

تقييم الحالة التأكسدية للنساء المصابات بسرطان الثدي في مدينة الحلة

رفل احمد ليلو رشا نايف علي

جامعة بابل - كلية العلوم - قسم علوم الحياة

Evaluation of the oxidative state of women with breast cancer in AL-Hilla city

Rafal Ahmed Lilo Rasha Nayyef Ali

Babylon University- College of Science - Department of Biology

nooraty_2004@yahoo.com daydream8112@yahoo.com**Abstract:-**

This study aims to know the changes that occur in some biochemical standards and oxidative stresses in patients with breast cancer, because of its importance in helping the medical team to provide appropriate care for patients. The study included 40 breast cancer patients who reviewed Murjan General Teaching Hospital for the period from October 2014 to February 2015, as well as 15 women together (the control group). All samples were divided into five groups according to the number of doses (before the first dose, after the third dose, after the fifth dose, after the sixth dose and the last group after the eighth dose). The levels of Catalase, Superoxide dismutase and Malondialdehyde were measured in the serum of all patients and healthy subjects using immunological and chromatic methods. The results of the current study showed a significant decrease in the effectiveness of the SOD enzyme (2.01 ± 0.18 , 1.84 ± 0.62 , 1.68 ± 0.28 , 1.47 ± 0.44 , 1.46 ± 0.43) compared to the control group (2.5 ± 0.73). The results also showed a significant decrease in the effectiveness of the CAT enzyme in patients (7.5 ± 0.5 , 5.95 ± 1.65 , 5.22 ± 1.2 , 4.64 ± 0.5 , 4.59 ± 1.6) compared to the control group (7.9 ± 2.3) in addition to a significant increase in the concentration of Malondialdehyde (MDA) in women with breast cancer during different stages of chemotherapy (2.68 ± 0.1 , 3.01 ± 0.21 , 3.5 ± 0.39 , 4.26 ± 0.06 , 4.64 ± 0.27) compared to the control group (2.5 ± 0.7). These changes that occur in breast cancer patients, especially after chemotherapy, must be taken into consideration, especially when patients are given anti-cancer drugs or any other drugs because these changes may affect the effectiveness and toxicity of these drugs at the same time.

Key words:- breast cancer, Antioxidant, Malondialdehyde, catalase enzyme.

الملخص:-

تهدف هذه الدراسة إلى معرفة التغيرات الحاصلة في بعض المعايير الكيموحيوية والاجهادات التأكسدية لدى مرضى سرطان الثدي وذلك لأهميتها في مساعدة الفريق الطبي من أجل تقديم العناية المناسبة للمرضى. تضمنت الدراسة 40 مريضة مصابة بسرطان الثدي ممن راجعوا مستشفى مرجان التعليمي العام للفترة من تشرين الاول 2014 ولغاية شباط 2015 فضلا عن 15 امرأة سوية (مجموعة السيطرة). قسمت جميع العينات إلى خمسة مجاميع حسب عدد الجرعات (قبل الجرعة الاولى، بعد الجرعة الثالثة، بعد الجرعة الخامسة، بعد الجرعة السادسة والمجموعة الاخيرة بعد الجرعة الثامنة). تم قياس مستويات كل من Catalase, Superoxide dismutase and Malondialdehyde في مصول جميع المرضى والأصحاء باستخدام الطرق المناعية والطرق اللونية. اظهرت نتائج الدراسة الحالية وجود نقصان معنوي في فعالية انزيم ال SOD (2.01 ± 0.18 , 1.84 ± 0.62 , 1.68 ± 0.28 , 1.47 ± 0.44 , 1.46 ± 0.43) مقارنة بمجموعة السيطرة (2.5 ± 0.73). كما اظهرت النتائج وجود نقصان معنوي في فعالية انزيم ال CAT قفي المرضى (7.5 ± 0.5 , 5.95 ± 1.65 , 5.22 ± 1.2 , 4.64 ± 0.5 , 4.59 ± 1.6) مقارنة بمجموعة السيطرة (7.9 ± 2.3) بالإضافة الى وجود زيادة معنوية في

تركيز المألون ثنائي الالديهيد (MDA) في النساء المصابات بسرطان الثدي خلال مراحل مختلفة من العلاج الكيماوي (2.68±0.1، 3.01±0.21، 3.5±0.39، 4.26±0.06، 4.64±0.27) مقارنة بمجموعة السيطرة (2.5±0.7). هذه التغيرات التي تحدث في مرضى سرطان الثدي وخاصة بعد العلاج الكيماوي يجب ان تؤخذ بعين الاعتبار وخاصة عند إعطاء المرضى الأدوية المضادة للسرطان أو أي أدوية أخرى لان هذه التغيرات قد تؤثر على فعالية وسمية هذه الأدوية بنفس الوقت.

الكلمات المفتاحية:- سرطان الثدي، مضادات الاكسدة، المألون ثنائي الالديهيد، انزيم الكاتاليز.

