

T.C  
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**OKSİDATİF DNA HASARI VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN  
KANSERDEKİ ROLÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ceyda DURMAZ**

**Moleküler Tıp Anabilim Dalı**

**Moleküler Tıp Programı**

**MART, 2023**



T.C  
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



**OKSİDATİF DNA HASARI VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN  
KANSERDEKİ ROLÜ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Ceyda DURMAZ**

**(Y1916.120001)**

**Moleküler Tıp Anabilim Dalı**

**Moleküler Tıp Programı**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Duygu ŞAHİN**

**MART, 2023**

**ONAY FORMU**



## ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “Oksidatif DNA Hasarı ve Biyolojik Etkilerinin Kanserdeki Rolü” adlı çalışmanın, tezin proje safhasından sonuçlanmasına kadar ki bütün süreçlerde bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurulmaksızın yazıldığını ve yararlandığım eserlerin Kaynakça ’da gösterilenlerden oluştuğunu, bunlara atıf yapılarak yararlanılmış olduğunu belirtir ve onurumla beyan ederim (08/03/2023).

Ceyda DURMAZ

## ÖNSÖZ

Çalışmamın yapılmasındaki katkılarından dolayı danışmanım Doç. Dr. Duygu Şahin'e,

İstanbul Aydın Üniversitesi VM Medical Park Florya hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalında görev yapan Prof. Dr. Meral Günaldı ve Uzm. Dr. Barbaros Hayrettin Başgöze'ye,

Çalışmanın uygulanmasında gerekli maddi desteği sağlayan İstanbul Aydın Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine, çalışmam boyunca yardım ve desteklerini esirgemeyen İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık Bilimleri Eğitim ve Araştırma Laboratuvarlarında görev yapan laboratuvar sorumlularına ve Ersin Kılıç'a, çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen ve büyük bir sabırla destek olan arkadaşlarım Esra Menfaatli ve Duygu Yılmaz'a,

Çalışmamın her aşamasında beni destekleyen ve bugünlere ulaşmamı sağlayan aileme en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Mart, 2023

Ceyda DURMAZ

# OKSİDATİF DNA HASARI VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN KANSERDEKİ ROLÜ

## ÖZET

Bu çalışma; İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2021/500 sayı numaralı izni ve karar gereği ile Temmuz 2021- Ekim 2022 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmayı oluşturan hasta bireyler; İstanbul Aydın Üniversitesi VM Medical Park Florya hastanesi Tıbbi Onkoloji BD'na başvuran histopatolojik olarak kanser tanısı almış ve çalışmaya katılmayı gönüllük esasına dayanarak kabul etmiş 30 hasta (22 Kadın, 8 Erkek) bireyden oluşmaktadır. Kanser teşhisi konulmuş ve tedaviye başlamamış olan hastalardan; hastanede görev yapan hemşireler tarafından biyokimya ve EDTA'lı tüplere 5 ml kan örnekleri alınmıştır. Kanserli hastalardan alınan kan örnekleri ile kanser hücrelerinin türü ve evresine göre ayrılarak gruplandırıldıktan sonra; aynı yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip İstanbul Aydın Üniversitesi'nde akademik ve idari personel birimlerinde görev yapan sağlıklı bireylerden aynı örnek toplama yöntem ve teknikleri ile 26 kişiden oluşan (21 kadın, 5 erkek) kontrol grubu oluşturulmuştur. Hasta grubu ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden alınan ve serumlara ayrılan kan örneklerinin; DNA hasarı belirteci olan 8-OHdG molekülü için 8-OHdG ELISA kiti, enflamasyon mekanizmasında rolü olan HMGB-1 molekülü için HMGB-1 ELISA kiti ile önerilen uygun yöntem ve teknikler ile incelenmesi yapılmıştır. ELISA testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda hazırlanmış olan çalışma prosedürlerine uygun olarak yapılmış olup, her bir serum örneği üzerinde iki kere çalışılmış ve ortalaması hesaplanmıştır. Konsantrasyonların tespiti için 'kalibrasyon eğrisi' kullanılmış ve sonuçlar ng/mL olarak ifade edilmiştir. Hasta grubunda yer alan bireylerin kanser türlerine göre; serum 8-OHdG (ng/mL) ve HMGB-1 (ng/mL) konsantrasyonlarının kontrol grubunun konsantrasyonları arasında anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır ( $p<0.05$ ). 8-OHdG (ng/mL) ve HMGB-1 (ng/mL) konsantrasyonları arasında da korelasyon ilişkisi olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak; Kanser hastaları ve kontrol

grupları arasındaki serum 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonları arasındaki ilişkide; artmış oksidatif stres ve enflamasyon ile ortaya çıkan hasar yanıtının neden olabileceği düşünölmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Oksidatif stres, DNA hasarı, 8-OHdG, HMGB-1



# **THE ROLE OF OXIDATIVE DNA DAMAGE AND ITS BIOLOGICAL EFFECTS IN CANCER**

## **ABSTRACT**

This work; it was carried out between July 2021 and October 2022 in accordance with the approval and decision numbered 2021/500 of the Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee of Istanbul Aydın University Faculty of Medicine. The patients who made up the study; It consists of 30 patients (22 Female, 8 Male) who applied to Istanbul Aydın University VM Medical Park Florya Hospital Medical Oncology Department, were diagnosed with cancer histopathologically and accepted to participate in the study on a voluntary basis. Of the patients who have been diagnosed with cancer and have not started treatment; 5 ml blood samples were taken into tubes with biochemistry and EDTA by the nurses working in the hospital. After separating and grouping blood samples taken from cancer patients according to the type and stage of cancer cells; A control group consisting of 26 people (21 female, 5 male) was formed with the same sample collection methods and techniques from healthy individuals working in academic and administrative personnel units at Istanbul Aydın University with the same age and gender characteristics. The blood samples taken from the individuals in the patient group and control group and separated into serum; The 8-OHdG ELISA kit for the 8-OHdG molecule, which is a marker of DNA damage, and the HMGB-1 ELISA kit for the HMGB-1 molecule, which has a role in the inflammation mechanism, were examined using appropriate methods and techniques. The ELISA test was performed in accordance with the working procedures prepared in line with the manufacturer's recommendations, and each serum sample was studied twice and the average was calculated. The 'calibration curve' was used to determine the concentrations and the results were expressed in ng/mL. According to the cancer types of the individuals in the patient group; There was a significant difference between serum 8-OHdG (ng/mL) and HMGB-1 (ng/mL) concentrations of the control group ( $p < 0.05$ ). It was determined that there was a correlation between 8-

OHdG (ng/mL) and HMGB-1 (ng/mL) concentrations. In conclusion; In the relationship between serum 8-OHdG and HMGB-1 concentrations between cancer patients and control groups; It is thought that the damage response that occurs with increased oxidative stress and inflammation may be the cause.

**Keywords:** Oxidative stress, DNA damage, 8-OHdG, HMGB-1



## İÇİNDEKİLER

ONUR SÖZÜ .....	i
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT .....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	xii
I.GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
A. Kanserin Etiyolojisi .....	3
B. Kanser Hücrelerinin Türleri ve Sınıflandırılması .....	5
C. Kanserin Epidemiyolojisi .....	6
D. Oksidatif Stres .....	7
1. Serbest Radikaller ve Reaksiyonları .....	8
2. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri .....	8
3. Lipit Hasarı .....	10
4. Protein Hasarı .....	11
5. DNA Hasarı .....	11
a. DNA baz hasarı .....	12
i. Pürin hasarı.....	12
ii. Pirimidin hasarı .....	13

b. Şeker hasarı .....	15
c. 8,5'-siklopürin-2'-deoksinükleozidler.....	16
d. DNA-Protein çapraz bağlanmaları .....	17
E. Reaktif Oksijen Türlerinin Tümör Oluşumu ve İlerlemesindeki Rolü .....	17
F. Kansere ve Oksidatif Stres İlişkisi .....	19
G. Kansere ve Enflamasyon İlişkisi .....	19
H. Antioksidan Sistemler .....	21
I.8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG).....	21
J. High mobility group box-1 (HMGB-1) .....	24
K. DNA Tamir Mekanizmaları.....	26
<b>III. MATERYAL VE METOT .....</b>	<b>28</b>
A. Çalışmaya Katılan Bireylerin Belirlenmesi .....	28
B. Çalışma Katılan Bireylerden Kan Örneklerinin Toplanması ve Saklanması ....	28
C. Serumda 8-OHdG ve HMGB-1 Ölçümü .....	29
D. 8-OHdG ELISA Kit İçeriği .....	30
E. 8-OHdG ELISA Kitinin Çalışma Prosedürü.....	30
F.HMGB-1 ELISA Kit İçeriği.....	32
G. HMGB-1 ELISA Kitinin Çalışma Prosedürü.....	32
H. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	34
<b>IV. BULGULAR.....</b>	<b>35</b>
<b>V. TARTIŞMA .....</b>	<b>42</b>
<b>VI. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>52</b>
<b>VII. KAYNAKÇA .....</b>	<b>54</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>69</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>72</b>

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b><sup>1</sup>O<sub>2</sub></b>	:	Singlet Oksijen
<b>8-OH-Ade</b>	:	8-hidroksiadenin
<b>8-OHdg</b>	:	8-Hidroksi-2-deoksiguanozin
<b>8-OH-Gua</b>	:	8- hidroksiguanin
<b>ATM</b>	:	Ataxia Telangiectasia Mutated
<b>ATR</b>	:	Ataxia Telangiectasia Related
<b>CAT</b>	:	Katalaz
<b>Cdc25</b>	:	Hücre Bölünmesi Döngüsü 25C
<b>Chk1</b>	:	Checkpoint Kinase 1
<b>Chk2</b>	:	Checkpoint Kinase 2
<b>Cu</b>	:	Bakır
<b>Cyt gly</b>	:	Sitozin glikol
<b>DNA</b>	:	Deoksiribo Nükleik Asit
<b>ELISA</b>	:	Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>FapyAde</b>	:	4,6-diamino-5-formamidopirimidin
<b>FapyGua</b>	:	2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamidopirimidin
<b>Fe</b>	:	Demir
<b>G</b>	:	Guanin
<b>GC/MS</b>	:	Gaz kromatografi/Mass spektrofotometri
<b>GPx</b>	:	Glutasyon peroksidaz
<b>GRx</b>	:	Glutasyon redüktaz
<b>GSH</b>	:	Glutasyon
<b>H</b>	:	Hidrojen
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	:	Hidrojen Peroksit
<b>HNO<sub>2</sub></b>	:	Nitrik Asit
<b>HOCl</b>	:	Hipokloröz Asit

<b>HPLC-EC</b>	:	Yüksek Basınçlı Likid Kromatografi Elektrokimyasal Dedektör
<b>LC/MS</b>	:	Likid Kromatografi / Mass Spektrofotometri
<b>LOO·</b>	:	Lipit Peroksil
<b>LOOH</b>	:	Lipit Peroksit
<b>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub></b>	:	Dinitrojen Trioksit
<b>NADPH</b>	:	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Oksidaz
<b>O<sub>2</sub></b>	:	Süperoksit Radikali
<b>O<sub>3</sub></b>	:	Ozon
<b>OGG1</b>	:	8-oksoguanin DNA glikozilaz
<b>OH·</b>	:	Hidroksil Radikali
<b>ONOO</b>	:	Peroksinitrit
<b>RFC</b>	:	DNA Replikasyon Factor C
<b>RNT</b>	:	Reaktif Nitrojen Türleri
<b>RO·</b>	:	Alkoksil
<b>ROO·</b>	:	Peroksil
<b>ROT</b>	:	Reaktif Oksijen Türleri
<b>Ser / Thr</b>	:	Serine / Threonin
<b>SOD</b>	:	Süperoksit Dismutaz
<b>T</b>	:	Timin
<b>Thy gly</b>	:	Timin Glikol
<b>Thy</b>	:	Timin
<b>Tyr</b>	:	Tirozin
<b>Zn</b>	:	Çink

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Reaktif oksijen türlerinin oluşumu . . . . .	8
Şekil 2 Reaktif oksijen ve Nitrojen türleri . . . . .	10
Şekil 3 OH. radikalının DNA üzerindeki atak bölgeleri . . . . .	11
Şekil 4 OH ile Guanin reaksiyonları . . . . .	12
Şekil 5 Guaninin C8-OH-eklenti radikalinden ürün oluşumu . . . . .	13
Şekil 6 Hidroksil radikalının pirimidinler ile yaptığı reaksiyonlar . . . . .	14
Şekil 7 DNA’da tanımlanmış olan hasar ürünleri . . . . .	15
Şekil 8 DNA’da 2-deoksiriboz parçalarının oluşturduğu şeker ürünleri . . . . .	16
Şekil 9 8,5’-siklopürin-2’-deoksinükleozidlerin yapısı . . . . .	17
Şekil 10 Timin-Tirozin çapraz bağlantılarının oluşumu . . . . .	17
Şekil 11 8-Hidroksi-2-deoksiguanozin . . . . .	22
Şekil 12 Oksijen radikalleri ile 8-OHdG oluşumu . . . . .	22
Şekil 13 Hidroksil radikali ile guaninin reaksiyonu . . . . .	23
Şekil 14 C8-OH ürün radikalinden, guanin son ürünlerinin oluşumu . . . . .	23
Şekil 15 Hasta ve kontrol grubunun 8-OHdG düzeyleri . . . . .	40
Şekil 16 Hasta ve kontrol grubunun HMGB-1 düzeyleri . . . . .	41

## ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 1 Bireylerin genel özelliklerine göre sayı (n) ve yüzde (%) dağılımları.....	35
Çizelge 2 Bireylerin genel özelliklerinin kanser türlerine göre sayı (n) ve yüzde (%) dağılımları .....	36
Çizelge 3 Bireylerin yaş, boy, kilo ve beden kitle indekslerinin (BKİ) ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SS), minimum (min.) ve maksimum (max.) değerleri .....	37
Çizelge 4 Bireylerin kanser türlerine göre yaş, boy, kilo ve beden kitle indekslerinin (BKİ) ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SS), minimum (min.) ve maksimum (max.) değerleri.....	37
Çizelge 5 Hasta ve kontrol grubu 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonlarının ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SS), minimum (min.) ve maksimum (max.) değerleri değerleri	38
Çizelge 6 Hasta grubunun kanser türlerine göre kontrol grubu ile 8-OHdG konsantrasyonlarının Kruskal Wallis testi karşılaştırılması.....	38
Çizelge 7 Hasta grubunun kanser türlerine göre kontrol grubu ile HMGB-1 konsantrasyonlarının Kruskal Wallis testi karşılaştırılması.....	39
Çizelge 8 Hasta ve kontrol grubu 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonlarının ortalama değerlerinin karşılaştırılması.....	39
Çizelge 9 Bireylerin 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonları arasındaki ilişki .....	40

## I.GİRİŞ

Oksidatif stres; herhangi bir nedene bağılı olarak ortaya çıkan artmış oksidan üretimi ve antioksidan savunma mekanizmalarındaki yetersizlik nedeniyle dengenin bozularak, karbonhidrat, lipit, protein ve DNA olarak bilinen biyolojik moleküllerin oksidasyonu sonucu ortaya çıkan hücrenel hasar olarak ifade edilir (Li et al., 2018:209; Morley et al., 2013:392-393; Özcan ve diğ., 2015:331; Jakubczyk et al., 2020:124; Dabrowska and Wiczowski, 2017:156; Pilger and Rüdiger, 2006:1). Kararsız yapıda olup küçük moleküler ağırlığa ve eşleşmemiş elektronlara sahip, metabolizma sırasında oluşan yüksek enerjili atom ya da moleküller olarak bilinen serbest radikaller, reaktif oksijen türlerini oluşturarak lipit, protein ve DNA hasarına ve hücre ölümüne sebep olurlar (Dizdaroğlu, 2012:26; Egea et al., 2020:6; Karabulut ve Gülay, 2016a:51). Reaktif oksijen türlerinin, normal oksidatif metabolizma sırasında DNA üzerinde yaptığı oksidatif baz hasar ürünleri sonucunda ortaya çıkan; idrar, serum ve dokuda belirlenebilen mutajenitesi en yüksek olan ve en çok karşılaşılan oksidatif DNA hasarı belirteci 8-Hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG)'dir (Minno et al., 2017:202). 8-OHdG idrar, serum ve dokudaki artışı ile tamir mekanizmalarının ve antioksidan savunma sisteminin yetersizliği sonucunda karsinogenez, dejeneratif hastalıklar ve organ fonksiyonlarında bozulmalara neden olabilmektedir (Cadet et al.,1998:541; Kasai,1997:148). Ortaya çıkan oksidatif hasarın etkilerini azaltmada ya da oluşan lezyonları tamir etmede antioksidanlar ve antioksidan enzimler önemli rol oynamaktadır (Dizdaroğlu et al., 2001:6). HMGB-1 proteini, 215 amino asitten oluşan yüksek oranda korunmuş non-histon kromozomal bir protein olarak bilinmektedir (Güven ve diğ., 2019:1977; Agresti et al., 2003:171). HMGB-1; tümör oluşumunda onkojenik faktör, kanser tedavisinde ise tümör baskılayıcı faktör olarak görev yapmaktadır (Richard et al., 2017a:5189). Kronik enflamatuvar yanıtın neden olduğu aşırı HMGB-1 üretimi, tümörjenez ile de ilişkili görünmektedir (Wang and Zhang, 2020:3). Farklı araştırma grupları tarafından HMGB-1'in aşırı ekspresyonu hem enflamasyona bağılı hastalıklar hem de farklı kanserlerin oluşumunda rol oynamaktadır. Özellikle; karaciğer, akciğer, meme, kolorektal, prostat, rahim ağzı ve

yumurtalık kanserlerinin oluşumda rol oynadığı rapor edilmiştir (Xu et al., 2019:2253; Tripathi et al., 2019:254). Çalışmamızda; serum 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonları ELISA ile belirlenmiştir. ELISA tekniği; peptit, protein, antikor ve hormon gibi biyolojik moleküllerin antijen-antikor etkileşimine dayanarak tespit edilmesini sağlayan immünoloji temelli bir yöntemdir. ELISA yöntemleri uygulama şekillerine göre; direkt, indirekt, sandviç ve kompetitif olmak üzere dörde ayrılmaktadır. Çalışmamızda; kullanmış olduğumuz sandviç ELISA tekniği spesifik bir antijeni saptama temeline dayanmaktadır. Dünyada çok yaygın ölümcül bir hastalık olan kanserin tanı ve tedavi protokollerinin belirlenmesinde moleküler patogenezinin anlaşılması önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada; oksidatif DNA hasarı biyobelirteci olan 8-OHdG ve HMGB-1'in olası ilişkisinin incelenmesi amaçlanmakta ve kanser gelişimindeki rollerinin belirlenmesi hedeflenmektedir.

## II. GENEL BİLGİLER

### A. Kanserin Etiyolojisi

Kanser, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci ölüm nedeni olarak bilinen kanserin, moleküler temelinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Kanser, vücutta yer alan bir hücrenin anormal davranışı sonucunda ortaya çıkabildiği gibi çeşitli hastalıklara bağlı oluşan kusurlu genlerin de kanser gelişimine neden olduğu bildirilmektedir (Martinez et al., 2003:1-3; Hejmadi, 2014:7-14). Kanser gelişimine neden olan temel değişiklik; kanser hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ile normal doku ve organları istila ederek tüm vücuda yayılması olarak bilinmektedir (Hejmadi, 2014:7-14). Artmış kanser riski ile ilişkili bir dizi kalıtsal sendrom tanımlanmıştır. Kanser, çevresindeki dokuları istila etme yeteneği nedeniyle diğer tümör oluşturan süreçlerden farklılık göstermektedir (Martinez et al., 2003:2-3). Kanser hücrelerinin oluşması, çoğalmayı denetleyen mekanizmaların ortadan kalkması ve çok hücreli sistemlerde biriken anomalilerin bir sonucudur (Hejmadi, 2014:7-14). Klinik olarak gözlemlenebilir bir tümörün ortaya çıkabilmesi için en az beş hız sınırlayıcı adımın oluşması gerektiği öngörülmektedir. Bu hız sınırlayıcı adımların; hücre büyümesini kontrol eden, programlanmış hücre ölümüne duyarlılığı düzenleyen ve genetik stabiliteyi koruyan genlerin aktivitelerini düzenleyen genetik mutasyonlar olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle, tümörjenez çok aşamalı bir süreçtir. Tümör oluşumu sırasında meydana gelen süreçler tam olarak anlaşılmasa da anahtar genlerdeki ardışık mutasyon birikimi, tümör oluşumunu yönlendiren bir faktördür (Martinez et al., 2003:3-5). Kanserin temel özelliklerinden biri klonalitedir. Tümörlerin klonal kökeni; tümör gelişmesine neden olan öncül hücrelerin ilk başta kanser hücresinin bütün özelliklerine sahip olmadan, hücrelerinin birbirini izleyen değişiklikleri sonucunda maling şekle dönüştüğü çok aşamalı bir süreçtir (Hennings et al., 1993:1-2). İlk aşama olan tümör başlangıcı, bir tek hücrenin anormal çoğalmasına neden olan genetik bir değişikliğin sonucudur. Anormal hücre çoğalması ile birlikte klonal tümör hücrelerinden oluşan hücre topluluğu da büyümeye devam ederek, bu hücre topluluğu içindeki hücrelerde yeni

mutasyonların oluşmasıyla tümör ilerlemesi devam etmektedir (Cooper and Hausman, 2006:725-726). Tümör hücrelerinin çoğalma hızı, sağkalım, invazyon ve metastaz yeteneği gibi özellikler bakımından yeni bir tümör hücre klonu ortaya çıkmasına klonal seçim adı verilmektedir. Tümör gelişimi klonal seçim boyunca devam etmekte ve bu nedenle tümörler daha hızlı çoğalarak malign özellik kazanmaktadırlar (Cooper and Hausman, 2006:726). Karsinogenez, fiziksel veya kimyasal ajanlar tarafından indüklenen genetik mutasyonlara yol açan süreçtir. Tümör gelişimi çok aşamalı bir işlem olduğundan hormonal, metabolik, fiziksel, kimyasal ve çevresel faktörler gibi birçok faktör kanser gelişimine neden olabilmektedir. Temel nedenler arasında; iyonize radyasyon, kimyasallar ve virüsler yer almaktadır. İnsanda kanser gelişimine neden olan karsinojenik ajanlar; fiziksel, kimyasal ve biyolojik karsinojenler olarak 3 sınıfa ayrılmaktadır (Cooper and Hausman, 2006:727; Vasudevan and Vaidyanathan, 2019:603-605). Fiziksel kanserojenler; radon, güneş ışığından gelen ultraviyole ışınları, uranyum, alfa, gama, beta ve X-ışını yayan kaynaklardan gelen iyonize radyasyon. Kimyasal kanserojenler; n-nitrozaminler, asbest, kadmiyum, benzen, vinil klorür, nikel ve benzidin gibi bileşikler, sigara ve tütün kullanımı, arsenik ve aflatoksin. Biyolojik kanserojenler; insan papilloma virüsü (HPV), EBV veya Epstein-Barr virüsü, hepatit B ve C, Kaposi sarkomu ile ilişkili herpes virüsü (KSHV), Merkel hücreli polioma virüsü, Schistosoma spp. gibi belirli bakteri, virüs, parazitlerden, patojenlerden kaynaklanan enfeksiyonlar ve Helicobacter pylori'dir (Saini et al., 2020:3122). Kanser çok aşamalı bir süreç olduğunu gösteren özelliklerden biri, oluşan birçok kanser türünün yaşa bağlı olması ve ilerleyen yaşlarda ortaya çıkmasıdır (Cooper and Hausman, 2006:727).

