدروسة (40 Gy، البقاء لأسبوع واحد، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد) على حدة في مجموعة الغدد النكفيّة من عينة البحث.

ب- في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث:

يبيّن الجدول التالي(48) نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط قيم معدل تعبيرية Ki-67 بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث.

المتغير المدروس = معدل تعبيرية Ki-67، نوع الغدّة المدروسة = الغدّة تحت الفكية					
المجموعة المدروسة (I)	المجموعة المدروسة (J)	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدراسة	دلالة الفروق
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0.13	0.27	0.638	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0.14	0.27	0.604	لا توجد فروق دالة
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0.44	0.27	0.114	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	-0.84	0.27	0.003	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	-1.12	0.22	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0.01	0.27	0.961	لا توجد فروق دالة
	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0.31	0.27	0.266	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	-0.97	0.27	0.001	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	-1.25	0.22	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0.29	0.27	0.287	لا توجد فروق دالة
	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	-0.98	0.27	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	-1.26	0.22	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	-1.27	0.27	0.000	**توجد فروق دالة**
	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	-1.55	0.22	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	-0.28	0.22	0.196	لا توجد فروق دالة

جدول (4) : نتائج المقارنة الثنائية بطريقة LSD لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط قيم معدل تعبيرية Ki-67 بين المجموعات المدروسة في مجموعة الغدد تحت الفك من عينة البحث.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05 بالنسبة للمقارنات الثنائية في معدل تعبيرية Ki–67 بين المجموعات (البقاء لأربعة أشهر، الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة))، وبالنسبة للمقارنات الثنائية بين المجموعات (40 Gy، البقاء لأسبوع واحد، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد)، أي أنه عند مستوى

الثقة 95% لا توجد فروق دالة إحصائياً في متوسط معدل تعبيرية Ki-67 بين المجموعات المذكورة في مجموعة الغدد تحت الفكية من عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المقارنات الثنائية المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط معدل تعبيرية Ki-67 بين المجموعات المعنية في مجموعة الغدد تحت الفكية من عينة البحث.

وبدراسة الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات نستنتج أن قيم معدل تعبيرية Ki-67 في كل من المجموعات (البقاء لأربعة أشهر، الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)) كانت أكبر منها في كل من المجموعات الباقية المدروسة (40 Gy، البقاء لأسبوع واحد Gy، البقاء لأسبوعين اثنين، البقاء لشهر واحد) على حدة في مجموعة الغدد تحت الفكية من عينة البحث.

دراسة تأثير نوع الغدّة المدروسة في قيم معدل تعبيرية Ki-67 وفقاً للمجموعة المدروسة:

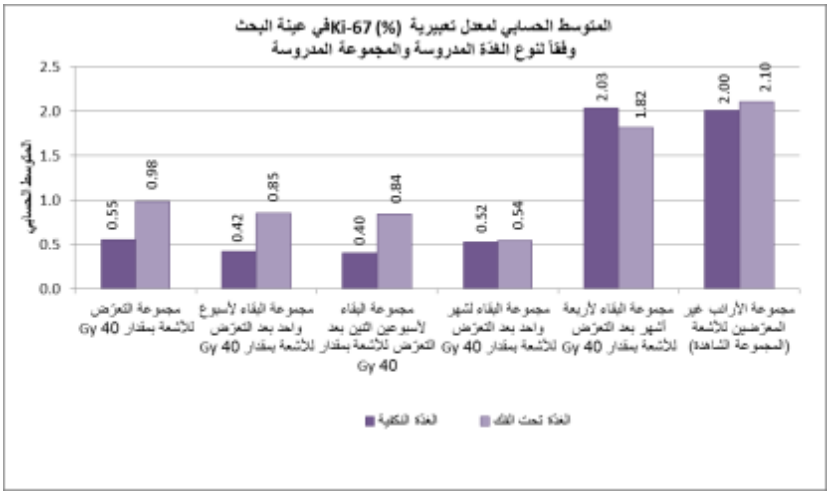
تم إجراء اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق في متوسط قيم معدل تعبيرية Ki-67 بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة كما يلي:

- **إحصاءات وصفية:**

يبيّن الجدول التالي(49) المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم معدل تعبيرية Ki–67 وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة في عينة البحث.المخطط (26).

المتغير المدروس = معدل تعبيرية Ki-67							
المجموعة المدروسة	**نوع الغدّة المدروسة**	**عدد الساحات النسيجية**	**المتوسط الحسابي**	**الانحراف المعياري**	**الخطأ المعياري**	**الحد الأدنى**	**الحد الأعلى**
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	0.55	0.31	0.08	0	1.0
	الغدّة تحت الفك	16	0.98	0.38	0.09	0.5	1.7
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	0.42	0.21	0.05	0	0.6
	الغدّة تحت الفك	16	0.85	0.31	0.08	0.4	1.4
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	0.40	0.31	0.08	0	1.1
	الغدّة تحت الفك	16	0.84	0.43	0.11	0	1.6
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	0.52	0.17	0.04	0.3	1.0
	الغدّة تحت الفك	16	0.54	0.24	0.06	0	1.1
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	الغدّة النكفيّة	16	2.03	0.76	0.19	1.0	3.2
	الغدّة تحت الفك	16	1.82	0.62	0.15	1.0	2.8
الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	الغدّة النكفيّة	64	2.00	0.59	0.07	1.0	4.5
	الغدّة تحت الفك	64	2.10	0.85	0.11	0.5	4.5

جدول (5) : المتوسط الحسابي والانحراف المعياري والخطأ المعياري والحد الأدنى والحد الأعلى لقيم معدل تعبيرية Ki-67 وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة في عينة البحث.



مخطط (4) : المتوسط الحسابي لقيم معدل تعبيرية Ki-67 في عينة البحث وفقاً لنوع الغدّة المدروسة والمجموعة المدروسة.

- **نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة:**

يبيّن الجدول التالي(50) نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط قيم معدل تعبيرية Ki-67 بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

المتغير المدروس = معدل تعبيرية Ki-67						
المجموعة المدروسة	قيمة t المحسوبة	درجات الحرية	الفرق بين المتوسطين	الخطأ المعياري للفرق	قيمة مستوى الدلالة	دلالة الفروق
التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	-3.535	30	-0.43	0.12	0.001	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوع واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	-4.644	30	-0.43	0.09	0.000	**توجد فروق دالة**
البقاء لأسبوعين اثنين بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	-3.287	30	-0.44	0.13	0.003	**توجد فروق دالة**
البقاء لشهر واحد بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	-0.309	30	-0.02	0.07	0.759	لا توجد فروق دالة
البقاء لأربعة أشهر بعد التعرّض للأشعة بمقدار 40 Gy	0.876	30	0.21	0.25	0.388	لا توجد فروق دالة
الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)	-0.743	126	-0.10	0.13	0.459	لا توجد فروق دالة

جدول (50) :نتائج اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة لدراسة دلالة الفروق الثنائية في متوسط قيم معدل تعبيرية Ki-67 بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في عينة البحث، وذلك وفقاً للمجموعة المدروسة.

يبين الجدول أعلاه أن قيمة مستوى الدلالة أصغر من القيمة 0.05 في كل من المجموعات (40 Gy، البقاء لأسبوع، البقاء لأسبوعين)، أي أنه عند مستوى الثقة 95% توجد فروق دالة إحصائياً في متوسط معدل تعبيرية Ki–67 بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في كل من المجموعات المذكورة في عينة البحث.

وبما أن الإشارة الجبرية للفروق بين المتوسطات سالبة نستنتج أن قيم معدل تعبيرية Ki–67 في مجموعة الغدد النكفيّة كانت أصغر منها في مجموعة الغدد تحت الفك، وذلك في كل من المجموعات (40 Gy، البقاء لأسبوع ، البقاء لأسبوعين) على حدة في عينة البحث.

أما بالنسبة لباقي المجموعات المدروسة فيُلاحظ أن قيمة مستوى الدلالة أكبر بكثير من القيمة 0.05، أي أنه عند مستوى الثقة 95% لا توجد فروق ثنائية دالة إحصائياً في متوسط معدل تعبيرية Ki–67 بين مجموعة الغدد النكفيّة ومجموعة الغدد تحت الفك في كل من المجموعات (البقاء لشهر، البقاء لأربعة أشهر، الأرانب غير المعرّضين للأشعة (المجموعة الشاهدة)) على حدة في عينة البحث.

الباب الخامس

المناقشـــــــــــــة

Discussion

تؤثر الأشعة المطبقة أثناء المعالجة الشعاعيّة على كامل مكونات الغدد اللعابية الموجودة ضمن حقل التشعيع، بما فيها الخلايا العنبيّة و الخلايا القنيوية (Pinna et al., 2015)و الخلايا العضليّة البشرويّة (Hakim et al., 2004) .(Othman R, 2011).و مكونات النسيج الضام.. (Ligtenberg and Veerman, 2014).و تعتبر الخليّة العضليّة البشرويّة أحد المكونات الهامة في الغدد اللعابية و هي تلعب دوراً هاماً في الحفاظ على البنية النسيجية الغديّة و كذلك تشارك في تجدد الغدد اللعابية.

و لذلك كان هدف البحث تحري تعبيريّة بعض البروتينات التي تفرزها الخليّة العضليّة البشرويّة في الغدد اللعابية النكفيّة و تحت الفك أثناء للمعالجة الشعاعيّة و بعدها.