المقدمة:-

يعد سرطان الثدي من الأمراض الشائعة الخطيرة في العالم التي تصيب النساء ويمثل 18% من مجموع الأورام التي تصيب النساء ويعد المرض الثالث من حيث الانتشار عالمياً (Clinton et al., 2003). ويكون سبباً للوفاة بين سن 55-35 سنة فمثلاً في المملكة المتحدة هنالك 150 ألف حالة وفاة سنوياً بسبب سرطان الثدي وحوالي 25000 إصابة تشخص سنوياً، تحدث أكثر من 50% من الإصابات في سن 50-64 سنة، وتختلف الإصابة عالمياً حسب الموقع الجغرافي فالبلدان الغربية لها أعلى المعدلات بالإصابة لكنها تقل في آسيا وأفريقيا وقد ترجع إلى خطورة العوامل البيئية (Michael & Harry, 1986)، وفي الولايات المتحدة تكون النسبة أكثر رعباً إذ ان امرأة من بين كل ثماني نساء تشخص سرطان الثدي في فترة من حياتها، أما على النطاق العالمي فيعد هذا المرض أكثر الأمراض سبباً في وفاة النساء وتشخص حوالي مليون حالة جديدة كل عام، ان هذه الأرقام المخيفة جعلت العلماء يبحثون عن طرائق مؤكدة لتشخيص المرض ولمنعه وعلاجه ودراسة العوامل والأسباب التي تؤدي إلى انتشاره (Pamela, 2004).

التغيرات المرضية:- يبدأ سرطان الثدي Breast Carcinoma من خلايا الثدي ويصيب النساء في الغالب، إذ كل 150 إصابة تقابلها إصابة واحدة في الرجال، يتكون الثدي أساساً من فصوص أو غدود lobules وهي مسؤولة عن تصنيع الحليب و قنوات ducts أيضاً التي تربط الفصوص مع الحلمة nipple، وكذلك الأنسجة الدهنية والضامة fatty and connective tissues والأوعية الدموية واللمفية (Michael, 2004). يمكن أن يظهر سرطان الثدي من الطبقة الظهارية لنظام القنوات وفي أي مكان منها مبتدئاً من حلمة الثدي nipple إلى آخر منطقة متصلة بالفصوص، يعد سرطان القناة ductal carcinoma هو الأكثر شيوعاً من الذي يصيب الغدد lobular carcinoma إذ يعد الأخير أقل شيوعاً وقد يصل إلى أعلى من 10% قليلاً من مجموع حالات سرطان الثدي، على العموم تكون درجات التمايز لهذا الورم على ثلاثة مستويات three grades هي التمايز الجيد well differentiated والتمايز المعتدل moderately differentiated والتمايز الفقير poorly differentiated، ولما كان الثدي حاوياً على الكثير من الأوعية اللمفية lymph vessels التي تكون حاوية على الخلايا المناعية والنواتج الأيضية فإنها تنتهي بعقد لمفاوية تكون في الإبط axillary lymph nodes وعند وصول الخلايا السرطانية إليها عن طريق اللمف تتورم swell ومن هنا يمكن للمرض أن ينتشر في أعضاء أخرى ممكنة (Russell et al. 1987).

الجنس Gender:- يصيب سرطان الثدي الإناث والذكور على السواء ولكن بنسب متغايرة، إذ ان كل إصابة في الرجال يعادلها 150 إصابة في النساء 1:150 وقد تختلف هذه النسبة حسب الموقع الجغرافي في العالم (Marc, 2005).

العمر Age:- تتناسب زيادة الإصابة بسرطان الثدي طردياً مع العمر، إذ ان معدل الإصابة لكل 10 نساء مصابات هنالك 8 فوق سن الخمسين وتكون هذه النسبة شائعة في البلدان المتطورة (Hermann & Timo, 2004).

خطورة العوامل الوراثية Genetic risk factors: - يرتبط ما يقارب 5-10% من اصابات سرطان الثدي مع تغيرات جينية بصورة طفرة وراثية mutation، وتوجد جينات شائعة يحصل فيها التطفر ومنها BRCA1 و BRCA2، وقد ترتفع نسبة الإصابة بسرطان الثدي إلى 80% في النساء اللواتي يحملن تغيراً في تلك الجينات خلال فترة حياتهن، وقد جرت العادة حديثاً بالتحري عن تلك الجينات لارتفاع نسبة الإصابة لدى حاملها والتحري المبكر عنها يقلل من احتمال الإصابة بسرطان الثدي لدى حاملها (Nokad & Ghedirian, 2005).

تاريخ العائلة Family history: - يكون خطر الإصابة بسرطان الثدي أعلى في النساء اللواتي يكون أحد أفراد العائلة (أقارب من الدرجة الأولى) مصاباً بهذا المرض وقد تزيد النسبة إلى الضعف في حالة الأم والبنات، يمكن أيضاً أن تزيد مخاطر الإصابة بأحد أنواع السرطانات الإصابة بسرطان الثدي (Mesko et al., 1990).

التعرض المبكر للإشعاعات Earlier Breast Radiation: - يكون معالجة الصدر مبكراً بالإشعاع ذات تأثير مباشر في زيادة نسبة الإصابة بسرطان الثدي، وتعد كمية الجرعة ومدة التعرض ونوعية الإشعاع المتأين كذلك وقت التعرض بالنسبة للعمر لها علاقة مباشرة بالإصابة بسرطان الثدي (Cecile et al., 2005).