Dünyadaki kanserin yaklaşık %15'i hepatit B, hepatit C, insan papilloma virüsü enfeksiyonu, helicobacter pylori ve HIV, Epstein-Barr virüsü gibi bazı enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Bu faktörler, genlerin değişmesinden kısmen sorumlu tutulmaktadır. Kalıtsal genetik kusurlar ise kanserin %5-10'undan sorumlu tutulmaktadır (Saini et al., 2020:3122). Radyasyon ve birçok kimyasal kanserojen DNA hasarı yaparak ve mutasyonları uyararak etki gösterirler (Cooper and Hausman, 2006:727). DNA hasarı ve kanserojenlerin neden olduğu genetik mutasyonlar karsinogenezdeki temel mekanizmayı oluşturmaktadır. Meydana gelebilecek mutasyon türleri arasında; nokta mutasyonları, delesyonlar, eklemeler, kromozomal translokasyonlar ve amplifikasyonlar yer almaktadır (Martinez et al., 2003:4). Bazı

karsinojenler ise hücre çoğalmasını uyararak kanser gelişimine neden olmaktadır (Cooper and Hausman, 2006:727). Çevresel kanserojenlerin metabolik işlenmesi de kritik bir öneme sahiptir. Çünkü bu durum, bir organizmanın bir kanserojene maruz kalma derecesini ve süresini belirleyebilecek bir faktördür. Faz I ve faz II reaksiyonlarında rol alan enzimler, kanserojen ajanların metabolik aktivasyonu ve detoksifikasyonunda önemli roller oynamaktadırlar. Faz I enzimleri arasında; monooksijenazlar, dehidrojenazlar, esterazlar, redüktazlar ve oksidazlar bulunur. Bu enzimler, substrat üzerinde fonksiyonel gruplar oluşturur. Faz I enzimlerinin en önemli üst ailesi, poliaromatik hidrokarbonları, aromatik aminleri, heterosiklik aminleri ve nitrozaminleri metabolize eden sitokrom P450 monooksijenazlarıdır. Faz II metabolize edici enzimler, kanserojenlerin detoksifikasyonu için önemlidir. Bazı örnekler arasında epoksit hidraz, glutatyon-S-transferaz ve üridin 5'-difosfat (UDP) glukuronid transferaz bulunur (Martinez et al., 2003:5-6). Çoğu kanserojen madde veya aktif metabolitleri güçlü elektrofil yapıya sahip olup DNA onarım mekanizmaları tarafından çıkarılması gereken eklentiler oluşturmak için DNA'ya bağlanırlar. Oluşan eklentileri tamir etmek ve DNA hasar oluşumunu engellemek için DNA onarımı gerekmektedir. Kimyasal eklentilerin tamir edilememesi; hücre çoğalmasına, onkogen aktivasyonuna veya tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna yol açabilecek kalıcı değişiklikler veya mutasyonlar ile sonuçlanmaktadır (Pazarbaşı ve Kasap, 2003:330-332; Aliustaoğlu, 2009:46-47).

## **B. Kanser Hücrelerinin Türleri ve Sınıflandırılması**

Kanser hücreleri, türlerine göre bening ve malign tümörler olarak 2'ye ayrılmaktadır. Bening tümörler; kanserli olmayan vücudun diğer bölgelerine yayılmayan ve nadiren hayatı tehdit eden iyi huylu tümörler olarak bilinmektedirler. Örnek; Papiloma, lipom, adenom, miyom, osteoma, nevus, anjiyom. Malign tümörler; kanser hücreleri, tek başına başladığı dokudan hızlı ve kontrolsüz bir şekilde gelişme kapasiteleriyle karakterize edilmektedir. Kanser hücreleri lenf sistemine veya kan dolaşımına girerek tümörün yakınındaki doku ve organları işgal edip hasar vererek vücudun diğer bölgelerine yayılım göstermektedir. Kanser lenfatik sistem veya kan dolaşımı yoluyla vücudun diğer bölümlerine bu şekilde yayılmasına metastaz adı verilmektedir. Kanserli dokular, kan ve kan oluşturan dokular ve katı tümörler olarak ayrılabilir. Kanserler sarkom veya karsinom olabilir. (Saini et al., 2020:3122-3123;

Pandey and Dureja, 2016:1-18). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre tümör derecelendirmesi, sitolojik özellikleri (örneğin, hücresel farklılaşmanın kapsamı ve displazinin varlığı) ve morfolojik-yapısal özelliklerine (örneğin, mitotik sayı ve nekroz) göre ayrılmaktadır. Derece, genellikle yüksek düzeyde hücresel farklılaşmayı göstererek 1'den (düşük dereceli) 3'e (yüksek dereceli) (az farklılaşmış veya farklılaşmamış) kadar sayısal olarak ifade edilmektedir. Bunun dışında, tümörler organizma boyunca yayılma derecesine göre de sınıflandırılmaktadır. Tümör yayılımını puanlamak için en yaygın kullanılan sistem Malign Tümörlerin TNM Sınıflandırmasıdır. Primer tümörün boyutunu veya kapsamı 'T', lenf düğümlerine yayılma derecesi 'N' ve uzak metastazların varlığı ise 'M' ile derecelendirilmekte olup, bu üç kategorinin her birinin birkaç numaralı sınıfı da bulunmaktadır (Carbone, 2020:980).

### **C. Kanserin Epidemiyolojisi**

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2016 veri sisteminde Özürlülük Düzeltilmiş Yaşam Yılları (Disability Adjusted Life Years-DALYs) olarak tahmin edilen hastalık yükünün 20 nedeni gösterilmektedir. DSÖ'ne göre dünya çapında en büyük yükü 244,6 milyon DALYs ile (Erkeklerde 137.4 milyon DALYs, 107.1 milyon DALYs) kanserler oluşturmaktadır. Ardından iskemik kalp hastalığı (203.7 milyon DALYs) ve inme (137.9 milyon DALYs) izlemektedir. Kanserler arasında; 14 yaş ve altındaki kişilerde en yaygın malign hastalıklar lösemiler (%37), beyin ve sinir sistemi kanserleri (%16), lenfomalar (%13) olarak bildirilmektedir. 15-49 yaş aralığında meme kanseri (%13) olup, bunun sırasını karaciğer (%12) ve akciğer (%9) kanserleri izlemektedir. 50-59 yaş aralığında akciğer kanseri en sık görülen malign hastalıktır (%18), bunu karaciğer (%11) ve meme (%9) kanserleri takip ederken, 60 yaş ve üzeri kişilerde akciğer (%21), kolorektal (%9), mide (%9) ve karaciğer kanserleri (%9) en sık malign kanserleri oluşturduğu bildirilmektedir (Mattiuzzi and Lippi; 2019:217).

Küresel Kansere Gözlemevi (Global Cancer Observatory-GLOBOCAN) verilerine göre; 2018 yılında dünyada 18.08 milyon yeni kanser vakası teşhis edilmiş olup, en sık görülen kanser türleri arasında (sırasıyla); akciğer (trakea ve bronşlu 2.09 milyon, %11.6), meme (2.09 milyon, %11.6), kolorektal (1.8 milyon, %10.2) ve prostat (1.3 milyon, %7.1) yer almaktadır. Erkeklerde akciğer (1.37 milyon, %14.5) ve prostat (1.28 milyon, %13.5) kanserleri halen birinci ve ikinci sırada yer alırken,

kolorektal (%10.9) üçüncü sırada yer almakta, onu mide (0.68 milyon, %7.2), karaciğer ve intrahepatik safra yolları (0.60 milyon, % 6.3) kanseri izlemektedir. Kadınlarda en sık görülen meme kanseri (2.09 milyon, %24.2) olurken, bunu akciğer (0.72 milyon, %8.4), kolorektal (0.58 milyon, %9.4) ve serviks uteri (0.57 milyon, %6.6) kanserleri izlemektedir (Globocan\_04.jpg (5906×8407) (who.int), Globocan\_02-e1536765200858.jpg (6820×4893) (who.int). 2020 yılında dünyada 19.29 milyon yeni kanser vakası teşhis edilmiş olup, en sık görülen kanser türleri arasında (sırasıyla); meme (2.26 milyon, %11.7), akciğer (2.20 milyon, %11.4), kolorektal (1.9 milyon, %10) ve prostat (1.4 milyon, %7.3) yer almaktadır. Erkeklerde önceki verileri takiben; akciğer (1.43 milyon, %14.3), prostat (1.4 milyon, %14.1), kolorektal (1 milyon, %10.6), mide (0.70 milyon, %7.1), karaciğer ve intrahepatik safra yolları (0.63 milyon, % 6.3) kanseri izlemektedir. Kadınlarda açık ara farkla en sık görülen meme kanseri (2.26 milyon, %24.5), kolorektal (0.86 milyon, %9.4), akciğer (0.77 milyon, %8.4) ve serviks uteri (0.60 milyon, %6.5) kanserleri izlemektedir (900-world-fact-sheets.pdf (iarc.fr). GLOBOCAN 2020 Türkiye verilerine göre; 233.834 bin yeni kanser vakası teşhis edilmiş, en sık görülen kanser türleri arasında akciğer (41.26, % 17.6), meme (24.17, %10.3), kolorektal (21.19, %9.1), prostat (19.44, %8.3) ve tiroit (13.68, %5.9) kanseri yer almaktadır. Erkeklerde ilk sırada akciğer kanseri (34.20, %25.8), ikinci sırada prostat kanseri (19.44, %14.6), üçüncü sırada kolorektal kanser (11.98, %9) yer alırken, bunları mesane (10.47, %7.9) ve mide (8.18, %6.2) kanseri izlemektedir. Kadınlarda ilk sırada meme kanseri (24.17, %23.9), ikinci sırada tiroit kanseri (11.03, %10.9), üçüncü sırada kolorektal (9.20, %9.1) kanser yer alırken, bunları akciğer (7.05, %7) ve serviks uteri (5.91, %5.9) kanseri izlemektedir (792-turkey-fact-sheets.pdf (iarc.fr).

#### **D. Oksidatif Stres**

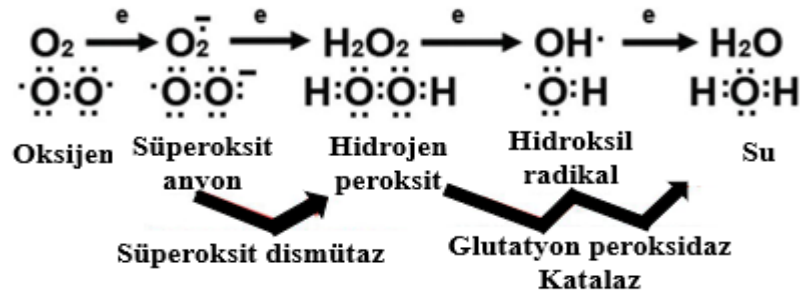
Oksidatif stres; herhangi bir nedene bağlı olarak ortaya çıkan artmış oksidan üretimi ve antioksidan savunma mekanizmalarındaki yetersizlik nedeniyle dengenin bozularak, karbonhidrat, lipit, protein ve DNA olarak bilinen biyolojik moleküllerin oksidasyonu sonucu ortaya çıkan hücresel hasar olarak ifade edilmektedir (Li et al., 2018:208; Morley et al., 2013:392; Özcan ve diğ., 2015:331; Jakubczyk et al. 2020:214; Dabrowska and Wiczowski, 2017:155; Pilger and Rüdiger, 2006:1).

## 1. Serbest Radikaller ve Reaksiyonları

Serbest radikaller; kararsız yapıda olup küçük moleküler ağırlığına ve eşleşmemiş elektronlara sahip, metabolizma sırasında oluşan yüksek enerjili atom ya da moleküller olarak tanımlanmaktadır (Dizdaroğlu, 2012:26; Egea et al., 2020:2; Karabulut ve Gülay, 2016a:51). Eşleşmemiş elektrona sahip oldukları için diğer maddeler ile kolaylıkla reaksiyona girerlerken, elektronları çiftler halinde bulundurup kararlı yapıya sahip olan atom ve moleküllerin ise başka moleküller ile reaksiyona girme eğilimleri daha düşüktür (Karabulut ve Gülay, 2016a:51). Normal bir metabolizma ürünü olarak açığa çıkan serbest radikaller, enerji üretimi için gerekli olan birçok reaksiyon tarafından da üretilebilmektedir.

Serbest radikallerin oluşmasında 3 yol bulunmaktadır (Şekil 1).

1. Kovalent bağlı normal bir molekülün, her bir parçasında ortak elektronlardan birisinin kalarak homolitik bölünmesi.  $X : Y \rightarrow X\cdot + Y\cdot$
2. Normal bir molekülün bir elektronun kaybına uğraması  $A - e^- \rightarrow A\cdot + e^-$
3. Normal bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi  $A + e^- \rightarrow A\cdot^-$  (Özcan ve diğ., 2015:332).

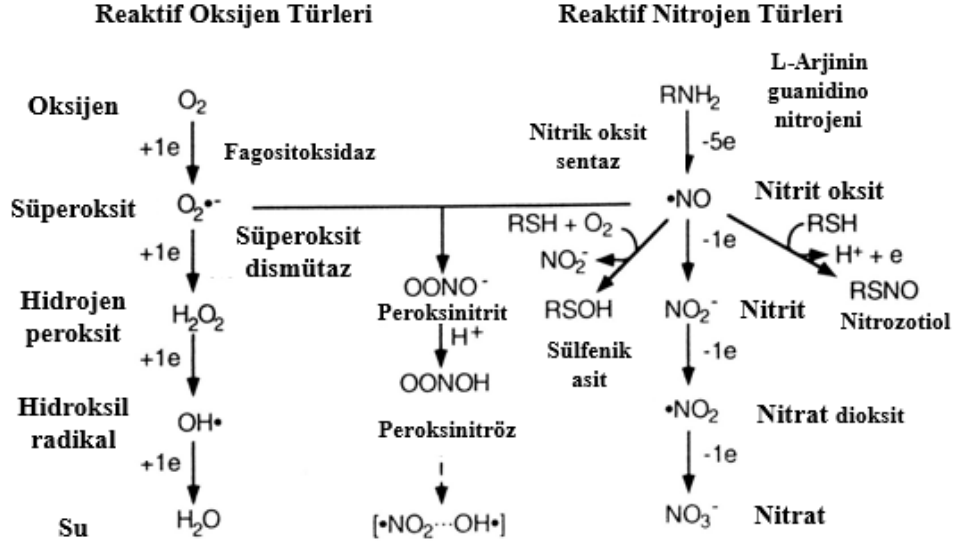


Şekil 1 Reaktif oksijen türlerinin oluşumu (Aiyengar et al., 2017:179).

## 2. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türleri

Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan serbest radikallerdir ve bunlara reaktif oksijen türleri adı verilmektedir (Poetsch, 2020:208). Biyolojik fonksiyonlar için gerekli olan ve aerobik hücrelerde oluşan oksijen kaynaklı moleküller Reaktif Oksijen Türleri (ROT), nitrojen kaynaklı olan moleküller Reaktif Nitrojen Türleri (RNT) olarak tanımlanmaktadır (Ahmad et al. 2017:24; Ba et al., 2017:669). Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin oksidatif stresi oluşturma

mekanizmasında; üretim hızı, aktivite ve savunma sistemi etkili olmaktadır (Ahmad et al. 2017:24-25). Hücrelerde serbest radikaller normal metabolik aktivite esnasında oluşabildiği gibi, çeşitli dış etkenlere maruz kalınmasıyla da meydana gelebilmektedir (Dizdaroğlu, 2012:26). Reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri endojen ve eksojen kaynaklı etmenler aracılığı ile meydana gelirler (Ahmad et al. 2017:24-25). Organizmada normal olarak gerçekleşen oksidasyon-redüksiyon mekanizmaları ile oluşan endojen etmenler arasında; yanlış eşleşmeler, kimyasal değişiklikler, baz kayıpları oksidatif hasar, replikasyon hataları, mitokondriyal elektron transport zinciri, endoplazmik retikulum sitokrom P450 enzim sistemi, fagositer hücreler, oksidan enzimler ve oto-oksidasyon reaksiyonları yer almaktadır (Atmaca ve Aksoy, 2009:79; Karabulut ve Gülay, 2016a:54; Roszkowski, 2013:40; Lee et al., 2004:21-22). Eksojen kaynaklı etmenler; stres, virüsler, enfeksiyon, kimyasal ajanların etkisi altında kalma, ilaç toksikasyonları, iyonize ve ultraviyole ışınları, çevresel faktörler, antineoplastik ajanlar, metal iyonları yer almaktadır (Atmaca ve Aksoy, 2009:80; Roszkowski 2013:40; Lee et al, 2004:22). Reaktif oksijen türlerinden en yüksek reaktiviteye sahip olan serbest radikaller; hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), süperoksit radikali ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali ( $OH^\cdot$ ), peroksil ( $ROO^\cdot$ ), lipid peroksil ( $LOO^\cdot$ ), ve alkoksil ( $RO^\cdot$ )'dir. (Atmaca ve Aksoy, 2009:79; Armağan ve diğ., 2016:104; Jena, 2012:503; Dunn et al. 2015:473; Bhatia et al., 2018:178). Reaktif Nitrojen türlerinde ise; nitrik oksit ( $NO^\cdot$ ) ve nitrojen dioksit ( $NO_2^\cdot$ ) yer almaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016a:54; Jakubczyk et al. 2020:124-125). Reaktif oksijen türleri ve reaktif nitrojen türleri arasında oksidanlar olarak tanımlanan hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), ozon ( $O_3$ ), singlet oksijen ( $^1O_2$ ), hipokloröz asit ( $HOCl$ ), nitrik asit ( $HNO_2$ ), peroksinitrit ( $ONOO^\cdot$ ), dinitrojen trioksit ( $N_2O_3$ ) ve lipid peroksit ( $LOOH$ ) serbest radikaller arasında yer almayıp nonradikal olarak tanımlanırlar (Şekil 2). Bu oksidan ürünler organizmada çeşitli patolojik ve fizyolojik durumlar altında serbest radikal reaksiyonlarına yol açabilirler (Karabulut ve Gülay, 2016a:54; Jakubczyk et al. 2020:125).



Şekil 2 Reaktif oksijen ve Nitrojen türleri (Nathan and Shiloh,2000:8842).

### 3. Lipit Hasarı

Serbest radikal hasarından lipitler son derece etkilenmektedir. Serbest radikaller ile reaksiyona girdiğinde oluşan lipit hasarı toksik yan ürünlerin artmasıyla, hücrede ikincil haberciler gibi davranış gösterir. İkincil haberci durumda da; üretildiği alandan uzak bölgeye etki göstererek, hücre membranı akışkanlığının ve geçirgenliğinin bozulmasına hücre hasarına ve hücre ölümüne sebep olur (Karabulut ve Gülay, 2016a:54-55). Serbest radikallerden reaktif oksijen türleri, poliansatüre yağ asitlerini okside ederek lipit hasarını oluşturur (Özcan ve diğ., 2015:333). Hidrojen peroksit,  $Fe^{+2}$  ve  $Cu^{+}$  gibi geçiş elementleri ile indirgenip  $OH•$ 'ye dönüşür ve fenton reaksiyonu oluşur. Fenton reaksiyonu ile süperoksit radikalının bağlantı kurması ile oluşan Haber-Weiss reaksiyonu da  $OH•$  oluşmasında önemli rol oynamaktadır. Lipit hasarında; güçlü reaktiviteye sahip olan Fenton veya Haber Weiss radikallerinin reaksiyonu ile hücre membranındaki poliansatüre yağ asitlerine saldırarak bir metilen grubundan ( $CH_2$ ) bir hidrojen (H) atomunun uzaklaştırılmasıyla birlikte karbon atomu ( $•CH$ ) üzerinde eşlenmemiş bir elektron meydana gelmekte ve yağ asidindeki çift bağda bulunan karbon ve hidrojen atomu arasındaki bağı zayıflatarak (C-H) hidrojen atomunun kopmasına neden olmaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016a:54-55; Özcan ve diğ., 2015:333-334). Hidrojen atomunu kaybeden yağ asidi yeniden düzenlenir ve konjuge dien yapıyı oluşturmaktadır. Konjuge dien yapının oluşmasıyla sabitlenen karbon radikali oksijen molekülü ile birleşip lipit peroksil radikalini ( $LOO•$ ) oluşturur. Bu radikallerden daha fazla hidrojen atomlarının ayrılması ile diğer lipit molekülleri ile

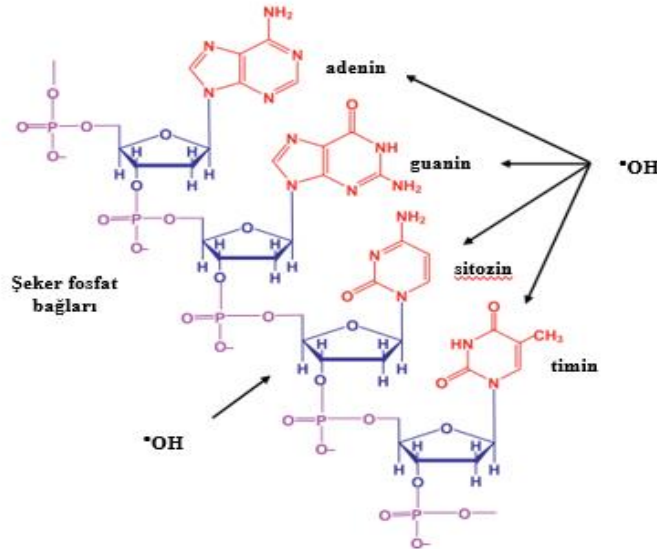
etkileşime girerek lipit hidroperoksitlerin (LOOH) şekillenmesine ve lipit peroksitleri üretilmesine neden olmaktadır. Lipit peroksidasyonu sonucunda; lipit peroksitleri (Lipit peroksit, siklik peroksit ve siklik endoperoksit) ve aldehitler (Malondialdehit, 4-Hidroksinonenal ve hegzenal) oluşmaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016a:54-55; Özcan ve diğ., 2015:333-334).

#### 4. Protein Hasarı

Serbest radikaller tarafından proteinlerin hasarlanma derecesini; triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitler belirler. Reaktif oksijen ve nitrojen türleri proteinler üzerinde geri dönüşümlü/dönüşümsüz oksidatif hasara yol açmaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016a:55). Protein yapılarında meydana gelen oksidatif hasar, hücre iskeletini oluşturan proteinler ve enzimler ile reaksiyona girerek hücre hasarına neden olur ve birçok hastalığın patogenezinin sorumlularıdır (Özcan ve diğ., 2015:334).

#### 5. DNA Hasarı

Reaktif oksijen türlerinin DNA bileşenleri ile reaksiyona girerek yapı ve fonksiyonundaki ortaya çıkardığı değişiklikler oksidatif DNA hasarı olarak tanımlanmaktadır (Dizdaroğlu ve Jaruga, 2012:382; Bauer, 2015:10083).



