مجلة جامعة طرطوس للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الطبية المجلد (١٠) العدد (٣) ٢٠٢٦
Tartous University Journal for Research and Scientific Studies – Medical Sciences Series Vol. (10) No. (3) 2026

تقييم علاقة مشعرات الشدة التأكسدية (المالون داي ألدهيد والسعة المضادة للأكسدة الكلية) مع خصائص الورم (الدرجة والمرحلة) لدى مريضات سرطان الثدي

أ.د. رمال أسعد*

أ.د. نادر عبدالله**

مرح مايلا ***

(تاريخ الإيداع ٢١/١٠/ ٢٠٢٥ – تاريخ النشر ٢٢/٦/ ٢٠٢٦)

□ ملخّص □

المقدمة: يعد سرطان الثدي من أكثر السرطانات انتشاراً في العالم. تلعب الشدة التأكسدية دوراً في تطوره من خلال فقدان التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة لصالح المؤكسدات. تعمل الجذور الحرة على مهاجمة مكونات الخلية خاصة الشحوم، فيتشكيل المالون داي ألدهيد malondialdehyde (MDA) الذي يعتبر كمؤشر للشدة التأكسدية. في المقابل، تؤدي الدفاعات المضادة للأكسدة total antioxidant capacity (TAC) دوراً وقائياً يحد من الأذية الخلوية ويؤثر في خصائص الورم مثل تشكل الأوعية وانتقاله إلى درجات ومراحل متقدمة.

الهدف: قياس مستويات المالون داي ألدهيد والسعة الكلية المضادة للأكسدة لدى مريضات سرطان الثدي وتقييم علاقتها بدرجة الورم Tumor grade ومرحلته Tumor stage.

الطرائق: شملت الدراسة ٥٠ مريضة. جُمعت عينات الدم في أنابيب جافة، وأُجريت المعايرات باستخدام عتيدة من شركة Elabscience.

النتائج: ارتفاع تركيز المالون دي ألدهيد وانخفاض السعة المضادة للأكسدة مع تقدم درجة الورم ومرحلته بفارق هام إحصائياً.

الخلاصة: تُشير النتائج أن ضعف الدفاعات المضادة للأكسدة يسمح للجذور الحرة بإحداث أذيات خلوية تسهم في تطور سرطان الثدي وانتقاله إلى مراحل ودرجات أكثر تقدماً.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، المالون داي ألدهيد، السعة المضادة للأكسدة الكلية، درجة الورم، مرحلة الورم

* أستاذ – قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة – كلية الصيدلة – جامعة اللاذقية – اللاذقية – سوريا

** أستاذ – قسم الأورام – كلية الطب – جامعة اللاذقية – اللاذقية – سوريا

*** طالبة ماجستير– قسم الكيمياء الحيوية والأحياء الدقيقة – كلية الصيدلة – جامعة اللاذقية – اللاذقية – سوريا. الايميل: marah.maila@latakia-uni.edu.sy.

مجلة جامعة طرطوس للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الطبية المجلد (١٠) العدد (٣) ٢٠٢٦
Tartous University Journal for Research and Scientific Studies – Medical Sciences Series Vol. (10) No. (3) 2026

Evaluating the relationship between oxidative stress biomarkers (malondialdehyde and total antioxidant capacity) and tumor characteristics (degree and stage) in breast cancer patients

Dr. Rimal Asaad *
Dr. Nader Abedallaa **
Marah Maila***

(Received 21/10/2025.Accepted 22/6/2026)

□ABSTRACT □

Background: Breast cancer is among the most common malignancies worldwide. oxidative stress plays a critical role in disease progression by disrupting the balance between oxidants and antioxidants in favor to oxidants. Free radicals can attack lipids and hence produce malondialdehyde MDA, a biomarker of oxidative stress. Conversely, the total antioxidant capacity TAC represents the body's defense system that counteracts oxidative damage and influences tumor features such as angiogenesis and progression to advanced grades and stages.

Objective: measuring the levels of MDA and TAC in breast cancer patients and assessing their association with tumor grade and stage.

Methods: The study included 50 breast cancer patients. Blood samples were collected and assays were performed using a commercial kit from (Elabscience).

Results: Increaed MDA and decreased TAC were associated with higher tumor grade and stage. Both parameters showed statistically significant differences.

Conclusion: These findings indicate that impaired antioxidant defenses allow free radicals to induce cellular damage, breast cancer development and progression to more advanced grades and stages.

Key words: Breast cancer, malondialdehyde, total antioxidant capacity, tumor grade, tumor stage

* Professor, Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of pharmacy, Latakia University, Latakia, Syria.
** Professor, Department of Oncology, Faculty of Medicine, Latakia University, Latakia, Syria.
***Postgraduate student, Department of Biochemistry and Microbiology, Faculty of pharmacy, Latakia University, Latakia, Syria. Email: marah.maila@latakia-uni.edu.sy.

١- المقدمة:

١-١- مشكلة البحث:

يعد سرطان الثديBreast cancer من أكثر السرطانات انتشاراً حول العالم، حيث أنه وفقًا لتقارير منظمة الصحة العالمية سجل ما يقارب ٢,٣ مليون حالة إصابة جديدة بسرطان الثدي خلال عام ٢٠٢٢، إلى جانب نحو ٦٦٦ ألف حالة وفاة عالميًا (Bray,2024, p243). يمثل هذا المرض حوالي ٦,٩% من إجمالي وفيات السرطان بين النساء(Bray,2024, p243). تشمل عوامل الخطورة للإصابة به التقدم بالعمر، ظهور الطمث بشكل مبكر وتأخر سن اليأس، التعرض للأشعة المؤينة، والبدانة (Smolarz, Obeagu, 2024, p3), (2022, p3-10).