الجنذور الحرة Free radicals: - يعتبر الأوكسجين عنصراً أساسياً ومهماً في إنتاج الطاقة عن طريق أكسدة الغذاء، ومع ذلك فإن اختزال هذا العنصر لا يكون كاملاً، حتى تحت الظروف الطبيعية. إذ غالباً ما تنشأ مجموعات وسطية من المواد الكيميائية النشطة الطبيعية كنواتج ثانوية لعمليات الأيض الطبيعية وهي تلك التي يطلق عليها الجنذور الحرة Free radicals. والجنذر الحر هو عبارة عن جزيء أو ذرة تحتوي على إلكترون غير مزدوج في مداره الخارجي، وقد تكون تلك الشوارد عضوية أو غير عضوية، ويطلق بعض العلماء مصطلح العامل المؤكسد على الجنذر الحر (Oberley, 1988). وتعمل الجنذور الحرة على مهاجمة وتدمير مكونات الخلايا لتحديث بها أضراراً بالغة في مادتها الوراثية ووظائفها الخلوية المختلفة، إن نشاط حركة وانتقال الإلكترونات يعتبر من الأمور الأساسية في صناعة الطاقة وفي التفاعلات الحيوية الأخرى في لجسم، لكن إذا تمت هذه السلسلة من التفاعلات بطريقة عشوائية وغير مسيطر عليها فإنها تتسبب في تمزيق الأغشية البلازمية للخلايا وتغيير وظائفها، وقد تؤدي إلى طفرات جينية وربما إلى موت الخلايا. كما تؤدي الجنذور الحرة إلى إتلاف الأغشية الحيوية الأخرى كأغشية المايوتوكونديريا وتؤثر على الدهون غير المشبعة في الدهون الفوسفاتية وتؤدي إلى تصلب الأغشية كما تؤثر الجنذور الحرة كذلك على نشاط المستقبلات الغشائية وعلى نفاذية الأغشية أو ربما تؤدي إلى السرطان من خلال تدميرها للمادة الوراثية DNA. ومع زيادة تراكم الجنذور الحرة تظهر أمراض عديدة مثل الأمراض الانحلالية وأمراض القلب والأوعية الدموية والسرطان والشيخوخة والتهاب المفاصل. ويعزي كثير من العلماء الشيخوخة وأمراض ضمور الخلايا إلى نشاط الجنذور الحرة. (Palmieri and Sblendorio, 2007).

مضادات الاكسدة Antioxidant system: - هي مجموعة من العناصر والمركبات التي توجد بتركيز قليلة و لها القدرة على منع أو إبطاء عملية الأكسدة بهدف حماية المركبات الأخرى من الأوكسجين الحر (young and woodside, 2001). وتوجد مضادات الأكسدة في جسم الكائن الحي على صورة انزيمية أو غير انزيمية او مركبات تحتوي على عنصر الكبريت المختزل مثل الكلوتاثيون Glutathione (Shalaby and shanad, 2013). ولقد زاد الاهتمام بمضادات الأكسدة في السنوات الأخيرة بسبب قدرتها على تحصين الجسم ضد غزو الجراثيم والقضاء عليها، كما تقي الجسم من أمراض العصر الشائعة. وتتعدد وظائف مضادات الأكسدة لتغطي معظم حاجات جسم الإنسان من الوقاية والشفاء وترميم أنسجته وخلايا جسمه. كما تحمي الدنا من الضرر وتثبط عمل الجنذور الحرة. ومع أن آلية عمل مضادات الأكسدة غير واضحة بدقة، إلا أن البحوث العلمية والدراسات الإحصائية أكدت فاعليتها في الوقاية من الأمراض و مقاومتها. إن إزالة الجنذور الحرة بواسطة مضادات الأكسدة مهمة جداً لصحة و حياة الكائن الحي ومع ذلك فالجنذور الحرة ليست مجرد مواد

ضارة فحسب، لكنها قد تكون في بعض الأحيان بمثابة السلاح الذي يستخدمه الجسم للدفاع عن نفسه. فبعض خلايا الدم البيضاء (الخلايا الملتزمة الكبيرة والخلايا المتعادلة الصبغة) عندما تلتهم البكتيريا فإنها تظهر زيادة سريعة في استهلاك الأوكسجين وهذا ما يعرف بـ Respiratory burst الذي ينتج عنه كميات كبيرة من الجذور الحرة مثل OH^- , OCl^- , و H_2O_2 وبعض هذه الجذور هي عوامل فعالة لقتل البكتيريا (Yan et al., 2010). مضادات الاكسدة الانزيمية **Antioxidant enzymes**: - و تلعب دوراً هاماً وأساسياً في حماية الخلية من الإجهاد التأكسدي، وتنقسم هذه المجموعة إلى:

1- إنزيم Superoxide Dismutase SOD: - يُعد إنزيم SOD (EC1.15.1.1) أحد أهم الإنزيمات المضادة للتأكسد Antioxidant enzyme اذا يحفز على تحويل جذور السوبرأوكساييد السالبة (O_2^-) الى بيروكسيد الهيدروجين وماء، وتنتج جذور السوبرأوكساييد في جميع الخلايا المستهلكة للأوكسجين خلال عملياتها الابضية، وتتميز هذه الجذور بتأثيرها المدمر للخلايا وبقدرتها على تحفيز سلسلة من التفاعلات المولدة لأنواع الاوكسجين الفعال (ROS) ومن ثم زيادة في تلف الخلايا، لذا فان وظيفة SOD تكمن في حماية الخلايا من الاخطار النجمة عن جذور السوبرأوكساييد. برزت اهمية الانزيم من امكانية استخدامه دواء لعلاج العديد من الحالات الفسلجية والمرضة التي تحدث بفعل انواع الاوكسجين الفعال (ROS) مثل التهاب المفاصل الرثوي والتهاب المثانة كما يستخدم في معالجة امراض الجهاز المناعي مثل الايدز وداء الذئبة الاحمراري. كما يمتلك هذا الانزيم اهمية كبيرة في مجالات الابحاث العلمية والطبية نظرا لعلاقته بالعديد من الامراض السريرية والوراثية ومن هذه الامراض فقر الدم المنجلي (Campana et al., 2004).

