

Oksidatif Stres ve Kolorektal Kanser İlişkisinde Antioksidanların Önemli Rolü

The Important Role of Antioxidants in The Relationship Between Oxidative Stress and Colorectal Cancer

Zeynep Bozkoyun Dusak*¹, Yusuf Ziya Yaşar², Ayşe Şaparak³

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Van Türkiye

Atıf: Bozkoyun Dusak Z, Yaşar YZ, Şaparak A. (2023). Oksidatif stres ve kolorektal kanser ilişkisinde antioksidanların önemli rolü. *Van Sağlık Bilimleri Dergisi*, 17(2),119-124.

ABSTRACT

The body has a complex enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense system. Antioxidant mechanisms develop a defense system against free radicals that have harmful effects on body tissues. The accumulation of free radicals in the cell causes oxidative stress and cellular damage. It is known that the increase in cell reactive oxygen species plays a role in the pathogenesis of many diseases such as colon cancer, neurodegenerative, cardiovascular, diabetes and kidney diseases. The aim of our study is to reveal the effect of oxidative stress on colorectal cancer and the opposing effects of antioxidants (such as SOD, CAT and GPx).determined that the factors in the autumn season differ proportionally according to the summer and winter months.

Keywords: Antioxidants, Colon Cancer, Oxidative Stress, Free Radicals

ÖZET

Vücut enzimatik ve enzimatik olmayan karmaşık bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Antioksidan mekanizmalar vücut dokuları için zararlı etkilere sahip olan serbest radikallere karşı savunma sistemi geliştirirler. Serbest radikallerin hücrede birikmesi oksidatif strese ve hücre hasarına neden olur. Hücre reaktif oksijen türlerinde artışın kolon kanseri, nörodejeneratif, kardiyovasküler, diyabet ve böbrek hastalıkları gibi birçok hastalığın patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir. Çalışmamızın amacı oksidatif stresin kolorektal kanser üzerindeki etkisini ve antioksidanların (SOD, CAT ve GPx gibi) karşıt etkilerini ortaya koymaktır.

Anahtar kelimeler: Antioksidanlar, Kolon Kanseri, Oksidatif Stres, Serbest Radikaller.

* Sorumlu yazar: Zeynep Bozkoyun Dusak. E-mail: zeynepbozkoyundusak@hotmail.com.

ORCID: Zeynep Bozkoyun Dusak: 0000-0002-9005-0153, Yusuf Ziya Yaşar: 0009-0007-8073-2728, Ayşe Şaparak: 0009-0007-2867-1833

Geliş: 26.02.2024, Kabul: 09.07.2024 ve Basım: 30.04.2024



GİRİŞ

Kolon kanseri dünyada en sık görülen üçüncü kanser türü olmakla birlikte her yıl yaklaşık 1,2 milyon yeni vaka ve 608.000 ölüm bildirilmektedir (Dusak ve ark., 2022). Bu bağlamda kolorektal kanserin insanoğlu için ne derece önemli bir sağlık sorunu olduğu anlaşılmaktadır. Birçok hastalıkta rol oynadığı bilinen reaktif oksijen türlerinin (ROT) karsinogenezde önemli progenitörler olabileceği kavramına yönelik artan bir destek vardır (Valko ve ark., 2007). Son on yılda, ROT ile karsinogenez arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda bilimsel çalışma yayınlandı. Bu çalışmalar, karsinogenezle bağlantılı olabilecek oksidatif stresin çeşitli sonuçlarını içermektedir (Cejas ve ark., 2004; Valko ve ark., 2006; Mena ve ark., 2009). Bu derlemenin amacı, oksidatif stresi kolorektal kanser ile ilişkilendiren kanıtları gözden geçirmek ve antioksidan savunma mekanizmalarının etkilerini inceleyerek kolorektal kanser ile ilgili gelecekteki araştırmaların doğru yorumlanması için temel arka plan bilgilerini sağlamaktır. Bu nedenle, oksidatif durumu etkileyebilecek ve bağırsak epitel hücrelerinin zararlı metabolik zorluklarla başa çıkma yeteneğini modüle edebilecek farklı endojen ve eksojen faktörlerin kısa bir tanıtımı amaçlanmıştır.