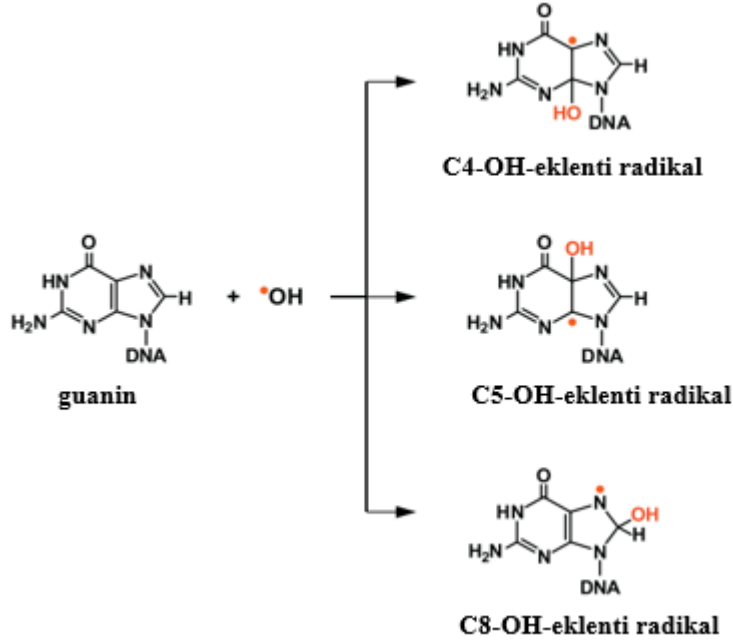
Şekil 3 OH. radikalinin DNA üzerindeki atak bölgeleri (Dizdaroğlu, 2012:27).

## a. DNA baz hasarı

Hidroksil radikalinin ( $\text{OH}\cdot$ ) pürin veya pirimidin bazlarının çift bağlarına bir H atomunun eklenmesi ile veya 2-deoksiribozun C-H bağlarından ve timin yapısındaki metil gruplarından H atomunun çıkarılıp DNA molekülü ile reaksiyona girmesiyle oluşur.  $\text{OH}\cdot$  reaksiyonu; oksidasyona maruz kalacak moleküllerin elektron yoğunluğunun en yüksek olduğu bölgede gerçekleşir (Şekil 3) (Dizdaroğlu, 2012:26; Özcan ve diğ., 2015:332).

### i. Pürin hasarı

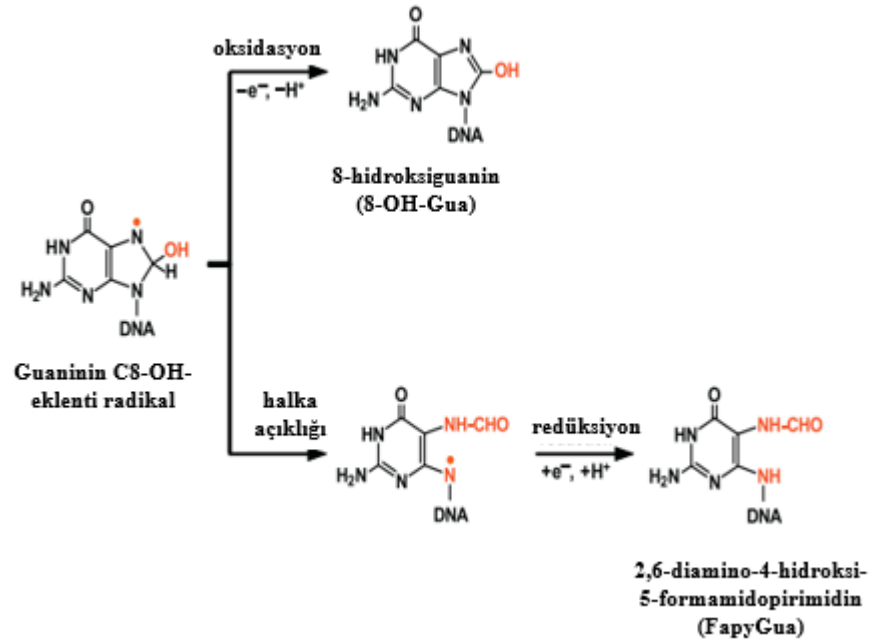
Hidroksil radikalinin DNA bazlarına eklenmesi sonucu guanin bazından C4-OH, C5-OH ve C8-OH-eklenti radikalleri, adeninden ise C4-OH ve C8-OH-eklenti radikalleri oluşur (Şekil 4). Pürinlerin OH-eklenti radikalleri farklı redoks özelliklerine sahiptir. Böylece, C5-OH- ve C8-OH-eklenti radikalleri indirgenirken, C4-OH-eklenti radikalleri oksitlenir. Ayrıca farklı mezomerik formlarda bulunurlar ve 'redoks kararsızlığına' neden olurlar (Dizdaroğlu, 2012:27).



Şekil 4 OH ile Guanin reaksiyonları (Dizdaroğlu, 2012:28).

C4-OH ve C5-OH-eklenti radikallerinin dehidrasyonu ile pürin radikali oluşur. Pürin C8-OH-eklenti radikalleri oksitlenebilir veya indirgenebilir. C8-N7 bağının kesilmesiyle imidazol halkasının unimoleküler bir şekilde açılmasına maruz kalırlar. Pürin C8-OH-eklenti radikallerinin tek elektron oksidasyonu ile 8-hidroksiadenin (8-

OH-Ade) ve 8-hidroksiguanin (8-OHGua) oluşturur (Şekil 5) (Dizdaroğlu, 2012:27).

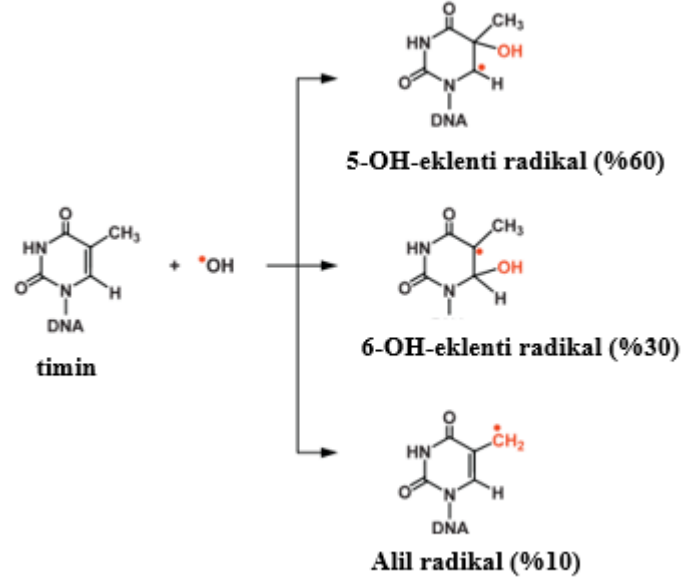


Şekil 5 Guaninin C8-OH-eklenti radikalinden ürün oluşumu (Dizdaroğlu, 2012:28).

İmidazol halkasının açılması ile gerçekleşen bir diğer reaksiyon ise; 4,6-diamino-5-formamidopirimidin (FapyAde) ve 2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamidopirimidin (FapyGua) bileşikleridir (Dizdaroğlu, 2012:28).

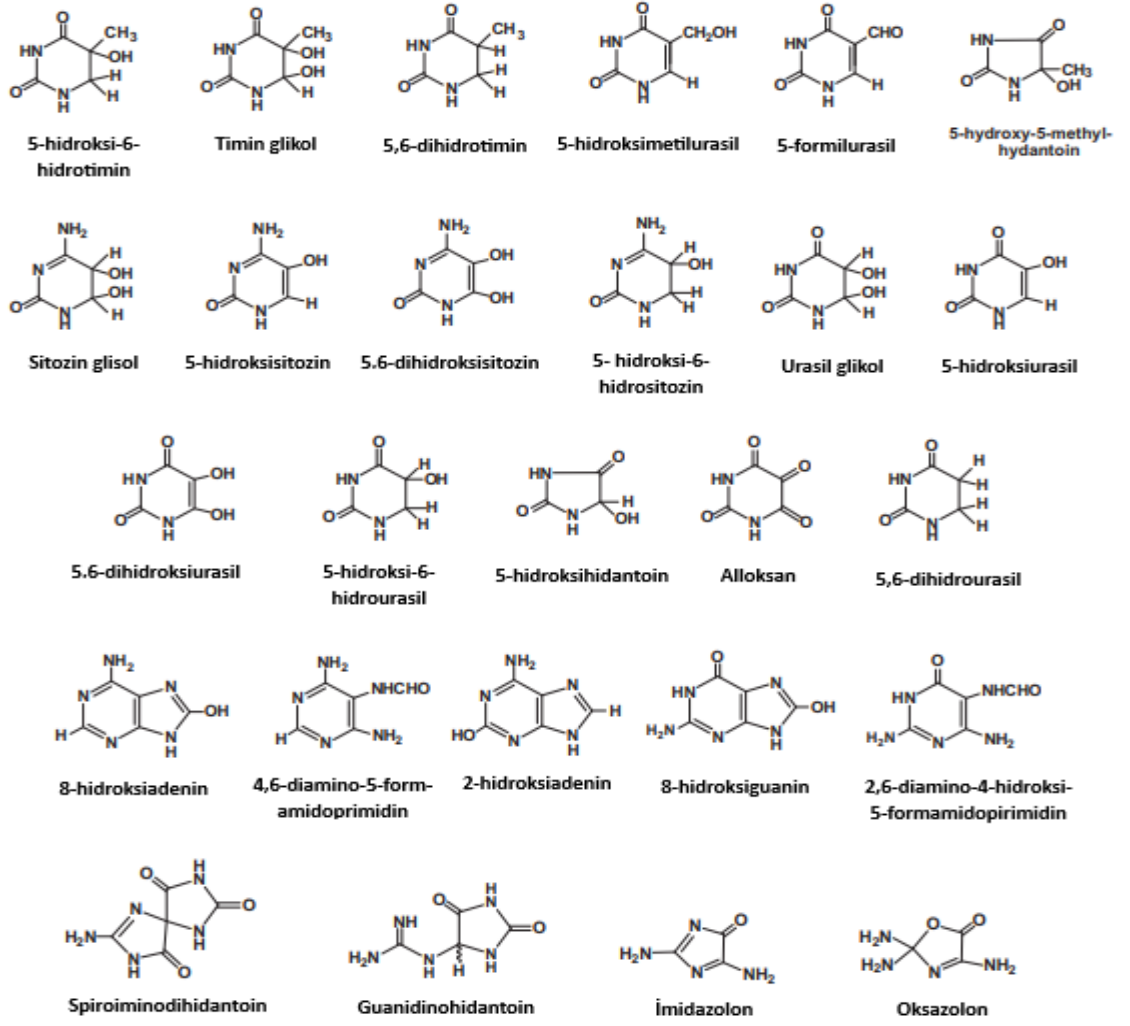
## ii. Pirimidin hasarı

Hidroksil radikalinin C5-C6 çift bağına eklenmesiyle sitozin ve timinin C5-OH ve C6-OH eklenti radikalleri, bir H'nin uzaklaşması ile ise timinin allil radikali oluşur. Hidroksil radikalinin eklenmesi Timin'de %60, sitozin C5'te %87, C6'da %10 ve metil grubunda %10 oranında gerçekleşir (Dizdaroğlu, 2012:29). Pirimidinlerin C5-OH- ve C6-OH- eklenti radikalleri sırasıyla indirgeyici ve oksitleyici özelliklere sahiptir. C5-OH- ve C6-OH-eklenti radikallerinin oksidasyonu sonrasında timin glikol (Thy gly) ve sitozin glikol (Cyt gly) oluşur (Şekil 6) (Dizdaroğlu, 2012:29; Fujita and Steenken., 1981:2542; Hazra and Steenken, 1983:4380; Ercan ve Fidancı, 2012:43-44).



Şekil 6 Hidroksil radikalının pirimidinler ile yaptığı reaksiyonlar (Dizdaroğlu, 2012)

Timin alil radikalının oksidasyonu sonucu 5-(hidroksimetil) urasil ve 5-formilurasil oluşur. 5,6 dihidroksisitozin, diyalürik asit, alloxan ve halka indirgeme ürünleri 5-hidroksi-5- metilhidantoin (5-OH-5-MeHyd) ve 5-hidroksihidantoin diğer pirimidin hasar ürünleridir (Şekil 7) (Ercan ve Fidancı, 2012:43; Dizdaroğlu, 2012:29; Evans et al.; 2004:1-2).

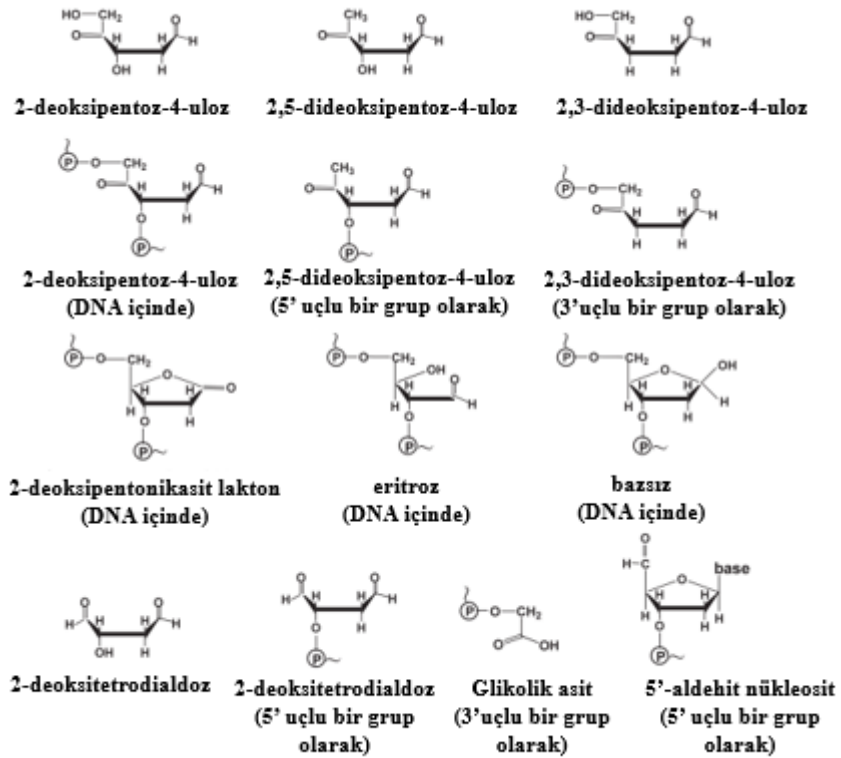


Şekil 7 DNA’da tanımlanmış olan hasar ürünleri (Dizdaroğlu, 2012:30).

## b. Şeker hasarı

Hidroksil radikali karbon atomlarının her birinden hidrojen atomu uzaklaştırarak karbon merkezli çok sayıda ürün üretirler (Dizdaroğlu and Jaruga, 2012:397). Oluşan şeker ürünleri ya serbest şeker lezyonları olarak DNA’dan salınır ya da DNA içinde kalarak DNA zincir kırıklarının son gruplarını oluşturur. DNA’daki şeker moleküllerinin C4’ radikalindeki meydana gelen değişikliklerin mekanizmasında ilk olarak C4’ radikali oksidasyona uğrayıp su ile reaksiyona girer ve değiştirilmemiş bir bazın uzaklaştırılması ile DNA’da 2-deoksipentoz-4-uloz artığı oluşur. C4’-radikalinin reaksiyonları sonucunda oluşan DNA zincir kırıkları genel olarak oksijen yokluğunda meydana gelir (Dizdaroğlu and Jaruga, 2012:397; Dizdaroğlu, 2012:29; Adhikary et al., 2012:5900; Ercan ve Fidancı, 2012:46). 2,3-dideoksipentoz-4-uloz ve 2,5-dideoksipentoz-4-uloz oluşumu oksijen tarafından inhibe edilirken, 2-

deokspentoz-4-uloz ve 2-deoksiribonik asit laktonu hem oksijen yokluğu hem de varlığı altında oluşur. C1'-radikalinin oksidasyonu ardından su ile reaksiyona girer ve değiştirilmemiş bir bazın uzaklaştırılması ile DNA'da 2-deoksiribonik asit lakton üretir. Bunun yanında eritroz ve 2-deoksitetradialdoz gibi parçalanmış şeker halkası ürünleri de oluşur. C5' radikalinin benzer reaksiyonu sonucunda 5' uc ya da serbest bir modifiye şeker olarak 2-deoksitetradialdoz olarak oluşur (Şekil 8) (Dizdaroglu, 2012:29).

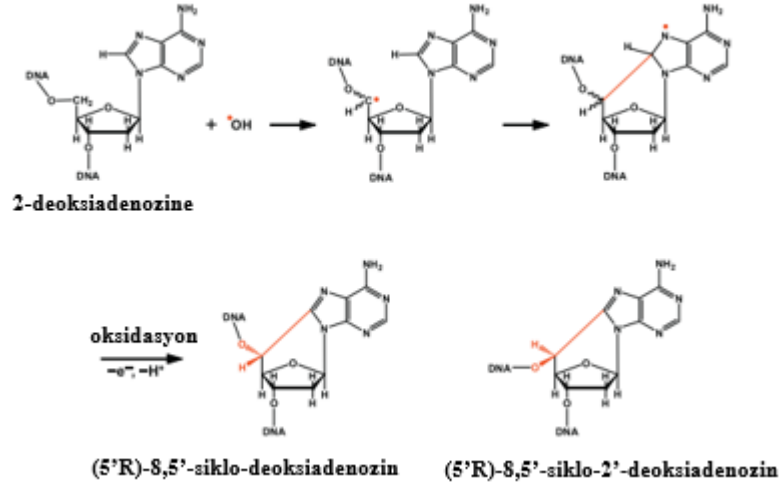


Şekil 8 DNA' da 2-deoksiriboz parçalarının oluşturduğu şeker ürünleri (Dizdaroglu, 2012:31).

### c. 8,5'-siklopürin-2'-deoksinükleozidler

8,5'-siklopürin 2'-deoksinükleozitler, aynı nükleozidin hem baz hem de şeker parçalarına eşlik eden bir hasarı temsil eder ve bu nedenle tandem lezyonları olarak kabul edilir. Oluşan lezyonlar C5'-merkezinden C8 pozisyonuna eklenmesi ile meydana gelir. C5-C8-intramoleküler siklizasyon, şeker parçasının olağandışı büzülmesine neden olur. Sonuç olarak, C-C-bağlarının uzunluğu ve bağ açıları normal nükleozitlere kıyasla önemli ölçüde değişir, hidrojen bağlarını zayıflatır ve DNA çift sarmalının bozulmasına neden olur. 8,5'-siklo-2'-deoksiguanozin ve 8,5'-siklo-2'-

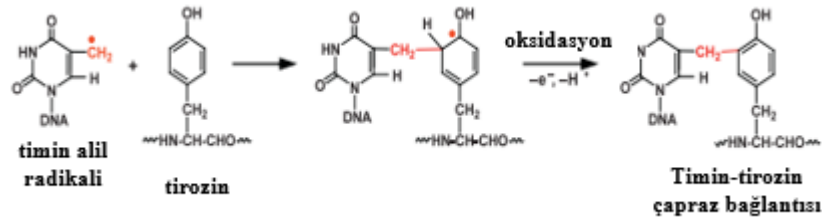
deoksiadenozin lezyonlarının oluşur (Şekil 9) (Dizdaroğlu, 2012:29-30; Dizdaroğlu and Jaruga, 2012:401-402).



Şekil 9 8,5'-siklopürin-2'-deksinükleozidlerin yapısı (Dizdaroğlu, 2012:31).

#### d. DNA-Protein çapraz bağlanmaları

DNA-protein çapraz bağları, hücrelerin serbest radikal reaksiyonlarına maruz kalmalarından dolayı oluşur. Reaksiyon timin (Thy) alil radikali gibi bir DNA baz radikalinin Tyr (Tirozin) gibi bir amino asidin aromatik halkasına eklenmesi ile Thy-Tyr amino asitlerinin çapraz bağlanması sonucu oluşur (Şekil 10) (Dizdaroğlu, 2012:32).



Şekil 10 Timin-Tirozin çapraz bağlantılarının oluşumu (Dizdaroğlu, 2012:33).

#### E. Reaktif Oksijen Türlerinin Tümör Oluşumu ve İlerlemesindeki Rolü

ROT, tümör oluşumunu destekleyen bir mutajendir. ROT, 8-hidroksiguanin (8-OHG) oluşturmak için DNA ve RNA'daki guanini oksitleyebilmektedir. 8-OHG, DNA replikasyonu sırasında adenin ile eşleşebilmekte, bu da G'den T'ye ve C'den A'ya yer değiştirmelerle sonuçlanarak potansiyel olarak yanlış anlamlı mutasyonlar ortaya çıkarabilmektedir. ROT'un kanserojen olduğu fikrine uygun olarak, antioksidan

enzimler tümör baskılayıcılardır. SOD, sitoplazmada (SOD1), mitokondride (SOD2) ve hücre dışı (SOD3) süperoksitin başlıca süpürücüleri olan üç enzimden oluşan bir ailedir. Diğer bazı tümör baskılayıcılar da kısmen ROT oluşumunu baskılayarak etki etmektedir. P53 ve BRCA1 dahil olmak üzere genomik bütünlüğü destekleyen çoklu tümör baskılayıcılardaki fonksiyon kaybı mutasyonları, ROT oluşumuna yol açmaktadır. Onkogen sinyalleşmesinin bir sonucu olarak ROT seviyelerindeki artış, kanser hücrelerinde devam eden mutageneze ve genomik kararsızlığa katkıda bulunarak kanserin ilerlemesine neden olabilmektedir. ROT'un potansiyel olarak bu toksik etkilerini dengelemek için, ROT seviyelerini azaltan ve tümör oluşumunu destekleyen NRF2 ekspresyonunun artmasına da neden olmaktadır (Gill et al., 2016:167). Kanser hücrelerinin önemli bir özelliği; artan ROT seviyelerinin ardından yeniden bir redoks dengesi oluşturmak için biriken ROT'u detoksifiye etmek için artan antioksidan seviyeleridir. ROT'un protoonkogenlerin aktivasyonuna ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna katkıda bulunarak, anormal hücre büyümesi ve metastazı indüklemek için sinyal molekülleri olarak hareket etmesiyle onkojenik roller oynadığı düşünülmektedir (Wang et al., 2021:4839). Çevresel kanserojenler, mitokondriyal ETC veya NADPH oksidazlar tarafından aşırı miktarda üretilen ROT'lar; depurinasyon ve pirimidinasyon, tek ve çift sarmallı DNA kırılmaları, baz modifikasyonları ve DNA-protein çapraz bağları dahil olmak üzere DNA hasarını indüklemektedir (Barnes et al., 2019:1213-1214; Wang et al., 2021:4844). Ayrıca ROT; ATM, ATR, CHK1, CHK2 kinazları etkileyerek hasarlı bölgelerin tanımlanmasını geciktirmesinin yanında, sistein kalıntılarının oksidasyonu ile DNA onarım enzimi OGG1'in aktivasyonunu da bozmaktadır (Srinivas et al., 2019:3; Wang et al., 2021:4844). DNA lezyonlarının birikmesi, genetik materyalde kalıcı değişikliklere yol açan; kanserojen mutajenez ve tümör transformasyonunda yer alan genetik bilginin yorumlanmasını ve iletilmesini etkilemektedir. ROT ile ilişkili DNA hasarı tarafından üretilen oksitleyici bir eklenti olan 8-Hidroksi-2 deoksiguanozin (8-okso-dG), hücre içi oksidatif stres seviyelerini test etmek için yaygın olarak kullanılmakta ve çeşitli kanser dokularında, normal dokulara göre yüksek oranda eksprese edilmektedir. Ayrıca ROT; DNA hasarı ve kromozomal kararsızlığın doğrudan kanserojen etkilerinin yanı sıra, onkogen aktivasyonu veya anti-onkogen inaktivasyonu tarafından düzenlenen sinyal molekülleri olarak da işlev görmektedir (Wang et al., 2021:4844-4846).