2- إنزيم Catalase CAT: - ويوجد في الأجسام البيروكسوية Peroxisomes في خلايا أنسجة الكائنات الراقية كالدماغ ونخاع العظام والأغشية المخاطية والكلية والكبد. اذ يقوم هذا الانزيم بتكسير H_2O_2 وتحويله إلى ماء وأوكسجين. حيث إن الماء والأوكسجين الناتجة ثابتة ومستقرة ولا ضرر منها. تحمي إنزيمات Hydroperoxidases الموجودة أيضاً في الأجسام البيروكسوية الجسم ضد الأوكساييد الضارة، لأن تراكم الأوكساييد يؤدي إلى تكون جذور حرة تؤثر على الأغشية الخلوية وتسبب السرطان وأمراض الشرايين. لإنزيم CAT نشاط البيروكساييداز فهو يمكن أن يستخدم جزيئات H_2O_2 كركيزة مانحة للإلكترون وجزيئات H_2O_2 أخرى كمؤكسد أو مستقبل للإلكترون (Block, 1991; Robert et al., 2012; Liu et al., 2006; Magalhaes and Churches, 2006).

3- المألون ثنائي الالديهايد Malondialdehyde MDA: - المألون ثنائي الالديهايد هو عبارة عن جزيئة ثلاثية الكربون ويحتوي على مجموعتين من الالديهايد. يمثل MDA احد نواتج عملية اكسدة الدهون Lipid peroxidation (LPO)، ففي هذه العملية تقوم الجذور الحرة بتحطيم الاحماض الدهنية غير المشبعة polyunsaturated fatty acid المتواجدة في طبقة الدهون المفسفرة في الاغشية الخلوية (Palmiri and Sblendorio, 2007). تزداد عملية اكسدة الدهون بزيادة الجهد التأكسدي مما يؤدي الى زيادة نواتج هذه العملية وهذا بدوره يؤدي الى فقدان سلامة الاغشية الخلوية وفقدان وظيفتها وينتج عنه موت الخلايا وظهور العديد من الامراض منها الامراض السرطانية والشيخوخة (Nielsen et al., 1997; Al-Rubae and Al-Musawi, 2011). يستخدم الـ MDA كدليل على عملية الاكسدة كما يتم استخدامه كمعلم وراثي لمعرفة الجهد التأكسدي وفعالية الجذور الحرة في العينات البيولوجية، كما يمكن ان يتفاعل الـ MDA مع الاحماض الامينية الحرة مثل

اللايسين و هذا يؤدي الى تحويل البروتينات وبالتالي تغيير في فعاليتها البيولوجية (Palmiri and Sblendorio, 2007).

المواد وطرائق العمل:-

1- **المرضى: Patients-** كانت عينة المرضى المدروسة نساء مصابات بسرطان الثدي من مراجعي شعبة الأورام في مستشفى مرجان التعليمي تتراوح أعمارهن ما بين (20-75) سنة ذات مستويات ثقافية متفاوتة يتلقون العلاج الكيميائي الذي يعطى مع المحاليل القياسية مثل الكلوكون أو المحلول الملحي. وقد شملت عينة الدراسة على 40 مريضة مصابة بسرطان الثدي و 15 مريضة غير مصابة بسرطان الثدي مجموعة سيطرة.

2- **جمع العينات وحفظها Specimen Collection and Storage:** جرى جمع نماذج الدم من المرضى المراجعين إلى مستشفى مرجان التعليمي، جمع 5 مل من الدم المحيطي لغرض عزل المصل serum في أنابيب بلاستيكية نبيذه غير حاوية على مادة مانعة للتخثر plain tube واستخدمت الطريقة الروتينية لعزل المصل المتبعة بالمختبرات الطبية، إذ ترك الدم ليتجلط بدرجة حرارة الغرفة لمدة 15 دقيقة بعدها وضعت عينات الدم بجهاز الطرد المركزي بسرعة 2500 xg لمدة 15 دقيقة بعدها وزع المصل في ثلاثة أنابيب بندروف استخدمت الأنبوبة الأولى لقياس فعالية انزيم CAT والأنبوبة الثانية لقياس فعالية انزيم SOD والثالثة لقياس تركيز MDA. تم اخذ معلومات كاملة من المريض تضمنت العمر، عدد الجرعات، مكان السكن، فترة المرض بالإضافة الى التاريخ الوراثي للعائلة. يمكن حفظ المصل لمدة 24 ساعة بدرجة حرارة الثلجة 2-8 م° كما يمكن حفظ المصل مدة أطول في حالة Freezing condition ويجب تجنب تحلل الدم عند جمع النماذج وفصل المصل.

3- الفحوصات البايوكيميائية Biochemical measurement:-

- 1- **قياس فعالية انزيم الـ (CAT) Catalase** في مصل النساء المصابات ومجموعة السيطرة:-
تم قياس فعالية انزيم الـ CAT باتباع طريقة (Goth, 1991)، يعتمد التفاعل على اختزال امتصاصية بيروكسيد الهيدروجين (H_2O_2) على طول موجي 405 نانوميتر.
- 2- **قياس فعالية انزيم الـ (SOD) Superoxide dismutase** في مصل النساء المصابات ومجموعة السيطرة:-
تم قياس فعالية انزيم الـ SOD باتباع طريقة (Marklund and Marklund, 1974). ويعتمد التفاعل على قدرة الانزيم لتثبيط اكسدة البايروكاليول (Pyrogallol) بوجود الـ EDTA.
- 3- **قياس تركيز المألون ثنائي الالديهيد (MDA) في مصل النساء المصابات بالإضافة الى مجموعة السيطرة:-**
تعتمد طريقة قياس تركيز المألون ثنائي الالديهيد على قياس شدة الضوء الناتج من تفاعل مادة Thiobarbituric acid (TBA) مع MDA حسب طريقة (Burtis and Ahwood, 1999) كما في الشكل (2.1)