1- مناقشة نتائج تعبيريّة اللامينين Laminin و الكولاجين الرّابع Collagen IV :

يتألف الغشاء القاعدي من ثلاث طبقات: الصفيحة القاعدية و تقسم إلى منطقتين، الأولى وهي طبقة شفافة تتوضع مباشرة تحت الخلايا البشرويّة و تسمى الصفيحة الشفافة lamina lucida و تتألف من اللامينين و مستقبلاته ، و الثانية هي الصفيحة الكثيفة lamina densa التي تتألف من الكولاجين IV و الفيبرونكتين ،و الصفيحة الليفية الشباكية (التي يشكلها النسيج الضام) و تتألف من الكولاجين I و الكولاجين III.(Ueda et al., 2009).

يفصل الغشاء القاعدي النسيج الظهاري عن النسيج الميزانشمي المحيط به ويلعب دوراً أساسياً في تطوّر الأعضاء (Kadoya and Yamashina, 2005) ، و تعتبر التغيرات

في توضع وبنية ومكونات الغشاء القاعدي هي الأدوات الخلوية الأساسية المستخدمة في إعادة التشكيل وإعطاء الهيكل البنيوي للأنسجة (Morrissey and Sherwood, 2015).

تؤثر المعالجة الشعاعيّة على العنبات الغديّة إضافة إلى القالب العضوي خارج الخلوي بما فيها مكونات الغشاء القاعدي.(Ligtenberg and Veerman, 2014). وكما ذكرنا سابقاً يعتبر اللامينين و الكولاجين الرّابع Collagen IV من أهم مكونات الغشاء القاعدي.

- **في الغدّة النكفيّة:**
- ***لم يلاحظ وجود فروق في تعبيريّة اللامينين بين المجموعة الشاهدة و مجموعة 40 Gy في الغدّة النكفيّة.***

و هذا يختلف مع (Molina et al., 2006a) الذي لاحظ زيادة في تشكل اللامينين بعد الإصابة بمتلازمة سجوغرن و ربما يعود ذلك لاختلاف المدّة المشاهد، حيث يحدث التهاب و تموت في الخلايا العنبية حالتي المعالجة الشعاعيّة و متلازمة سجوغرن و ربما تختلف شدّته بين حالة و أُخرى.

تفرز الخلايا العنبيّة البشرويّة (Nancy, 2013). و الخلايا العضليّة البشرويّة اللامينين و باعتبار الخلايا العنبيّة البشرويّة في الغدّة النكفيّة حسّاسة للأشعة و تتموت بشكل سريع لذلك نعتقد أنها لن تمتلك الوقت الكافي و بالتالي تكون غير قادرة على المساعدة في إفراز اللامينين بشكل كافٍ و إن كانت الخلايا العضليّة البشرويّة تعمل على ذلك من خلال زيادة فعاليتها التكاثرية.

وكانت تعبيريّة اللامينين في فترات المراقبة(أسبوع، أسبوعين، شهر، 4 أشهر) أكبر منها في المجموعة الشاهدة و مجموعة 40 Gy و كانت في مجموعة المراقبة(4 أشهر) أعلى من باقي المجموعات في الغدّة النكفيّة.

و هذا يتوافق مع (Gustafsson et al., 1998) الذي لاحظ زيادة في توضع اللامينين حول العنبات و في اللحمة الضامة في الغدّة النكفيّة بعد تطبيق جرعة 45 Gy .

بعد نهاية تطبيق الجرعة الشعاعيّة(40 Gy) يستمر تموت الخلايا العنبيّة و يعتقد أن هذا يحرّض تكاثر الخلايا العضليّة البشرويّة بشكل أكبر و ذلك لإفراز كميات أكبر من اللامينين حيث يساهم اللامينين في التشكل الوعائي الذي يعتبر عاملاً هاماً لبدء عملية التجدد و استمرارها كما أنه يساهم في تنظيم التكاثر الخلوي و نمو الخلايا و تمايزها و لذلك تكون الزيادة أكبر مع زيادة فترة المراقبة.

و تُفسر الزيادة الأكبر في مجموعة (4 أشهر) نتيجة عودة مشاركة الخلايا العنبيّة في إفراز اللامينين حيث تعود لمعدلات تكاثرها الطبيعي خلال هذه الفترة.

- ***كانت تعبيريّة الكولاجين IV في مجموعة 40 Gy أكبر مقارنة مع العينة الشاهّدة في الغدّة النكفيّة.***

يزداد تكاثر الخليّة العضليّة البشرويّة كما ذكرنا سابقاً خلال التعرّض للأشعة، و تساهم هذه الخليّة بشكل أساسي في إفراز مكونات الغشاء القاعدي و يعتبر الكولاجين IV أحد أهمّ مكونات الغشاء القاعدي و نظراً للحساسية العالية للغدّة النكفيّة فقد تكون زيادة الكولاجين في الغشاء القاعدي بهدف الحفاظ على بنيّة العنبة و منعها من التفكك و التخرب.

- ***كانت تعبيريّة الكولاجين IV خلال فترات المراقبة (أسبوع ، أسبوعين ، شهر، 4 أشهر) أكبر مما هي عليه في العيّنة الشاهدة في الغدّة النكفيّة.***

كما ذكرنا سابقاً يعتبر الكولاجين IV أحد مكونات الغشاء القاعدي و أحد أهم البروتينات التي تفرزها الخليّة العضليّة البشرويّة لتقوم بدعم تمايز العنبات و الحفظ على استقطابها و كذلك دورها في ترميم الصفيحة القاعدية ، وبالتالي المحافظة على البنية الهندسية للعنبات. (Gudjonsson et al., 2005) (Tamgadge et al., 2013) (Nancy, 2013)

- و نظرا لزيادة تكاثر الخليّة مع زيادة فترات المراقبة و بالتالي فإن كمية الكولاجين المفرزة ستكون أكثر. كما أنّ الكولاجين IV و كما ذكرنا سابقاً يوجد في الغشاء القاعدي للأوعية الدموية و هو يتدخل في تمايز الخلايا البطانية و ثباتية جدار الوعاء (Giannopoulou et al., 2001) و بالتالي يُعتقد ان زيادة توضع الكولاجين IV هامة لزيادة تشكل الأوعية الدموية التي تلعب دوراً هاماً في تجدد الغدّة.

- **الغدّة تحت الفك:**

- ***وكانت تعبيريّة اللامينين في مجموعة 40 Gy أكبر مقارنة مع العينة الشاهّدة في الغدّة تحت الفك.***

- و هذا نتيجة زيادة تكاثر الخليّة العضليّة البشرويّة عند هذه الجرعة إضافة إلى كون الغدّة تحت الفك أقل حساسية للأشعة من الغدّة النكفيّة (Pinna et al., 2015).

وهذا يتفق مع Zaia وزملاؤه (Zaia et al., 1997) الذي وجد زيادة توضع اللامينين حول الأقنية الصغيرة و العنبات عند ربط قناة الغدّة تحت الفك عند الجرذان.

و لم تكن الزيادة في تعبيريّة اللامينين واضحة حتى مجموعة المراقبة(4 أشهر) مقارنة مع مجموعات المراقبة الأخرى و مجموعة 40 Gy في الغدّة تحت الفك.

كما ذكرنا سابقاً يلعب الغشاء القاعدي دوراً هاماً في التكاثر الخلوي و هندسة العنبات و بالتالي فإن زيادة إفرازه هامة لبدء تجدد الخلايا الغديّة.و خاصة أن الغدّة تحت الفك حساسة للتأثيرات الشعاعيّة المتأخرة و لذلك كانت الزيادة واضحة بعد 4 أشهر (Coppes et al., 2002).

- ***كانت تعبيريّة الكولاجين IV في مجموعة 40 Gy أكبر مقارنة مع العينة الشاهّدة في الغدّة تحت الفك.***

و قد يُعزى ذلك لزيادة تكاثر الخليّة العضليّة البشرويّة في مجموعة 40 Gy مقارنة مع العينة الشاهدة.

وهذا يتوافق مع (Poduval, 2010) الذي لاحظ وجود RNA المرسال الخاص بالكولاجين النمط الرابع بنسبة عالية عند مرضى متلازمة سجوغرن Sjogrens syndrome .

و كذلك مع (Friedrich et al., 2000) الذي و جد زيادة الكولاجين IV في الغشاء القاعدي في الغدّة تحت الفك عند تطبيق جرعة 40 Gy عند الجرذان .

و كانت ***تعبيريّة الكولاجين IV في مجموعة المراقبة(4 أشهر) أكبر مما هي عليه في العيّنة الشاهدة و مجموعة 40 Gy ومجموعات المراقبة الأخرى في الغدّة تحت الفك.***

وهذا يتفق مع (Ueda et al., 2009) الذي وجد زيادة في توضع كما يلعب الكولاجين IV في الغدّة تحت الفك بعد ربط قناة الغدّة عند الجرذان.

و قد يعزى هذا لأن تكاثر الخليّة العضليّة البشرويّة بعد 4 أشهر تكون أعلى (Othman R, 2011) (قوشجي 2010) كما أن الحساسية الشعاعيّة للغدّة تحت الفك بالنسبة للتأثيرات المتأخرة تكون عالية (Coppes et al., 2002) و ربما لهذا السبب يزداد توضع الكولاجين IV ليساعد الغدّة في التجدد .