Tablo 1. Reaktif oksijen (ROT) ve reaktif azot (RNT) bileşikleri

Radikaller	Radikal Olmayanlar		
Hidroksil	HO·	Hidrojen peroksit	H ₂ O ₂
Alkoksil	RO·	Singlet oksijen	*O ₂
Peroksil	ROO·	Ozon	O ₃
Süperoksit	O ₂ -	Hipoklorit asit	HOCl
Nitrikoksit	NO·	Lipit hidroperoksit	LOOH
Azot dioksit	NO ₂ ·	Peroksinitrit	ONOO·

İyonlaştırıcı radyasyon ve bazı çevresel ajanlar, kimyasal maddeler, alkol, gıda, tütün, kemoterapötik ve enfeksiyöz ajanlar ROT üretimine katkıda bulunur (Birben ve ark., 2012).

Lipid Oksidasyonu: ROT, hücre zarı yapısında yer alan çoklu doymamış yağ asitlerini (PUFA'lar) oksitleme yeteneğine sahiptir. Bu reaksiyon, diğer serbest radikalleri ve malondialdehit (MDA), konjuge diener, hidroperoksitler, lipoperoksitler ve toksik aldehitler gibi maddeleri üreten bir zincirleme reaksiyon olan lipit peroksidasyonunu başlatır (Marnett ve ark., 1999; Cejas ve ark., 2004). Lipid peroksidasyonu, hücre membranlarının akışkanlığını değiştirir, dengelenmiş bir konsantrasyon gradyanını sürdürme kapasitesini azaltır ve membran geçirgenliğini ve inflamasyonu artırır (Finaud ve ark., 2006). Yani, normal hücre içi enzimlerin hücre dışı sıvılara sızması, nötrofillerin ve diğer inflamatuvar hücrelerin yaralanma bölgesine kemotaksisine neden olur (Federicove ark., 2007). Buna ek olarak, lipit

Oksidatif Stres ve Kaynakları

Oksidatif stres, ROT üretimi ile antioksidanların etkinliği arasındaki dengenin bozulması durumudur (Pisoschi ve Pop, 2015). Serbest radikaller aşırı ve kontrol edilemeyen miktarlarda üretildiğinde, bunlar ve türevleri, lipitler, proteinler ve DNA gibi çeşitli hücrel makromoleküllerle reaksiyona girebilir ve gen ekspresyonunu modüle edebilir. ROT'un endojen ve eksojen kaynakları vardır. ROT, normal hücrel metabolizma ve çevresel faktörlerin bir sonucu olarak canlı organizmalar tarafından üretilen ve nükleik asitlere, lipitlere ve proteinlere zarar vererek bunların fonksiyonlarını değiştirebilen oldukça reaktif moleküllerdir. ROT'un endojen kaynakları inflamatuvar hücreler, mitokondri ve peroksizomlardır (Sullivan ve ark., 2014). Hidrojen peroksit ve süperoksit anyonlarının çoğunu üreten organeller de peroksizomlardır. Ayrıca bu hücreler katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi çok sayıda antioksidan içerirler. Nötrofiller, eozinofiller ve makrofajlar gibi inflamatuvar hücreler de NADPH oksidaz reaksiyonu yoluyla ROT üretir (Tafari ve ark., 2016).

peroksidasyon ürünleri (özellikle MDA ve 4-hidroksi-2-nonenal (HNE)) sinyal transdüserleri olarak görev yapabilir ve düşük seviyelerde, gen ekspresyonu ve hücre proliferasyonu dahil olmak üzere çeşitli hücre fonksiyonlarını modüle edebilir (Marnett, 2002; Uchida, 2003; Uchida ve Kumagai, 2003; Cejas ve ark., 2004).