النتائج والمناقشة:-

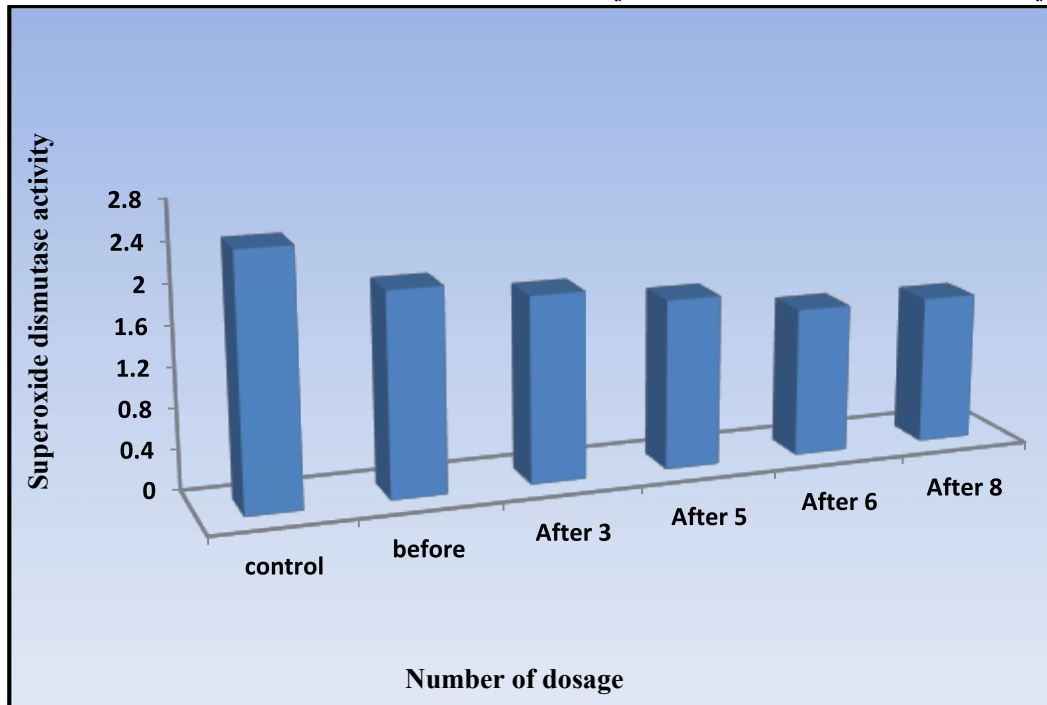
صممت الدراسة الحالية لتقييم تأثير العلاج الكيميائي على حالة مضادات الاكسدة لدى النساء المصابات بسرطان الثدي. لقد تم قياس مستوى الجهد التأكسدي لدى النساء المصابات ومجموعة السيطرة من خلال قياس فعالية انزيم SOD و انزيم الـ CAT بالإضافة الى قياس تركيز الـ MDA في مصل النساء المصابات بالإضافة الى مجموعة السيطرة.

1- قياس فعالية انزيم الـ SOD في النساء المصابات بسرطان الثدي و مجموعة السيطرة:-

في الدراسة الحالية تم قياس فعالية انزيم الـ SOD لدى النساء المصابات بسرطان الثدي ومجموعة السيطرة، حيث اظهرت النتائج المبينة في جدول (1) ان فعالية انزيم الـ SOD في مصل النساء المصابات خلال مراحل مختلفة من العلاج

الكيميائي قد انخفضت بصورة معنوية مقارنة بمجموعة السيطرة عند مستوى احتمالية ($P \text{ value} < 0.05$). ان السيطرة على انتاج الجذور الحرة يتم من خلال النظام المضاد للأكسدة و عدم التوازن بين انتاج الجذور الحرة ونشاط مضادات الاكسدة ينتج عنه جهد تأكسدي (Gupta et al, 2012). تعتبر أنزيمات الـ SOD و الـ CAT من الانزيمات الضرورية المضادة للأكسدة والتي تعمل بصورة مباشرة على التخلص من الجذور الحرة المتولدة داخل الخلايا بالإضافة الى ذلك يمكن ان تعمل هذه الانزيمات كمواد مضادة للسرطان (Carcinogenesis) من خلال تأثيرها المثبط لمرحلة البدء، التقدم والتحول للخلايا السرطانية. كما ان الطفرات الناتجة من جذور Potassium superoxide يمكن ان تتوقف بواسطة انزيم الـ SOD (Keno and Fridovich, 1975).