- إنّ هذه النتائج متغايرة بالمقارنة مع نتائج (Friedrich et al., 2002) (Friedrich et al., 2000) حيث لم تُظهر تلك الدراسات تأثيراً لفترة المراقبة على تعبيريّة الكولاجين IV و ذلك لأن هذه الدراسات اعتمدت على تعبيريّة الكولاجين IV في الغشاء القاعدي فقط و الذي يُعتقد أنه بعد 6 أشهر أو سنة(فترات المراقبة المدروسة) لا يوجد ضرورة لتصنيع كميات زائدة من الكولاجين الرابع في الغشاء القاعدي كما هي الحاجة لذلك عن بدء تجدد العنبات.

بإجراء مقارنة بين إفراز اللامينين و الكولاجين IV يظهر و كأن الخليّة العضليّة البشرويّة تفرز اللامينين بكميات أقل من الكولاجين IV و ربما لهذا السبب يتم إضافة اللامينين للأوساط التي يتم فيها تحريض الخلايا على التمايز.

و قد أظهرت دراسة عدم القدرة على تشكيل غشاء قاعدي في الرئة(في المختبر) دون إضافة قالب يحوي على اللامينين (Furuyama and Mochitate, 2000)

- ***وعند المقارنة بين الغدتين المدروستين كانت هناك فروق واضحة في تعبيريّة اللامينين بين الغدّة النكفيّة و تحت الفك في مجموعة (40 Gy) و كذلك الأمر في***

مجموعتي المراقبة (أسبوعين و شهر) حيث كانت في الغدّة تحت الفك أكبر منها في الغدّة النكفيّة.

مع أن تكاثر الخليّة العضليّة البشرويّة في الغدّة النكفيّة أكبر منه من الغدّة تحت الفك إلا أن إفراز اللامينين كان في الغدّة تحت الفك أكبر و قد يكون هذا ناتج عن أن نسبة الخلايا العنبيّة في الغدّة تحت الفك أكبر منها في الغدّة النكفيّة و بالتالي سيكون عدد الخلايا العضليّة البشرويّة حولها أكثر و كذلك الأمر سيكون إفرازها أكثر. إضافة إلى أن تخرب الخلايا البشرويّة الغديّة التي تساهم في إفراز اللامينين يكون أقل في الغدّة تحت الفك .

أما بالنسبة للكولاجين IV فقد كان في الغدّة تحت الفك أكبر أيضاً و ذلك في مجموعة (4 أشهر).

و هذا أيضاً يعود لنسبة الخلايا العنبيّة و الخلايا العضليّة البشرويّة في الغدّة تحت الفك الأكبر إضافة لكون الغدّة تحت الفك حساسة أكثر للتأثيرا ت المتأخرة .

2- مناقشة نتائج تعبيريّة الانترلوكين-6 Interleukin 6 :

تؤثر الأشعة على كامل مكونات الغدّة اللعابية بما في الخلايا العنبيّة و الخلايا العضليّة البشرويّة و القالب العضوي خارج الخلوي و الخلايا البطانية الموجودة في اللحمة الضامة (Hakim et al., 2004) (Vissink et al., 2010) (Cheng et al., 2014) (Hellquist and Skalova, 2014). و يعتبر الانترلوكين 6 أحد أنواع السيتوكينات التي تفرزها الخليّة العضليّة البشرويّة(Tamgadge et al., 2013) (Sternlicht and

(Gudjonsson et al., 2005) (Savera and Zarbo, 2004) (Barsky, 1997 .(Polyak and Hu, 2005) (Deugnier et al., 2002)

- ***لوحظت زيادة في تعبيريّة الانترلوكين 6 في مجموعة 40 Gy مقارنة مع العينة الشاهدة في الغدّة النكفيّة.و كذلك الأمر في الغدّة تحت الفك.***

و هذا يتوافق مع الدور الذي يلعبه الانترلوكين 6 في ردّ الفعل الالتهابي و باعتبار أذيّة الخلايا العنبيّة و القنيوية تكون على أشدّها مع تطبيق الجرعة (40 Gy) فبالتالي كانت زيادة تعبيريّة الانترلوكين واضحة مقارنة مع العينة الشاهدة. إضافة إلى زيادة تكاثر الخليّة العضليّة البشرويّة التي تفرز الانترلوكين 6 في كلا الغدتين.

- ***ازدادت التعبيريّة خلال فترات المراقبة (أسبوع ، أسبوعين ، شهر ، 4 أشهر) (بدون فروق احصائية فيما بينها) و كانت أشدها بعد 4 أشهر مقارنة مع العينة الشاهدة و مجموعة 40 Gy في الغدّة النكفيّة و كذلك الأمر في الغدّة تحت الفك.***

من المعروف أن خلايا العنبات الغديّة هي خلايا حساسة للأشعة (Neville, 2009) (Myers and Ferris, 2007) و تتأثر بالأشعة فتتعرّض للضمور و التموّت مما ينتج عنه تخرب العنبات الغديّة و نقص النسيج الوظيفي للغدة (Cheng et al., 2014) .(Vissink et al., 2010)

يحرّض الانترلوكين 6 على التكاثر الخلوي(Bromberg, 2002). كما أنه ينظمّ مورثة التجدّد (Sekikawa et al., 2005) التي تعمل كعامل نمو و تحرّض على تكاثر الخلايا و تجدّدها.(Zhang et al., 2003) و لذلك تعتبر زيادة توضع الانترلوكين 6 خلال فترات

المراقبة مقارنة مع العينة الشاهدة و مجموعة 40 Gy ذات أهمية كبيرة لبدء تجدد الخلايا العنبية باعتباره يلعب دوراً هاما في عملية التجدد. كما أن زيادة تكاثر الخليّة العضليّة البشرويّة التي تفرز هذا السيتوكين قد يكون له دور في ذلك.

هذا يتوافق مع مجموعة من الدراسات (Roescher et al., 2009) (Roescher et al., 2010) حيث لوحظ حدوث زيادة في مستويات الانترلوكين 6 في الغدد اللعابية الصغيرة عند مرضى متلازمة سجوغرن .

كانت تعبيريّة الانترلوكين 6 في فترة المراقبة 4 أشهر أكبر مما هي عليه في باقي فترات المراقبة (أسبوع ، أسبوعين، شهر) و قد يعزى هذا لأن تكاثر الخليّة العضليّة البشرويّة بعد 4 أشهر تكون أعلى (Othman R, 2011)) قوشجي 2010(و ربما لهذا السبب يزداد توضع الانترلوكين ليساعد الغدّة في التجدد حيث تعود الخلايا العنبيّة في هذه الفترة لمعدّل انقسامها الطبيعي(Gustafsson et al., 1998) و الذي ربما يزداد لاحقاً بتحريض من الانترلوكين 6 . و قد أظهرت الدراسات أنّ تعبيريّة الانترلوكين 6 في أورام الغدد اللعابية السليمة أو ذات الخباثة المنخفضة كانت أشدّ (Gandour-Edwards et al., 1995) و هذا قد يكون دليل على ارتباطه بالتمايز الأفضل للخلايا .

و كما ذكرنا سابقاً باعتبار تموّت الخلايا يكون عادةً في الغدّة النكفيّة أكبر من الغدّة تحت الفك (Hellquist and Skalova, 2014)حتى بعد نهاية تطبيق الأشعة (أسبوع و أسبوعين) كما أن نسبة الأقنية المقحمة (التي تعتبر كخلايا سليفة) أكبر في الغدّة النكفيّة من الغدّة تحت الفك فإن تعبيريّة الانترلوكين تكون أعلى في الغدّة النكفيّة و لعلّ ذلك يعود

إلى الدور الذي يلعبه في تحريض مورثة التجدد لتحريض الخلايا السليفة لبدء عملية تجدد الخلايا العنبيّة كما أن معدّل تكاثر الخليّة العضليّة البشرويّة في هذه المرحلة يكون في الغدّة النكفيّة أكبر من الغدّة تحت الفك.

3- مناقشة نتائج تعبيريّة عامل النمو الخليّة المصوّرة اللّيف الأساسي Basic fibroblast growth factor:

- ***كانت تعبيريّة عامل النمو في مجموعة 40 Gy أكبر مما هي عليه في العيّنة الشاهدة في الغدّة النكفيّة و في الغدّة تحت الفك.***

تعتبر الغدد اللعابيّة حسّاسة للأشعة، و تؤثر الأشعة على الأوعية الدموية و تسبب تخربها بالإضافة إلى تأثيرها على العنبات الغديّة و بالتالي نعتقد أنّ زيادة تعبيريّة عامل النمو ذا أهمية كبيرة إما لحماية الأوعية الدموية أو ليبدأ بالتحريض على التشكيل الوعائي ، إضافة إلى تكاثر الخلايا العضليّة البشرويّة التي تفرز عامل النمو.

- ***كانت تعبيريّة عامل النمو خلال فترات المراقبة(دون فروق فيما بينها) أكبر من تعبيريته في العيّنة الشاهدة و في مجموعة 40 Gy في الغدّة النكفيّة و في الغدّة تحت الفك.***

يساعد عامل النمو في نمو الخلايا البطانية و تكاثرها و بالتالي حدوث التشكل الوعائي الذي يعتبر عاملاً هاماً لبدء حدوث شفاء و تجدد الخلايا ، و بالتالي تحدث زيادة في إفراز عامل النمو لتتم عملية التشكل الوعائي إضافة إلى الدوره الهام الذي يلعبه عامل النمو في التمايز و النمو و الانقسام و التكاثر الخلوي، حيث أنه يحفّز الخلايا السليفة على التمايز و الانقسام. (Lombaert et al., 2011b)

كما أن زيادة تكاثر الخلايا العضليّة البشرويّة قد تساعد في إفراز عامل النمو.