## **F. Kanser ve Oksidatif Stres İlişkisi**

Kanser hücrelerinin yüksek ROT üretimi; artmış metabolik ve onkojenik aktivitelerinin sonucu olarak değişen mitokondrial fonksiyonu ve/veya kusurlu antioksidan sistemler nedeniyle normal hücelere göre daha yüksek oksidatif statüye sahip olmasından kaynaklanmaktadır (Kohan et al., 2020:5; Hayes et al., 2020:168). Yüksek ROT seviyeleri hücreler için zararlıdır ve kanser hücrelerinin redoks durumunu normal hücrelerden farklı bir işleyiş göstermektedir (Özer ve ark., 2019:236). Spesifik olarak, bazı ROT'lar CAT ve SOD aktivitelerinin azalmasına bağlı olarak kanser hücrelerinden etkili bir şekilde uzaklaştırılmaz (Kohen et al., 2020:3). Kanser hücreleri; ROT seviyelerini düşük bir sitotoksik seviyenin üzerinde, orta derecede yüksek bir tümörojenik düzeyde tutmaktadırlar (Özer ve ark., 2019:236). Kanser hücreleri ve ROT arasındaki ilişkide sık görülen başka bir durum ise, spesifik metabolik yolların değişmesidir. Kanser hücrelerindeki bu yollar, enerji metabolizması ve kontrolsüz büyümeyi hızlandıran temel yapı moleküllerinin (örneğin, amino asitler ve nükleotitler) sentezi ile bağlantılı olmaktadır. İlgili substratların bir kısmı, redoks homeostazını koruyan antioksidan moleküller (GSH) ve yeterli düzeyde redoks kofaktörleri üreten spesifik metabolik yollara katılmaktadırlar (Kohan et al., 2020:2; Hayes et al., 2020:167). Kanser hücreleri; oksidatif strese bağlı hücre ölümünü indükleyebilecek seviyelerde ROT birikimini önlemek için normalden yüksek seviyede antioksidan aktivite göstermektedirler (Özer ve ark., 2019:236). Artmış antioksidan yeteneği kanser hücrelerin ortak bir özelliği olmasına rağmen, aşırı düzeydeki ROT seviyeleri de büyük stres oluşturmaktadır. Sonuç olarak; apoptoz veya otofaji ile hücre ölümüne neden olan dış etkenlerin neden olduğu hasara karşı hücreleri daha savunmasız hale getirmektedir (Kohan et al., 2020:5).

## **G. Kanser ve Enflamasyon İlişkisi**

Enflamasyon; vücudun fiziksel yaralanma, iskemik yaralanma, enfeksiyon, toksinlere maruz kalma veya diğer travma türlerinden kaynaklanan doku hasarına verdiği tepki olarak tanımlanmaktadır. Organizmanın enflamatuvar yanıtı, hasarlı dokunun onarımı ve yaralı doku bölgesinde hücresel proliferasyon ile sonuçlanan hücresel değişikliklere ve bağışıklık yanıtlarına neden olmaktadır. Enflamasyonun nedenin devam etmesi ve sonlandırmadan sorumlu belirli kontrol mekanizmalarının başarısız olduğu durumlar enflamasyonun kronikleşmesine neden olmaktadır.

Enflamatuvar yanıtlar kronik hale geldiğinde, hücre mutasyonu ve proliferasyonu ile sonuçlanarak kanser gelişimine elverişli bir ortam yaratmaktadır. Kanser başlangıcı için geçerli olan bu durum; hastalığın ilerlemesi için daha da önem taşımaktadır. Çeşitli sinyal yolları; hücrenin dışında epigenetik değişiklikler yaratmada, iç mutasyonları etkinleştirmede önemli katkı sağlayanlardır. Kronik enflamasyon, hücresel transformasyon, proliferasyon, anjiyogenez ve metastaz dahil olmak üzere tümörjenezde yer alan çeşitli aşamalarla bağlantılı olmaktadır. Tümör hücrelerin oluşumu ile ilişkili enflamasyonda; bakteriyel ve viral enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, obezite, tütün kullanımı, asbest maruziyeti ve aşırı alkol tüketimi gibi birçok faktör neden olmaktadır. Kansere özgü olan veya kansere neden olan enflamasyon; kanseri başlatan mutasyonlar tarafından tetiklenerek, enflamasyonlu hücrelerin toplanması ve aktivasyonu ile maling ilerlemeye neden olabilmektedir. Hem dışsal hem de içsel enflamasyonlar, immüno-supresyona neden olarak tümör gelişimine zemin hazırlanmaktadır (Singh et al., 2019:121-123). Enflamasyona bağlı DNA hasarının çoğu, bağışıklık hücreleri tarafından patojenleri yok etmek için geliştirilen, ancak yakındaki insan hücrelerine de zarar verebilen ROT ve RNT'lerden kaynaklanmaktadır. Enflamasyonda doğuştan gelen bağışıklık hücreleri yüksek oranda; NO, nötrofiller, makrofajlar, süperoksit, radikaller, anyonlar (örn., peroksinitrit ve nitrosoperoksikarbonat), anhidritler (örn., nitroz anhidrit), hipohalöz asitler (örn., hipokloröz asit ve hipobromöz asit) ve hidrojen peroksit üretmektedirler (Bredt et al., 1994:175; Thomas et al., 2008:19-20). Bağışıklık hücreleri tarafından üretilen ROT ve RNT'lere ek olarak; proinflamatuvar sitokinler, hücre içi ROT ve RNT'lerin üretimini uyarabilmektedirler (Kay et al., 2019:16). Enfeksiyon ve enflamasyon, kansere neden olan faktörlerin yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır. Enflamasyonla ilişkili kanserler, 8-okso-7,8-dihidro 2'-deoksiguanozin (8-oksodG) ve 8-nitroguanin gibi mutajenik DNA lezyonları ile karakterize edilmektedir. Enflamasyondan kaynaklanan reaktif oksijen/nitrojen türleri sadece DNA'ya değil, proteinler ve lipidler gibi diğer biyomakromoleküllere de zarar vererek işlev bozukluklarına neden olmaktadır. Örneğin; oksidatif hasara uğramış transferrin, Fenton reaksiyonlarına aracılık edebilen ve ek reaktif oksijen türleri oluşturabilen demir iyonunu serbest bırakarak, Anti-oksidatif proteinlerin işlev görmemesine neden olup oksidatif stresi arttırabilmektedir. Biyomakromoleküllerdeki bu tür hasarlar oksidatif stres döngüsü oluşturarak; DNA metilasyonu ve mikroRNA düzensizliği gibi epigenetik değişiklikler ile karsinogenezde hayati rol oynamaktadır (Murata, 2018:2).

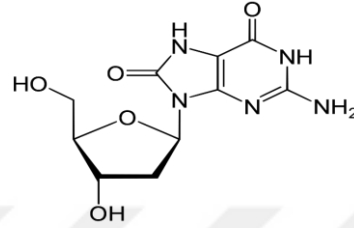
## H. Antioksidan Sistemler

Reaktif oksijen türlerinin ortaya çıkardığı zararlı etkileri engellemek, hücreleri toksik etkilerden korumak ve hastalıkların oluşturduğu hasarları ortadan kaldırmak üzere vücutta görev yapan sistemlere antioksidan savunma sistemi, bu sistemlerde görev alan enzim ya da maddelere antioksidanlar denilmektedir (Pham-Huy et al., 2008:92; Karabulut ve Gülay, 2016b:66; Young and Woodside, 2001:179). Antioksidan savunma sistemi; reaktif oksijen türleri ile etkileşime girerek, yok etme etkisi, reaktif oksijen türlerinin zincir yapılarını kırarak; aktivitelerini engelleyici etki ve oluşan hasarın önlenmesi için; onarıcı etki göstermektedirler (Pham-Huy et al., 2008:92; Karabulut ve Gülay, 2016b:67; Şener ve Yeğen, 2009:8). Antioksidanlar vücut tarafından salgılandığı gibi, diyet ile alım şeklinde de etki göstermektedir. Antioksidan sistemler; endojen ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olarak iki sınıfa ayrılmaktadır (Karabulut ve Gülay, 2016b:67; Şener ve Yeğen, 2009:8). Hücre içindeki endojen antioksidanlar enzimatik olan ve enzimatik olmayan antioksidanlar olarak ikiye ayrılır (Pham-Huy et al., 2008:93; Sharma, 2014:8). Enzimatik antioksidanlar; reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin nötralizasyonunda doğrudan etkili olan süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GRx)'dir. Enzimatik olmayan antioksidanlar ise; metabolik antioksidanlar ve besinsel antioksidanlar olarak ayrılmaktadır. Enzimatik olmayan metabolik antioksidanlar;  $\alpha$ -lipoik asit, glutatyon, koenzim Q10, melatonin, ürik asit, bilirubin, albumin, transferrin 'dir (Pham-Huy et al., 2008:93; Sharma, 2014:9; Gupta et al., 2014:4406-4407; Gill et al., 2016:164-165). Enzimatik enzimlerin bazıları, mitokondride ve sitoplazmada farklı izoformlara sahiptir. Bu enzimler ROT ve RNT'leri nötralize etmek için birlikte çalışır (Gill et al., 2016:165). Eksojen antioksidanlar ise; vücut tarafından üretilmeyen ve dışarıdan alınan doğal antioksidanlardır. Besinsel antioksidanlar ve ilaç olarak kullanılan antioksidanlar olarak ikiye ayrılır. E vitamini, C vitamini,  $\beta$ -Karoten, likopen, selenyum, flavonoidler, omega-3 ve omega-6 yağ asitleri besinsel antioksidanlardır (Pham-Huy et al., 2008:93).

### I.8-Hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG)

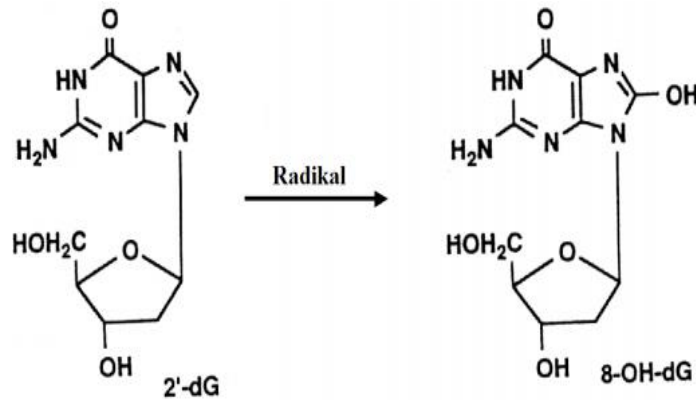
8-OHdG'nın keşfi ilk olarak 1984 yılında Kasai ve Nishimura tarafından ortaya çıkmıştır (Valavanidis et al., 2009:123). Reaktif oksijen türlerinin, normal oksidatif

metabolizma sırasında DNA üzerinde yaptığı oksidatif baz hasar ürünleri sonucunda ortaya çıkan idrar, serum ve dokuda belirlenebilen mutajenitesi en yüksek olan ve en çok karşılaşılan oksidatif DNA hasarı biyobelirteçidir (Minno et al., 2017:201) (Şekil 11). 8-OHdG, DNA replikasyon sırasında G:C-T:A'ne yanlış eşleştirme sonucu G-T transversiyonuna neden olarak; tümörlerin gelişimi, ilerlemesi, hücre yaşlanması ve bazı dejeneratif hastalıklar ile yakın bir ilişkisi olduğu düşünülen mutasyonlarına neden olabilir (Qing et al., 2019:2).



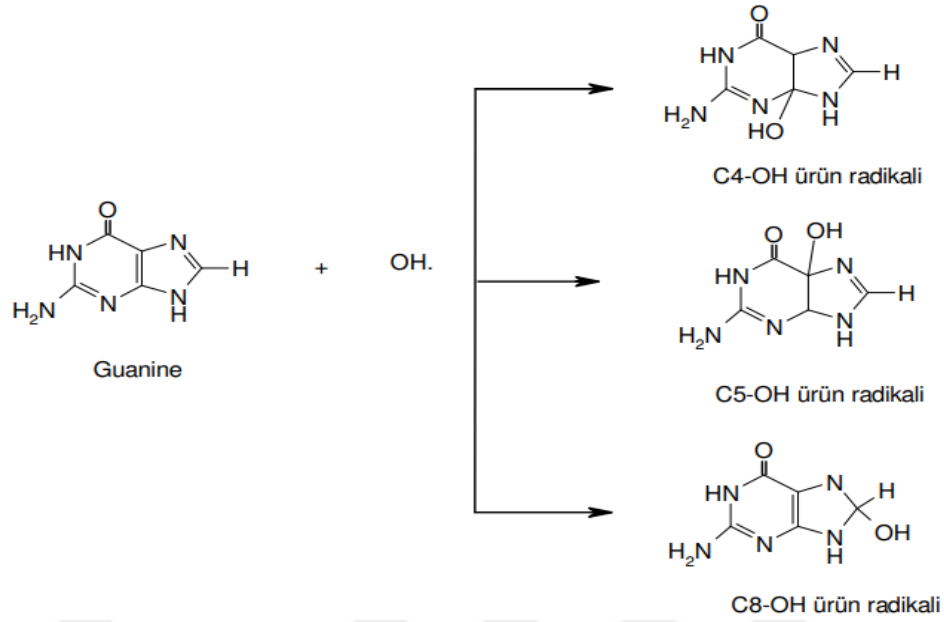
Şekil 11 8-Hidroksi-2-deoksiguanozin (Wu et al., 2004:2)

DNA bileşenleri arasında en düşük iyonize yapıya sahip olan guanin, reaktif oksijen türlerinin başlıca hedefidir (Yokuş ve Çakır, 2002:535). Modifiye bir baz olan 8-OHdG; 8-Hidroksiguaninin (8-OHGua) deoksiriboza bağlanmış modifiye nükleozit ve endonükleazlar olarak bilinen enzimlerin, okside olmuş DNA'yı onarımıyla ekstrakte edilen baz modifikasyonudur (Yokuş ve Çakır, 2002:535-536). Guaninin C4, C-5 ve C-8 atomuna OH radikalleri ile reaksiyona girmesi sonucunda oluşur (Şekil 12) (Atmaca ve Aksoy,2009:80-81).



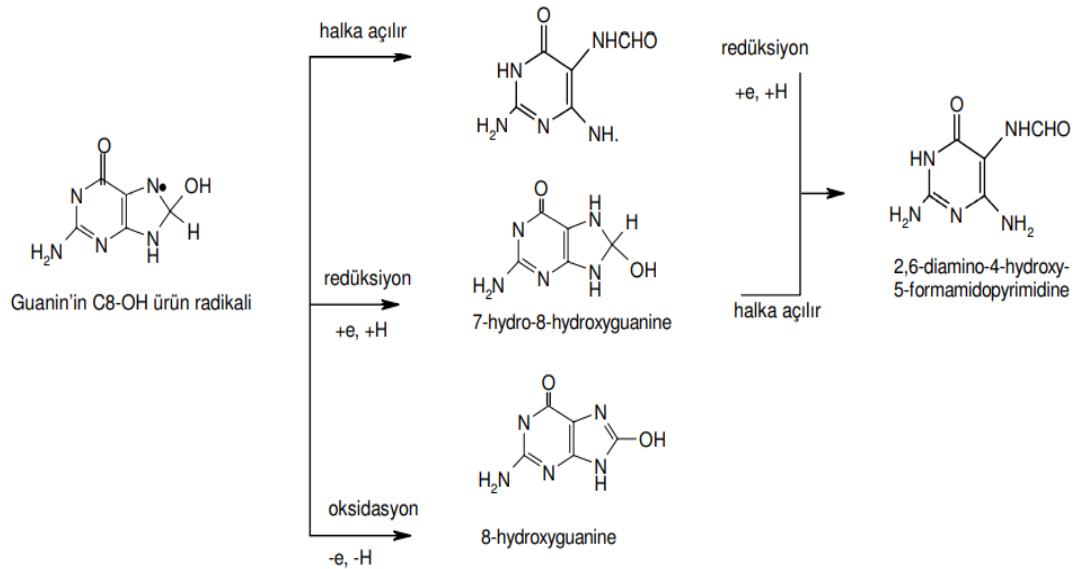
Şekil 12 Oksijen radikalleri ile 8-OHdG oluşumu (Chabowska, 2009:1132)

C-4 ve C-5 atomları arasında OH radikalleri ile dehidrate olmuş, C-8 OH ürün radikalinin imidazol halkası açılmaya maruz kalmıştır (Yokuş ve Çakır, 2002:536) (Şekil 13).



Şekil 13 Hidroksil radikali ile guaninin reaksiyonu (Yokuş ve Çakır, 2002:536).

Pürinlerin C8-OH ürün radikallerinin bir elektron oksidasyonuna halka açılmadan maruz kalması ile 8- hidroksipürinler (8-hidroksiguanine (8-OH-Gua) ve 8-hidroksiadene (8-OH-Ade), bir elektron redüksiyonuna maruz kalması ile de formapirimidinler (2,6- diamino-4-hidroksi-5-formamidopirimidin (FapyGua) ve 4,6-diamino-5-formamidopirimidin (FapyAde) oluşur. Hemiorthoamid yapıda olan bu bileşikler kolaylıkla birbirine dönüşebilirler (Dizdaroğlu et al., 2001:28; Yokuş ve Çakır, 2002:537) (Şekil 14).



Şekil 14 C8-OH ürün radikalinden, guanin son ürünlerinin oluşumu (Yokuş ve Çakır, 2002:537)

Reaktif oksijen türlerini arttıran endojen ve eksojen etkenler oksidatif DNA hasarının da artmasına neden olurken, oksijen tüketiminin yüksek olduğu dokularda deoksiguanozinden 8-OHdG seviyelerini de artmaktadır (Helbock et al., 1998:288; Minno et al., 2017:202). İnsan dokularındaki 8-OHdG oluşumundaki artış ve onarım hızındaki yavaşlama yaşla beraber değişiklik gösterebilmektedir. Bu artış; tamir mekanizmalarının ve antioksidan savunma sisteminin yetersizliğinden kaynaklanırken, karsinogenez, dejeneratif hastalıklar ve organ fonksiyonlarında bozulmalara neden olabilmektedir (Shigenaga and Ames, 1991:211-213; Cadet et al.,1998:542; Kasai,1997:147-148). DNA'daki oksidatif hasar sonucunda oluşan modifiye bazların mutajenik özellik göstermesinden dolayı hücreyi tehdit eden bir potansiyele sahiptir. Organizma, ortaya çıkan oksidatif hasarın etkilerini azaltarak ya da oluşan lezyonları tamir ederek kendisini korur. Çeşitli nedenlere bağlı olarak organizmanın reaktif oksijen türlerine maruz kalması ile, antioksidanlar ve antioksidan enzimler bu bileşikleri nötralize etmede önemli rol oynamaktadır. Oluşan DNA hasarına karşı savunmada kodlanan genetik bilginin doğruluğunun sürdürülmesi için önemli olan ikinci bir yolda DNA onarım mekanizmalarıdır (Dizdaroğlu et al., 2001:32). Onarım mekanizmalarına rağmen dokularda oksidatif olarak modifiye olmuş DNA'ların varlığı reaktif oksijen türlerinin ortaya çıkardığı hasarın engellenemediğini gösterir (Yokuş ve Çakır, 2002:540). DNA tamir mekanizmalarından; baz kesme çıkarma onarımı, nükleotid kesme çıkarma onarımı ve hatalı eşleşme onarımı mekanizmaları 8-OHdG'ye karşı koruma yapmaktadır (Pilger et al., 2002:1-2). Hücre, doku, kan, idrarda 8-OHdG düzeyini ölçüm yöntemleri içerisinde; GC/MS (Gaz kromatografi/Mass spektrofotometri), LC/MS (Likid kromatografi/Mass spektrofotometri), HPLC-EC (Yüksek Basıncılı Likid Kromatografi Elektrokimyasal Dedektör), immunoaffinite, immünohistokimyasal yöntemler ve ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yer almaktadır (Yokuş ve Çakır, 2002:540).

## **J. High mobility group box-1 (HMGB-1)**

HMGB-1 proteini, 215 amino asitten oluşan yüksek oranda korunmuş non-histon kromozomal bir protein olarak bilinmektedir (Güven ve diğ., 2019:1977; Agresti et al., 2003:172). Yapısal olarak HMGB-1 proteini, pozitif yüklerinden dolayı doğada bazik olan iki proksimal homolog DNA bağlama alanına Kutu-A, Kutu-B ve

negatif C-terminal alanından oluşmaktadır (Tripathi et al., 2019:253-254; Agresti et al. 2003:173). Yüksek mobilite grubu geni veya proteininin bir temsilcisi olan yüksek mobilite grup kutusu 1 (High mobility group box-1-HMGB1), memeli hücrelerinin çekirdeklerinde ve sitozollerinde bol miktarda bulunmaktadır (Ying et al., 2017:1; Richard et al., 2017a:5181). HMGB-1; nükleozomları stabilize etmede, DNA transkripsiyonunu, replikasyonunu, rekombinasyonunu kolaylaştıran ve TLR4 aktivasyonu sağlayan DNA şaperonu olarak işlev görmektedir (Ying et al., 2017:2; Richard, 2018:185; Richard et al., 2017a:5182; Güven ve diğ., 2019:1977). HMGB-1, hem normal durumlarda hem de hastalık durumlarında çekirdekten sitozole hareket edip hücre dışı ortama salınabilirken; makrofajlar, nötrofiller, monositler ve çeşitli kanser hücreleri gibi doğuştan gelen bağışıklık hücreleri tarafından aktif eksüdasyon ile proinflamatuvar sitokin olarak rol oynamakta ve hücre hasar gördüğünde veya öldüğünde pasif olarak da salgılanabilmektedir (Ying et al., 2017:2; Richard et al., 2017a:5184; Richard et al., 2017b:53). Salgılanan HMGB1 prototipik hasarla ilişkili moleküler model molekülü (Danger-Associated Molecular Pattern-DAMP) görevi görmesinin yanında; protein molekülleri, bağışıklık hücrelerinde bulunan Toll benzeri reseptörler (Toll-Like Receptors-TLRs), kanser hücrelerinde eksprese edilen ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (Receptor for Advanced Glycation end Products-RAGE) ile bağlanma yeteneğine sahiptir (Tripathi et al., 2019:257; Richard 2018:185; Richard et al., 2017a:).