تساهم الشدة التأكسدية oxidative stress في الآلية الإمراضية للعديد من السرطانات بما في ذلك سرطان الثدي، وتعرف الشدة التأكسدية على أنها خلل في التوازن ما بين المؤكسدات (الجذور الحرة Reactive Oxygen Species ROS) ومضادات الأكسدة antioxidants لصالح المؤكسدات مما يودي إلى أذية المكونات الخلوية وموت الخلية إن لم تضبط (Lushchak, 2021, p957).

ينتج عن أذية المكونات الخلوية مركبات ثانوية يمكن استخدامها كمؤشرات حيوية لقياس الشدة التأكسدية بشكل غير مباشر من أهمها المالون داي ألدهيد malondialdehyde MDA والذي يعتبر الناتج النهائي لعملية أكسدة الشحومlipid peroxidation (Valgimigli, 2023, p10) . أظهرت العديد من الدراسات ارتفاع مستوياته لدى مرضى الأورام حيث يتميز بقدرته على تشكيل ارتباطات متصالبة مع الدنا مما يسهم في حدوث طفرات تتسبب في نمو الورم وتطوره (Jelic,2021, p22,23).

لحسن الحظ تخضع تراكيز الجذور الحرة إلى ضبط محكم لتحقيق مستويات منخفضة منها عبر مضادات الأكسدة والتي تعمل على تأخير أو منع الأذية التأكسدية بارتباطها مع ROS (Gulcin, 2025, p5) . تشكل جميع هذه المركبات ما يسمى بالسعة المضادة للأكسدة الكلية Total Antioxidants Capacity (TAC) والتي تؤمن حماية الخلية بشكل أفضل بسبب تداخل آليات عملها (Fraga, 2014, p3).

تتميز الأورام ذات الدرجة العالية بنمو سريع وعدواني وتفعيل للحدثية الالتهابية، وتترافق عادة بمستويات مرتفعة من الجذور الحرة والتي تعمل على إحداث تغييرات خلوية تعزز من قدرة الورم على الانتشار. أشارت الدراسات إلى ارتباط الشدة التأكسدية بالخصائص الورمية، إذ تعمل ROS على تحفيز سبل الإشارة المرتبطة بالنمو الخلوي وحدوث النقائل، وتفعيل عوامل النسخ المساهمة في تشكيل الأوعية وخباثة الخلايا وفقدانها للتمايز مما يدعم تطور المرض نسيجياً وسريرياً (Jiang, 2017,p1), (Mdkhana, 2022, p4678), (Radharani, 2021, p1,5,8).

١-٢- أهمية البحث:

تكمن أهمية هذه الدراسة في تسليط الضوء على الارتباط بين مشعرات الشدة التأكسدية MDA وTAC وخصائص الورم من حيث الدرجة والمرحلة مما يساعد في تقييم سلوك الورم وتقدير خطورته بالاعتماد على مشعرات غير نسيجية ويفتح المجال لاستهداف حالة أكسدة إرجاع في الاستراتيجيات العلاجية.

١-٣- هدف الدراسة:

قياس المستويات المصلية لـ MDA وTAC لدى مريضات سرطان الثدي ومقارنة المستويات المصلية مع درجات الورم المختلفة ومراحله.

٢- مواد البحث وطرائقه:

٢-١- عينة البحث:

جمعت عينات المريضات من مركز المعالجة الكيميائية والشعاعية في مشفى اللاذقية الجامعي خلال الفترة من تموز إلى تشرين الأول عام ٢٠٢٤. بلغ عدد المشاركات ٥٠ مريضة تم تشخيصهن حديثاً بسرطان الثدي. تم استبعاد المريضات الخاضعات لعلاج كيميائي أو شعاعي أو اللواتي يتناولن مكملات غذائية وأدوية هرمونية.

٢-٢- منهجية الدراسة:

تم سحب عينات دم على أنبوب جاف ثم تثفيله للحصول على المصل. تم تخزينه بحرارة ٨٠- مئوية لحين اكتمال العدد وإجراء المعايرة. تمت معايرة MDA وTAC باستخدام عتيدة من شركة Elabscience. تم الاطلاع على أضابير المريضات من أجل تصنيف الورم حسب الدرجة والمرحلة.

أجريت معايرة MDA وفق المبدأ الآتي:

$$MDA + \ Thiobarbituric\ acid \ \rightarrow red\ compound\ (532\ nm)$$

ثم حساب التركيز وفق المعادلة:

$$(1)\ MDA_{nmol/ml} = \frac{A_{sample} - A_{control}}{A_{standard} - A_{blank}} \times c \times f$$

حيث: c تركيز العياري $10\ nmol/ml$ و f *معامل تمديد العينة* وA *الامتصاصية*

قمنا بمعايرة TAC وفق المبدأ الآتي:

$$Fe^{+3} \xrightarrow{\text{مضادات الأكسدة}} Fe^{+2} + phenanthrolne \ \rightarrow complex\ (520\ nm)$$

ثم حساب التركيز وفق المعادلة:

$$(2)\ TAC_{U/ml} = \frac{A_{sample} - A_{control}}{0.01} \div 30 \times \frac{V_1}{V_2} \times f$$

حيث V_1 الحجم الكلي للتفاعل ml و V_2 حجم العينة المضافة للتفاعل ml و f *معامل تمديد العينة* وA *الامتصاصية*

عرفت الوحدة الدولية على أنها زيادة امتصاصية عينة حجمها 1ml بمقدار 0.01 لكل دقيقة وعند الدرجة 37 مئوية.