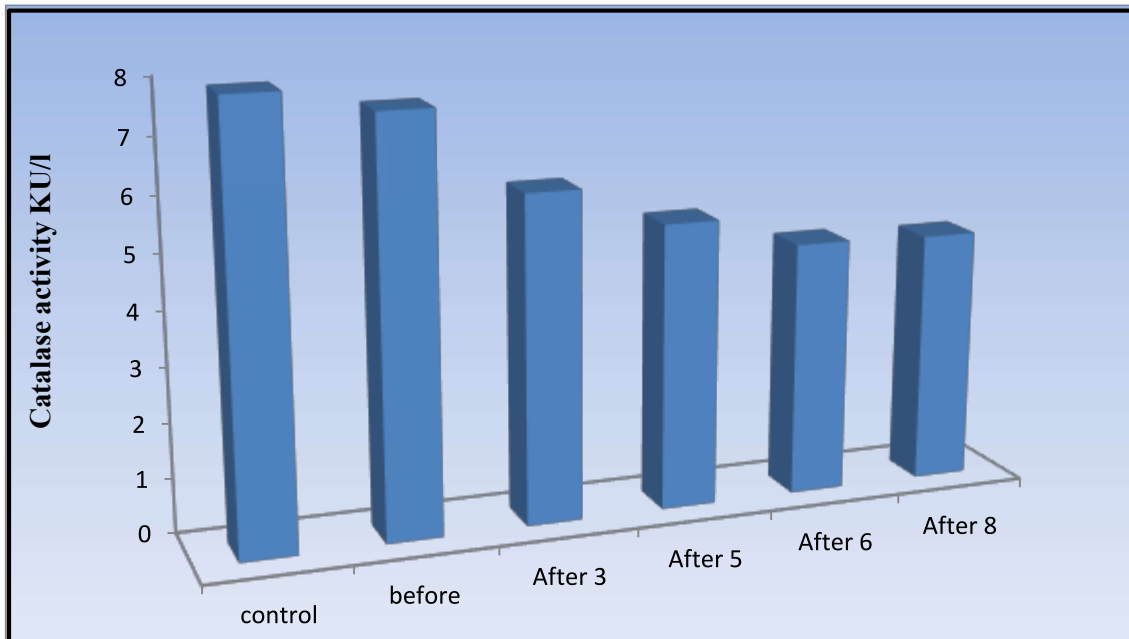
تتفق نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل اليه العديد من العلماء (Liu et al, 2003 and Badid et al, 2010) الذين أشاروا الى نقصان فعالية الانزيم في مرضى سرطان الثدي حيث ان العلاج الكيميائي يعمل على زيادة توليد الجذور الحرة وبالتالي زيادة الجهد التأكسدي او بسبب الزيادة في عملية اكسدة الدهون لدى المرضى (Singh et al, 2010).



شكل رقم 1:- فعالية انزيم الـ SOD لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة بمجموعة السيطرة

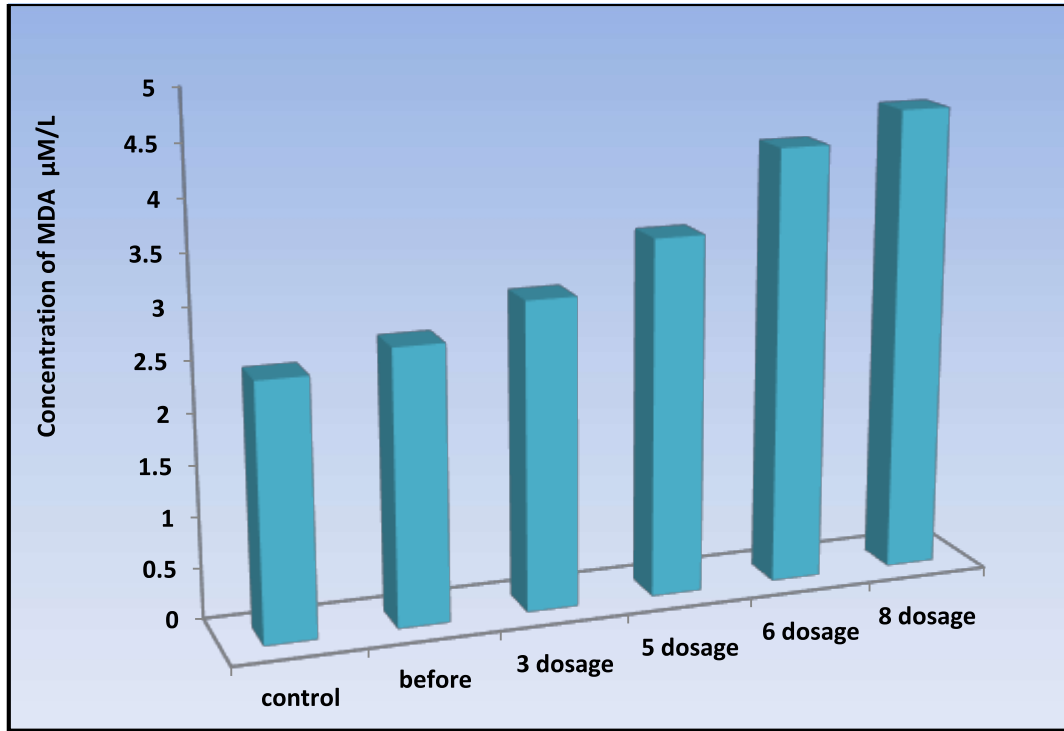
2- قياس فعالية انزيم catalase في النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة بمجموعة السيطرة:-

اظهرت نتائج الدراسة الحالية نقصان في فعالية انزيم الـ CAT في النساء المصابات بسرطان الثدي كما في جدول (1). ان فعالية انزيم الـ CAT في المرضى خلال مراحل مختلفة من العلاج الكيميائي قلت بصورة معنوية مقارنة بمجموعة السيطرة عند مستوى معنوية ($P \text{ value} < 0.05$) كما مبين في الشكل رقم 2. يعتبر انزيم الـ CAT من الانزيمات المضادة للأكسدة الضرورية التي تلعب دور مهم في تثبيط العديد من العوامل المطفرة التي تتواجد في البيئة (Nohl, 1987). العلاج الكيميائي هو عبارة عن مادة محبة للماء لا تستطيع اختراق الاغشية الخلوية الداخلية التي فيها يمكن ان تختزل بواسطة NADH المتواجدة على الاسطح الداخلية للاغشية الخلوية مما يؤدي الى زيادة في عملية اكسدة الاحماض الدهنية غير المشبعة للاغشية الخلوية وبالتالي يؤدي الزيادة الجهد التأكسدي بزيادة تخليق الجذور الحرة ونقصان في فعالية الانزيمات المضادة للاكسدة ومنها الـ CAT.