HMGB-1, bulaşıcı uyarana karşı bağışıklık tepkisini aktive etmek için hem doğal hem de adaptif bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Andersson and Tracey, 2011:140-141). Sepsisin erken evrelerinde makrofajlar gibi doğal bağışıklık hücreleri tarafından salgılandığında proinflamatuvar etki göstermektedir. Diğer somatik hücreler tarafından salındığında ise immün toleransı ve immünosupresyonu da indükleyebilmektedir. Buna karşılık, hücre içi HMGB-1, koruyucu otofajiyi indükleyerek hücrenin hayatta kalmasına katkıda bulunabilmektedir (Wang and Zhang, 2020:2). Üç sistein kalıntısı içeren HMGB-1 ortamdaki oksidasyon durumuna duyarlılık göstermektedir. HMGB-1'in üç ana izoformu; 'disülfid HMGB-1', 'tiyol HMGB-1' ve 'oksiteilmiş HMGB-1' olarak adlandırılmaktadır. Tiyol HMGB-1 nekroz sırasında salınan başlıca izoform iken, disülfür HMGB-1 izoformu ise; akut ve kronik enflamasyon sırasında hücre dışı boşlukta ve serum bölmesinde biriken ana izoformdur. HMGB-1; tümör oluşumunda

onkojenik faktör, kanser tedavisinde ise tümör baskılayıcı faktör olarak görev yapmaktadır (Richard et al., 2017a:5182). Hücre dışı olarak; proinflamatuvar sitokin salgılanmasını uyarmak ve sinyal yollarını tetiklemek için TLRs ve RAGE ile DAMP'a benzer işlevler gerçekleştirmektedir. Yapılan çalışmalarda, RAGE-HMGB-1 etkileşiminin inhibisyonunun, tümör anjiyogenezini, büyümesini, metastazı ve göçünü önlediği bildirilmektedir (Wu et al., 2016:50423; Van Beijnum et al., 2013:363). Bu etkileşim ile kanserli hastalarda serum HMGB-1'in etkili bir prognostik biyobelirteç olduğunu göstermektedir (Wu et al., 2016:50423). Prognostik bir biyobelirteç olarak HMGB-1'in, terapötik modalitelerin seçiminde, terapötik yanıtların değerlendirilmesinde, kanser nüksü veya metastazının saptanmasında klinik kullanışlılığa sahip olduğu bildirilmektedir (Wu et al., 2016:363; Ueda et al., 2014:5357; Richard, 2018:186). HMGB-1, kanserin gelişimi ve tedavisi sırasında paradoksal roller oynayabilmektedir. Kronik inflamatuvar yanıtın neden olduğu aşırı HMGB-1 üretimi, tümörjenez ile de ilişkili görünmektedir (Wang and Zhang, 2020:2). Farklı araştırma grupları tarafından HMGB-1'in aşırı ekspresyonu hem enflamasyona bağlı hastalıklar hem de farklı kanserlerin oluşumunda rol oynamaktadır. Özellikle; karaciğer, akciğer, meme, kolorektal, prostat, rahim ağzı ve yumurtalık kanserlerinin oluşumunda rol oynadığı rapor edilmiştir (Xu et al., 2019:366; Tripathi et al., 2019:257). HMGB1 kanser gelişimi ile ilişkili olan; p53, p73, retinoblastom proteini, Rel/NF- $\kappa$ B ailesi gibi transkripsiyon faktörlerinin ve östrojen reseptörünün aktivitesini arttırabilmektedir. Tümör büyümesi, anjiogenez ve metastaz evrelerinde ekstrasellüler alana salınabilmektedir (Yıldırım ve diğ., 2014:183).

## **K. DNA Tamir Mekanizmaları**

DNA hasarı, bir hücrenin yaşamında yaygın bir olaydır ve mutasyona, kansere, hücre veya organizma ölümüne yol açabilir (Sancar et al., 2004:39). Canlı organizmalarda hayatın devamı için genomik bilgilerinin korunması gerekmektedir. Kalıtımın temeli olan DNA reaktif bir molekül olduğundan dolayı endojen ve eksojen kimyasal ajanların modifikasyonlarına oldukça duyarlıdır (Chatterjee and Walker, 2018:236). DNA onarım hataları; genomik kararsızlıkla karakterize olarak baz alkilasyonu, deaminasyon, delesyon, insersiyon, depürinasyon gibi tek baz değişimi, DNA zincirleri arasında çapraz bağlanma, tek zincir kırıkları, çift zincir kırıkları şeklinde meydana gelmektedir (Ciccia and Elledge, 2010:179; Kurtoğlu ve Tekedereli,

2015:169). Hasar yoğunluğuna bağlı olarak genomik karasızlık ile karakterize hücre ölümü, gen ifadesinin değişmesi, DNA tamirinin uyarılması kanser ve yaşlanma gibi olayları da meydana getirmektedir (Chatterjee and Walker, 2018:235; Kurtoğlu ve Tekedereli, 2015:169). Hücre; genomik bütünlüğü korumak, DNA hasarının zararlı sonuçlarını azaltmak için topluca işlev gören karmaşık sistemlerle (DNA onarımı, hasar toleransı, hücre döngüsü kontrol noktaları ve hücre ölüm yolları) donatılmıştır. Hücreler, sağlam DNA hasar tepkisi yollarını teşvik ederek DNA hasarına yanıt verir (Chatterjee and Walker, 2018:235-236). DNA hasarı, hücrenin hasarı ortadan kaldırmasına veya mutasyonlara sahip hücreleri ortadan kaldırmak için programlanmış bir hücre ölüm sürecini etkinleştirmesine olanak tanıyan birkaç hücresel tepki reaksiyonlarına neden olmaktadır. Bu DNA hasarı tepki reaksiyonları şunları içerir: (a) DNA hasarının giderilmesi ve DNA dupleksinin devamlılığının restorasyonu; (b) hasarlı veya eksik kopyalanmış kromozomların iletiminin onarılmasına izin vermek için hücre döngüsü ilerlemesini durduran DNA hasar kontrol noktasının aktivasyonu; (c) transkripsiyon profilinde hücre için faydalı olabilecek değişikliklere neden olan transkripsiyonel yanıt; ve (d) ağır hasar görmüş veya ciddi şekilde düzensizleştirilmif hücreleri ortadan kaldıran apoptozdur. DNA onarım mekanizmaları arasında doğrudan onarım, baz eksizyon onarımı, nükleotid eksizyon onarımı, çift sarmallı kırık onarımı ve çapraz bağ onarımı bulunmaktadır (Sancar et al., 2004:73). DNA hasarı kontrol noktaları, DNA hasarını tespit etmek ve Chk1 (Checkpoint kinase 1), Chk2 Ser / Thr kinazları (Serine/threonin checkpoint kinase 2) ve Cdc25 (hücre bölünmesi döngüsü 25C) fosfatazları kullanan sinyal iletim basamaklarını başlatmak için ATM (ataxia telangiectasia mutated), ATR (ataxia telangiectasia related), Rad17-RFC (DNA replikasyon faktör C) kompleksi ve 9-1-1 kompleksi gibi hasar sensörü proteinlerini kullanır. Sinyal dönüştürücüleri, G1'den S'ye (G1 / S kontrol noktası), DNA replikasyonuna (intra-S kontrol noktası) veya G2'den mitozaya (G2 / M kontrol noktası) hücre döngüsü ilerlemesini inhibe etmek için p53'ü aktive eder ve sikline bağımlı kinazları inaktive eder (Sancar et al. 2004:64-70).

### **III. MATERYAL VE METOT**

#### **A. Çalışmaya Katılan Bireylerin Belirlenmesi**

Bu çalışma; İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2021/500 sayılı numaralı izni ve karar gereği ile Temmuz 2021-Ekim 2022 tarihleri arasında yapılmıştır. Çalışmayı oluşturan hasta bireyler; İstanbul Aydın Üniversitesi VM Medical Park Florya hastanesi Tıbbi Onkoloji BD'na başvuran histopatolojik olarak kanser tanısı almış ve çalışmaya katılmayı gönüllük esasına dayanarak kabul etmiş 30 hasta (22 Kadın, 8 Erkek) bireyden oluşmaktadır. Kanser teşhisi konulmuş ve tedaviye başlamamış olan hastalardan; hastanede görev yapan hemşireler tarafından biyokimya ve EDTA'lı tüplere 5 ml kan örnekleri alınmıştır. Kanserli hastalardan alınan kan örnekleri ile kanser hücrelerinin türü ve evresine göre ayrılarak gruplandırıldıktan sonra; aynı yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip İstanbul Aydın Üniversitesi'nde akademik ve idari personel birimlerinde görev yapan sağlıklı bireylerden aynı örnek toplama yöntem ve teknikleri ile 26 kişiden oluşan (21 kadın, 5 erkek) kontrol grubu oluşturulmuştur. Mental retardasyon, psikotik bozukluk, duygudurum bozukluğu, demans, deliryum ve diğer amnestik bozukluklardan birine sahip olmak, akut serebro vasküler ve nörolojik hastalık, koroner arter hastalığı varlığı, konjestif kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve sinüs ritmi dışındaki aritmiler, konjenital kalp hastalığı, miyokardit, perikardit, kardiyomiyopatiler, kronik enflamatuvar hastalık, kronik karaciğer hastalığı, tanı almış romatolojik ve psikiyatrik hastalığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### **B. Çalışma Katılan Bireylerden Kan Örneklerinin Toplanması ve Saklanması**

Çalışmaya katılan hasta grubuna ilişkin yaş, cinsiyet, boy, kilo, alkol, sigara kullanma durumu, kanser türü ve evresine ait bilgiler hasta dosyasından alınmış olup, kontrol grubuna ilişkin aynı tür bilgilerde anket formu kullanılarak yüz yüze alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm bireylerden "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" alınmıştır. Hasta grubu ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden alınan kan

örnekleri İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Ana bilim dalı Biyokimya Laboratuvarında Thermo Scientific ST40R markalı santrifüj cihazında 4000 rpm x 10 dk +4°C’de santrifüj edildikten sonra; eppendorf tüplere serum örnekleri porsiyonlanarak deneysel çalışmalar yapılana kadar -80°C’de muhafaza edilmiştir. Oluşturulan hasta ve kontrol grubundan elde edilen serum örneklerinden; DNA hasarı belirteci, onarım mekanizmasında rol oynayan enzim ve enflamasyon mekanizmasında rolü olan moleküllerin ELISA yöntemiyle incelenmesi yapılmıştır.

### **C. Serumda 8-OHdG ve HMGB-1 Ölçümü**

Hasta grubu ve kontrol grubunu oluşturan bireylerden alınıp serumlara ayrılan kan örneklerinden; DNA hasarı belirteci olan 8-OHdG molekülü için 8-OHdG ELISA kiti, enflamasyon mekanizmasında rolü olan HMGB-1 molekülü için HMGB-1 ELISA kiti ile önerilen uygun yöntem ve teknikler ile incelenmesi yapılmıştır. ELISA kitleri; çalışma yapılincaya kadar üretici firmanın önerisi doğrultusunda -20°C’de saklanmıştır. Doğal ve rekombinant konsantrasyondaki; insan serumu, plazma, doku homojenatı, hücre kültürü süpernatantı ve diğer biyolojik sıvılarda in vitro kantitatif tespiti için uygun olan 8-OHdG (lot#32352668) ve HMGB-1 ELISA kiti (lot#34374708) kullanılmıştır (MyBiosource, USA). Kullanılan bu kitin çalışma prensibi “Sandviç Elisa” tekniğine dayanmaktadır. ELISA testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda hazırlanmış olan çalışma prosedürlerine uygun olarak yapılmış olup, her bir serum örneği üzerinde iki kere çalışılmış ve ortalaması hesaplanmıştır. Konsantrasyonların tespiti için ‘kalibrasyon eğrisi’ kullanılmış ve sonuçlar mililitrede nanogram (ng/mL) olarak ifade edilmiştir.

## D. 8-OHdG ELISA Kit İçeriği

Reaktifler	Miktar
96 kuyucuklu örnek plakası	1 adet (12x8)
İnsan 8-OHdG Standartları	2 flakon liyofilize
Biyotinlenmiş antikor (1:100)	1 x 120 µL
Enzim konjugat (1:100)	1 x 130 µL
Enzim dilüent	1 x 12 mL
Antikor dilüent	1 x 12 mL
Standart dilüent	1 x 15 mL
Örnek dilüent	1 x 15 mL
Yıkama tamponu (1:25)	1 x 20 mL
Renk reaktifi A	1 x 10 mL
Renk reaktifi B	1 x 1.5 mL
Renk reaktifi C	1 x 10 mL

## E. 8-OHdG ELISA Kitinin alıŐma Prosedürü

1. Serum rnekleri ve ELISA kiti içerisinde bulunan malzemeler çalışmaya baŐlamadan 20 dakika önce +4°C'den oda sıcaklığına gelmelerini sağlamak üzere laboratuvara getirildi. Renk reaktifi A ışığa duyarlı olduğu için çalışmada kullanılıncaya kadar karanlık alanda tutuldu.
2. Distile su ile konsantre yıkama tamponu 1:25 oranında dilue edilerek, yıkama iŐlemleri için önceden hazırlandı.
3. Standartların hazırlanması için 2x8=16 kuyucuk ayrıldı ve standartlar için seri dilüsyon yapıldı. Bunun için; 1 mL standart dilüent liyofilize standart valine eklenerek 30 dk bekletildi. 7 tane temiz tüp ayrılıp etiketlenerek; 5 ng/mL, 2.5 ng/mL, 1.25 ng/mL, 0.625 ng/mL, 0.312 ng/mL, 0.156 ng/mL 0 ng/mL'lik her standart tüpe 300 µL standart dilüenti eklendi. özdürdüğümüz liyofilize standarttan 300 µL çekilerek 5 ng/mL olarak etiketlediğimiz tüpe eklendi ve iyice karıŐtırıldı. Daha sonra 5 ng/mL tüpten 300 µL çekildi ve 2.5 ng/mL tüpe eklendi ve iyice karıŐtırıldı. Bu adımlar 0.156 ng/mL tüpüne gelinceye kadar tekrarlandı. 0 ng/mL tüpe eklenen standart dilüent negatif kontrol olarak kabul edildi.
4. Standartlar için ayrılmıŐ olan her bir kuyucuğa 100 µL standart eklendi. Sadece 0 ng/mL kuyucuğa 100 µL standart dilüenti eklendi. Standartlar dışındaki her bir kuyucuğa da 100 µL serum örnekleri eklenerek, mikroplağın

üzeri strip ile kapatıldı ve 37°C’de 90 dakika inkübe edildi.

5. İlk inkübasyon işlemi sonlanmadan 30 dakika önce 1:100 oranında 100 µL biyotinlenmiş antibody ve 10 mL antibody dilüenti ile seyreltilerek Biyotinlenmiş Antibody hazırlandı.

6. 90 dakikalık inkübasyon aşamasından sonra ELISA plakası 2 kez manuel yıkandı.

7. Hazırlanmış olan biyotinlenmiş antibody her kuyucuğa 100 µL eklenerek, mikroplağın üzeri strip ile kapatılarak 37°C’de 60 dakika inkübe edildi.

8. İkinci inkübasyon işlemi sonlanmadan 30 dakika önce 1:100 oranında 120 µL enzim konjugatı ve 11.880 mL enzim dilüenti ile seyreltilerek Enzim Konjugatı hazırlandı.

9. 60 dakikalık inkübasyon aşamasından sonra ELISA plakası 3 kez manuel yıkandı.

10. Hazırlanmış olan enzim konjugatı boş kuyucuklar dışındaki diğer her kuyucuğa 100 µL eklenerek, mikroplağın üzeri strip ile kapatılarak 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.

11. Üçüncü inkübasyon aşaması sırasında; 9:1 oranında 9.900 mL Reaktif A ve 1.100 mL Reaktif B eklenerek Renk Reaktifi hazırlandı ve çalışmada kullanılmaya kadar karanlık alanda tutuldu.

12. 30 dakikalık inkübasyon aşamasından sonra ELISA plakası 5 kez manuel yıkandı.

13. Hazırlanmış olan renk reaktifinden her bir kuyucuğa 100µL eklendi, 37°C’de ışıktan korunarak, en yüksek standartların rengi koyulaşım ve renk gradyanı görününceye kadar kontrol edilerek 30 dakika süre ile inkübe edildi.

14. Kromojenik reaksiyon oluştuktan sonra her bir kuyucuğa 100µL Renk Reaktifi C eklenerek reaksiyon durduruldu ve 10 dakika içinde Biotek-Epoch markalı ELISA mikroplak okuyucusunda 450 nm dalga boyunda optik dansitite ölçümleri yapıldı.

## F.HMGB-1 ELISA Kit İçeriği

Reaktifler	Miktar
96 kuyucuklu örnek plakası	1 adet (12x8)
İnsan HMGB-1 Standartları	2 flakon liyofilize
Biyotinlenmiş antikor (1:100)	1 x 120 µL
Enzim konjugat (1:100)	1 x 130 µL
Enzim dilüent	1 x 12 mL
Antikor dilüent	1 x 12 mL
Standart dilüent	1 x 15 mL
Örnek dilüent	1 x 15 mL
Yıkama tamponu (1:25)	1 x 20 mL
Renk reaktifi A	1 x 10 mL
Renk reaktifi B	1 x 1.5 mL
Renk reaktifi C	1 x 10 mL

## G. HMGB-1 ELISA Kitinin alışma Prosedürü

1. Serum rnekleri ve ELISA kiti içerisinde bulunan malzemeler çalışmaya başlamadan 20 dakika önce +4<sup>0</sup>C'den oda sıcaklığına gelmelerini sağlamak üzere laboratuvara getirildi. Renk reaktifi A ışığa duyarlı olduğu için çalışmada kullanılıncaya kadar karanlık alanda tutuldu.
2. Distile su ile konsantre yıkama tamponu 1:25 oranında dilue edilerek, yıkama işlemleri için önceden hazırlandı.
3. Standartların hazırlanması için 2x8=16 kuyucuk ayrıldı ve standartlar için seri dilüsyon yapıldı. Bunun için; 1 mL standart dilüent liyofilize standart valine eklenerek 30 dk bekletildi. 7 tane temiz tüp ayrılıp etiketlenerek; 5 ng/ml, 2.5 ng/mL, 1.25 ng/mL, 0.625 ng/mL, 0.312 ng/mL, 0.156 ng/mL, 0 ng/mL'lik her standart tüpe 300 µL standart dilüenti eklendi. özdürdüğümüz liyofilize standarttan 300 µL çekilerek 5 ng/mL olarak etiketlediğimiz tüpe eklendi ve iyice karıştırıldı. Daha sonra 5 ng/mL tüpten 300 µL çekildi ve 2.5 ng/mL tüpe eklendi ve iyice karıştırıldı. Bu adımlar 0.156 ng/mL tüpüne gelinceye kadar tekrarlandı. 0 ng/mL tüpe eklenen standart dilüent negatif kontrol olarak kabul edildi.
4. Standartlar için ayrılmış olan her bir kuyucuğa 100 µL standart eklendi. Sadece 0 ng/mL kuyucuğa 100 µL standart dilüenti eklendi. Standartlar

dışındaki her bir kuyucuğa da 100 µL serum kan örnekleri eklenerek, mikroplağın üzeri strip ile kapatıldı ve 37°C’de 90 dakika inkübe edildi.

**5.** İlk inkübasyon işlemi sonlanmadan 30 dakika önce 1:100 oranında 100 µL biyotinlenmiş antibody ve 10 mL antibody dilüenti ile seyreltilerek Biyotinlenmiş Antibody hazırlandı.

**6.** 90 dakikalık inkübasyon aşamasından sonra ELISA plakası 2 kez manuel yıkandı.

**7.** Hazırlanmış olan biyotinlenmiş antibody her kuyucuğa 100 µL eklenerek, mikroplağın üzeri strip ile kapatılarak 37°C’de 60 dakika inkübe edildi.

**8.** İkinci inkübasyon işlemi sonlanmadan 30 dakika önce 1:100 oranında 120 µL enzim konjugatı ve 11.880 mL enzim dilüenti ile seyreltilerek Enzim Konjugatı hazırlandı.

**9.** 60 dakikalık inkübasyon aşamasından sonra ELISA plakası 3 kez manuel yıkandı.

**10.** Hazırlanmış olan enzim konjugatı boş kuyucuklar dışındaki diğer her kuyucuğa 100 µL eklenerek, mikroplağın üzeri strip ile kapatılarak 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.

**11.** Üçüncü inkübasyon aşaması sırasında; 9:1 oranında 9.900 mL Reaktif A ve 1.100 mL Reaktif B eklenerek Renk Reaktifi hazırlandı ve çalışmada kullanılıncaya kadar karanlık alanda tutuldu.

**12.** 30 dakikalık inkübasyon aşamasından sonra ELISA plakası 5 kez manuel yıkandı.

**13.** Hazırlanmış olan renk reaktifinden her bir kuyucuğa 100µL eklendi, 37°C’de ışıktan korunarak, en yüksek standartların rengi koyulaşp ve renk gradyanı görününceye kadar kontrol edilerek 30 dakika süre ile inkübe edildi.

**14.** Kromojenik reaksiyon oluşuktan sonra her bir kuyucuğa 100µL Renk Reaktifi C eklenerek reaksiyon durduruldu ve 10 dakika içinde Biotek-Epoch

markalı ELISA mikropalak okuyucusunda 450 nm dalga boyunda optik dansite ölçümleri yapıldı.

## **H. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi**

Çalışmada elde edilen verileri değerlendirmek için IBM SPSS 26 (Statistical Package for Social Science) İstatistik Paket Programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel değerlendirmelerde nitel verilerde; sayı (S), yüzde (%) değerleri, nicel verilerde ise; aritmetik ortalama ( $\bar{x}$ ) standart sapma (SS), minimum ve maksimum değerlerin hesaplanması yapılmıştır. Veriler parametrik test koşullarını sağlamadığından dolayı; deney ve kontrol grubunun biyobelirteçler ile karşılaştırılmasının değerlendirilmesinde; iki bağımsız grubun ortalamaların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, ikiden daha fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, iki değişkenin ilişki miktarını belirlemek için Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel testlerde ne düşük anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## IV. BULGULAR

Çizelge 1 Bireylerin genel özelliklerine göre sayı (n) ve yüzde (%) dağılımları

	Hasta		Kontrol	
	n	%	n	%
<b>Cinsiyet</b>				
Kadın	22	73.3	21	80.8
Erkek	8	26.7	5	19.2
<b>Toplam</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>26</b>	<b>100</b>
<b>Kanser Türü</b>				
Meme	19	63.3	-	-
Mide	5	16.7	-	-
Kolon	6	20.0	-	-
<b>Toplam</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Kanser Evresi</b>				
Evre 2	13	43.3	-	-
Evre 3	15	50.0	-	-
Evre 4	2	6.7	-	-
<b>Toplam</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
<b>Sigara Kullanımı</b>				
Evet	7	23.3	14	53.8
Hayır	23	76.7	12	46.2
<b>Toplam</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>26</b>	<b>100</b>
<b>Alkol Kullanımı</b>				
Evet	1	3.3	-	-
Hayır	29	96.7	26	100
<b>Toplam</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>26</b>	<b>100</b>

Çizelge 1’de çalışmamıza katılan bireylerin genel özelliklerine göre sayı (n) ve yüzde (%)’de dağılımlarına bakıldığında; toplamda 30 kişilik hasta grubunda 22 (%73.3) kadın, 8 (%26.7) erkek, 26 kişilik kontrol grubunda ise 21 (%80.8) kadın, 5 (%19.2) erkek olarak toplam 56 kişi yer almaktadır. Hasta grubunda yer alan bireylerin; %63.3’ünde meme, %16.7’sinde mide ve %20’sinde kolon kanseri bulunmaktadır. Bireylerin kanser evresine göre sınıflandırılmasında ise; %43.3’ü Evre 2, %50’si Evre 3 ve %2’si Evre 4’tür. Bireylerin sigara ve alkol kullanımına göre sınıflandırılmasında ise; hasta grubunda yer alan bireylerin %23.3’ünün, kontrol grubunda yer alan bireylerin %53.8’inin sigara kullandığı, alkol kullanımında ise sadece hasta grubunda yer alan bireylerin %3.3’ünün alkol kullandığı görülmektedir.