تجدر الإشارة إلى أنه لم يتم اعتماد مجالات مرجعية خاصة بالكيتات المستخدمة في هذه الدراسة، كونها كيتات بحثية وغير مخصصة للاستخدام التشخيصي السريري، لكن وفقاً لدراسة Nielsen وزملائه تم تحديد مجال مرجعي لمستويات Malondialdehyde (MDA) بين ٠,٣٦-١,٢٤ µmol/L (Nielsen, 1997,p1209). كما أشارت دراسة Prenesti وزملائه إلى أن المجال المرجعي للسعة المضادة للأكسدة الكلية (TAC) يتراوح بين ٦٣٧-١٠٤٨ µmol/L (Prenesti, 2021, p1). مع الأخذ بعين الاعتبار أن هذه القيم المرجعية قد تختلف باختلاف طرق القياس المستخدمة والمنهجيات التحليلية المتبعة في كل دراسة.

٢-٣- الدراسة الإحصائية:

أجريت الاختبارات الإحصائية باستخدام البرنامج الإحصائي Statical Package for the Social Sciences (SPSS 26) ، وقمنا بالتعبير عن المتغيرات الفئوية كعدد n ونسبة مئوية % ، وعن المتغيرات المستمرة كمتوسط mean وانحراف معياري(SD) standard deviation. قمنا بإجراء اختبار Welch ANOVA من أجل المقارنة بين مجموعات عدة، واختبار كروسكال – والس للتحري عن الفروقات ضمن المجموعات الفرعية.

اعتبرت النتائج ذات دلالة إحصائية بثقة ٩٥% عندما كانت *P*-value أقل من ٠,٠٥ وبثقة ٩٩% عندما كانت *P*-value أقل من ٠,٠١ .

٣-النتائج والمناقشة:

٣-١-الخصائص العامة لمجموعة الدراسة:

اشتملت هذه الدراسة على 50 مريضة مصابة بسرطان الثدي من مشفى اللاذقية الجامعي. بلغ متوسط عمر المريضات (±10.24) 53.70 سنة، وكانت النسبة الأكبر من المريضات في المرحلة والدرجة الثانية للورم. بلغ متوسط تركيز MDA لديهن (±1.25) 5.96 نانومول/مل ومتوسط TAC (±2.11) 77.24 وحدة دولية/مل.

يظهر الجدول (١) خصائص عينة الدراسة.

(الجدول ١ : خصائص عينة الدراسة)

				المريضات ٥٠ =n	
متوسط العمر (سنة)				53.70 (±10.24)	
مرحلة الورم	I			٢	%٤
	II			٣٠	%٦٠
	III			١٤	%٢٨
	IV			٤	%٨
درجة الورم	١			٣	%٦
	٢	٢٨	ER+	%٦٤,٢	%٥٦
			ER-	%٣٥,٨	
	٣	١٩	ER+	%٥٢,٦	%٣٨
			ER-	%٤٧,٤	
متوسط تركيز MDA (نانومول/مل)				٥,٩٦ (±1.25)	
متوسط TAC (وحدة دولية/مل)				77.24 (±2.11)	

٣-٢-العلاقة بين متوسط تركيز المالون داي ألدهيد ومتوسط السعة المضادة للأكسدة الكلية ودرجة الورم:

من أجل التعرف على تراكيز المالون داي ألدهيد ومتوسط السعة المضادة للأكسدة الكلية مع تغير درجة الورم تم دراسة البيانات الوصفية من خلال التحري عن مقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت، ومن

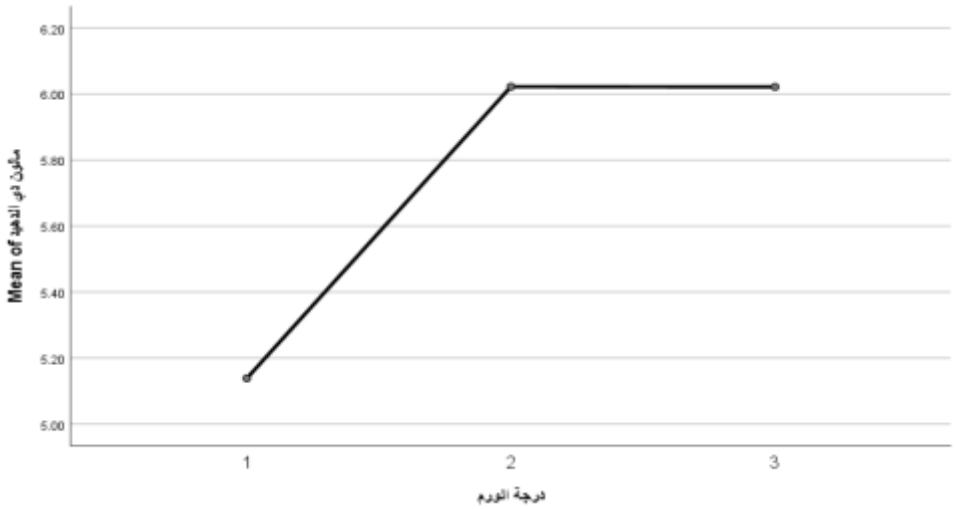
أجل معرفة ما إن كانت الفروقات في تراكيز المالون داي ألدهيد المصلية والسعة المضادة للأكسدة الكلية مع تقدم درجة الورم ذات دلالة هامة إحصائياً فقد تم إجراء اختبار تحليل التباين الخاص بـ ويلش Welch-ANOVA كما هو مبين في الجدول (٢).