Protein Oksidasyonu: Proteinler ayrıca ROT'a duyarlıdır ve artan serbest radikal üretiminin sıklıkla hedefidir. ROT yapısal proteinleri oksitler ve proteolitik sistemi inhibe eder. Bu tür reaksiyonlar proteinlerin yapısının değişmesine veya enzim fonksiyonlarının değişmesine yol açar. İkincisi, enzimatik ve bağlanma aktivitelerinin inhibisyonu, hücreler tarafından alımın artması veya azalması, DNA onarım enzimlerinin inaktivasyonu ve DNA replikasyonunda hasarlı DNA polimerazların aslına uygunluğunun kaybı gibi geniş bir yelpazede aşağı yönlü fonksiyonel sonuçlara sahip olabilir (Shringarpure ve Davies, 2002). Oksitlenmiş

proteinler, amino asitleri yeniden oluşturmak için katabolize edilir. Orta derecede oksitlenmiş çözünür hücre proteinleri proteazom tarafından seçici ve hızlı bir şekilde parçalanırken, ciddi derecede oksitlenmiş proteinler (karbonil yan ürünleri) parçalanma açısından zayıf substratlardır ve hücrelerde birikirler (Grune ve ark., 2003). Bu tür hasarlı malzemenin zamanla birikmesinin, insanda yaşa bağlı çeşitli patolojilere neden olduğu varsayılmaktadır (Shringarpure ve Davies, 2002; Friguette, 2006). Yani, hasarlı proteinlerin hücre içinde birikmesi, proteazomun inhibitörü gibi davranarak oksitlenmiş proteinlerin uzaklaştırılma kapasitesini azaltır, yanlış katlanmış ve hasar görmüş proteinlerin birikimini hızlandırır ve hücrel lizozomal sistemi etkiler. Bu da protein dönüşümünü engeller ve yavaş yavaş hücre organellerinde daha fazla yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar (Brunk ve Terman, 2002).

DNA Oksidasyonu: ROT'un ayrıca DNA'da oksidatif nükleobaz modifikasyonlarına (yani oksitlenmiş timinler, oksitlenmiş sitozinler, oksitlenmiş adeninler, oksitlenmiş guaninler) neden olduğu ve bunun da değiştirilmiş bazın yanlış eşleşme/mutajenik potansiyeli yoluyla karsinogeneze yol açabileceği bilinmektedir. Örneğin, DNA'da 8-oksodG oluşumu, hasar baz eksizyon onarımı ile onarılmadığı sürece replikasyon sırasında G → T transversiyonlarına yol açar (Bjelland ve Seeberg, 2003).

Hücrel Sinyalleşmenin Modülasyonu: Redoks ortamı hücrel sinyalleşmede kritik bir faktördür. ROT, hücre içi sinyal molekülleri olarak önemli roller oynar. Çeşitli fizyolojik hücrel süreçlere katılırlar. Homeostatik koşullar altında ROT, ikinci haberci olarak görev yaparak çoklu sinyal iletim yolları için kritik öneme sahiptir. ROT, hücrel sinyalleme yoluyla çoğalma, farklılaşma, büyüme ve apoptoz gibi temel hücrel fonksiyonları düzenler. En çok bilinen yollar arasında NF-κB, fosfatidil inositol-3 kinaz (PI3K)/Akt yolu, ısı şoku proteinleri ve mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) yolu yer alır. Ancak ROT'un faydalı veya zararlı rolü konsantrasyonlarına bağlıdır. ROT seviyelerinin antioksidanlarla dengesiz olduğu oksidatif stres koşulları altında, ROT hücrenin kendisi için zararlı olabilir ve kontrolsüz proliferasyona, inflamasyona veya apoptoza yol açabilir (Ji, 2002; Ji ve ark., 2006; Li ve ark., 2007; Kramer ve Goodyear, 2007; Valko ve ark., 2007; Ji, 2008).