شكل رقم 2:- فعالية انزيم الـ CAT لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة بمجموعة السيطرة

3- قياس تركيز المألون ثنائي الالديهيد MDA في النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة بمجموعة السيطرة:-
 تلعب عملية اكسدة الدهون دور مهم في السيطرة على انقسام الخلايا وهذه العملية تتأثر بتركيز الجذور الحرة (ROS) الموجودة في الجسم اذا ان التراكيز الواطئة منها تلعب دور مهم في تحفيز انقسام الخلايا بينما التراكيز العالية من الجذور الحرة تؤدي الى حدوث طفرات وبالتالي تسبب موت الخلايا (Kang, 2002). تعمل الجذور الحرة على اكسدة الاحماض الدهنية الموجودة في الجسم وبالتالي تنتج جذور البيروكسيل الدهنية التي تؤدي الى توليد المألون ثنائي الالديهيد (MDA) (Rice and Burdon 1993). ينتشر المألون ثنائي الالديهيد من خلال الاغشية الخلوية وهذا يؤدي الى حدوث فقدان في تركيب و وظيفة الاغشية وبالتالي يقود الى فقدان التوازن الخلوي (Homeostasis) (Chaudhary et al, 1994).
 لقد اظهرت نتائج الدراسة الحالية ان تركيز المألون ثنائي الالديهيد تغير بصورة معنوية لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة بمجموعة السيطرة خلال المراحل المختلفة من العلاج الكيماوي عند مستوى معنوية (P value < 0.05) كما هو مبين في الشكل رقم (3). تتفق نتائج الدراسة الحالية مع نتائج بحوث عديدة مثل (Thanonn et al, 2013) حيث وجدوا ان مستوى الـ MDA يزداد تدريجيا لدى النساء المصابات بسرطان الثدي. ان زيادة عملية الاكسدة ربما يعود الى نقصان في فعالية انزيم الـ CAT وانزيم الـ SOD او زيادة انتاج O₂ وبيروكسيد الهيدروجين وبالتالي زيادة في تركيز الجذور الحرة (ROS) وهذا يؤدي الى ارتفاع واضح في عملية اكسدة الدهون على المستوى الجزيئي والخلوي. ان التغيرات الحاصلة في عملية اكسدة الدهون يمكن ان تكون مظهر مهم من مظاهر الخلايا السرطانية (Brawn, 1981). ان زيادة تركيز الـ MDA بعد العلاج الكيماوي اما ان يكون بسبب نقصان في مستوى مضادات الاكسدة او ان العلاج الكيماوي يسبب سمية للخلايا من خلال زيادة تركيز الجذور الحرة.



شكل رقم 3:- تركيز المالون ثنائي الالديهيد لدى النساء المصابات بسرطان الثدي بمجموعة السيطرة.

جدول رقم 1:- فعالية الانزيمات المضادة للأكسدة خلال مراحل مختلفة من العلاج الكيماوي

فعالية انزيم MDA Mean ± SD	فعالية انزيم CAT Mean ± SD	فعالية انزيم SOD Mean ± SD	عدد المرضى	
2.5±0.7	7.9±2.3	2.5±0.73	15	مجموعة السيطرة
2.68±0.1	7.5±0.5	2.01±0.18	5	قبل الجرعة الاولى
3.01±0.21	5.95±1.65	1.84±0.62	5	بعد الجرعة الثالثة
3.5±0.39	5.22±1.2	1.68±0.28 بستقء	5	بعد الجرعة الخامسة
4.26±0.06	4.64±0.5	1.47±0.44	5	بعد الجرعة السادسة
4.64±0.27	4.59±1.6	1.46±0.43	20	بعد الجرعة الثامنة