(الجدول ٢: اختبار تحليل التباين الخاص بـ ويلش Welch-ANOVA المعبر عن التغير في متوسطات تراكيز المالون داي ألدهيد والسعة المضادة للأكسدة الكلية مع تغير درجة الورم)

عنصر الدراسة		$\bar{X}$	SD	قيمة Fw	القيمة الاحتمالية
MDA	1	٥,١٣	٠,٢١	9.229	٠,٠٠١
	2	٦,٠٢	١,٥١		
	3	٦,٠٢	٠,٨٦		
Tac	1	٧٨,٦٩	٠,٣٤	10.301	٠,٠٠١
	2	٧٧,١٤	٢,٥٥		
	3	٧٧,١٥	١,٤١		

$\bar{X}$: المتوسط الحسابي، SD: الانحراف المعياري، F_w: معامل ويلش، MDA: مالون داي ألدهيد، TAC: السعة المضادة للأكسدة الكلية

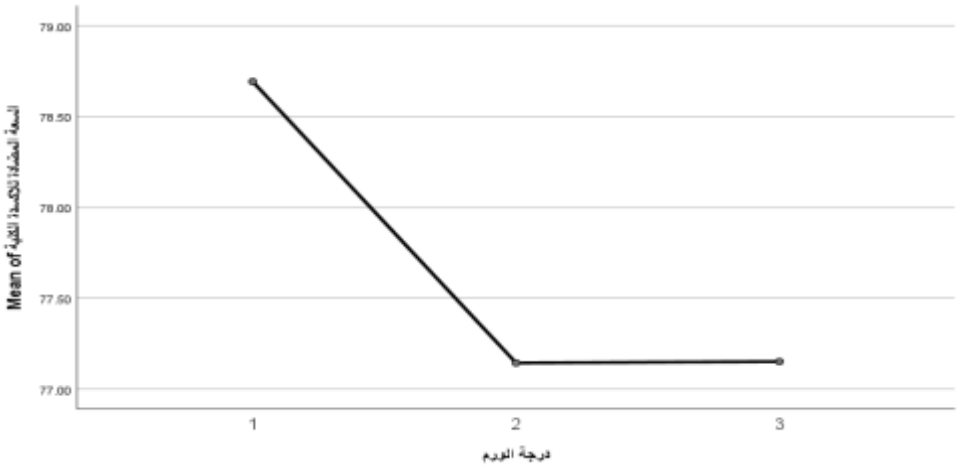
يرتفع تركيز المالون داي ألدهيد مع التقدم في درجة الورم حيث بلغ متوسط تركيز المالون داي ألدهيد (٥,١٣ ±٠,٢١ نانو مول/مل) مع الدرجة ١، بينما بلغ متوسط تركيز المالون داي ألدهيد (٠,٨٦ ± ٦,٠٢ نانو مول/مل) مع الدرجة ٣، هذا ويتغير متوسط تركيز المالون داي ألدهيد مع تغير درجة الورم حيث بلغت قيمة معامل ويلش (F_w = 9.229) وكان ذا دلالة هامة إحصائياً (P-Value = 0.001) وهي أصغر من ٠,٠١ مما يؤكد على وجود فرق دال إحصائياً بثقة تزيد عن الـ ٩٩%)، أي يزداد متوسط تركيز المالون داي ألدهيد مع ازدياد درجة الورم ويبين الشكل(١) اتجاه التغير.



(الشكل ١: اتجاه التغير في متوسط تركيز المالون داي ألدهيد مع التغير في درجة الورم)

تنخفض السعة المضادة للأكسدة الكلية مع التقدم في درجة الورم حيث بلغ متوسط تركيز السعة المضادة للأكسدة الكلية (٠,٣٤ ±٧٨,٦وحدة دولية/مل) مع الدرجة ١، بينما بلغ متوسط السعة المضادة للأكسدة

الكلية (١,٤١±٧٧,١٥ وحدة دولية/مل) مع الدرجة ٣، هذا ويتغير متوسط السعة المضادة للأكسدة الكلية مع تغير درجة الورم حيث بلغت قيمة معامل ويلش (F_W = 10.301) وكان ذا دلالة هامة إحصائياً (P-Value = 0.001) وهي أصغر من ٠,٠١ مما يؤكد على وجود فرق دال إحصائياً بثقة تزيد عن الـ ٩٩%)، حيث ينخفض متوسط السعة المضادة للأكسدة الكلية مع ازدياد درجة الورم. يبين الشكل(٢) اتجاه التغير.



(الشكل ٢: اتجاه التغير في متوسط السعة المضادة للأكسدة الكلية مع التغير في درجة الورم)

٣-٣- العلاقة بين متوسط تركيز المالون داي ألدهيد ومتوسط السعة المضادة للأكسدة الكلية ومرحلة الورم:

من أجل التعرف على تراكيز المالون داي ألدهيد والسعة المضادة للأكسدة الكلية مع تغير مرحلة الورم فقد درست البيانات الوصفية من خلال التحري عن مقاييس النزعة المركزية ومقاييس التشتت، ومن أجل معرفة ما إن كانت الفروقات في تراكيز المالون داي ألدهيد المصلية والسعة المضادة للأكسدة الكلية مع تقدم مرحلة الورم ذات دلالة هامة إحصائياً فقد أجري تحليل التباين الخاص بـ ويلش Welch-ANOVA كما هو مبين في الجدول(٣).

(الجدول ٣: اختبار تحليل التباين الخاص بـ ويلش Welch-ANOVA المعبر عن التغير في متوسطات تراكيز المالون داي ألدهيد والسعة المضادة للأكسدة الكلية مع تغير مرحلة الورم)

عنصر الدراسة		$\bar{X}$	SD	قيمة Fw	القيمة الاحتمالية
MDA	I	٤,٩٨	٠,٠٣	25.963	٠,٠٠٠
	II	٥,٧٠	٠,٤٥		
	III	٥,٩٦	٠,٨٩		
	IV	٨,٥٠	٣,٢٠		
TAC	I	٧٨,٩٤	٠,٠٥	31.186	٠,٠٠٠
	II	٧٧,٨٢	٠,٦٣		
	III	٧٦,٩٠	١,٦٩		
	IV	٧٣,١١	٥,٣١		

$\bar{X}$: المتوسط الحسابي، SD: الإنحراف المعياري ، F_w: معامل ويلش، MDA: مالون داي ألدهيد، TAC: السعة المضادة للأكسدة الكلية

تبين وجود فرق هام إحصائياً يشير إلى ارتفاع متوسط المالون داي ألدهيد وانخفاض متوسط السعة المضادة للأكسدة الكلية مع ازدياد مرحلة الورم، لذا قمنا بإجراء مقارنة داخلية بين المجموعات وذلك باستخدام اختبار كروسكال – والس Kruskal-Wallis كما هو مبين في الجدول (٤).