Oksidatif Stres ve Kolorektal Kanser

Kolon kanseri, bağırsağı kaplayan epitelyal hücrelerden kaynaklanır. Bu hücreler hızla bölünür ve yüksek bir metabolizma hızına sahiptir (Johnson ve Lund, 2007). Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, alt kripta bölümlerindeki hücrelerin hidrojen peroksit hasarına karşı kriptin yüzeyindeki farklılaşmış hücrelere göre daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Kolondaki çoğalan hücreler (kök hücreler ve bunların bölünen yavru hücreleri) kriptin alt kısmında yer aldığından, bu durum çoğalan

hücrelerin kolon karsinogenezinin varsayılan hedef hücreleri olduğunu gösterebilir. Kök veya progenitör hücrelerin redoks ortamına çok duyarlı olduğu gösterilmiştir. Kendilerini yenilemeleri ve farklılaşmaları büyük ölçüde bağırsak mukozasındaki redoks ortamına bağlıdır. Çoğalan hücreler ayrıca DNA hasarına karşı son derece duyarlıdır çünkü DNA, hücre döngüsünün S fazında tek iplikçik olarak bulunur ve yavru hücrelerdeki tamamlayıcı iplikçik için şablon görevi görür. Tek iplikçikteki DNA hasarı, kardeş hücrelerin DNA'sında onarılamayan çeşitli mutasyonlara yol açabilir (Oberreuther-Moschner ve ark., 2005). DNA hasarı, hücre döngüsünün durması veya transkripsiyonun indüksiyonu, sinyal iletim yollarının indüksiyonu, replikasyon hataları ve genomik instabilite ile sonuçlanabilir ve bunların tümü kolon karsinogenezi ile ilişkilidir (Valko ve ark., 2006). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar, ROT üretiminin karsinogenezin tüm aşamalarında, önemli bir rol oynayabileceği ileri sürülmektedir (Valko ve ark., 2007).

Kolondaki Serbest Radikal Kaynakları

İnsan kolonik içeriği safra, mukus, pul pul dökülmüş epitel hücreleri, çeşitli mikroorganizmalar ve bunların fermantasyon ürünleri, sindirilmemiş veya emilmemiş gıdalar ve metaller, tuzlar, toksinler, mutajenler, kanserojenler ve çözünmüş gazlar (nitrojen, hidrojen, karbondioksit, metan, oksijen) gibi metabolik ürünlerin çeşitli karışımlarından oluşur. Bağırsak mukozasının sürekli olarak diyet ve bakteri kaynaklı oksidanlar ve kanserojenlerle tehdit edildiğine inanılmaktadır. Bu tür zorlu koşullara kronik maruz kalma, kontrolsüz serbest radikal oluşumuna, redoks dengesizliğine ve DNA hasarına yol açabilir ve bu da bağırsak metabolik homeostazisini etkileyebilir ve kansere neden olabilir. (Guz ve ark., 2008).

Oksidatif Stres Karşı Antioksidan Mekanizmalar

Yapılan birçok çalışma oksidatif stresin kolorektal karsinogenezde rol oynayabileceği hipotezini desteklemektedir. Ancak canlı organizmalar sürekli olarak hücrelerinin redoks potansiyelini önemli ölçüde etkileyebilecek çok sayıda zorluğa (dış veya iç ortamda) maruz kalır. Bu nedenle hücrelere muazzam bir redoks homeostazisi kapasitesi sağlayan çeşitli koruyucu mekanizmalar geliştirmişlerdir (Radic ve ark., 2009). Çok sayıda kanıt, *in vivo* oksidatif stresin ve buna eşlik eden ROT'un genotoksik olduğu ve genel olarak kolon kanseri ve diğer kanserlerin gelişimini arttırdığı görüşünü desteklemektedir (Waris ve Ahsan, 2006).