كانت تعبيريّة عامل النمو في الغدّة النكفيّة أكبر منها في الغدّة تحت الفك فقط في مجموعة (الأسبوع)

و قد يعود هذا لكون الأذيّة في الغدّة النكفيّة أكبر و بالتالي يكون فيها الإفراز بكمية أكبر خلال المرحلة الأولى فقط لتأمين التشكل الوعائي اللازم و تحريض تجدد الخلايا.

4- مناقشة نتائج تعبيريّة مشعر الانقسام Ki-67 في عينة البحث:

- ***كانت نسبة مشعر الانقسام Ki-67 في مجموع 40 Gy أقل من نسبته في العيّنة الشاهدة في الغدّة النكفيّة و في الغدّة تحت الفك.***

تتأثر الخلايا العنبيّة الغديّة بالمعالجة الشعاعيّة و يحدث فيها تخرب مع تطبيق الأشعة و هذا يترافق مع تموت الخلايا و تناقص نسبة انقسام الخلايا الغديّة. وبما أن الخلايا المصلية المكوّنة للغدّة النكفيّة أكثر حساسيّة للأشعة من الغدّة تحت الفك التي تعتبر أكثر مقاومة للأشعة حيث يكون التخرب فيها أقل و نقصان معدل الانقسام أقل. فقد وُجدنا أن ***نسبة مشعر الانقسام Ki-67 في الغدّة النكفيّة أقل منها في الغدّة تحت الفك و خاصة في الجرعات في مجموعة 40 Gy حيث تكون الأذية و التموت أكبر فيها.***

- ***كانت نسبة مشعر الانقسام Ki-67 في فترة المراقبة 4 أشهر و العيّنة الشاهدة أكبر من النسبة في مجموعات المراقبة الأخرى و في مجموعة 40 Gy في الغدّة النكفيّة و في الغدّة تحت الفك.***

إن عودة نسبة مشعر التكاثر إلى مستواه الطبيعي دليل على عودة نشاط الخلايا و عودة تكاثر هذه الخلايا و تجددها. حيث تتجدّد الغدد اللعابية كل 2- 4 أشهر و تعتبر من الأنسجة بطيئة التجدّد و يتم الحفاظ على توازن الغدد اللعابية من خلال تكاثر و تمايز الخلايا السليفة و الجذعية و من خلال التكاثر الذاتي للخلايا المتمايزة سابقاً(Houshmand, 2011).

الباب السادس

الاستنتاجـــات

Conclusions

1- زيادة تشكل مكونات الغشاء القاعدي (اللامينين و الكولاجين **IV**) بعد التعرّض للأشعة زيادة مرتبطة بفترات المراقبة في الغدّة النكفيّة و تحت الفك.

2- الغدّة تحت الفك أكثر فعاليّة وظيفيّة من الغدّة النكفيّة حيث أنّ فعاليتها في إفراز اللامينين و الكولاجين **IV** أكبر من فعالية الغدّة النكفيّة بعد التعرّض للأشعة (40 **Gy**).

3- الغدّة النكفيّة أكثر تأثراً بالمعالجة الشعاعيّة و يكون إفراز الانترلوكين 6 فيها أكثر من الغدّة تحت الفك.

4- الغدّة النكفيّة أكثر حساسية من الغدّة تحت الفك و يكون إفراز العامل الأساسي لنمو الخليّة مصوّرة الليف **b-FGF** فيها أكبر من الغدّة تحت الفك.

5- إن زيادة إفراز بروتينات الخليّة العضليّة البشرويّة بعد المعالجة الشعاعيّة تدل على زيادة الفعاليّة الوظيفيّة للخليّة العضليّة البشرويّة زيادة مرتبطة بفترات المراقبة.

6- الغدّة تحت الفك أكثر مقاومة للأشعة من الغدّة النكفيّة و معدّل تكاثر الخلايا العنبيّة فيها أكبر.

7- زيادة معدّل تكاثر الخلايا العنبيّة مع زيادة إفراز بروتينات الخليّة العضليّة البشرويّة (بعد 4 أشهر).

الباب السابع

المقترحات و التوصيات

Suggestions and Recommendations

1- نقترح إجراء دراسات تشمل فترات مراقبة أطول لمعرفة تأثير زيادة إفراز البروتينات المدروسة على المدى الطويل.

2- نقترح إجراء دراسة مماثلة تستخدم البرامج الجديدة في المعالجة الشعاعيّة.

3- نقترح إجراء دراسة مشابهة تشمل عيّنات بشريّة قدر المستطاع.

الباب الثامن

المراجـــــع

References

المراجع :

ACEVEDO, V. D., ITTMANN, M. & SPENCER, D. M. 2009. Paths of FGFR-driven tumorigenesis. *Cell Cycle,* 8**,** 580-588.

ADAMS, J. C. & WATT, F. M. 1993. Regulation of development and differentiation by the extracellular matrix. *DEVELOPMENT-CAMBRIDGE-,* 117**,** 1183-11.83

AL-MASKARI, A. Y., AL-MASKARI, M. Y. & AL-SUDAIRY, S. 2011. Oral Manifestations and Complications of Diabetes Mellitus: A review. *Sultan Qaboos Univ Med J,* 11**,** 179-86.

AL-SAFFAR, F. & SIMAWY, M. 2014. Histomorphological and histochemical study of the major salivary glands of adult local rabbits. *International Journal,* 2**,** 378-402.

AMANO, O., MIZOBE, K., BANDO, Y. & SAKIYAMA, K. 2012. Anatomy and Histology of Rodent and Human Major Salivary Glands:—Overview of the Japan Salivary Gland Society-Sponsored Workshop—. *Acta histochemica et cytochemica,* 45**,** 241.

AMANO, O., YOSHITAKE, Y., NISHIKAWA, K. & ISEKI, S. 1993. Basic fibroblast growth factor in rat salivary glands. *Cell Tissue Res,* 273**,** 467-474.

ANUPRIYA, S., MAHESH, P., SHARADA, P., SWAMINATHAN, U., NAGAMALINI, B. & HOSTHOR, S. S. 2014. Immunohistochemical analysis of laminin expression in adenoid cystic carcinoma. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP,* 18**,** S26.

AVRAAMIDES, C. J., GARMY-SUSINI, B. & VARNER, J. A. 2008. Integrins in angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nature Reviews Cancer,* 8**,** 604-617.

BARSKY, S. H. & KARLIN, N. J. 2005. Myoepithelial cells: autocrine and paracrine suppressors of breast cancer progression. *Journal of mammary gland biology and neoplasia,* 10**,** 249-260.

BARTEL**-**FRIEDRICH, S., FRIEDRICH, R., LAUTENSCHLÄGER, C., HOLZHAUSEN, H. & MOLL, R. 1999. Dose-response relationships on the expression profile of cytokeratins and vimentin in rat submandibular glands following fractionated irradiation. *Anticancer research,* 20.4926**-**4917 ,

BEECH, N., ROBINSON, S., PORCEDDU, S. & BATSTONE, M. 2014. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. *Aust Dent J,* 59**,** 20-8.

BEHL, M., MANCHANDA, A. S., SACHDEVA, H. S., KAUR, T. & SARANG, S. 2014. RADIOTHERAPY IN ORAL CAVITY: CONSEQUENCES AND CURRENT MANAGEMENT REGIMES. *Journal of Advanced Medical and Dental Sciences Research| Vol,* 2.

BERKOVITZ, B. K., HOLLAND, G. R. & MOXHAM, B. J. 2009. *Oral anatomy, histology and embryology*, Mosby.

BHASKAR, S., LILLY, G. & BHUSSRY, B .1966 .Regeneration of the salivary glands in the rabbit. *Journal of dental research,* 45**,** 37-41.

BROMBERG, J. 2002. Stat proteins and oncogenesis. *The Journal of clinical investigation,* 109**,** 1139-1142.

BURGESS, K. L., DARDICK, I., CUMMINS, M. M., BURFORD**-**MASON, A. P., BASSETT, R. & BROWN, D. H. 1996. Myoepithelial cells actively proliferate during atrophy of rat parotid gland. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology,* 82**,** 674-680.

BURGESS, L. K. & DARDICK, I. 1998. Cell population changes during atrophy and regeneration of rat parotid gland. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology,* 85**,** 699-706.

CAMPBELL, J. H. & TERRANOVA, V. 1988. Laminin: molecular organization and biological function. *Journal of Oral Pathology & Medicine,* 17**,** 309-323.

CARPENTER, G. H., OSAILAN, S. M., CORREIA, P., PATERSON, K. P. & PROCTOR, G. B. 2007. Rat salivary gland ligation causes reversible secretory hypofunction. *Acta Physiol (Oxf),* 189**,** 241-9.

CASSIMERIS, L., PLOPPER, G. & LINGAPPA, V. R. 2011. *Lewin's cells*, Jones & Bartlett Publishers.

CAWSON, R. A. & ODELL, E. W. 2008. *Cawson's essentials of oral pathology and oral medicine*, Elsevier Health Sciences.

CHENG, S., WU, V., KWONG, D. & YING, M. 2014. Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *The British journal of radiology*.

COPPES, R. P., VISSINK, A. & KONINGS, A. W. 2002. Comparison of radiosensitivity of rat parotid and submandibular glands after different radiation schedules. *Radiotherapy and oncology,* 63**,** 321-328.