(الجدول ٤: اختبار اختبار كروسكال – والس Kruskal-Wallis المعبر عن دلالة الفرق في تراكيز المالون داي ألدهيد والسعة المضادة للأكسدة الكلية عبر مراحل الورم)

Kruskal-Wallis Criteria						
	Stage	n	Median	Max	Min	P - Value
MDA	I	2	4.98	5.01	٤,٩٦	**٠,٠٠٩**
	II	30	5.64	7.00	5.01	
	III	14	5.71	8.05	5.03	
	IV	4	6.48	13.22	6.01	
TAC	I	2	78.95	78.99	78.91	**٠,٠٠٢**
	II	30	77.87	78.90	76.28	
	III	14	77.31	78.98	73.85	
	IV	4	75.22	76.71	65.32	
Kruskal-Wallis Between-Cases Criteria						
	Stage			Test Statistic	SE	P - Value
MDA	I x II			-22.350	10.644	**0.036**
	I x III			-25.071	11.017	**٠.023**
	I x IV			-41.500	12.622	**٠.001**
	II x III			-2.721	4.717	٠.564
	II x IV			-19.150	7.758	**٠.014**
	III x IV			-16.429	8.263	**٠.047**
TAC	I x II			15.000	8.264	٠.070
	I x III			22.633	7.759	**٠.004**
	I x IV			43.000	12.623	**٠.001**
	II x III			7.633	4.718	0.106
	II x IV			28.000	11.018	**٠.011**
	III x IV			20.367	10.645	٠.056

n: عدد الأفراد، Min: أصغر قيمة Minimum، Max: أكبر قيمة Maximum، SE: الخطأ المعياري Standard Error، Median: الوسيط، $\bar{X}$: المتوسط الحسابي Arethmatic Mean

يرتفع متوسط تركيز المالون داي ألدهيد مع التقدم في مرحلة الورم حيث كان معامل كروسكال–والس الإحصائي ذا قيمة سالبة ضمن المقارنات الداخلية في جميع حالاتها، مما يشير إلى أن قيمة المرحلة التالية ضمن المقارنات الثنائية أكبر من قيمة المرحلة الأولى في المقارنة، هذا وقد كان الفرق بين المرحلة الأولى والثانية والفرق بين المرحلة الأولى والثالثة والفرق بين المرحلة الأولى والرابعة ذا دلالة هامة إحصائياً. ولم يكن هنالك فرق ذا دلالة هامة إحصائياً بين المرحلة الثانية والمرحلة الثالثة بينما كان الفرق بين المرحلة الثانية والمرحلة الرابعة والفرق بين المرحلة الثالثة والمرحلة الرابعة ذا دلالة هامة إحصائياً.

تنخفض متوسط السعة المضادة للأكسدة الكلية مع التقدم في مرحلة الورم حيث كان معامل كروسكال–والس الإحصائي ذا قيمة إيجابية ضمن المقارنات الداخلية في جميع حالاتها، مما يشير إلى أن قيمة المرحلة التالية ضمن المقارنات الثنائية أصغر من قيمة المرحلة الأولى في المقارنة، هذا وقد كان الفرق بين المرحلة الأولى والثانية ذا دلالة غير هامة إحصائياً، وكان الفرق بين المرحلة الأولى والثالثة وبين المرحلة الأولى والرابعة ذا دلالة هامة إحصائياً. لم يكن هنالك فرق ذا دلالة هامة إحصائياً بين المرحلة الثانية والمرحلة الثالثة، وكان الفرق بين المرحلة الثانية والرابعة ذا دلالة هامة إحصائياً.

٣–٤– المناقشة:

يُعدّ سرطان الثدي من أكثر الأورام الخبيثة انتشاراً حول العالم (Bray, 2024, p243)، ويمثل نموذجاً بيولوجياً متعدد العوامل (multifactorial model) لتداخل التأثيرات الجزيئية والهرمونية في تطور المرض (Hankinson, 2004, p213,214). تعتبر كلٌّ من درجة الورم ومرحلته من أهم العوامل الإنذارية التي تعكس السلوك البيولوجي للورم، حيث يرتبط ارتفاعهما بزيادة عدوانية الخلايا الورمية وقدرتها على النمو والانتشار (Allison, 2021, p99). في هذا السياق، تلعب الشدة التأكسدية دوراً مهماً في تفعيل تكاثر الخلايا الورمية وغزوها، من خلال إحداث أذية في الحمض النووي وتفعيل مسارات الإشارة الخلوية، مما يسهم في تطور أورام ذات درجات أعلى ومراحل أكثر تقدماً (Valko, 2004, p38). انطلاقًا من ذلك، هدفت دراستنا إلى تقييم العلاقة بين الشدة التأكسدية وخصائص الورم.