Antioksidatif savunmanın ilk seviyesi, oksijen taşınmasının organizasyonu veya demiri bağlayan ve bu şekilde Fenton reaksiyonunu önleyen proteinler tarafından temsil edilir. İkinci seviye, iki temel savunma sistemini içerir; yani ksenobiyotiklerin seviyesi tarafından kontrol edilebilen detoksifikasyon enzimleri ve serbest radikal türlerini azaltan ve

hücresinin redoks durumunu koruyan antioksidan sistemidir. Üçüncü savunma seviyesi, lipitlerin, proteinlerin, karbonhidratların ve nükleik asitlerin oksidatif hasarını onaran enzimleri içerir (Radic ve ark., 2009). Bu enzimlerin bazıları farklı proteolitik enzimler, glikozilazlar, endo ve ekzonükleazlar, DNA ligazları, DNA polimerazları vb.'dir (Henderson ve ark., 2010).

ROT'un endojen DNA hasarının önemli bir kaynağı olduğu düşünülmekte olup DNA'da en az yüz oksidatif modifikasyon tanımlanmıştır (Cadet ve ark., 2005; Maynard ve ark., 2009). Bu nedenle antioksidanların, ROT'un neden olduğu genotoksik etkileri en aza indirerek ve dolayısıyla kanser vakalarını azaltarak faydalı olabileceği ileri sürülmektedir. Bu kapasitede, gıdalardaki veya diyet takviyelerindeki antioksidanlar, uzun vadeli kemopreventif ajanlar olarak görev yapacaktır. Dahası, birçok kanser hücresinin, birçok onkogenik fenotipin ekspresyonunda nedensel bir rol oynayan yüksek düzeyde içsel oksidatif stres sergilediği bilinmektedir (Luo ve ark., 2009; Fiaschi ve ark., 2012). Kanser hücrelerinde artan içsel oksidatif stres seviyesine neden olan ROT'un, redoksa duyarlı sinyal iletim mekanizmalarını modüle etmedeki rolleri nedeniyle onkogenik fenotipleri teşvik ettiği düşünülmektedir (Weinberg ve Chandel, 2009). Buradan, ROT'u düşüren *in vivo* antioksidan ajanların (kimyasal ve enzimatik), kanser agresif fenotiplerinin ekspresyonunu potansiyel olarak inhibe edebileceği sonucu çıkar. Bu nedenle antioksidanlar hem genotoksisiteyi azaltarak hem de kanserin ilerlemesini yavaşlatarak kemopreventif olabilirler.

Antioksidanların önemi özetle şu şekilde belirlenebilir: Oksidatif stresi azaltır: Oksidatif stres, serbest radikallerin fazla üretilmesi veya nötralize edilmemesi durumunda hücre ve dokulara zarar veren bir süreçtir. Bu durum yaşlanma, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve nörodejeneratif hastalıklar gibi kronik hastalıkların önde gelen nedenlerinden biridir. Antioksidanlar, reaktif oksijen türlerini nötralize ederek veya reaktif oksijen türlerinin üretimini düzenleyerek oksidatif stresi azaltabilir. Kardiyovasküler Sağlık: Antioksidanlar LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyerek kan damarı duvarlarının hasar görmesini ve ateroskleroz gelişimini önler. Ek olarak antioksidanlar vazodilatasyonu artırabilir ve kan basıncını düzenleyebilir, böylece kardiyovasküler hastalık riskini azaltabilir. Kanser Riskini Azaltır: Antioksidanlar hücresele DNA'nın serbest radikal hasarından korunmasına yardımcı olarak kanser riskini azaltır. Bazı antioksidanlar kanser hücrelerinin büyümesini engelleyebilir ve apoptoz (programlanmış hücre ölümü) sürecini uyarabilir. Bağışıklık Sistemi Desteği: Antioksidanlar, bağışıklık hücrelerinin fonksiyon ve aktivitesini artırarak enfeksiyonlarla mücadelede önemli bir rol oynar. Ayrıca bağışıklık sistemini düzenleyerek kronik

inflamasyonun azaltılmasına da yardımcı olabilirler (Yıldız ve ark., 2022).