COTRIM, A. P., SOWERS, A., MITCHELL, J. B. & BAUM, B. J. 2007. Prevention of irradiation-induced salivary hypofunction by microvessel protection in mouse salivary glands. *Molecular Therapy,* 15**,** 2101-2106.

COTRONEO, E., PROCTOR, G .B., PATERSON, K. L. & CARPENTER, G. H. 2008. Early markers of regeneration following ductal ligation in rat submandibular gland. *Cell Tissue Res,* 332**,** 227-35.

DARDICK, I., BYARD, R. W. & CARNEGIE, J. A. 1990. A review of the proliferative capacity of major salivary glands and the relationship to current concepts of neoplasia in salivary glands. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology,* 69**,** 53-67.

DARDICK, I., PARKS, W. R., LITTLE, J. & BROWN, D. L. 1988. Characterization of cytoskeletal proteins in basal cells of human parotid salivary gland ducts. *Virchows Archiv A,* 412**,** 525-532.

DARDICK, I., RIPPSTEIN, P., SKIMMING, L., BOIVIN, M., PARKS, W. R. & DAIRKEE, S. H. 1987. Immunohistochemistry and ultrastructure of myoepithelium and modified myoepithelium of the ducts of human major salivary glands: histogenetic implications for salivary gland tumors. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology,* 64**,** 703-715.

DAVIES, A. & EPSTEIN, J. 2010. *Oral complications of cancer and its management*, Oxford University Press.

DEUGNIER, M.-A., TEULIÈRE, J., FARALDO, M. M., THIERY, J. P. & GLUKHOVA, M. A. 2002. The importance of being a myoepithelial cell. *Breast Cancer Research,* 4**,** 224-230.

DHIMOLEA, E., MAFFINI, M. V., SOTO, A. M. & SONNENSCHEIN, C. 2010. The role of collagen reorganization on mammary epithelial morphogenesis in a 3D culture model. *Biomaterials,* 31**,** 3622-3630.

DVORAK, P. & HAMPL, A. 2005. Basic fibroblast growth factor and its receptors in human embryonic stem cells. *Folia histochemica et Cytobiologica*.202-203 ,43 ,

EVERETT, W. & CURIEL, D. 2015. Gene therapy for radioprotection. *Cancer gene therapy*.

EVERSOLE, L. R. 1971. Histogenic classification of salivary tumors. *Archives of pathology,* 92**,** 433-443.

FERGUSON-SMITH, A. C., CHEN, Y.-F., NEWMAN, M. S ,.MAY, L. T., SEHGAL, P. B. & RUDDLE, F. H. 1988. Regional localization of the interferon-β2B-cell stimulatory factor 2/hepatocyte stimulating factor gene to human chromosome 7p15-p21. *Genomics,* 2**,** 203-208.

FREITAS, V. & JAEGER, R. 2002. The effect of laminin and its peptide SIKVAV on a human salivary gland adenoid cystic carcinoma cell line. *Virchows Archiv,* 441**,** 569-576.

FRIEDRICH, R., BARTEL-FRIEDRICH, S., LAUTENSCHLÄGER, C., HOLZHAUSEN, H. & MOLL, R. 2000. [Dose response relations of collagen IV expression in irradiated submandibular gland of the rat]. *Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie: MKG,* 4**,** 125-130.

FRIEDRICH, R., BARTEL-FRIEDRICH, S., RÖSER, K. & LAUTENSCHLÄGER, C. 2003. The expression pattern of collagen I in irradiated mandibular salivary glands of rats. *Anticancer research,* 23**,** 927-930.

FRIEDRICH, R. E., BARTEL-FRIEDRICH, S., HOLZHAUSEN, H.-J. & LAUTENSCHLÄGER, C. 2002. The effect of external fractionated irradiation on the distribution pattern of extracellular matrix proteins in submandibular salivary glands of the rat. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery,* 30**,** 246-254.

FUJIMURA, T., FUJIMOTO, T., ITAYA-HIRONAKA, A., MIYAOKA, T., YOSHIMOTO, K., YAMAUCHI, A., SAKURAMOTO-TSUCHIDA, S., KONDO, S., TAKEDA, M. & TSUJINAKA, H. 2015. Interleukin-6/STAT pathway is responsible for the induction of gene expression of REG Iα, a new auto-antigen in Sjögren ‘s syndrome patients, in salivary duct epithelial cells. *Biochemistry and Biophysics Reports*.

FURUYAMA, A. & MOCHITATE, K. 2000. Assembly of the exogenous extracellular matrix during basement membrane formation by alveolar epithelial cells in vitro. *Journal of Cell Science,* 113**,** 859-868.

GALLO, O., BANI, D., TOCCAFONDI, G., ALMERIGOGNA, F. & STORCHI, O. F. 1992. Characterization of a novel cell line from pleomorphic adenoma of the parotid gland with myoepithelial phenotype and producing interleukin-6 as an autocrine growth factor. *Cancer,* 70**,** 559-568.

GANDOUR-EDWARDS, R., KAPADIA, S. B., GUMERLOCK, P. H. & BARNES, L. 1995. Immunolocalization of interleukin-6 in salivary gland tumors. *Human pathology,* 26**,** 501-503.

GARANT, P. R. & GARANT, P. 2003. *Oral cells and tissues*, Quintessence Publishing Company.

GARGIULO, A., CECCARELLI, P. & PEDINI, V. 1996. The presence of granular excretory ducts in the rabbit zygomatic gland. *Anatomia, histologia, embryologia,* 25**,** 175-176.

GARTNER, L. P. & HIATT, J. L. 2012. *Color atlas and text of histology*, Lippincott Williams & Wilkins.

GIANNOPOULOU, E., KATSORIS, P., HATZIAPOSTOLOU, M., KARDAMAKIS, D., KOTSAKI, E., POLYTARCHOU, C., PARTHYMOU, A., PAPAIOANNOU, S. & PAPADIMITRIOU, E. 2001. X-rays modulate extracellular matrix in vivo. *International journal of cancer,* 94**,** 690-698.

GOICOVICH, E., MOLINA, C., PÉREZ, P., AGUILERA, S., FERNÁNDEZ, J., OLEA, N., ALLIENDE, C., LEYTON, C., ROMO, R. & LEYTON, L. 2003. Enhanced degradation of proteins of the basal lamina and stroma by matrix metalloproteinases from the salivary glands of Sjögren's syndrome patients: correlation with reduced structural integrity of acini and ducts. *Arthritis & Rheumatism,* 48**,** 2573-2584.

GUCHELAAR, H.-J., VERMES, A. & MEERWALDT, J. 1997. Radiation-induced xerostomia: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. *Supportive care in cancer,* 5**,** 281-288.

GUDJONSSON, T., ADRIANCE, M. C., STERNLICHT, M. D., PETERSEN, O. W. & BISSELL, M. J. 2005. Myoepithelial cells: their origin and function in breast morphogenesis and neoplasia. *Journal of mammary gland biology and neoplasia,* 10**,** 261-272.

GUSTAFSSON, H., AALTO, Y., FRANZÉN, L., THORNELL, L.-E & .HENRIKSSON, R. 1998. Effects of fractionated irradiation on the cytoskeleton and basal lamina in parotid glands: An immunohistochemical study. *Acta Oncologica,* 37**,** 33-40.

HAGELQVIST, E., AHLNER, B. H. & LIND, M. G. 1991. Morphology and histochemistry of rabbit submandibular glands. *Acta Oto-Laryngologica,* 111**,** 1-17.

HAKIM, S., JACOBSEN, H. C., HERMES, D., KOSMEHL, H., LAUER, I., NADROWITZ, R. & SIEG, P. 2004. Early immunohistochemical and functional markers indicating radiation damage of the parotid gland. *Clinical oral investigations,* 8**,** 30-35.

HAKIM, S., LAUER, I., KOSMEHL, H. & SIEG, P. 2002. The superficial mandibular gland of the rabbit: a new experimental model for scintigraphic evaluation of salivary glands. *International journal of oral and maxillofacial surgery,* 31**,** 303-308.

HAKIM, S. G., KOSMEHL, H., LAUER, I., NADROWITZ, R., WEDEL, T. & SIEG, P. 2001. The role of myoepithelial cells in the short-term radiogenic impairment of salivary glands. An

immunohistochemical, ultrastructural and scintigraphic study. *Anticancer research,* 22**,** 4121-4128.

HAKIM, S. G., KOSMEHL, H., LAUER, I., NADROWITZ, R., WEDEL, T. & SIEG, P. 2005. A comparative study on the protection profile of lidocaine, amifostine, and pilocarpin on the parotid gland during radiotherapy. *Cancer research,* 65**,** 10486-10493.

HARUNAGA, J. S., DOYLE, A. D. & YAMADA, K. M. 2014. Local and global dynamics of the basement membrane during branching morphogenesis require protease activity and actomyosin contractility. *Developmental biology,* 394.205**-**197 ,

HELLQUIST, H. B. & SKALOVA, A. 2014. *Histopathology of the Salivary Glands*, Springer.

HIRANO, T., YASUKAWA, K., HARADA, H., TAGA, T., WATANABE, Y., MATSUDA, T., KASHIWAMURA, S.-I., NAKAJIMA, K., KOYAMA, K. & IWAMATSU, A. 1986. Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin.

HOFFMAN, M. P., KIBBEY, M. C., LETTERIO, J. J. & KLEINMAN, H. K. 1996. Role of laminin-1 and TGF-beta 3 in acinar differentiation of a human submandibular gland cell line (HSG). *Journal of cell science,* 109**,** 2013-2021.