أظهرت النتائج ارتفاع مستويات Malondialdehyde (MDA) مع تقدم درجة الورم من الدرجة الأولى إلى الثانية، بالتوازي مع انخفاض السعة المضادة للأكسدة الكلية (TAC)، ويعود السبب في ذلك بكون الأورام عالية الدرجة ذات معدل انقسام مرتفع، مما يزيد من حاجتها إلى الطاقة وبالتالي زيادة تفعيل الميتوكوندريا وتعزيز إنتاج الجذور الحرة (ROS). كما تترافق البيئة الميكروية لهذه الأورام مع تفعيل البالعات المرتبطة بالورم، مما يسهم في زيادة إنتاج ROS وحدوث طفرات جينية جديدة تدعم الانتقال إلى درجات أعلى (Radharani, 2021, p6)، (Bylund, 2010, p1836). تؤدي المستويات المرتفعة من ROS إلى استنزاف منظومة مضادات الأكسدة وتعطيلها، وهو ما ينعكس بارتفاع MDA وانخفاض TAC (Erten Şener, 2007, p381).

علاوةً على ذلك، تلعب الجذور الحرة دوراً في تفعيل سبل إشارة خلوية رئيسية مثل العامل المحرض بنقص الأكسجةHypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1α)، والتي ترتبط بفقدان التمايز الخلوي وتعزيز الطبيعة العدوانية للورم. يؤدي ارتباط HIF-1α بالنواة إلى زيادة التعبير عن عامل النمو البطاني الوعائي Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) المسؤول عن تشكيل الأوعية الجديدة ويدعم ذلك تكاثر الخلايا وانتشارها نتيجة تزويدها بالطاقة (Zhou, 2013, p6) ،(Ziello, 2007, p53).

تتوافق نتائجنا مع دراسة Fitalew وزملائه التي أظهرت ارتفاع مستويات المؤكسدات وانخفاض TAC مع زيادة درجة الورم (Admasu, 2022, p10). وعلى نحو مماثل، أفاد Khan وزملاؤه بارتفاع مستويات MDA وانخفاض فعالية الإنزيمات المضادة للأكسدة في الدرجات النسيجية الأعلى للورم ، مما يدعم إمكانية استخدام هذه المؤشرات لتقييم شدة المرض (Khan, 2023, p457). في المقابل، لم تُظهر دراسة *Barartabar et a*l فروقاً ذات دلالة إحصائية هامة في مستويات MDA وTAC مع درجة الورم، وقد يُعزى ذلك إلى اختلاف نوع العينات أو حجمها أو الطرق التحليلية المستخدمة (Barartabar, 2023, p4).

من جهة أخرى، قد يعكس غياب فروق واضحة بين الدرجتين الثانية والثالثة تداخل عوامل بيولوجية متعددة، من بينها توزع المستقبلات الهرمونية. إذ تظهر خصائص العينة أن نسبة المريضات الإيجابيات لمستقبلات الاستروجين كانت أعلى في مجموعة الدرجة الثانية مقارنة بالدرجة الثالثة، ومن المعروف أن الاستروجين قد يساهم في زيادة إنتاج ROS إما بشكل مباشر عبر مساراته الاستقلابية التي تولّد جذوراً حرة قادرة على أكسدة الشحوم ورفع مستويات MDA، أو بشكل غير مباشر من خلال ارتباطه بالمستقبلات، حيث يؤدي تفعيل Estrogen receptor إلى تفعيل سبل الإشارة المرتبطة بنمو الورم وتعزيز النشاط الميتوكوندري (Kumar, 2010, p1131,1130)، (Samavat,2015, p234). إن هذا التباين في توزع مستقبلات الاستروجين بين المجموعات قد يساهم في تقارب مستويات مؤشرات الشدة التأكسدية، كما أن صغر حجم العينة في كل مجموعة قد يحدّ من القدرة على كشف فروق دقيقة بين الدرجات.

فيما يتعلق بمرحلة الورم، أظهرت النتائج ازدياد تركيز MDA تدريجياً مع تقدم المرحلة، مع وجود فروق واضحة بين المراحل المبكرة والمتقدمة، حيث ارتبطت المرحلة الرابعة بمستويات أعلى من الشدة التأكسدية. ويعكس ذلك زيادة إنتاج ROS نتيجة النشاط الاستقلابي المرتفع، والانقسام السريع للخلايا السرطانية، وزيادة الكتلة الورمية، إضافة إلى نقص الأكسجة (Radharani, 2021, p4). في المقابل انخفضت السعة المضادة للأكسدة الكلية (TAC) بشكل ملحوظ مع تطور المرض، مع تسجيل مستويات أدنى في المراحل المتقدمة، مما يدل على استنزاف مضادات الأكسدة وفشل آليات المعاوضة. تشير هذه النتائج إلى قدرة الخلايا السرطانية على إعادة ضبط توازن الأكسدة/الإرجاع بما يتوافق مع متطلباتها؛ إذ تكون الشدة التأكسدية منخفضة نسبياً في المراحل المبكرة نتيجة تفعيل آليات المعاوضة، بينما تزداد في المراحل المتقدمة مع تجاوز قدرة مضادات الأكسدة، مما يعزز من تقدم المرض وانتشاره (Lushchak, 2015, p167-170).

تدعم هذه المعطيات ما ورد في الأدبيات من أن الشدة التأكسدية لا تمثل مجرد حالة مرافقة للورم، بل تلعب دوراً محورياً في تطوره، من خلال تعزيز الطفرات الجينية، وتنظيم سبل الإشارة، وتحفيز تكون الأوعية الدموية (angiogenesis)، وتسهيل الانتقال الورمي (metastasis). (Birben, (Gupta,2014, p4406), (Pham-Huy,2008, p91) (2012,p14).