Karsinogenez, DNA hasarına neden olan mutasyonlardan kaynaklanır. DNA hasarının ana nedeni serbest radikallerin sayısını artıran oksidatif strestir. ROT, vücutta oksidatif hasara neden olan en önemli serbest radikallerdir. İnsan kanserlerinin farklı türlerinde oksidanlar, antioksidan moleküller ve enzimler ile ilgili literatürde bildirilen veriler tartışmalıdır. En sık görülen kolon, meme ve akciğer kanser türleriyle ilgili yapılan çalışmada bu oran meme kanseri hastalarında anlamlı derecede yüksekti; akciğer ve kolon kanseri hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da orta düzeyde oksidatif durumda artışlar bulduk. Öte yandan toplam antioksidan durumu ve katalaz düzeyleri tüm hasta gruplarında kontrollere göre anlamlı düzeyde arttığı belirlenmiştir (Özer ve ark., 2019).

Sonuç

Kolorektal kanserde oksidatif stresin değerlendirilmesi ve antioksidan savunma sisteminin güçlendirilmesi karsinogenezin tedavisi ve önlenmesi açısından önem arz etmektedir. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzim aktiviteleri hücrede temel savunma sistemlerini oluşturur ve oksidatif hasarın neden olduğu hastalıklara karşı kilit rol oynar. Genel olarak kolon kanserinde oksidatif stresin etkilerinin azaltılması bağlamında antioksidanların büyük bir role sahip olduğu görülmüştür.

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 5, 9-19.
- Bjelland S, Seeberg E. (2003). Mutagenicity, toxicity and repair of DNA base damage induced by oxidation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 531(1-2), 37-80.
- Brunk UT, Terman A. (2002). The mitochondrial-lysosomal axis theory of aging: accumulation of damaged mitochondria as a result of imperfect autophagocytosis. *European Journal of Biochemistry*, 269(8), 1996-2002.
- Cadet J, Berger M, Douki T, Ravanat JL. (2005). Oxidative damage to DNA: formation, measurement, and biological significance. *Reviews of Physiology Biochemistry and Pharmacology*, 1-87.
- Cejas P, Casado E, Belda-Iniesta C, De Castro J, Espinosa E, Redondo A et al. (2004). Implications of oxidative stress and cell membrane lipid peroxidation in human