Çizelge 2 Bireylerin genel özelliklerinin kanser türlerine göre sayı (n) ve yüzde (%) dağılımları

	Meme		Mide		Kolon	
	n	%	n	%	n	%
<b>Cinsiyet</b>						
Kadın	19	100	1	20.0	2	33.3
Erkek	-	-	4	80.0	4	66.7
<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>100</b>
<b>Sigara Kullanımı</b>						
Evet	5	26.3	1	20.0	1	16.7
Hayır	14	73.7	4	80.0	5	83.3
<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>100</b>
<b>Alkol Kullanımı</b>						
Evet	-	-	-	-	1	16.7
Hayır	19	100	5	100	5	83.3
<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>100</b>
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>						
≤18.5 (zayıf)	-	-	-	-	-	-
18.5-24.9 (normal)	5	26.3	-	-	2	33.3
25.0-29.9 (hafif şişman)	10	52.6	5	100	3	50.0
≥30.0 (obez)	4	21.1	-	-	1	16.7
<b>Toplam</b>	<b>19</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>6</b>	<b>100</b>

Çizelge 2.'de Bireylerin genel özelliklerinin kanser türlerine göre sayı (n) ve yüzde (%) dağılımlarına bakıldığında; kanser türleri arasında kadın bireylerin 19 (%100)'unda meme kanseri, 1 (20)'inde mide kanseri, 2 (%33.3)'sinde ise kolon kanseri, erkek bireylerin 4 (%80)'ünde mide kanseri, 4 (%66.7)'ünde ise kolon kanseri bulunmaktadır. Bireylerin sigara ve alkol kullanımına göre sınıflandırılmasında; meme kanserli bireylerin 5 (%26.3)'inin, mide kanserli bireylerin 1 (%20)'inin, kolon kanserli bireylerin 1 (%16.7)'inin sigara kullandığı, kolon kanserli bireylerin ise sadece 1 (%16.7)'inin alkol kullandığı görülmektedir. Bireylerin kanser türüne göre BKİ sınıflamasına bakıldığında; meme kanserli bireylerin 5 (%26.3)'i normal kilolu, 10 (%52.6)'u hafif şişman, 4 (%21.1)'ü obez sınıflandırılmasında, mide kanserli bireylerin 5 (%100)'i hafif şişman, kolon kanserli bireylerin 2 (%33.3)'si normal kilolu, 3 (%50)'ü hafif şişman, 1 (%16.7)'i de obez sınıflandırılmasında yer almaktadır.

Çizelge 3 Bireylerin yaş, boy, kilo ve beden kitle indekslerinin (BKİ) ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SS), minimum (min.) ve maksimum (max.) değerleri

	<b>Hasta</b>	<b>Kontrol</b>
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$
	<b>(min-max)</b>	<b>(min-max)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	52.30±11.01 (34.0-74.0)	47.0±11.5 (32.0-70.0)
<b>Boy (cm)</b>	164.1±8.71 (150.0-183.0)	167.4±7.21 (156.0-180.0)
<b>Kilo (kg)</b>	72.6±10.15 (54.0-98.0)	69.6±15.3 (50.0-110.0)
<b>BKI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.0±3.78 (20.9-36.9)	24.7±4.32 (18.3-34.2)

Çizelge 3'te yer alan bireylerin yaş, boy, kilo ve beden kitle indekslerinin (BKİ) ortalama, standart sapma (SS), minimum ve maksimum değerlerine bakıldığında, hasta grubunda yer alan bireylerin yaş, boy, kilo ve BKİ ortalamaları (sırasıyla); 52.30±11.01 yıl, 164.1±8.71 cm, 72.6±10.15 kg, 27.0±3.78 (kg/m<sup>2</sup>)'dir. Kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş, boy, kilo ve BKİ ortalamaları (sırasıyla); 47.0±11.5 yıl, 167.4±7.21 cm, 69.6±15.3 kg, 24.7±4.32 kg/m<sup>2</sup> olduğu görülmektedir.

Çizelge 4 Bireylerin kanser türlerine göre yaş, boy, kilo ve beden kitle indekslerinin (BKİ) ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SS), minimum (min.) ve maksimum (max.) değerleri

	<b>Meme</b>	<b>Mide</b>	<b>Kolon</b>
	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$	$\bar{x}\pm SS$
	<b>(min-max)</b>	<b>(min-max)</b>	<b>(min-max)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	47.63±8.38 (34.0-65.0)	62.00±13.32 (42.0-74.0)	59.00±8.83 (47.0-68.0)
<b>Boy (cm)</b>	160.94±4.64 (156.0-177.0)	164.8±5.80 (157.0-171.0)	173.66±13.69 (150.0-183.0)
<b>Kilo (kg)</b>	70.52±10.20 (54.0-96.0)	71.00-4.63 (66.0-78.0)	80.50±10.57 (70.0-98.0)

Çizelge 4.'te bireylerin kanser türlerine göre yaş, boy, kilo ve beden kitle indekslerinin (BKİ) ortalama, standart sapma (SS), minimum ve maksimum değerlerine bakıldığında; meme kanseri grubunda yer alan bireylerin yaş, boy ve kilo ortalamaları (sırasıyla); 47.63±8.38 yıl, 160.94±4.64 cm, 70.52±10.20 kg, mide kanseri grubunda yer alan bireylerin yaş, boy ve kilo ortalamaları (sırasıyla); 62.00±13.32 yıl, 164.8±5.80 cm, 71.00-4.63 kg, kolon kanseri grubunda yer alan bireylerin yaş, boy ve kilo ortalamaları (sırasıyla); 59.00±8.83 yıl, 173.66±13.69 cm, 80.50±10.57 kg olduğu görülmektedir.

Çizelge 5 Hasta ve kontrol grubu 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonlarının ortalama ( $\bar{x}$ ), standart sapma (SS), minimum (min.) ve maksimum (max.) değerleri

	<b>Hasta</b>			
	<b>Meme</b>	<b>Mide</b>	<b>Kolon</b>	<b>Kontrol</b>
	$\bar{x}\pm SS$ (min-max)	$\bar{x}\pm SS$ (min-max)	$\bar{x}\pm SS$ (min-max)	$\bar{x}\pm SS$ (min-max)
<b>8-OHdG (ng/mL)</b>	0.793±0.420 (0.31-1.80)	0.760±0.338 (0.31-1.18)	1.076±0.578 (0.68-2.22)	0.329±0,128 (0.17-0.54)
<b>HMGB-1 (ng/mL)</b>	0.782±0.160 (0.67-0.42)	0.743±0.599 (0.68-0.81)	0.767±0.737 (0.67-0.87)	0.702±0.032 (0.64-0.76)

Çizelge 5'te yer alan hasta ve kontrol grubu 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonlarının ortalama değerlerine bakıldığında; meme kanserli bireylerin ortalama 8-OHdG konsantrasyonlarının 0.793±0.420 ng/mL, mide kanserli bireylerin 0.760±0.338 ng/mL, kolon kanserli bireylerde 1.076±0.578 ng/mL olduğu, kontrol grubunda yer alan bireylerin ise ortalama 0.329±0,128 ng/mL olduğu görülmektedir. Bireylerin ortalama HMGB-1 konsantrasyonlarına bakıldığında; meme kanserli bireylerde 0.782±0.160 ng/mL, mide kanserli bireylerde 0.743±0.599 ng/mL, kolon kanserli bireylerin ise 0.767±0.737 ng/mL olduğu, kontrol grubunda yer alan bireylerin ise ortalama 0.702±0.032 ng/mL olduğu görülmektedir.

Çizelge 6 Hasta grubunun kanser türlerine göre kontrol grubu ile 8-OHdG konsantrasyonlarının Kruskal Wallis testi karşılaştırılması

<b>Kanser Türü (n=56)</b>	<b>n</b>	<b>S.O</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>Sd</b>	<b>p</b>	<b>Pairwise sonucu anlamlı farklılık</b>
Kontrol	26	15.19	33.71	3	<b>.000*</b>	Kontrol grubu-Meme kanseri (p<.000) Kontrol grubu-Kolon kanseri (p<.000) Kontrol grubu-Mide kanseri (p<.004)
Meme	19	38.26				
Mide	5	38.40				
Kolon	6	47.00				

\*p<.05 (S.O: Sıra ortalaması; Sd: Serbestlik derecesi)

Çizelge 6'da Hasta grubunun kanser türlerine göre kontrol grubu ile 8-OHdG konsantrasyonlarının karşılaştırılmasına bakıldığında; meme, mide ve kolon kanserli hastaların serum 8-OHdG (ng/mL) konsantrasyonlarının kontrol grubunun konsantrasyon değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (p<.05). *Kruskal Wallis* testi sonucuna göre de gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=.000).

Çizelge 7 Hasta grubunun kanser türlerine göre kontrol grubu ile HMGB-1 konsantrasyonlarının Kruskal Wallis testi karşılaştırılması

<b>Kanser Türü (n=56)</b>	<b>n</b>	<b>S.O</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>Sd</b>	<b>p</b>	<b>Pairwise sonucu anlamlı farklılık</b>
Kontrol	26	20.46	12.21	3	<b>.007*</b>	Kontrol grubu-Meme kanseri (p<.001) Kontrol grubu-Kolon kanseri (p<.026) Kontrol grubu-Mide kanseri (p<.017)
Meme	19	36.13				
Mide	5	31.20				
Kolon	6	36.92				

\*p<.05

Çizelge 7'de Hasta grubunun kanser türlerine göre kontrol grubu ile HMGB-1 konsantrasyonlarının karşılaştırılmasına bakıldığında; meme, mide ve kolon kanserli hastaların serum HMGB-1 (ng/mL) konsantrasyonlarının kontrol grubunun konsantrasyon değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu görülmektedir (p<.05). *Kruskal Wallis* testi sonucuna göre de gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir (p=.007).

Çizelge 8 Hasta ve kontrol grubu 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonlarının ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Hasta</b> <b><math>\bar{x}\pm SS</math></b> <b>(min-max)</b>	<b>Kontrol</b> <b><math>\bar{x}\pm SS</math></b> <b>(min-max)</b>	<b>p</b>
<b>8-OHdG (ng/mL)</b>	0.844±0.444 (0.31-2.22)	0.329±0.128 (0.17-0.54)	<b>.000*</b>
<b>HMGB-1 (ng/mL)</b>	0.772±0.132 (0.67-1.42)	0.702±0.032 (0.64-0.76)	<b>.001*</b>

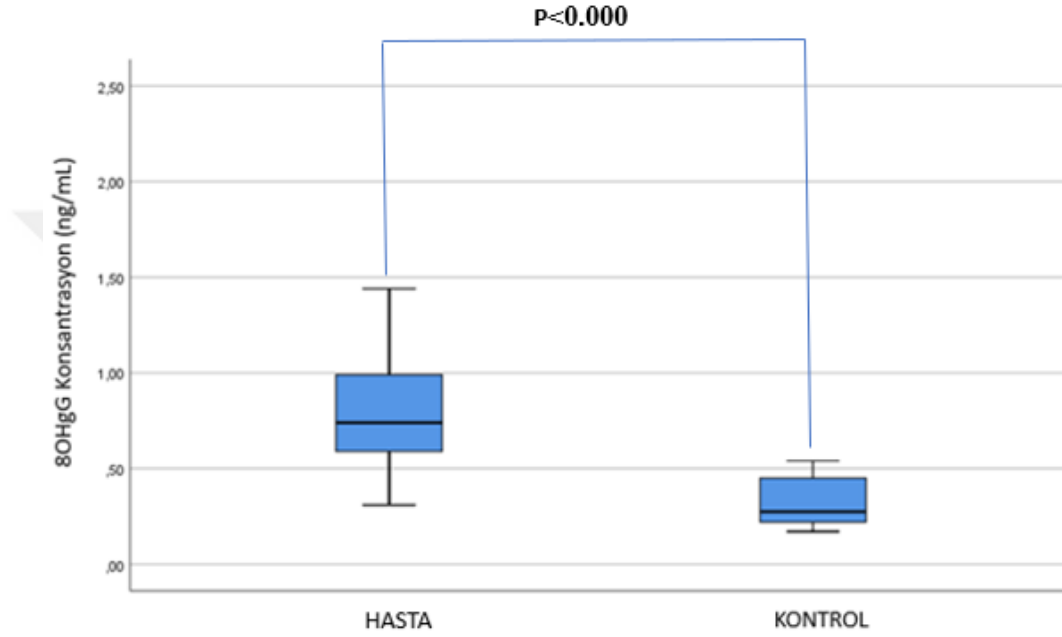
\*p<.05

Çizelge 8'de hasta ve kontrol grubu 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonlarının ortalama değerlerinin karşılaştırılmasına bakıldığında; hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylerin 8-OHdG (ng/mL) konsantrasyon ortalamaları arasında anlamlı bir fark olduğu (p=.000), aynı şekilde hasta ve kontrol grubu arasında HMGB-1 (ng/mL) konsantrasyonları arasında da anlamlı (p=.001) bir fark olduğu görülmektedir (p<0.05).

Çizelge 9 Bireylerin 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonları arasındaki ilişki

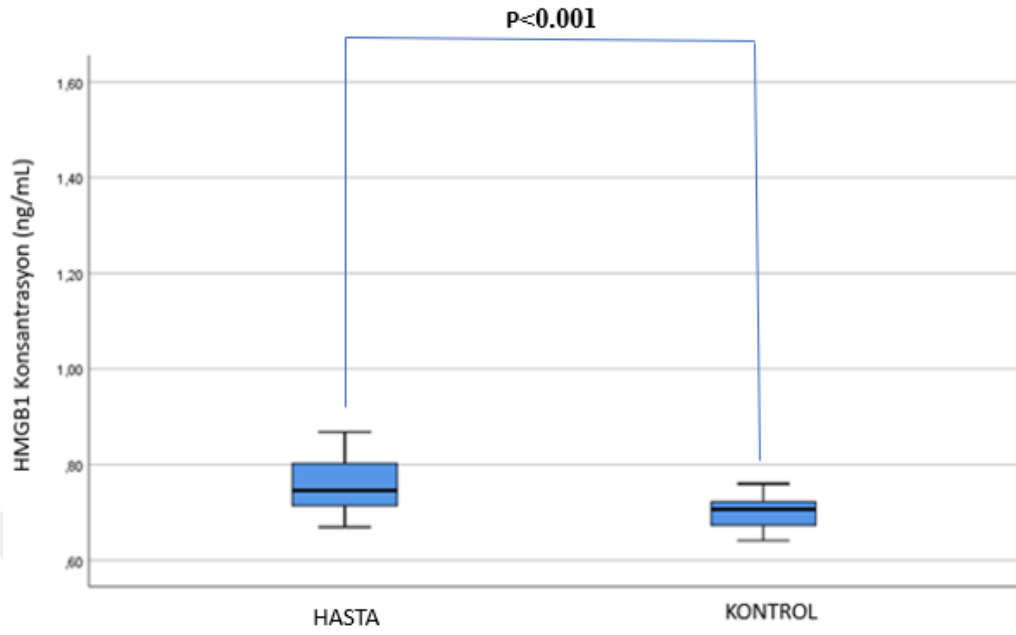
	HMGB-1 (ng/mL)	
8-OHdG (ng/mL)	p	.000
	r	.541

Çizelge 9'da bireylerin 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonları arasındaki ilişki düzeyine bakıldığında ise; 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonları arasında aynı yönde pozitif korelasyon ( $r=.541$ ,  $p=.000$ ) olduğu görülmektedir.



Şekil 15 Hasta ve kontrol grubunun 8-OHdG düzeyleri

Şekil 15'te görüldüğü ve Çizelge 8'de de yorumlandığı gibi hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylerin 8-OHdG (ng/mL) konsantrasyon ortalamaları arasında anlamlı bir fark olduğu ( $p=.000$ ) görülmektedir.



Şekil 16 Hasta ve kontrol grubunun HMGB-1 düzeyleri

Şekil 16'da görüldüğü ve Çizelge 8'de de yorumlandığı gibi hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylerin HMGB-1 (ng/mL) konsantrasyon ortalamaları arasında anlamlı bir fark olduğu ( $p=0.001$ ) görülmektedir.

## V. TARTIŞMA

Kanser; hücrelerin anormal şekilde büyümesi, hücre işlev bozukluğu ve gen transkripsiyonunda birden fazla değişikliğe neden olan karmaşık bir hastalıktır (Moradi et al., 2021:144). Kanser gelişim sürecine hem genetik hem de çevresel faktörler etkili olmaktadır. Kanser vakalarının yaklaşık yarısı beslenme alışkanlıkları ve sosyal davranışlar gibi çevresel etkenler tarafından tetiklenmektedir (Machlowska et al., 2020:1-2). ROT, aerobik metabolizmanın istenmeyen yan ürünleri ve kritik sinyal molekülleri olarak kabul edilmektedir (Al-Gubory et al., 2010:1635). ROT; hipoksi, makromoleküler, organel hasar, protein agregatları, radyasyon, kemoterapi ve hücre içi patojenler dahil olmak üzere çeşitli hücresel stres biçimleriyle uyarılabilmektedir. ROT'un ana hücresel kaynağı mitokondriyal ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidazlar tarafından üretilmektedir. Hücresel seviyeleri ise; antioksidan enzimler ve küçük molekül antioksidanlar tarafından kontrol edilmektedir (Ziech et al., 2011:168; Zuo et al, 2015:328-329). Proliferasyonun düzenlenmesi, hücresel farklılaşma, epigenetik modifikasyon ve sessizlik olmak üzere normal hücre fonksiyonları içerdiğinden dolayı hücre içi ROT seviyelerinin normal fizyolojik sınırlarda tutulması biyolojik sistemler için önemlidir (Karimi et al, 2022:259). Farklı eksojen ve endojen mekanizmaların neden olduğu ROT'ların aşırı miktarda üretimi hücrelerin antioksidan kapasitesinin tükenmesine neden olarak; protein, lipit, DNA hasarı ve hücre fonksiyonun bozulmasına, kanser ve yaşlanma başta olmak üzere yıkıcı süreçlere ve hastalıklara neden olabilmektedir (Prasad et al., 2017:95-96). ROT'ların bir sonucu olan biyolojik hücre hasarına oksidatif stres adı verilmektedir (Akam Jasim et al., 2022:1314). Oksidatif stres durumunda; redoks sinyalinin bozulması, biyomoleküllerde meydana gelen oksidatif hasar ve özellikle DNA'nın oksidasyonundan dolayı kritik önem taşımaktadır (Srinivas et al., 2019:10184). Deneysel çalışmalara dayanarak; tümör hücrelerinin oluşması, ilerlemesi ve metastaza uğraması hücre içi ROT seviyesi ile ilişkili tutulmakta ve oksidatif DNA hasarı ile sonuçlanmaktadır (Karimi et al., 2022:258; Kitagawa et al., 2019:3041). DNA ile hidroksil radikal etkileşiminin bir sonucu olarak, birçok

oksitelemiş nükleozit türü bildirilmektedir. DNA modifikasyonlarından en sık görülen ve promotajenik bir lezyon olduğu düşünülen nükleozit türlerinden biri ise 8-OHdG'dir (Kitagawa et al., 2019:3041). 8-OHdG seviyelerindeki değişikliklerin biyolojik önemi sadece endojen oksidatif DNA hasarının ölçümü için değil, aynı zamanda çok çeşitli hastalık gruplarında yaşa bağlı hasar birikiminin saptanmasında potansiyel bir biyobelirteç olarak araştırılmıştır (Gan et al., 2018:2-3). Artmış 8-OHdG seviyeleri, karsinogenezi tetikleyen mutasyonların birikimi ile yakından ilişkili tutulmaktadır (Korkmaz ve diğ., 2018:1-2). Karsinogenezde önemli bir rolü olan immün sistem, hasara uğrayan hücreler ile adaptif ve doğal immün hücreler arasında etkileşimi olan karmaşık bir süreçtir. Tümör hücrelerinin birçoğunda kanser gelişiminin evreleri immün sistem tarafından regüle edilmektedir (Qin et al., 2019:2; Yıldırım ve diğ., 2014:183). Steril veya enfeksiyöz uyarana karşı bağışıklık tepkisini teşvik etmek için hem doğal hem de adaptif bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde kritik bir rol oynadığı düşünülen High Mobility Group Box 1 (HMGB-1), kanserin gelişimi ve tedavisi sırasında paradoksal bir rol oynamaktadır (Wang and Zhang, 2020:1-2; Tang et al., 2011:2185). HMGB-1'in; enflamasyon, hücre farklılaşması, hücre göçü, hücre çoğalması, doku rejenerasyonu ve tümör gelişimi sırasında hücre dışı bir sinyal molekülü ve DAMP olarak da işlev görmektedir. HMGB-1 proteinleri hem kanserin hem de normal hücrelerin çekirdeğinde yapısal olarak eksprese edilmektedir (Kang et al., 2013:4048; Wang and Zhang, 2020:3-4).

Çalışmaya katılan hasta grubunun %73.3'ü kadın, %26.7'si erkek, kontrol grubunun %80.8'i kadın, %19.2'si erkektir. Hasta grubunda yer alan bireylerin; %63.3'ü meme, %16.7'si mide ve %20'si kolon kanseridir. Bireylerin sigara ve alkol kullanımlarına bakıldığında; hasta grubunda yer alan bireylerin %23.3'ü, kontrol grubunda yer alan bireylerin %53.8'i sigara kullanmaktadır. (Çizelge 1). Hasta grubunda yer alan bireylerin yaş, boy, kilo ve BKİ ortalamaları (sırasıyla); 52.30±11.01 yıl, 164.1±8.71 cm, 72.6±10.15 kg, 27.0±3.78 (kg/m<sup>2</sup>)'dir. Kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş, boy, kilo ve BKİ ortalamaları (sırasıyla); 47.0±11.5 yıl, 167.4±7.21 cm, 69.6±15.3 kg, 24.7±4.32 (kg/m<sup>2</sup>)'dir (Çizelge 3). Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ve kanser oluşmasında büyük önem taşıyan risk faktörleri ile değerlendirme yapıldığında; kadınlarda en sık görülen tüm malignitelerin neredeyse üçte birini oluşturan meme kanserinin ortaya çıkmasında; yaş, aile öyküsü, hormonal dengesizlik, aşırı kilo, alkol alımı, sigara kullanımı ve BRCA mutasyonları gibi

genetik risk faktörleri yer almaktadır. (Malik et al., 2020:1-2; Momenimovahed and Salehiniya, 2019:151). Meme kanserinin oluşmasında, cinsiyetten sonra gelen bir diğer en önemli risk faktörü olarak yaş yer almaktadır (Thakur et al., 2017:106). Mevcut çalışmalar ışığında; meme kanseri insidansı yaş ile birlikte önemli ölçüde artmakta, menopoz döneminde zirveye ulaşmakta ve ardından azalmakta ya da sabit kalmaktadır (Kim et al., 2015:2862). Yapılan vaka-kontrol çalışmasında; 50 yaşın üzerindeki her bir yaş, meme kanseri insidans oranı ile ilişki bulunmuştur (Mahouri et al., 2007:1268). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler doğrultusunda; çalışmaya katılan meme kanserli kadın bireylerin yaş ortalamaları  $47.63 \pm 8.38$  yıldır (Çizelge 4). Menopoz sonrası kadınlarda aktif sigara içimi meme kanseri gelişme riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Xue et al., 2011:125-126). Bizim çalışmamızda; meme kanserli kadın bireylerin %26.3'ü sigara kullanmaktadır (Çizelge 4). Avrupa'da Kanser ve Beslenme üzerine Yapılan Prospektif Araştırma (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-EPIC) sonuçlarında; alkol tüketimi ile hormon reseptörü pozitif ve hormon reseptörü negatif meme tümörleri arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir (Romieu et al., 2015:1922-1923). Çalışmamızda katılan meme kanserli kadın bireylerin alkol tüketimlerinin olmadığı görülmektedir (Çizelge 4). Yüksek beden kitle indeksi (BKİ) ile meme kanseri üzerinde yapılan çalışmalarda;  $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$  olan menopoz sonrası kadınların,  $BKİ < 30 \text{ kg/m}^2$  kadınlara göre genel sağ kalımın daha düşük olduğu bildirilmiştir (Scholz et al., 2015:569-570). Artmış BKİ'ye bağlı ortaya çıkan obezite; yağ dokusunda periferik aromatisasyon yoluyla androjenik öncüllerin östrojene dönüşüm oranlarının daha yüksek olması meme kanseri ile ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda, obeziteye yanıt olarak ortaya çıkan yüksek düzeyde insülin ve insülin benzeri faktörler kanser hücrelerinin büyümesi de uyurabilmektedir (Chen et al., 2016:524). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlarda; BKİ değerlerine göre yapılan sınıflandırmada kadınların %52.6'sinin hafif şişman ve %21.1'ünün de obez sınıflandırmasında yer aldığı görülmektedir. (Çizelge 2). Bireylerin kanser türlerine göre elde ettiğimiz bulguların literatürde meme kanseri hücrelerinin oluşmasında ve yayılmasında etkili olan risk faktörlerinin meme kanseri hasta gruplarımız ile benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Dünyada en sık görülen kanserlerden biri olan mide kanseri gelişiminde rol oynayan başlıca faktörler arasında; sigara ve alkol kullanma alışkanlıklarının etkisi

göz önünde bulundurulmaktadır. Yapılan bir araştırmada sigara içenlerin, içmeyenlere göre mide kanseri gelişimi riskinde yaklaşık %80'lik bir artış olduğu bildirilmektedir (Lou et al., 2017:5). Alkol tüketimi ile mide kanseri arasındaki ilişkinin saptanması amacıyla yapılan bir araştırmada; alkol tüketimi ve mide kanseri arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu bildirilmiştir (Deng, 2021:1). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ile değerlendirildiğinde; mide kanseri grubunda yer alan hastaların %80'inin erkek, %20'sinin kadın olduğu, sadece kadın bireylerin %20'sinin sigara kullandığı ve her iki cinsiyette de alkol kullanımı olmadığı görülmektedir (Çizelge 2). Mide kanseri gelişimindeki risk faktörlerinde; aile öyküsü, beslenme, alkol tüketimi ve sigara içmenin yanı sıra *Helicobacter pylori* ve Epstein-Barr virüsü enfeksiyonu yer almaktadır (Machlowska, 2020:2). Yine tüm kanser türlerinde olduğu gibi; aşırı kilo ve obezite mide kanseri riskinin de artmasıyla ilişkilendirilmektedir (Lou et al., 2017:5). Bizim çalışmamızda katılan mide kanserli bireylerin tümünün hafif şişman sınıfında yer aldığı görülmektedir (Çizelge 2).