تتوافق هذه النتائج مع دراسة *Feng et al* حيث أشار إلى ارتفاع مستويات المؤكسدات ونفاذ مضادات الأكسدة مع تطور المرض (Feng,2016, p8) ، ومع دراسة *Genonc et al* التي أظهرت ارتفاع مستويات MDA من المرحلة III حتى IV وانخفاض مستويات Vit. E لاسيما في المرحلة IV (Gonenc, 2005,p193)، في حين تختلف مع دراسة *Zarrini et al.* التي أظهرت تقارب مستويات الإجهاد التأكسدي بين مختلف مراحل المرض، وقد يُعزى ذلك إلى اختلاف خصائص العينة، لا سيما أن المريضات في تلك الدراسة خضعن للعلاج الكيميائي (Zarrini, 2016, p35).

٣-٥- الخلاصة:

تشير معطياتنا إلى أن ارتفاع الشدة التأكسدية يُمثل الطبيعة العدوانية للأورام عالية الدرجة، وتدعم الفرضية القائلة بأن الشدة التأكسدية ليست مجرد حالة مرافقة للورم بل قد تكون عاملاً مساهماً في تطوره وارتفاع درجته النسيجية. كما أظهرت النتائج ارتباطاً واضحاً بين تقدم مرحلة الورم وزيادة مستويات MDA مقابل انخفاض

TAC، مما يعكس زيادة شدة الإجهاد التأكسدي مع تطور المرض. وتشير هذه التغيرات في مؤشرات الشدة التأكسدية إلى دورها المحتمل كمؤشرات حيوية لتقييم شدة المرض ومتابعة تقدمه.

٤- الاستنتاجات والتوصيات:

٤-١- وجود علاقة هامة إحصائياً بين التراكيز المصلية للـ MDA و TAC ودرجة الورم ومرحلته.

٤-٢- ازدياد الإجهاد التأكسدي مع تقدم المرض، سواء على مستوى التمايز النسيجي أو الانتشار السريري.

٤-٣- نوصي بإجراء دراسات على عينات أكبر:

لتأكيد هذه العلاقات والتحقق من فائدتها التشخيصية.

إمكانية استخدامها كمؤشرات مساعدة إلى جانب الاستقصاءات الروتينية.

استخدامها كجزء من المتابعة الدورية لمراقبة تطور المرض والاستجابة على العلاج.

٥-المراجع:

ADMASU, F. T., DEMISSIE, B., YITBAREK, G. Y., GETO, Z., TESFAW, A., ZEWDE, E. A., ... & DEJENIE, T. A. 2022, *Evaluation Of Total Oxidative Stress And Antioxidant Capacity Of Brain Tumour Patients Attending Referral Hospitals In Addis Ababa, 2020: A Comparative Cross-Sectional Study. Ecancermedicalscience* UK, Vol.16, 1391.

ALLISON, K. H. 2021, *Prognostic And Predictive Parameters In Breast Pathology: A Pathologist's Primer. Modern Pathology* U.S.A, Vol. 34, N0.S1,94-106.

BARARTABAR, Z., MOINI, N., ABBASALIPOUKABIR, R., MESBAH-NAMIN, S. A., & ZIAMAJIDI, N. 2023, *Assessment Of Tissue Oxidative Stress, Antioxidant Parameters, And Zinc And Copper Levels In Patients With Breast Cancer. Biological Trace Element Research* Germany, Vol. 201, N0.7, 3233-3244.

BIRBEN, E., SAHINER, U. M., SACKESEN, C., ERZURUM, S., & KALAYCI, O. 2012, *Oxidative Stress And antioxidant defense. World allergy organization journal* UK, Vol.5, N0.1, 9-19.

BRAY, F., LAVERSANNE, M., SUNG, H., FERLAY, J., SIEGEL, R. L., SOERJOMATARAM, I., & JEMAL, A. 2024, *Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates Of Incidence And Mortality Worldwide For 36 Cancers In 185 Countries. Cancer Journal For Clinicians* U.S.A, Vol.74 ,N0.3, 229-263.

BYLUND, J., BROWN, K. L., MOVITZ, C., DAHLGREN, C., & KARLSSON, A. 2010, *Intracellular Generation Of Superoxide By The Phagocyte NADPH Oxidase: How, Where, And What For?.Free Radical Biology and Medicine* U.S.A, Vol.49, N0.12, 1834-1845.

ERTEN SENER, D., GONENC, A., AKINCI, M., & TORUN, M. 2007, *Lipid Peroxidation And Total Antioxidant Status In Patients With Breast Cancer. Cell Biochemistry and Function* UK, Vol.25, N0.4, 377-382.

FENG, J. F., Lu, L., DAI, C. M., WANG, D., YANG, Y. H., YANG, Y. W., & LIU, Y. S. 2016, *Analysis Of The Diagnostic Efficiency Of Serum Oxidative Stress*

Parameters In Patients With Breast Cancer At Various Clinical Stages. Clinical Biochemistry U.S.A, Vol.49, N0.9, 692-698.

FRAGA, C. G., OTEIZA, P. I., & GALLEANO, M. 2014, *In Vitro Measurements And Interpretation Of Total Antioxidant Capacity. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* Netherlands, Vol.1840, N0.2, 931-934.

GONENC, A. Y. M. E. L. E. K., TOKGOZ, D., ASLAN, S., & TORUN, M. 2005, *Oxidative Stress In Relation To Lipid Profiles In Different Stages Of Breast Cancer. Indian Journal of Biochemistry and Biophysics* India, Vol.42, N0.3, 190-195.

GUPTA, R. K., PATEL, A. K., SHAH, N., CHOUDHARY, A. K., JHA, U. K., YADAV, U. C., ... & PAKUWALl, U. 2014, *Oxidative Stress And Antioxidants In Disease And Cancer: A Review. Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention* South Korea, Vol.15, N0.11, 4405-4409.

GULCIN, İ. 2025, *Antioxidants: A Comprehensive Review. Archives Of Toxicology* Germany, 1-105.