HOUSHMAND, B. 2011. *Engineering a Human Embryonic Stem Cell Reporter Line for Salivary Lineage Screening.* The Graduate School, Stony Brook University: Stony Brook, NY.

HUANG, S. H. 2013. Oral cancer :Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal,* 18**,** e233.

HUDSON, B., REEDERS, S. & TRYGGVASON, K. 1993. Type IV collagen: structure, gene organization, and role in human diseases. Molecular basis of Goodpasture and Alport syndromes and diffuse leiomyomatosis. *J Biol Chem,* 268**,** 26033-26036.

HUDSON, B. G., TRYGGVASON, K., SUNDARAMOORTHY, M. & NEILSON, E. G. 2003. Alport's syndrome, Goodpasture's syndrome, and type IV collagen. *New England Journal of Medicine***-**2543 ,348 , .2556

IANNUCCI, J. & HOWERTON, L. J. 2013. *Dental radiography: principles and techniques*, Elsevier Health Sciences.

IHRLER, S., BLASENBREU-VOGT, S., SENDELHOFERT, A., RÖSSLE, M., HARRISON, J. D. & LÖHRS, U. 2004. Regeneration in chronic sialadenitis: an analysis of proliferation and apoptosis based on double immunohistochemical labelling. *Virchows Archiv,* 444**,** 356-361.

JUNQUEIRA, L. C. & CARNEIRO, J. 2005. *Basic histology text and atlas*, London: McGraw Hill, 2005.

KADOYA, Y. & YAMASHINA, S. 200 .5Salivary gland morphogenesis and basement membranes. *Anat Sci Int,* 80**,** 71-9.

KALLURI, R. 2003. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer,* 3**,** 422-433.

KARP, G. & PRUITT, N. L. 2002. *Cell and molecular biology: concepts and experiments*, J. Wiley.

KE, Y., FERNIG, D. G., WILKINSON, M. C., WINSTANLEY, J., SMITH, J. A., RUDLAND, P. S. & BARRACLOUGH, R. 1993. The expression of basic fibroblast growth factor and its receptor in cell lines derived from normal human mammary gland and a benign mammary lesion. *Journal of cell science,* 106**,** 135-143.

KISHIMOTO, T. 2010. IL-6: from its discovery to clinical applications. *International immunology,* 22**,** 347-352.

KOJIMA, T., KANEMARU, S. I., HIRANO, S., TATEYA, I., SUEHIRO, A ,.KITANI, Y., KISHIMOTO, Y., OHNO, S., NAKAMURA, T. & ITO, J. 2011. The protective efficacy of basic fibroblast growth factor in radiation-induced salivary gland dysfunction in mice. *The Laryngoscope,* 121**,** 1870-1875.

KONINGS, A. W., COPPES, R. P. & VISSINK, A. 2005. On the mechanism of salivary gland radiosensitivity. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics,* 62**,** 1187-1194.

KONINGS, A. W., FABER, H., COTTELEER, F., VISSINK, A. & COPPES, R. P. 2006. Secondary radiation damage as the main cause for unexpected volume effects: a histopathologic study of the parotid gland. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics,* 64**,** 98-105.

LIGTENBERG, A. J. & VEERMAN, E. C. 2014. *Saliva: secretion and functions*, Karger Medical and Scientific Publishers.

LOMBAERT, I. M., KNOX, S. M. & HOFFMAN, M. P. 2011a. Salivary gland progenitor cell biology provides a rationale for therapeutic salivary gland regeneration. *Oral Dis,* 17**,** 445-9.

LOMBAERT, I. M., KNOX, S. M. & HOFFMAN, M. P. 2011b .Salivary gland progenitor cell biology provides a rationale for therapeutic salivary gland regeneration. *Oral Dis,* 17**,** 445-449.

MADAN, A. & KRAMER, B. 2005. Immunolocalization of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) during embryonic development of the rat submandibular gland. *SADJ: journal of the South African Dental Association= tydskrif van die Suid-Afrikaanse Tandheelkundige Vereniging,* 60**,** 58, 60-1.

MALINDA, K. M. & KLEINMAN, H. K. 1996. The laminins. *The international journal of biochemistry & cell biology,* 28**,** 957-959.

MARTINEZ, E. F., DEMASI, A. P., MIGUITA, L., ALTEMANI, A., ARAUJO, N. S. & ARAUJO, V. C. 2010. FGF-2 is overexpressed in myoepithelial cells of carcinoma ex-pleomorphic adenoma in situ structures. *Oncology reports,* 24**,** 155-160.

MARX, R .E. & STERN, D. 2003. Oral and maxillofacial pathology. *Chicago: Quintessence*.

MATTHEWS, T. & DARDICK, I. 1988. Morphological alterations of salivary gland parenchyma in chronic sialadenitis. *The Journal of otolaryngology,* 17**,** 385-394.

MESCHER, A. L. 2013 .Junqueira's Basic Histology: Text & Atlas , by Anthony L. Mescher.

MIGUITA, L., MARTINEZ, E. F., ARAÃºJO, N. S. & ARAÃºJO, V. C. 2011. FGF-2, TGFÎ²-1, PDGF-A and respective receptors expression in pleomorphic adenoma myoepithelial cells: an in vivo and in vitro study. *Journal of Applied Oral Science,* 18.

MINER, J. H. 1999. Renal basement membrane components. *Kidney international,* 56**,** 2016-2024.

MITCHELL, R. N., KUMAR, V., FAUSTO, N., ABBAS, A. K. & ASTER, J. C. 2011. *Pocket companion to Robbins & Cotran pathologic basis of disease*, Elsevier Health Sciences.

MITCHELL, R. S., KUMAR, V., ABBAS, A. K. & FAUSTO, N. 2007. Robbins basic pathology. *Philadelphia: Saunders,* 8**,** 345-355.

MOHAMMAD SADEGHI, S., SAHAB NEGAH, S., KAZEMI, H., ESHAGHABADI, A., ALIGHOLI ,H., MODARRES MOUSAVI, M. & KHAKSAR, Z. 2015. P60: Laminin Based Tissue Engineering for Central Nervous System Regeneration. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam,* 2**,** 110-110.

MOHAMMED, R. B., KULKARNI, G., RIYAZBASHA, S. & KARTHIK, K. 2004. Artificial Salivary Glands.

MOLINA, C., ALLIENDE, C., AGUILERA, S., KWON, Y.-J., LEYTON, L., MARTÍNEZ, B., LEYTON, C., PÉREZ, P. & GONZÁLEZ, M. J. 2006a. Basal lamina disorganisation of the acini and ducts of labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome: association with mononuclear cell infiltration. *Annals of the rheumatic diseases,* 65**,** 178-183.

MOLINA, C., ALLIENDE, C., AGUILERA, S., KWON, Y. J., LEYTON, L., MARTINEZ, B., LEYTON, C., PEREZ, P. & GONZALEZ, M. J. 2006b. Basal lamina disorganisation of the acini and ducts of labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome: association with mononuclear cell infiltration. *Ann Rheum Dis,* 65**,** 178-83.

MORRISSEY, M. A. & SHERWOOD, D. R. 2015. An active role for basement membrane assembly and modification in tissue sculpting. *Journal of cell science,* 128**,** 1661-1668.

MYERS, E. N. & FERRIS, R. L. 2007. *Salivary gland disorders*, Springer Science & Business Media.

MYERS, E. N., SUEN, J., MYERS, J. & HANNA, E. 2003. *Cancer of the head and neck*, WB Saunders.

NANCY, A. 2013. Ten cate's oral histology. Elsevier.

NELSON, D. A., MANHARDT, C., KAMATH, V., SUI, Y., SANTAMARIA-PANG, A., CAN, A., BELLO, M., CORWIN, A., DINN, S. R. & LAZARE, M. 2013. Quantitative single cell analysis of cell population dynamics during submandibular salivary gland development and differentiation. *Biology open***,** BIO20134309.

NEVILLE, B. W. 2009. *Oral and maxillofacial pathology*, Elsevier Brasil.

O'LEARY, T. J. 2003. Advanced diagnostic methods in pathology: principles, practice and protocols. *Australian Journal of Medical Science,* 24**,** 162.

OKAZAKI, Y., KAGAMI, H., HATTORI, T., HISHIDA, S., SHIGETOMI, T. & UEDA, M. 2000. Acceleration of rat salivary gland tissue repair by basic fibroblast growth factor. *Archives of oral biology***-**911 ,45 , .919

ORD, R. A. & BLANCHAERT JR, R. H. 2000. *Oral cancer: The dentist's role in diagnosis, management, rehabilitation, and prevention*, Chicago.

ORTH, M., LAUBER, K., NIYAZI, M., FRIEDL, A. A., LI, M., MAIHÖFER, C., SCHÜTTRUMPF, L., ERNST, A., NIEMÖLLER, O. M. & BELKA, C. 2014. Current concepts in clinical radiation oncology. *Radiation and environmental biophysics,* 53**,** 1-29.

OTHMAN R, K. N. 2011. Investigation of Distribution &Proliferation of Myoepithelial Cells in Irradiated Salivary Glands. *International Association of Dental Research (IADR) 89th General Session and Exhibition. San Diego, California March 14 - 19, 2011*.

PANCHBHAI, A. S., DEGWEKAR, S. S. & BHOWTE, R. R. 2010. Estimation of salivary glucose, salivary amylase, salivary total protein and salivary flow rate in diabetics in India. *J Oral Sci,* 52**,** 359-68.