- cancer (Spain). *Cancer Causes&Control*, 15, 707-719.
- Dusak A, Atasoy N, Demir H. (2022). Nutrition and colon cancer. *International Journal of Academic Medicine and Pharmacy*, 4(1), 80-85.
- Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. (2007). Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *International Journal of Cancer*, 121(11), 2381-386.
- Fiaschi T, Chiarugi P. (2012). Oxidative stress, tumor microenvironment, and metabolic reprogramming: a diabolic liaison. *International Journal of Cell Biology*, 2012.
- Finaud J, Lac G, Filaire E. (2006). Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Medicine*, 36, 327-358.
- Friguet B. (2006). Oxidized protein degradation and repair in ageing and oxidative stress. *FEBS letters*, 580(12), 2910-6.
- Grune T, Merker K, Sandig G, Davies KJ. (2003). Selective degradation of oxidatively modified protein substrates by the proteasome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 305(3), 709-18.
- Guz J, Foksinski M, Siomek A, Gackowski D, Rozalski R, Dziaman T et al. (2008). The relationship between 8-oxo-7, 8-dihydro-2'-deoxyguanosine level and extent of cytosine methylation in leukocytes DNA of healthy subjects and in patients with colon adenomas and carcinomas. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 640(1-2), 170-3.
- Henderson PT, Evans MD, Cooke MS. (2010). Salvage of oxidized guanine derivatives in the (2'-deoxy) ribonucleotide pool as source of mutations in DNA. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 703(1), 11-7.
- Ji LL. (2002). Exercise-induced modulation of antioxidant defense. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 959(1), 82-92.
- Ji LL. (2008). Modulation of skeletal muscle antioxidant defense by exercise: Role of redox signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, 44(2), 142-152.
- Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. (2006). Exercise and hormesis: activation of cellular antioxidant signaling pathway. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1067(1), 425-435.
- Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. (2007). Role of nuclear factor κ B and mitogen-activated protein kinase signaling in exercise-induced antioxidant enzyme adaptation. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 32(5), 930-935.
- Johnson IT, Lund EK. (2007). Nutrition, obesity and colorectal cancer. *Alimentary Ppharmacology & Therapeutics*, 26(2), 1611-81.
- Kramer HF, Goodyear LJ. (2007). Exercise, MAPK, and NF- κ B signaling in skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 103(1), 388-395.
- Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. (2009). Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell*, 136(5), 823-837.
- Marnett LJ. (1999). Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research/ Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 424(1-2), 83-95.
- Marnett LJ. (2002). Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*, 181, 219-222.
- Maynard S, Schurman SH, Harboe C, de Souza-Pinto NC, Bohr VA. (2009). Base excision repair of oxidative DNA damage and association with cancer and aging. *Carcinogenesis*, 30(1), 2-10.
- Mena S, Ortega A, Estrela JM. (2009). Oxidative stress in environmental-induced carcinogenesis. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 674(1-2), 36-44.
- Oberreuther-Moschner DL, Rechkemmer G, Pool-Zobel BL. (2005). Basal colon crypt cells are more sensitive than surface cells toward hydrogen peroxide, a factor of oxidative stress. *Toxicology letters*, 159(3), 212-8.
- Özer ÖF, Güler EM, Selek Ş, Çoban G, Türk HM, Koçyiğit A. (2019). Akciğer, meme ve kolon kanserli hastalarda oksidatif stres parametrelerinin değişimi. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 16(2), 235-240.
- Pisoschi AM, Pop A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 55-74.
- Radic N, Rade I, Aleksandar Đ, Štrukelj B. (2009). Analysis of parameters significant for oxidative stress and cell injury. In *The Analysis of Pharmacologically Active Compounds and Biomolecules in Real Samples*.
- Shringarpure R, Davies KJ. (2002). Protein turnover by the proteasome in aging and disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 32(11), 1084-9.
- Sullivan LB, Chandel NS. (2014). Mitochondrial reactive oxygen species and cancer. *Cancer & Metabolism*, 2, 1-12.
- Tafari M, Sansone L, Limana F, Arcangeli T, De Santis E, Polese M, Russo MA. (2016). The interplay of reactive oxygen species, hypoxia, inflammation, and sirtuins in cancer initiation and progression. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016.

- Uchida K. (2003). 4-Hydroxy-2-nonenal: a product and mediator of oxidative stress. *Progress in Lipid Research*, 42(4), 318-343.
- Uchida K, Kumagai T. (2003). 4-hydroxy-2-nonenal as a COX-2 inducer. *Molecular Aspects of Medicine*, 24(4-5), 213-218.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44-84.
- Valko M, Rhodes CJB, Moncol J, Izakovic MM, Mazur M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1-40.
- Waris G, Ahsan H. (2006). Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *Journal of Carcinogenesis*, 5, 14.
- Weinberg F, Chandel NS. (2009). Reactive oxygen species-dependent signaling regulates cancer. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66, 3663-3673.
- Yıldız H, Semerci B, Bişgin S. (2022). Antioksidanların insan sağlığı açısından önemi ve bitkilerdeki bazı antioksidan tayin yöntemleri. *ISPEC Journal of Science Institute*, 1(1), 10-16.