HANKINSON, S. E., COLDITZ, G. A., & WILLETT, W. C. 2004, *Towards An Integrated Model For Breast Cancer Etiology: The Lifelong Interplay Of Genes, Lifestyle, And Hormones. Breast Cancer Research* UK, Vol.6, N0.5, 213-218.

JELIC, M. D., MANDIC, A. D., MARICIC, S. M., & SRDJENOVIC, B. U. 2021, *Oxidative Stress And Its Role In Cancer. Journal Of Cancer Research And Therapeutics* India, Vol.17, N0.1, 22-28.

JIANG, J., WANG, K., CHEN, Y., CHEN, H., NICE, E. C., & HUANG, C. 2017, *Redox Regulation In Tumor Cell Epithelial–Mesenchymal Transition: Molecular Basis And Therapeutic Strategy. Signal Transduction and Targeted Therapy* UK, Vol.2, N0.1, 1-12.

KHAN, H., AFROZ, N., MEHMOOD, M., TAJ, A., SHARIF, H., ARS, F. 2023, *Serum Oxidative Stress Biomarkers As Prognostic Indicators Of Tumor Aggressiveness In Ovarian Cancer: A Multicenter Clinical Study. P J M H S* Pakistan, Vol. 17, 457.

KUMAR, S., LATA, K., MUKHOPADHYAY, S., & MUKHERJEE, T. K. 2010, *Role Of Estrogen Receptors In Pro-Oxidative And Anti-oxidative Actions Of Estrogens: A Perspective. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects* Netherlands, Vol.1800, N0.10, 1127-1135.

LUSHCHAK, V. I., & SYOREY, K. B. 2021, *Oxidative Stress Concept Updated: Definitions, Classifications, And Regulatory Pathways Implicated. EXCLI journal* Germany, Vol. 20, 956-978.

LUSHCHAK, V. I. 2015, *Free Radicals, Reactive Oxygen Species, Oxidative Stresses And Their Classifications. The Ukrainian Biochemical Journal* Ukraine, Vol.87, N0. 6, 11-18.

MDKHANA, B., GOEL, S., SALEH, M. A., SIDDIQUI, R., KHAN, N. A., & ELMOSELHI, A. B. 2022, *Role Of Oxidative Stress In Angiogenesis And The Therapeutic Potential Of Antioxidants In Breast Cancer. European Review for Medical and Pharmacological Sciences* Italy, Vol.26, N0.13, 4677-4692.

NIELSEN, F., MIKKELSEN, B. B., NIELSEN, J. B., ANDRESEN, H. R., & GRANDJEAN, P. 1997, *Plasma Malondialdehyde As Biomarker For Oxidative Stress: Reference Interval And Effects Of Life-Style Factors. Clinical Chemistry* U.S.A, Vol.43, N0.7, 1209-1214

OBEAGU, E. I., & OBEAGU, G. U. 2024, *Breast Cancer: A Review Of Risk Factors And Diagnosis. Medicine* U.S.A, Vol.103, N0.3, e36905.

PHAM-HUY, L. A., He, H., & PHAM-HUY, C. 2008, *Free Radicals, Antioxidants In Disease And Health. International Journal Of Biomedical Science: IJBS* U.S.A, Vol.4, N0.2, 89–٩٦.

PRENESTI, E., BERTO, S., GOSMARO, F., BAGNATI, M., & BELLOMO, G. 2021, *Dysmetabolisms Can Affect Total Antioxidant Capacity (TAC) Of Human Plasma: Determination of Reference Intervals of TAC by Way of CUPRAC-BCS Method. Antioxidants* Switzerland, Vol.10, N0.1, 58.

RADHARANI, N. N. V., KUNDU, I. G., YADAV, A. S., & KUNDU, G. C. 2021, *Oxidative Stress: A Key Regulator Of Breast Cancer Progression And Drug Resistance. In Handbook Of Oxidative Stress in Cancer: Mechanistic Aspects* Singapore, pp. 1-15.

SAMAVAT, H., & KURZER, M. S. 2015, *Estrogen Metabolism And Breast Cancer. Cancer letters* Netherlands, Vol.356, N0.2, 231-243.

SMOLARZ, B., NOWAK, A. Z., & ROMANOWICZ, H. 2022, *Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis And Treatment (review of literature). Cancers* Switzerland, Vol.14 ,N0.10, 2569.

VALGIMIGLI, L. 2023, *Lipid Peroxidation And Antioxidant Protection. Biomolecules* Switzerland, Vol.13, N0.9, 1291.

VALKO, M., IZAKOVIC, M., MAZUR, M., RHODES, C. J., & TELSER, J. 2004, *Role Of Oxygen Radicals In DNA Damage And Cancer Incidence. Molecular And Cellular Biochemistry* Netherlands, Vol.266, N0.1, 37-56.

ZARRINI, A. S., MOSLEMI, D., PARSIAN, H., VESSAL, M., MOSAPOUR, A., & KELAGARI, Z. S. 2016, *The Status Of Antioxidants, Malondialdehyde And Some Trace Elements In Serum Of Patients With Breast Cancer. Caspian Journal Of Internal Medicine* Iran, Vol.7, N0.1, 31-36.

ZIELLO, J. E., JOVIN, I. S., & HUANG, Y. 2007, *Hypoxia-Inducible Factor (HIF)-1 Regulatory Pathway And Its Potential For Therapeutic Intervention In Malignancy And Ischemia. The Yale Journal Of Biology And Medicine* U.S.A, Vol.80, N0.2, 51-60.

ZHOU, Y., YAN, H., GUO, M., ZHU, J., XIAO, Q., & ZHANG, L. 2013, *Reactive Oxygen Species In Vascular Formation And Development. Oxidative Medicine And Cellular Longevity* UK ,Vol.2013, N0.1, 374963.