PARIS, F., FUKS, Z., KANG, A., CAPODIECI, P., JUAN, G., EHLEITER, D., HAIMOVITZ-FRIEDMAN, A., CORDON-CARDO, C. & KOLESNICK, R. 2001. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science,* 293**,** 293-297.

PETER, B., VAN WAARDE, M. A., VISSINK, A., J.'S-GRAVENMADE, E. & KONINGS, A. W. 1994. Radiation-induced cell proliferation in the parotid and submandibular glands of the rat. *Radiation research,* 140**,** 257-265.

PINNA, R., CAMPUS, G., CUMBO, E., MURA, I. & MILIA, E. 2015. Xerostomia induced by radiotherapy: an overview of the physiopathology, clinical evidence, and management of the oral damage. *Therapeutics and clinical risk management,* 11.171 ,

PODUVAL, P. 2010. Basement membrane and provisional matrix components (collagen type IV, laminins and von Willebrand factor) in rheumatoid arthritis and Sjögren s syndrome.

POLYAK, K. & HU, M. 2005. Do myoepithelial cells hold the key for breast tumor progression? *Journal of mammary gland biology and neoplasia,* 10**,** 231-247.

POZZI, A. & ZENT, R. 2011. Extracellular matrix receptors in branched organs. *Current opinion in cell biology,* 23**,** 547-553.

REDMAN, R. S. 1994. Myoepithelium of salivary glands .*Microscopy research and technique,* 27**,** 25-45.

REGEZI, J. A., SCIUBBA, J. J. & JORDAN, R. C. 2012. *Oral pathology: clinical pathologic correlations*, Elsevier Health Sciences.

RIBATTI, D., VACCA, A., RUSNATI, M. & PRESTA, M. 2007. The discovery of basic fibroblast growth factor/fibroblast growth factor-2 and its role in haematological malignancies. *Cytokine & growth factor reviews,* 18**,** 327-334.

RIVA, A., SERRA, G., PROTO, E., FAA, G., PUXEDDU, R. & RIVA, F. T. 1992. The myoepithelial and basal cells of ducts of human major salivary glands: a SEM study. *Archives of histology and cytology,* 55**,** 115-124.

ROBERT F. TODD, K. A. C., MD, TERESA G. HAYES, MARTHA PRITCHETT MIMS, FRANCIS P. WORDEN, MD 2015. *Tumor Board Review, Second Edition: Guideline and Case Reviews in Oncology*, Demos Medical Publishing, 2015.

ROESCHER, N., TAK, P. P. & ILLEI, G. G. 2009. Cytokines in Sjögren's syndrome. *Oral Dis,* 15**,** 519-526.

ROESCHER, N., TAK, P. P. & ILLEI, G. G. 2010. Cytokines in Sjögren's syndrome: potential therapeutic targets. *Annals of the rheumatic diseases***,** annrheumdis115378.

ROYCE, L. S., KIBBEY, M. C., MERTZ, P., KLEINMAN, H. K. & BAUM, B. J. 1993. Human neoplastic submandibular intercalated duct cells express an acinar phenotype when cultured on a basement membrane matrix. *Differentiation,* 52**,** 247-255.

SAPP, J., EVERSOLE, L. & WYSOCKI, G. 2004. Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology. London, UK: Mosby; 2004. *Connective tissue lesions***,** 294-297.

SAVERA, A. T. & ZARBO, R. J. 2004. Defining the role of myoepithelium in salivary gland neoplasia. *Advances in anatomic pathology,* 11**,** 69-85.

SCHELLER, J., CHALARIS, A., SCHMIDT-ARRAS, D. & ROSE-JOHN, S. 2011. The pro-and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research,* 1813**,** 878-888.

SEKIKAWA, A., FUKUI, H., FUJII, S., NANAKIN, A., KANDA, N., UENOYAMA, Y., SAWABU, T., HISATSUNE, H., KUSAKA, T. & UENO, S. 2005. Possible role of REG Iα protein in ulcerative colitis and colitic cancer. *Gut,* 54**,** 1437-144.4

SHINOHARA, M., OKA, M., YAMADA, K., HASHIMURA, K., YUBA, K. & MORI, M. 1992. Immunohistochemical and electronmicroscopic studies of obstructive lesions in submandibular glands. *Journal of Oral Pathology & Medicine,* 21**,** 370-375.

SHIROTA, K., LEDUY, L ,.YUAN, S. & JOTHY, S. 1989. Interleukin-6 and its receptor are expressed in human intestinal epithelial cells. *Virchows Archiv B,* 58**,** 303-308.

SIMPSON, R. J., HAMMACHER, A., SMITH, D. K., MATTHEWS, J. M. & WARD, L. D. 1997. Interleukin-6: Structure-function relationships. *Protein Science,* 6**,** 929-955.

SIXT, M., ENGELHARDT, B., PAUSCH, F., HALLMANN, R., WENDLER, O. & SOROKIN, L. M. 2001. Endothelial cell laminin isoforms, laminins 8 and 10, play decisive roles in T cell recruitment across the blood–brain barrier in experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of cell biology,* 153**,** 933-946.

SKALOVA, A. & LEIVO, I. 1992. Basement membrane proteins in salivary gland tumours. *Virchows Archiv A,* 420**,** 425-431.

SREEBNY, L. M. & VISSINK, A. 2010. *Dry mouth* ,*the malevolent symptom: a clinical guide*, John Wiley & Sons.

STERNLICHT, M. & BARSKY, S. 1997. The myoepithelial defense: a host defense against cancer. *Medical hypotheses,* 48**,** 37-46.

STERNLICHT, M. D., KEDESHIAN, P., SHAO, Z.-M., SAFARIANS, S. & BARSKY ,S. H. 1997. The human myoepithelial cell is a natural tumor suppressor. *Clinical Cancer Research,* 3**,** 1949-1958.

STRAUB, J. M., NEW, J., HAMILTON, C. D., LOMINSKA, C., SHNAYDER, Y. & THOMAS, S. M. 2015. Radiation-induced fibrosis: mechanisms and implications for therapy. *Journal of cancer research and clinical oncology***,** 1-10.

SUCKOW, M. A., STEVENS, K. A. & WILSON, R. P. 2012. *The laboratory rabbit, guinea pig, hamster, and other rodents*, Academic Press.

TAKAHASHI, S., DOMON, T., YAMAMOTO, T. & WAKITA, M .1997 .Regeneration of myoepithelial cells in rat submandibular glands after yttrium aluminium garnett laser irradiation. *International journal of experimental pathology,* 78**,** 91-99.

TAKAHASHI, S., NAKAMURA, S., SHINZATO, K., DOMON, T., YAMAMOTO, T. & WAKITA, M. 2001. Apoptosis and proliferation of myoepithelial cells in atrophic rat submandibular glands. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry,* 49**,** 1557-1563.

TAKAHASHI, S., SHINZATO, K., DOMON, T., YAMAMOTO, T. & WAKITA, M. 2003. Proliferation and distribution of myoepithelial cells during atrophy of the rat sublingual gland. *Journal of Oral Pathology & Medicine,* 32**,** 90-94.

TAKAI, Y., DARDICK, I., MACKAY, A., BURFORD-MASON, A. & MORI, M. 1995. Diagnostic criteria for neoplastic myoepithelial cells in pleomorphic adenomas and myoepitheliomas: Immunocytochemical detection of muscle-specific actin, cytokeratin 14, vimentin, and glial fibrillary acidic protein. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology,* 79**,** 330-341.

TAMGADGE, S., TAMGADGE, A., SATHEESAN, E. & MODAK, N. 2013. Myoepithelial Cell–A Morphologic Diversity–A Review. *Res Rev J Dent,* 4**,** 5-12.

TEYMOORTASH, A., MANDIC, R., SCHRADER, C. & WERNER, J. A. 2004. Extracellular matrix molecules in chronic obstructive sialadenitis: an immunocytochemical and Western blot investigation. *Journal of oral science,* 46**,** 227-233.

THISSE, B. & THISSE, C. 2005. Functions and regulations of fibroblast growth factor signaling during embryonic development. *Developmental biology,* 287.402-390 ,

TIMPL, R. & BROWN, J. C. 1994. The laminins. *Matrix Biology,* 14**,** 275-281.

TSANG, K. Y., CHEUNG, M. C., CHAN, D. & CHEAH, K. S. 2010. The developmental roles of the extracellular matrix: beyond structure to regulation. *Cell Tissue Res,* 339**,** 93-11.0

TUDOSIE, M. T. 2011. Changes of the extracellular matrix components in the salivary glands pathology.

TUNGGAL, L., RAVAUX, J., PESCH, M., SMOLA, H., KRIEG, T., GAILL, F., SASAKI, T., TIMPL, R., MAUCH, C. & AUMAILLEY, M. 2002. Defective laminin 5 processing in cylindroma cells. *The American journal of pathology,* 160**,** 459-468.

UEDA, K., SHIMIZU, O., OKA, S., SAITO, M., HIDE, M. & MATSUMOTO, M. 2009. Distribution of tenascin-C, fibronectin and collagen types III and IV during regeneration of rat submandibular gland. *International journal of oral and maxillofacial surgery,* 38**,** 79-84.

VAN DER POLL, T., KEOGH, C. V., GUIRAO, X., BUURMAN, W. A., KOPF, M. & LOWRY, S. F. 1997. Interleukin-6 gene-deficient mice show impaired defense against pneumococcal pneumonia. *Journal of Infectious Diseases,* 176**,** 439-444.