المصادر :-

1. Aapro, M., Scherhag, A. and Burger, H.U. Effect of treatment with epoetin – β on survival, tumor progression and thromboembolic events in patients with cancer: an updated meta- analysis of 12 randomised controlled studies including 2301 patients. *Br. J. cancer*; 99(1): 14-22,(2008).
2. Al-Rubae, S.H.N. and Al-Musawi, A.K. An evaluation of antioxidants and oxidative stress in Iraqi patients with thyroid gland dysfunction. *African Journal of Biochemistry Research*; 5(7): 188-196, (2011).
3. Badid, N., Ahmed, F.Z. and Merzouk, H. Oxidant / antioxidant status, lipid and hormonal profile in overweight women with breast cancer. *Pathol. Oncol. Res.*; 16: 159-167, (2012).
4. Block G. Vitamin C and cancer prevention; the epidemiological evidence. *Am J Clin Nutr*.53:270S–82S, (1991).
5. Burtis, C.A. and Ashwood, E.R. *Tietz textbook of Clinical Chemistry*, 3rd ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co. (1999).
6. Campana, F. Topical superoxide dismutase reduces post-irradiation breast cancer fibrosis. *J. Cell. Med.*; 8(1): 109-116, (2004).
7. Cecile, M.R.; Christine, A.E. & Charles, E.L. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *J. breast cancer. Res.*, 7: 21-32, (2005).
8. Chaudhary, A.K., Nokubo, M., Marnett L.J., and Blair, I.A. “Analysis of the malondialdehyde-2’- deoxyguanosine adduct in rat liver DNA by gas chromatography/ electron capture negative chemical ionization mass spectrometry.” *Bio/mass spectrum* 23:457-464, (1994).
9. Clinton, S.K.; Beason, R.L.; Bryant, S. & Johson, J.T. Comparative study of four serological tumor markers for the detection of breast cancer. *J. Bio. Med. Sci. Instrum.* 39: 14-408, (2003).
10. Eli Lilly and Company. (2003).
11. Goth, L. Human erythrocyte catalase, isolation with an improved method, characterization and comparison to bovine liver catalase. *Enzyme*; 41(4): 191-199, (1989).
12. Gupta, R.K., Patel, A. K., Kumari, R., Chugh, S., Shrivastav, C., Mehra, S. and Sharma, A.M. Interaction between oxidative stress, Lipid profile and Antioxidant in breast cancer: A case control study. *Asian Pacific J. Cancer Perv.*; 13(12): 6295-6298, (2012).
13. Hermann, B. & Timo, H. Are patients diagnosed with breast cancer before age 50 years ever cured? *J. Clin. Amer. Oncol.* 22: 432-438, (2004).
14. Kang, D.H. “Oxidative stress, DNA damage, and breast cancer.” *AACN Clin Issues* 13 (4): 540-9, (2002).
15. Keno, Y. and Fridovich, I. Superoxide radical inhibits catalase. *J. Biol. Chem.*; 257: 5751- 5754, (1975).
16. Liu L.Z., Hu X.W., Xia C., He J., Zhou Q., Shi X., Fang J., Jiang B. H. Reactive oxygen species regulate epidermal growth factor-induced vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1 α expression through activation of AKT and P70S6K1 in human ovarian cancer cells. *Free Radic Biol Med* 41, 1521–33, (2006).
17. Liu, X., Zhao, J. and Zheng, R. DNA damage of tumor associated lymphocytes and total antioxidant capacity in cancerous patients. *Mutat. Res.*; 539: 1-8, (2003).
18. Magalhase, J.P. and Church, G.M. Cells discover fire: Employing reactive oxygen species in development and consequences for aging. *Opinion / Experimental Gerontology* 41 (2006) 1–10, (2006).

19. Marc, E.L. Breast cancer In: Denni, S.L.; Kasper, E.; Braunwald, A.S.; Fauci, D.L. & Lovgo, S.L. principles of internal medicine 15th ed., McGraw-Hill Inc. USA., 516-524, (2005).
20. Marklund, S. and Marklund, G. Involvement of the Superoxide Anion Radical in the Autoxidation of Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase. *Eur. J. Biochem.*; 47: 469-474, (1974).
21. Mesko, T.W.; Dunlap, J.N. & Sutherland, C.M. Risk factor " Breast cancer". *J. B. Cancer.* 16(11): 9-33, (1990).
22. Michael, B. & Harry, S. Breast cancer. Health Press Oxford. (1986).
23. Michael, P.C. Breast anatomy and development In: Harris, J.Y.R.; Marc, L.; Monica, M. & Osborne, C.K. Disease of the breast thirded. Published. Lippincott William & Wilk Inc. (2004).
24. Nielsen, F.; Mikkelsen, B.B.; Nielsen, J.B.; Andersen, H.R. and Grandjean, P. Plasma Malondialdehyde as a biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clinical Chemistry*; 43(7): 1209-1214, (1997).
25. Nohl, H. Demonstration of the existence of an organo specific NADH dehydrogenase in heart mitochondria. *Eur. J. Biochem.*; 169(3): 585-591, (1987).
26. Nokad, J.A. & Ghedirian, P. Genetic and breast cancer. *J. Cancer research*, 21(2): 80-175, (2005).
27. Oberley LW. Free radicals and diabetes. *Free Radic Biol Med*;5(2):113–24, (1988).
28. Palmieri, B. and Sblendorio, V. Oxidative stress tests: overview on reliability and use. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*; 11: 309-342, (2007).
29. Pamela, N.M Cancer control. *J. of moffitt B.C center*, 11:4, (2004).
30. Rice-Evans, C. and Burdon, R. "Free radical-lipid interactions and their pathological consequences." *Prog Lipid Res* 32: 71-110, (1993).
31. Robert, G., Lascano, R., Munoz, N., Rodriguez, M., Melchiorre, M. Triooi, V. and Quero, G. An oxidative stress inducer. *Herbicides - Properties, Synthesis and Control of Weeds*, (2012).
32. Russell, R.C.G.; Williams, N.S. & Bulstvode, C.J.K. Bailey & Loves Short practice of surgery 23 ed., Oxford University Press In New York, (1987).
33. Shalaby, E.A. and Shanab, S.M.M. Antioxidant compounds, assays of determination and mode of action. *African journal of pharmacy and pharmacology*. 17(10). 528-534, (2013).
34. Singh, G., Maulik, S.K., Jaiswal, A., Kumar, P. and Parshad, R. Effect of antioxidant levels in patients of breast carcinoma during Neoadjuvant chemotherapy and Mastectomy. *Malaysian J. Med. Sci.*; 17(2): 24-28, (2012).
35. Thanonn, I.A, Jadoa, K.R. and Ahmed, F.A. Oxidant/ antioxidant status in serum of breast cancer women treated by surgical interference and chemotherapy. *Iraq j. Pharm.*; 13(1): 7-12, (2013).
36. Yan, H.C.; Hong, P.; Yu, Z.Z. and Jing, S. Evaluation of antioxidant and antitumor activities of lemon essential oil. *Journal of Medicinal Plants Research*; 4(18): 1910-1915,(2010).
37. Young, I.S. and Woodside, J.V. Antioxidants in health and disease. *J. Clin. Pathol.*; 54: 176-186, (2001).