VISSINK, A., MITCHELL, J. B., BAUM, B. J., LIMESAND, K. H., JENSEN, S. B., FOX, P. C., ELTING, L. S., LANGENDIJK, J. A., COPPES, R. P. & REYLAND, M. E. 2010. Clinical management of salivary gland hypofunction and xerostomia in head-and-neck cancer patients: successes and barriers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 78**,** 983-91.

WARD, E. C. & VAN AS-BROOKS, C. J. 2014. *Head and neck cancer: treatment, rehabilitation, and outcomes*, Plural Publishing.

WHITE, S. C & .PHAROAH, M. J. 2014. *Oral radiology: principles and interpretation*, Elsevier Health Sciences.

WILD, S. 2011. Diabetes Public Health–From Data to Policy. WB Saunders.

WISSINGER, E., GRIEBSCH, I., LUNGERSHAUSEN, J., FOSTER, T. & PASHOS, C. L. 2014. The economic burden of head and neck cancer: a systematic literature review. *Pharmacoeconomics,* 32**,** 865-882.

WYNN, T. 2008. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of pathology,* 214**,** 199-210.

YOSHIMOTO, K., FUJIMOTO, T., ITAYA-HIRONAKA, A., MIYAOKA, T., SAKURAMOTO-TSUCHIDA, S., YAMAUCHI, A., TAKEDA, M., KASAI, T., NAKAGAWARA, K.-I. & NONOMURA, A. 2013. Involvement of autoimmunity to REG, a regeneration factor, in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clinical & Experimental Immunology,* 174.9-1 ,

YOUNG, B., WOODFORD, P. & O'DOWD, G. 2013. *Wheater's functional histology: a text and colour atlas*, Elsevier Health Sciences.

YU, P. J., FERRARI, G., GALLOWAY, A. C., MIGNATTI, P. & PINTUCCI, G. 2007. Basic fibroblast growth factor (FGF-2): The high molecular weight forms come of age. *Journal of cellular biochemistry,* 100**,** 1100-1108.

ZAIA, A. A., ALMEIDA, O. P. & LINE, S. R. 1997. Immunochemical analysis of laminin in duct-ligated submandibular glands of rats. *Journal of Oral Pathology & Medicine*.453-451 ,26 ,

ZHANG, Y.-W., DING, L.-S. & LAI, M.-D. 2003. Reg gene family and human diseases. *World Journal of Gastroenterology,* 9**,** 2635-2641.

العلي, ف. 2010. تحري الفعالية التكاثرية وتوزع الخلايا العضليّة البشرويّة في بعض الأورام الخبيثة التي تصيب نسيج الغدد اللعابية . كلية طب الأسنان ، جامعة مشق،ماجستير, ماجستير.

قوشجي , ع. 2010. تحري تكاثر و توزع الخليّة العضليّة البشرويّة في الغدد اللعابية عند الأرانب في سياق المعالجة الشعاعيّة - بحث ماجستير– كلية طب الأسنان – جامعة دمشق.

حمادة، ع. 2002 التبدلات السريرية و النسيية الناجمة عن المعالجة الشعاعية لسرطانات الوجه و العنق و طرق تدبيرها-بحث ماجستير- كلية طب الأسنان- جامعة دمشق.

ملخص باللغة العربية

تحري فعاليّة الخليّة العضليّة البشرويّة في الغدد اللعابيّة عند الأرانب في سياق المعالجة الشعاعيّة

الملخص:

المقدمة: تعتمد أذية الغدد اللعابية الناتجة عن الأشعة على الجرعة المطبقة و تجزئة الجرعة و وجود الغدّة ضمن حقل التشعيع. تفرز الخليّة العضلية البشروية مجموعة من البروتينات و السيتوكينات و عوامل النمو التي تلعب دوراً هاماً في تشكيل الغشاء القاعدي و في تشكيل العنبات الغدّية و تحفيز الخلايا الغدّية على التمايز .

أهداف الدراسة: تهدف هذه الدراسة لمعرفة تغيرات تعبيرية بعض البروتينات التي تفرزها الخليّة العضليّة البشروية وهي اللامينين و الكولاجين الرابع و الانترلوكين 6 و عامل النمو الخليّة المصوّرة الليف في الغدد اللعابيّة و تحري نسبة تكاثر الخلايا العنبيّة في الغدد اللعابيّة بعد التعرّض للأشعة (Gy40) و مقارنتها مع الغدد الطبيعية.

المواد والطرائق: تم استخدام 20 أرانب قُسمت إلى مجموعتين , تمّ تعريض المجموعة الأولى(عشر أرانب) إلى جرعة شعاعية (Gy 40) بمعدل Gy2 باليوم 5 أيام بالأسبوع و تم التضحية بها بعد انتهاء الجرعة مباشرة و بعد انتهاء تطبيق الجرعة بمدّة (أسبوع, أسبوعين, شهر, 4 أشهر), والمجموعة الثانية(عشر أرانب) لم يتم تعريضهم للأشعة كعينة شاهدة .تم إجراء التلوين الكيميائي المناعي النسيجي للامينين و الكولاجين

الرابع و الانترلوكين 6 و عامل النمو الخليّة مصورة الليف و مشعر التكاثر Ki-67 لعينات الغدد النكفية و تحت الفك (المعرضة للأشعة والشاهدة). تمّ دراسة تعبيرية ا للامينين و الكولاجين الرابع و الانترلوكين 6 وعامل النمو الخليّة مصورة الليف و مشعر التكاثر Ki-67 في الغدد النكفيّة و تحت الفك في كلٍ من عينة التجربة و العينة الشاهدة.

النتائج: لم يكن هناك فرق بين تعبيرية اللامينين عند التعرض للأشعة (Gy40) و العينة الشاهدة في الغدة النكفية و فيما عدا ذلك كانت تعبيريّة كلٍ من اللامينين و الكولاجين IV و الانترلوكين 6 و عامل النمو الخليّة مصوّرة الليف عند التعرض للأشعة (Gy40) و بعد 4 أشهر أكبر مما هي عليه في العيّنة الشاهدة و ذلك في الغدة النكفية و الغدّة تحت الفك. و كانت تعبيريّة اللامينين و الكولاجين IV في الغدة تحت الفك أكبر منها في النكفية بعد 4 أشهر من المعالجة ينما كانت تعبيريّة الانترلوكين 6 أكبر في الغدة النكفيّة من تحت الفك بعد أسبوعين من المعالجة و كذلك الأمر بالنسبة لتعبيريّة عامل النمو بعد اسبوع من المعالجة.

كانت نسبة مشعر الانقسام Ki67 في العينة الشاهدة و بعد المعالجة ب 4 أشهر أكبر مما هي عليه في عينة التعرض للأشعة (Gy40) و فترات المراقبة الأُخرى.

الاستنتاجات: إن زيادة إفراز بروتينات الخليّة العضليّة البشرويّة بعد المعالجة الشعاعيّة تدل على زيادة الفعاليّة الوظيفيّة للخليّة العضليّة البشرويّة زيادة مرتبطة بفترات المراقبة.

الكلمات المفتاحية: المعالجة الشعاعية ، الغدد اللعابية ، الخليّة العضليّة البشرويّة.

الملخص باللغة الإنكليزية

Investigation activity of myoepithelial cells in irradiated rabbite salivary glands

Abstract

Introduction: The extent of radiogenic salivary gland damage depends on the radiation dose, the fractionation, and the localization of the gland in the radiation field. Myoepithelial cell excrete group of proteins and cytokines and growth factors, which plays an important role in the formation of the basement membrane and in the formation of glandular acinic and stimulate the differentiation of glandular cells.

Aims of study: this study aim to investigate changes in the expression of some proteins produced by Myoepithelial cell as Laminin and collagen IV and interleukin-6, and Basic fibroblast growth factor and investigate the rate of proliferation of acinic cells in salivary glands after exposure to radiation (40 Gy) and compare them with the normal gland.

Materials and Methods: 20 rabbits were used ,ten rabbits were irradiated with dose of 40 Gy (2Gy/d,5 days of week) and were sacrificed after the end of the dose immediately (one week ,two weeks, one month,4 monthes),10 rabbits were used as control group. The staining profile of Laminin and Collagen IV and Interlukin-6 and Basic fibroblast growth factor and Ki-67 in The irradiated and control parotid and submandibular glands were examined immunohistochemically.

Results: There was no difference in the expression of Laminin between the group exposed to radiation (40 Gy) and control sample in the parotid gland and otherwiseThe expression of Laminin and collagen IV, and interleukin-6, and Basic

fibroblast growth factor in group exposed to radiation (40 Gy) and after 4 months was greater than they are in control sample in the parotid gland and submandibular gland. And the expression of a laminan and collagen IV in the submandibular gland was greater than in the parotid after 4 months of treatment while the expression of interleukin-6 in the parotid gland was greater than the expression in the submandibular gland after two weeks of treatment and so on the expression of Basic fibroblast growth factor after a week of treatment.

The percentage of Ki67 in the control sample and in the group (4 months)after treatment was greater than it is in the group exposed to radiation (40 Gy) and other follow-up groups.

Conclusion: The increased secretion of Myoepithelial cell after radiotherapy shows an increase functional effectiveness of the Myoepithelial cell and this increase depended on follow-up periods.

Key words: Radiotherapy, salivary glands, Myoepithelial cell.