Kolon kanseri dünyada en sık görülen üçüncü kanser türü olarak bilinmektedir (Rasool, 2021:2289). Tüm kanser türlerinde olduğu gibi; cinsiyet, yaş, obezite, sigara ve alkol kullanımı risk faktörleri arasında yer almaktadır. Erkeklerde yılda her 100.000 kişide %13.1 oranında kolon kanseri vakası teşhis edilmektedir. Ortaya çıkan bu rakamlar erkeklerin, kadınlardan yaklaşık %75'ten daha fazla riske sahip olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamıza katılan kolon kanserli bireylerin %33.3'ü kadın, %66.7'si erkektir (Çizelge 2). Yaşa bağlı insidans ve mortalitesi 50 yaşından sonra hızlı bir şekilde artmakta olan kolon kanserinde; aşırı kilo ve obezite önemli bir risk faktörü karşımıza çıkmaktadır (Dong et al., 2017:9; Liu et al., 2019:37-38). Çalışmamızdaki kolon kanserli bireylerin yaş ortalaması 59.00±8.83 olup, BKİ sınıflandırmalarına göre; %33.3'ünün normal, %50'sinin hafif şişman; %16.7'sinin ise obez sınıfında yer almaktadır (Çizelge 2 ve 4). Obez erkeklerde kolon kanseri riski normal kilolu erkeklere göre %25-50 daha fazla olduğu, obez kadınlarda ise bu riskin %10 arttığı bildirilmektedir (Xue et al., 2017:100). Özellikle sigara içme ve kolon kanseri arasındaki ilişkiler incelendiğinde yerleşik bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Çünkü; tütün/sigara dumanının bileşenleri kolorektal mukozaya doğrudan zarar vererek diğer risk faktörlerinden daha fazla genetik ve epigenetik değişikliklere neden olmaktadır (Hamada et al., 2019:42-43). Alkol tüketimi ve kolon kanseri gelişimi arasında; alkolün bağırsak mukozasına vermiş olduğu hasar ve hücre

çoğalmasını uyarması nedeniyle kanserojen olarak tanımlanmaktadır (Xi and Xu, 2021:2). Çalışmamıza katılan bireylerin; sadece %16.7'si sigara ve alkol kullanım alışkanlıkları bulunmaktadır (Çizelge 2).

Çalışmamızda; meme kanserli bireylerin ortalama 8-OHdG konsantrasyonları  $0.793 \pm 0.420$  ng/mL, kontrol grubunda yer alan bireylerin ise ortalama  $0.329 \pm 0.128$  ng/mL'dir (Çizelge 5). Eldin ve ark. antitümör tedavisi almayan; bening ve maling tümörlü 100 meme kanserli hasta ve 50 kontrol grubu üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada; malign tümörlü hastalarda serum 8-OHdG düzeyi  $55.21$  ng/dL, bening tümörlü hastalarda  $30.21$  ng/dL, sağlıklı kontrol grubunda  $9.08$  ng/dL olarak saptanmış olup; maling ve bening tümörlü hastaların serum 8-OHdG seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Eldin et al., 2019:387). 60 meme kanseri, 60 iyi huylu meme hastalığı ve sağlıklı gönüllüler üzerinde oksidatif stresi belirlemek için yapılan bir çalışmada; malign grubun serum 8-OHdG seviyeleri  $432.1 \pm 15.6$  pg/mL, bening grubun  $242.2 \pm 5.9$  pg/mL, kontrol grubunun ise  $222.9 \pm 6.4$  pg/mL olduğu bildirilmiş olup, malign tümörü olanlar için ortalama 8-OHdG seviyelerinin bening tümörü olanlar ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır (Karki et al., 2016:4). 66 meme kanseri ve 63 sağlıklı gönüllü ile yapılan başka bir çalışmada; vaka grubunun serum 8-OHdG konsantrasyonlarının ( $11.15 \pm 5.85$  ng/mL), kontrol grubuna ( $7.59 \pm 2.49$  ng/mL) göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Bayo et al., 2018:470). 49 meme kanseri ve 20 sağlıklı bireyin katılmış olduğu başka bir çalışmada; malign meme tümörü olan kadınların sağlıklı kadınlara göre serum 8-OHdG düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Himmetoğlu et al., 2009:722). 45 malign tümörlü, 45 bening tümörlü ve 42 sağlıklı bireyin serum 8-OHdG konsantrasyonunun saptandığı bir çalışmada; kontrol grubunun  $0.978 \pm 0.423$  ng/mL, bening tümörlü grubun  $1.364 \pm 0.532$  ng/mL, malign tümörlü grubun ise  $1.875 \pm 0.999$  ng/mL 8-OHdG konsantrasyonlarının olduğu ve maling ve bening tümörlü hastaların serum 8-OHdG seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Al-Musawi et al., 2021:4). Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda; meme kanserli bireylerin 8-OHdG konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.000$ ) (Çizelge 6). Meme dokusunun farklılaşmamış hücrelerinden gelişen malign tümörlerin dışında aynı zamanda meme dokusunda; anjiyosarkomlar veya filloid tümörler olarak tanımlanan iyi huylu tümörlerde oluşabilmektedir (Malik et al., 2020). Meme

kanserinin oluşumunda; anormal serum metabolom seviyeleri, DNA sentezini etkileyen ve DNA nükleotid bazlarındaki ksenobiyotik kaynaklı yapısal modifikasyonların neden olabileceği bildirilmektedir (Rashed et al., 2020:198-199; Musarrat et al., 1996:1210).

Çalışmamızda katılan mide kanserli bireylerin serum 8-OHdG konsantrasyonları ortalaması  $0.760 \pm 0.338$  ng/mL, kontrol grubunda yer alan bireylerin ise ortalama  $0.329 \pm 0.128$  ng/mL'dir (Çizelge 5). 33 mide kanseri ve 32 sağlıklı gönüllü bireyin katılmış olduğu bir çalışmada; mide kanseri hastalarında ( $268.2 \pm 5.7$ ) serum 8-OHdG konsantrasyonlarının kontrol grubuna ( $22.58 \pm 1.5$ ) göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Mustafa et al., 2022:1315). Bizim çalışmamızda da mide kanserli bireylerin serum 8-OHdG konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.000$ ) (Çizelge 6). Farklı kanser türleri üzerinde yapılan bir çalışmada; kanserli hastaların serum 8-OHdG konsantrasyonlarının ( $157.08 \pm 13.61$  pg/mL) kontrol grubuna ( $61.48 \pm 9.93$  pg/mL) göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Khadem-Ansari et al., 2017:3). Kronik atrofik gastrit ve gastrik karsinomlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada; hasta grubun serum 8-OHdG konsantrasyonların  $16.34 \pm 8.30$  ng/mL kontrol grubun ise  $12.29 \pm 5.72$  ng/mL olduğu bildirilmiştir (Ma et al., 2013:2). Mide kanserinde 8-OHdG seviyesinin yükselmesi; midenin hassas bir sindirim organı olması ve özellikle diyetdeki eksojen mikroorganizmalara maruz kalarak hassasiyet göstermesine bağlanmaktadır. Mide kanseri; midede meydana gelebilecek organik veya fonksiyonel (*helicobacter pylori*, gastrit, dispepsi gibi) hastalıkların oluşturabileceği enfeksiyonlar sonucunda ortaya çıkan oksidatif stres ile ilişkili tutulmaktadır (Butcher et al., 2017:316). Yüksek oksidatif stres konsantrasyonu; oluşan reaktif oksijen türlerine karşı antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalması, redoks dengesinin bozulması ve biyomoleküllerin kimyasal hasara uğramasıyla ortaya çıkmaktadır (Kawanishi et al., 2017:1-2). Kandaki 8-OHdG konsantrasyonunun belirlenmesi; tümörün ilerlemesi, yayılması ve tedavisindeki sağkalımın belirlenmesinde yararlı olabileceği düşünülmektedir. Özellikle antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalması ile serbest radikallerin mide kanserinde önemli rol oynadığı bildirilerek, kan 8-OHdG konsantrasyonlarının mide kanseri hastaları için hassas bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği öne sürülmektedir (Mustafa et al., 2022:1317). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular literatürde yapılan diğer çalışmalar ile desteklenmektedir.

Çalışmamızda katılan kolon kanserli bireylerin serum 8-OHdG konsantrasyonları ortalaması  $1.076 \pm 0.578$  ng/mL, kontrol grubunda yer alan bireylerin ise ortalama  $0.329 \pm 0.128$  ng/mL'dir (Çizelge 5). 91 kolon kanseri, 53 kontrol grubundan oluşan bir çalışmada; kolon kanserli grubun serum 8-OHdG konsantrasyonlarının ( $21.26 \pm 1.29$  pg/mL), kontrol grubuna ( $0.93 \pm 0.29$  pg/mL) göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Rasool et al., 2021:2288). Bizim çalışmamızda da kolon kanserli bireylerin serum 8-OHdG konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.000$ ) (Çizelge 6). Oksidatif stres ile yakından ilişkili olan kolon kanserinde; çeşitli endojen ve eksojen faktörlerin rol oynadığı bildirilmektedir. Sigara, çevresel kirlenmeler, beslenme ve obezite gibi yaşam tarzı alışkanlıkları kolon kanseri riskinde önemli bir artışa neden olabilecek faktörler arasında yer almaktadır (Jelic et al., 2022:25). Yapılan bir çalışmada; serbest oksijen radikallerinin üretiminin hücre zarının dejenerasyonuna ve lipid peroksidasyonun artmasına neden olduğunu bildirmiştir (Öztürk et al., 1998:158). Kolon hastalıkları; bağırsağı kaplayan bağırsak epitel hücrelerinden başlayarak, kolonun iç astarında hızlı bir şekilde bölünerek adenomatöz poliplerin oluşmasına neden olmaktadır. Oluşan adenomatöz poliplerin ilerleyen aşamalarda kansere yol açtığı bildirilmektedir (Rasool et al., 2021:2280). Chang ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada; hasta grubunun serum 8-OHdG konsantrasyonlarının  $24.07 \pm 5.11$  ng/mL, kontrol grubunun ise  $5.95 \pm 1.83$  ng/mL olduğu bildirilmiştir (Chang et al., 2008:287). 28-80 yaş arasında 49 erkek ve 33 kadının katıldığı başka bir çalışmada; kolon kanseri olan hastaların serum 8-OHdG konsantrasyonları kontrol grubuna daha yüksek çıktığı bildirilmiştir (Wei et al., 2009:261). 31-51 yaşları arasında 230 kanser hastası ile yapılan bir çalışmada; serum 8-OHdG düzeylerinin ortalama değeri  $196.71 (42.66)$  ng/mL olduğu bildirilmiştir (Gao et al., 2019:3). Çalışmamızdaki tüm kanser türlerine göre bakıldığında; artmış serum 8-OHdG'nin konsantrasyonlarının ortaya çıkmasındaki tek mekanizmanın DNA hasarından değil, aynı zamanda etkili DNA onarımının olmaması sorumlu tutulabilmektedir (Himmetoğlu, 2009:722).

Çalışmamıza katılan meme kanserli bireylerin ortalama HMGB-1 konsantrasyonları  $0.782 \pm 0.160$  ng/mL, kontrol grubundaki bireylerin  $0.702 \pm 0.032$  ng/mL'dir. (Çizelge 3). Yaş ortalaması  $53.1 \pm 11.3$  olan 60 meme kanser hastası ve 22 sağlıklı grubun serum HMGB-1 konsantrasyonları bakıldığı bir çalışmada; hasta grubun serum HMGB-1 konsantrasyonunun  $13.07 \pm 4.74$  ng/mL, kontrol grubunun ise

7.92 ± 3.66 ng/mL bulunduğu bildirilmiştir (Çiçek et al., 2019:91). 24-76 yaş arasında bulunan 56 malign, 25 benign ve 30 sağlıklı grup ile yapılan bir çalışmada; malign meme hastalarında ortalama serum HMGB-1 konsantrasyonu 4.64±2.50 ng/mL, benign meme hastalarında 1.32±0.68 ng/mL ve sağlıklı deneklere 1.36±0.75 ng/mL olduğu bildirilmiş olup, malign meme hastalarının serum HMGB-1 konsantrasyonlarının, benign meme hastaları ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (Sun et al., 2015:415-416). Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz veriler sonucunda meme kanserli hastaların serum HMGB-1 konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur (p<0.007) (Çizelge 7.) Çalışmamıza katılan mide kanserli bireylerin ortalama HMGB-1 konsantrasyonları 0.743±0.599 ng/mL, kontrol grubunda yer alan bireylerde ise 0.702±0.032 ng/mL'dir. (Çizelge 3). Histopatolojik olarak mide kanseri tanısı almış ve derecesine göre 5 sınıfa ayrılarak yapılan bir çalışmada; ortalama serum HMGB-1 düzeyleri normal grupta 3.9±3.4 ng/ mL, yüksek riskli grupta 6.3±6.3 ng/ mL, erken evredeki grupta 9.9±11.5 ng/mL, ileri evre grupta 16.5 ± 27.4 ng/mL ve metastazlı grupta 14.1±13.2 ng/mL olarak saptanmış ve her gruptaki serum HMGB-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık olduğu bildirilmiştir (Chung et al., 2009:3). Yaş ortalaması 52.2±8.2 olan 50 mide kanseri ve 25 kontrol grubu ile yapılan bir çalışmada; serum HMGB-1 konsantrasyonları kanser grubunda 24.7±13.6 pg/μL, kontrol grubunda ise 2.07±1.7 pg/μL olduğu ve aralarında anlamlı bir farklılık olduğu bildirilmiştir (Ghweil et al., 2020:122-123). Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz veriler sonucunda mide kanserli hastaların serum HMGB-1 konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur (p<0.007) (Çizelge 7.) Çalışmamıza katılan kolon kanserli bireylerin ortalama HMGB-1 konsantrasyonları 0.767±0.737 ng/mL, kontrol grubunda yer alan bireylerin ise 0.702±0.032 ng/mL'dir. (Çizelge 3). Serum HMGB-1 düzeylerini belirlemek için 219 kolorektal kanseri ve 75 kontrol grubu ile yapılan çalışmada; kolorektal kanseri hastalarında ortalama serum konsantrasyonları 58.86±126.2 ng/mL ve kontrol grubunda 39.76±16.2 ng/mL olduğu ve aralarında anlamlı farklılık bildirilmiştir (Lee et al., 2012:34318). Kolorektal kanserli 144 hasta ve 50 sağlıklı grubun ortalama serum HMGB-1 düzeylerine bakılan farklı bir çalışmada; hasta grubunun serum HMGB-1 düzeyleri (8.42±5.67μg/L) kontrol grubundan (1.79±0.95μg/L) daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Zhang et al., 2019:2). Bizim çalışmamızda da elde ettiğimiz veriler sonucunda kolon kanserli hastaların serum HMGB-1 konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur (p<0.007)

(Çizelge 7.) Hücre içi HMGB-1, tümör hücrelerinin büyümesi sırasında genom stabilitesini ve otofaji aktivitesini sürdürmesiyle antitümör protein görevi görürken, hücre dışı HMGB-1 ise; sitokin, kemokin ve büyüme faktörü aktivitesiyle koruyucu bir protein görevi görmektedir (Ghweil et al., 2020:118). HMGB-1, RAGE dahil olmak üzere çeşitli reseptörlere bağlanarak ve bazı anahtar hücre sinyal yollarının (NFκB, p38 ve p44/42 MAPKs) aktivasyonu ile kanserin ilerlemesine ve metastazına yol açabilmektedir (Zhao et al., 2014:370). Kronik enflamatuvar yanıtın neden olduğu aşırı HMGB-1 üretimi tümörjenez ile ilişkili görünmektedir. Tümör hücreleri tarafından üretilen HMGB-1, enflamasyon ile ilişkili immün baskıyı da şiddetlendirebilir (Wang and Zhang, 2020:4). Yapılan bazı çalışmalar; HMGB-1'in aşırı ekspresyonu ile meme ve kolon kanserinin ilerlemesi üzerinde önemli bir ilişkinin var olduğu vurgulanmıştır (Ghweil et al., 2020;118). Bunun yanında, HMGB-1'in aşırı ekspresyonunun gastrik karsinomun metastatik potansiyelini arttırdığı da bildirilmektedir (Kuniyasu et al., 2022:168). Yine bazı çalışmalar; kanser hücreleri tarafından salgılanan HMGB-1'in tümör metastazı oluşumunda rol oynayabileceğini göstermiştir (Luo et al., 2010:796). HMGB-1'in kolon ve kolorektal kanser dahil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde aşırı eksprese edildiğini ve HMGB-1 konsantrasyonu yüksek olan vaka gruplarının lenfatik metastaz, uzak metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bir diğer taraftan HMGB-1; kanser tedavisinde kemoradyoterapi ve immünoterapinin baskılanmasında koruyucu bir rol oynamaktadır (Wang and Zhang, 2020:3).

Çalışmamızda katılan hasta ve kontrol grubunun; serum 8-OHdG (ng/mL) ve HMGB-1 konsantrasyon ortalamaları arasında (sırasıyla) anlamlı bir fark olduğu ( $p<0.000$ ,  $p<0.001$ ), aynı zamanda 8-OHdG (ng/mL) ve HMGB-1 (ng/mL) konsantrasyonları arasında da aynı yönde pozitif korelasyon ( $r=.541$ ,  $p=.000$ ) olduğu bulunmuştur. Oksidatif stres, ROT'ların üretimi ile biyolojik sistemde reaktif ara metabolitleri detoksifiye etme ya da ortaya çıkan hasarı onarma yeteneği arasında dengesizlik olduğunda ortaya çıkmaktadır (Tang, 2011:2186-2187). HMGB-1 üzerine yapılan çalışmalar; oksidatif stresin muhtemelen HMGB-1 translokasyonunu, salınımını ve aktivitesini düzenleyen ortak bir mekanizma olduğunu ortaya koymaktadır. Serbest bırakılan biyoaktif ürünler arasında yer alan 8-OHdG; DNA guanozin azot bazının oksidatif modifikasyonudur ve oksidatif DNA hasarı için kesin bir biyobelirteç görevi görebilmektedir (Srinivas et al., 2019:101084). DNA hasarını

onarım oranı, HMGB-1 seviyeleri de dahil olmak üzere birçok faktöre bağlanmaktadır. HMGB-1, DNA onarımı ve hücre ölümünde ikili bir rol oynamaktadır. HMGB-1 kaybı veya çekirdekten sitoplazmaya artan HMGB-1 seviyeleri oksidatif strese yanıt olarak DNA hasarının artmasına neden olarak; DNA onarım verimliliğinin azalmasına ve hücre ölümünün artmasına neden olabilmektedir. HMGB-1, çeşitli hacimli DNA lezyonlarına doğrudan bağlanarak DNA onarım yollarına katılmasında da rol oynamaktadır (Kang et al., 2013:4047; Kang et al., 2014:11). Farklı kanser türleri üzerinde yapılan araştırmada; hasta grubun serum 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonlarının kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde yüksek olduğu bildirilmektedir (Mustafa et al., 2021:2305). Kolon kanseri hastalarının serum HMGB-1 seviyelerinin bakıldığı bir çalışmada; DNA onarım mekanizmalarının aktif olmasına rağmen, artmış HMGB-1 seviyelerinin olduğu bildirilmiştir (Wang and Zhang, 2020:2). HMGB-1; hücre dışı ortama salınıp enflamasyonu tetikleyen, lökositleri doku hasarı bölgesine çeken ve anjiyojenik etkiler sergileyip proinflamatuvar bir sitokin olarak işlev görmektedir. Enflamasyon sırasında, mutajenik lezyonların doğru bir şekilde düzeltilmesini sağlamak için DNA onarımı koordine edilmeli ve dengelenmelidir. Enflamasyonun temel bir özelliği, patojenleri yok etmek için tasarlanmış reaktif kimyasalların üretilmesidir. Üretilen bu kimyasallar vücudu enfeksiyondan korumak için gerekli olsa da DNA dahil konakçı biyomoleküllere de zarar verebilmektedir (Wang and Zhang, 2020:3-4). Kanserin birikmiş mutasyonlardan geliştiği düşünüldüğünde, enflamasyondan kaynaklı onarılmamış DNA hasarı, mutajenezi artırarak da kanser gelişimine neden olabilir (Kay et al., 2019:16). Kanser hastaları ve kontrol grupları arasındaki serum 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonları arasındaki korelasyon ilişkisinde; artmış oksidatif stresin ve enflamasyon ile ortaya çıkan hasar yanıtının enflamasyonun şiddetlenmesine neden olabileceği düşünülmektedir. HMGB-1'in işlevleri redoks ortamına bağlı olsa da oksidatif stres ve reaktif oksijen türleri, HMGB-1'in sitoplazmaya translokasyonunu ve ardından salınmasını da düzenler. Enflamasyon ve genomik instabilitenin karmaşık ilişkisi içerisinde; enflamasyon, DNA'ya zarar verebilecek ROT üretimi yoluyla mutageneze katkıda bulunarak DNA hasarını oluşturabilir ve oluşan DNA hasarı da enflamasyonu şiddetlendirebilir (Kay et al., 2019:16).

## VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmaya katılan; 30 kişilik hasta grubunun %73.3'ü kadın, %26.7'si erkektir. 26 kişilik kontrol grubunun %80.8'i kadın, %19.2'si erkektir. Hasta grubunda yer alan bireylerin; %63.3'ünde meme, %16.7'sinde mide ve %20'sinde kolon kanseri bulunmaktadır. Bireylerin ortalama 8-OHdG konsantrasyonları; meme kanserli bireylerin  $0.793 \pm 0.420$  ng/mL, mide kanserli bireylerin  $0.760 \pm 0.338$  ng/mL, kolon kanserli bireylerin  $1.076 \pm 0.578$  ng/mL; kontrol grubunda yer alan bireylerin ise ortalama  $0.329 \pm 0.128$  ng/mL olarak saptanmıştır. Bireylerin ortalama HMGB-1 konsantrasyonları; meme kanserli bireylerde  $0.782 \pm 0.160$  ng/mL, mide kanserli bireylerde  $0.743 \pm 0.599$  ng/mL, kolon kanserli bireylerde,  $0.767 \pm 0.737$  ng/mL; kontrol grubunda yer alan bireylerde ise  $0.702 \pm 0.032$  ng/mL olarak saptanmıştır. Meme, mide ve kolon kanserli hastaların serum 8-OHdG (ng/mL) konsantrasyonları ile kontrol grubunun konsantrasyon değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=.000$ ). Meme, mide ve kolon kanserli hastaların serum HMGB-1 (ng/mL) konsantrasyonları ile kontrol grubunun konsantrasyon değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=.007$ ). Hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylerin 8-OHdG (ng/mL) konsantrasyon ortalamaları ve HMGB-1 (ng/mL) konsantrasyon ortalamaları arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ( $p=.000$  ve  $p=.001$ ). Serum 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonları arasında aynı yönde pozitif korelasyon saptanmıştır ( $r=.541$ ,  $p=.000$ ).

Çalışma sonuçlarımız; oksidatif DNA hasarının saptanmasında önemli bir biyobelirteç olan 8-OHdG'nin kanser hastalarında serum kan örnekleri üzerinde kullanılabilir bir biyobelirteç olduğunu yeniden göstermiştir. Artmış 8-OHdG konsantrasyonlarının antioksidan savunma sisteminin yetersiz kalması ve DNA tamir mekanizmasının etkin çalışmamasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Kanser hücreleri üzerinde paradoksal bir rolü olan HMGB-1'in hasta grupları arasında konsantrasyonlarının yüksek olmasına; hücrel stres uyaranlarının neden olabileceği gibi, hücre hasarı sonucunda doğal bağışıklık hücreleri tarafından pasif olarak

salınımının da katkısının olabileceği düşünölmektedir. Kanseri hastaları ve kontrol grupları karşılaştırıldığında serum 8-OHdG ve HMGB-1 konsantrasyonları arasındaki ilişkide; artmış oksidatif stres ve enflamasyon ile ortaya çıkan hasar yanıtının neden olabileceği düşünölmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulguların mevcut literatür ile karşılaştırması yapıldığında sonuçlarımızın benzerlik gösterdiği görölmektedir. Elde edilen bu sonuçların; kanser gelişimine katkı sağlayan mekanizmaların birbiriyle olan ilişkisinin aydınlatılarak, klinik çalışma ve sonuçlara katkısının artırılması amacıyla daha büyük hasta grupları ve farklı kanser türleri ile çalışılması; kullanılan bu ilişkili biyobelirteçlere ek olarak tarama, tanı, tedavi için yol gösterici olacak diğer biyobelirteçlerin de kullanılmasının yararlı olacağı öngörülmektedir.



## VII. KAYNAKÇA

### KİTAPLAR

COOPER, G. M., HAUSMAN, R.E. (2006). '**Kanser**', İç: Hücre, Çev. Neşe Atabey, Ersan Kalay, Meral Sakızlı, İzmir Tıp Kitabevi, 7. Baskı, ss.723-758.

GILL, J. G., PISKOUNOVA, E., MORRISON, S.J. (2016). '**Cancer, Oxidative Stress, and Metastasis**' In: Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology, Cold Spring Harbor Laboratory Press, pp. 163-175.

HEJMADI, M. (2014). '**Introduction to Cancer Biology**', Bookboon, pp.7-14.

PANDEY, P., DUREJA H. (2016). '**Introduction to cancer**', In: Nanoparticles for the Delivery of Anticancer Agent', Publisher: LAP LAMBERT Academic Publishing, GermanyEditors: Harish Dureja, January, pp.1-18.

VASUDEVAN, D. VAIDYANATHAN, K. (2019). '**Biochemistry of Cancer**', In book: Textbook of biochemistry for medical students', Medical publishers. Ed: M., Vasudevan, D. Sreekumari, S., Vaidyanathan, K. Jaypee brothers, pp: 603-613.

### MAKALELER

ADHIKARY, A., BECKER, D., PALMER, B. J., HEIZER, A. N., SEVILLA, M. D. (2012). 'Direct Formation of the C5'-Radical in the Sugar-Phosphate Backbone of DNA by High-Energy Radiation', **The Journal of Physical Chemistry B**, cilt 116, sayı 20, ss. 5900-5906.

AGRESTI, A., BIANCHI, M. (2003). 'HMGB proteins and gene expression Current opinion in genetics and development' **Current Opinion in Genetics & Development**, cilt 13, sayı 2, ss.170-178.

AHMAD, W., IJAZ, B., SHABBIRI, K., AHMED, F., REHMAN, S. (2017). 'Oxidative Toxicity in Diabetes and Alzheimer's Disease: Mechanisms Behind ROS/RNS Generation', **Journal of Biomedical Science**, cilt 24, sayı 1, ss. 24-76.

- AIYENGAR, TM., CHIRANJEEVĪ, P., RANI, H.S. (2017). 'Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Breast Cancer', **Nitric Oxide Synthase: Simple Enzyme-Complex Roles**, Chapter 10, pp.179-183. Croatia Press.
- AL-GUBORY, K.H., P.A. FOWLER, C. GARREL. (2010). 'The Roles of Cellular Reactive Oxygen Species, Oxidative Stress And Antioxidants in Pregnancy Outcomes', **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, cilt 42, sayı 10, ss. 1634-1650.
- ALİUSTAOĞLU, M. (2009). 'Temel Kanser Fizyopatolojisi', **Klinik Gelişim**, cilt 22, sayı 3, ss. 46-49.
- AL-MUSAWI, A.K., AL-RUBAE'I, S.H.N., MAHDI, M.F. (2021). 'Role Of Caspase-3, IL-1 $\beta$  and Oxidative Stress in Iraqi Women with Breast Cancer', **In Journal of Physics: Conference Series**, cilt 1853, sayı 1, ss.1-13.
- ANDERSSON, U., TRACEY K.J. (2011). 'HMGB1 Is A Therapeutic Target for Sterile Inflammation and Infection', **Annual Review of Immunology**, cilt 29, ss. 139-162
- ARMAĞAN, G., SEVGİLİ, E., TURUNÇ, E., KANIT, L., YALÇIN, A. (2016). Effect of mefenamic acid on some of the base excision repair enzymes against D-serine-induced neurotoxicity, **Turkish Journal of Pharmaceutical Science**, cilt 13, sayı 1, ss.103-114.
- ATMACA, E., AKSOY, A. (2009). 'Oksidatif DNA Hasarı ve Kromatografik Yöntemlerle Tespit Edilmesi', **Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi**, cilt 20, sayı 2, ss. 79-83.
- BA, X., BOLDOGH, I. (2018). '8-Oxoguanine DNA Glycosylase 1: Beyond Repair of The Oxidatively Modified Base Lesions', **Redox Biology**, cilt 14, ss. 669-678.
- BARNES, J.L., ZUBAIR, M., JOHN, K., POIRIER, M.C., MARTİN, F. L. (2018). 'Carcinogens and DNA Damage', **Biochemical Society Transactions**, cilt 46, sayı 5, ss. 1213-1224.
- BAUER, N. C., CORBETT, A. H., DOETSCH, P. W. (2015). 'The Current State of Eukaryotic DNA Base Damage and Repair', **Nucleic Acids Research**, cilt 43, sayı 21, ss. 10083-10101.
- BAYO, J., CASTANO, M. A., RIVERA, F., NAVARRO, F. (2018). 'Analysis of

- Blood Markers for Early Breast Cancer Diagnosis', **Clinical and Translational Oncology**, cilt 20, sayı 4, ss. 467-475.
- BHATIA, S., DRAKE, D.M., MILLER, L., WELLS, P.G. (2019). 'Oxidative Stress and DNA Damage in The Mechanism of Fetal Alcohol Spectrum Disorders', **Birth Defects Research**, cilt 111, sayı 12, ss. 714-748.
- BREDT, D.S., SNYDER, S.H. (1994). 'Nitric Oxide: A Physiologic Messenger Molecule', **Annual Review of Biochemistry**, cilt 63, ss.175-195.
- BUTCHER, L.D., HARTOG, G., ERNST, P.B., CROWE, S.E. (2017). 'Oxidative Stress Resulting From Helicobacter pylori Infection Contributes to Gastric Carcinogenesis', **Cellular and Molecular Gastroenterology Hepatology**, cilt 3, sayı 3, ss. 316-22.
- CADET, J., D'HAM, C., DOUKI, T., ET AL. (1998). 'Facts and Artifacts in The Measurement of Oxidative Base Damage to DNA', **Free Radical Research**, cilt 29, ss. 541-550.
- CARBONE, A. (2020). 'Cancer Classification at the Crossroads', **Cancers**, cilt 12, sayı 4, ss. 980.
- CHANG, D., WANG, F.A.N., ZHAO, Y.S., PAN, H.Z. (2008). 'Evaluation of Oxidative Stress in Colorectal Cancer Patients', **Biomedical and Environmental Sciences**, cilt 21, sayı 4, ss. 286-289.
- CHATTERJEE, N., WALKER, G.C. (2017). 'Mechanisms of DNA Damage, Repair, and Mutagenesis', **Environmental and molecular mutagenesis**, cilt 58, sayı 5, ss. 235-263.
- CHEN, M-J., WU, WY-Y., YEN, AM-F., ET AL. (2016). 'Body Mass Index and Breast Cancer: Analysis of A Nation-Wide Population-Based Prospective Cohort Study On Taiwanese Women.', **International Journal of Obesity**, cilt 40, sayı 3, ss. 524-530.
- CHUNG, H.W., LEE, S.G., KIM, H., ET AL. (2009). 'Serum High Mobility Group Box-1 (HMGB1) is Closely Associated with the Clinical And Pathologic Features of Gastric Cancer', **Journal of Translational Medicine**, cilt 7, sayı 1, ss.1-11.
- CICCIA, A, ELLEDGE S.J. (2010). 'The DNA Damage Response: Making it Safe to Play With Knives', **Molecular Cell**, cilt 40, sayı 2, ss.179-204.

- ÇIÇEK, H., SAYGILI, Ö., SEVER, Ö. N., KAYA, V., ULUSAL, H., YILDIRIM, M. (2019). 'The Diagnostic Role of A-Kinase Anchoring Protein 12, Bcl-2 and High Mobility Group Box Protein-1 Levels in Breast Cancer', **Journal of Oncological Sciences**, cilt 5, sayı 3, ss. 90-95.
- DABROWSKA, N., WICZKOWSKI, A. (2017). 'Analytics of Oxidative Stress Markers in The Early Diagnosis of Oxygen DNA Damage', **Advances in Clinical and Experimental Medicine**, cilt 26, sayı 1, ss. 155-166.
- DENG, W., JIN, L., ZHUO, H., VASILIOU, V., ZHANG, Y. (2021). 'Alcohol Consumption and Risk of Stomach Cancer: A Meta-Analysis' **Chemico-Biological Interactions**, cilt 336, sayı 109365, ss. 1-9.
- DİZDAROĞLU M, JARUGA P, RODRÍGUEZ H. (2001). 'Measurement of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine in DNA By High-Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry: Comparison With Measurement by Gas Chromatography-Mass Spectrometry', **Nucleic Acids Research**, cilt 29, sayı 3, ss.1-8.
- DİZDAROĞLU, M. (2012). 'Oxidatively İnduced DNA Damage: Mechanisms, Repair and Disease', **Cancer Letters**, cilt 327, sayı 1-2, ss. 26-47.
- DİZDAROĞLU, M., JARUGA, P. (2012). 'Mechanisms of Free Radical-İnduced Damage to DNA', **Free Radical Research**, cilt 46, sayı 4, ss. 382-419.
- DONG, Y., ZHOU, J., ZHU, Y., ET AL. (2017). 'Abdominal Obesity and Colorectal Cancer Risk: Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies', **Bioscience Reports**, sayı: 37, sayı 6, ss. 1-12.
- DUNN, J. D., ALVAREZ, L. A., ZHANG, X., SOLDATI, T. (2015). 'Reactive Oxygen Species and Mitochondria: A Nexus of Cellular Homeostasis', **Redox Biology**, cilt 6, ss. 472-485.
- EGEA, G., JIMENEZ-ALTAYO, F., CAMPUZANO, V. (2020). 'Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathogenesis and Progression of Genetic Diseases of the Connective Tissue', **Antioxidants**, cilt 9, sayı 10, ss. 2-39.
- ELDIN, E.E.M.N., EL-READI, M.Z., ELDEIN, M.M.N., ET AL. (2019). '8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine as a Discriminatory Biomarker for Early Detection of Breast Cancer', **Clinical Breast Cancer**, cilt 19, sayı 2, ss. 385-393.

- ERCAN, N., FİDANCI, U.R. (2012). ‘Oksidatif DNA Hasar Ürünleri ve Hastalıklar’, **Dicle Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi**, sayı 2, ss. 40-57.
- EVANS, M.D. DİZDAROĞLU, M. COOKE, M.S. (2004). ‘Oxidative DNA Damage and Disease: Induction, Repair and Significance’, **Mutation Research**, sayı 567, ss. 1–61.
- FUJITA, S, STEENKEN, S, (1981). ‘Pattern Of OH Radical Addition to Uracil And Methyl- and Carboxyl-Substituted Uracils. Electron Transfer of OH Adducts With N,N,N0,N0- Tetramethyl-P-Phenylenediamine And Tetranitromethane’ **Journal of the American Chemical Society**, cilt 103, sayı 10, ss. 2540-2545.
- GAN W, LIU XL, YU T, ET AL. (2018). ‘Urinary 8-Oxo-7,8- Dihydroguanosine as A Potential Biomarker of Aging’, **Front Aging Neuroscience**, cilt 10, sayı 34, ss.1-8.
- GAO, Y., WANG, P., WANG, Z., HAN, L., LI, J., TIAN, C., LYU, Y. (2019). ‘Serum 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine Level as A Potential Biomarker Of Oxidative DNA Damage Induced by Ionizing Radiation In Human Peripheral Blood’, **Dose-Response**, cilt 17, sayı ss. 1-3.
- GHWEIL, A. A., OSMAN, H. A., HASSAN, M. H., SABRY, A. M., MAHDY, R. E., AHMED, A. R., AMEEN, H. H. (2020). ‘Validity of Serum Amyloid A and HMGB1 As Biomarkers for Early Diagnosis of Gastric Cancer’, **Cancer Management and Research**, cilt 12, ss. 117-126.
- GUPTA, R.K., PATEL, A. K., SHAH, N., CHOUDHARY, A. K., JHA, U. K., YADAV, U. C., PAKUWAL, U. (2014). ‘Oxidative Stress and Antioxidants in Disease and Cancer: A Review’, **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, cilt 15, sayı 11, ss. 4405-4409.
- GÜVEN, E. T., GÜVEN, C., KAYA, S. T., SEVGİLER, Y. (2019). ‘HMGB1’in Kanseri ve Tedavisiyle İlişkisi’, **Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi**, cilt 7, sayı 3, ss. 1976-1984.
- HAMADA, T., NOWAK, J.A, MASUGI, Y., ET AL (2019). ‘Smoking and Risk of Colorectal Cancer Sub-Classified by Tumor-Infiltrating T Cells’, **Journal of the National Cancer Institute** cilt 111, sayı 1, ss. 42-51.
- HAYES, J.D., DİNKOVA-KOSTOVA, A.T., TEW, K.D. (2020). ‘Oxidative Stress in

- Cancer'. **Cancer Cell**, cilt 38, sayı 2, ss. 167-197.
- HAZRA, D.K., STEENKEN, S (1983). 'Pattern of OH Radical Addition to Cytosine And 1-, 3-, 5-, and 6-Substituted Cytosines. Electron Transfer and Dehydration Reactions of OH Adducts', **Journal of the American Chemical Society**, cilt 105, sayı 13, ss. 4380–4386.
- HELBOCK, H.J, BECKMAN, K.B, SHIGENAGA, M.K. (1998). 'DNA Oxidation Matters; the HPLC Electrochemical Detection Assay of 8-Oxo-Deoxyguanosine and 8-Oxo-Guanine', **Proceedings of the National Academy of Sciences**, cilt 95, sayı 1, ss. 288-293.
- HENNINGS, H., GLICK, A. B., GREENHALGH, D. A., MORGAN, D. L., STRICKLAND, J. E., TENNENBAUM, T., YUSPA, S. H. (1993). 'Critical Aspects of Initiation, Promotion, and Progression in Multistage Epidermal Carcinogenesis', **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, cilt 202, sayı 1, ss. 1-8.
- HİMMETOĞLU, S., DİNCER, Y., ERSOY, Y. E., BAYRAKTAR, B., CELİK, V., AKCAY, T. (2009). 'DNA Oxidation and Antioxidant Status in Breast Cancer', **Journal of Investigative Medicine**, cilt 57, sayı 6, ss. 720-723.
- JAKUBCZYK, K., DEC, K., KALDUNSKA, J., KAWCZUGA, D., KOCHMAN, J., JANDA, K. (2020). 'Reactive Oxygen Species-Sources, Functions, Oxidative Damage', **Polski Merkuriusz Lekarski Polish Medical Journal**, cilt 48, sayı 284, ss. 124-127.
- 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**, cilt 17, sayı 1, ss. 22-28.
- JENA, N.R. (2012). 'DNA Damage by Reactive Species: Mechanisms, Mutation and Repair,' **Journal of Biosciences**, cilt 37, sayı 3, ss. 503-517.
- KANG, R., CHEN, R., ZHANG, Q., HOU, W., WU, S., CAO, L., TANG, D. (2014). 'HMGB1 in Health and Disease', **Molecular Aspects of Medicine**, sayı 40, ss.1-116.
- KANG, R., ZHANG, Q., ZEH, H. J., LOTZE, M. T., TANG, D. (2013). 'HMGB1 in Cancer: Good, Bad, or Both? HMGB1 in Cancer', **Clinical Cancer Research**, cilt 19, sayı 15, ss. 4046-4057.

- KARABULUT, H., GÜLAY, M. Ş. (2016a). ‘Serbest Radikaller’, **MAKÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi**, cilt 4, sayı 1, ss. 50-59.
- KARABULUT, H., GÜLAY, M. Ş. (2016b). ‘Antioksidanlar’, **MAE Veterinerlik Fakültesi Dergisi**, cilt 1, sayı 1, ss. 65-76.
- KARIMI, M., ROUDINI, K., ZENDEHDEL, A., TOORANG, F., EBRAHIMPOUR-KOUJAN, S. (2021). ‘DNA Oxidation-Based Analysis: A New Approach to Assessing The Relationship Between Nutrition and Cancer’, **Basic & Clinical Cancer Research**, cilt 13, sayı 4, ss. 258-271.
- KARKI, K., PANDE, D., NEGI, R., KHANNA, R. S., KHANNA, H. D. (2016). ‘An Assessment of Oxidative Damage and Non-Enzymatic Antioxidants Status Alteration İn Relation to Disease Progression İn Breast Diseases’, **Medical Sciences**, cilt 4, sayı 4, ss. 4-11.
- KASAI, H. (1997). ‘Analysis of a Form of Oxidative DNA Damage, 8-Hydroxy-2’-Deoxyguanosine, as a Marker of Cellular Oxidative Stress During Carcinogenesis’, **Mutation Research**, cilt 387, sayı 3, ss. 147-163.
- KAWANISHI S, OHNISHI S, MA N, HIRAKU Y, MURATA M. (2017) ‘Crosstalk Between DNA Damage and İnflammation in The Multiple Steps of Carcinogenesis’, **International Journal of Molecular Science**, sayı 18, cilt 8, ss. 1-13.
- KAY, J., THADHANİ, E., SAMSON, L., ENGELWARD, B. (2019). ‘Inflammation-Induced DNA Damage, Mutations and Cancer,’ **DNA Repair**, cilt 83, sayı 102673, ss. 1-53
- KHADEM-ANSARI, M-H., NOZARI, S., ASOUDEH, M., RASMI, Y., FARIDVAND, Y. (2017) ‘Elevated Serum 8-Hydroxy-2’- Deoxyguanosine, Nitrite, and Nitrate in Patients With Stage I Multiple Myeloma’, **International Journal Cancer Management**, cilt 10, sayı 10, ss.1-6.
- KIM, Y., YOO, K-Y., GOODMAN, M.T. (2015). ‘Differences in Incidence, Mortality and Survival of Breast Cancer by Regions and Countries in Asia and Contributing Factors’ **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, cilt 16, sayı 7, ss. 2857–2870
- KITAGAWA, H., KITAJIMA, Y., KAI, K., KOMUKAI, S., TANAKA, T., KOGA, Y. (2019). ‘Predictive Value of The Ratio of 8- Hydroxydeoxyguanosine

- Levels Between Cancerous and Normal Tissues in Patients With Stage II/III Colorectal Cancer’, **Oncology Reports**, cilt 41, sayı 5, ss. 3041-50.
- KOHAN, R., COLLIN, A., GUIZZARDI, S., TOLOSA DE TALAMONI, N., PICOTTO, G. (2020). ‘Reactive Oxygen Species in Cancer: A Paradox Between Pro-And Anti-Tumour Activities’, **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, cilt 86, ss. 1-13.
- KORKMAZ, K.S., BUTUNER, B.D., ROGGENBUCK, D. (2018). ‘Detection Of 8-Ohdg As A Diagnostic Biomarker’, **Journal of Laboratory Precision Medicine**, cilt 3, sayı 95, ss. 1-8.
- KUNİYASU, H., OUE, N., WAKIKAWA, A., ET AL (2002).’ Expression of Receptors for Advanced Glycation End-Products (RAGE) is Closely Associated with the Invasive And Metastatic Activity of Gastric Cancer’, **Journal of the Pathological**, cilt 196, sayı 2, ss. 163-170.
- KURTOĞLU, E.L., TEKEDERELİ, İ. (2015). ‘DNA Onarım Mekanizmaları’; **Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi**, cilt 4, sayı 3, ss. 169-177.
- LEE, H., SONG, M., SHIN, N., SHIN, C. H., MIN, B. S., KIM, H. S., KIM, H. (2012). ‘Diagnostic Significance of Serum HMGB1 in Colorectal Carcinomas’, **PloS One**, cilt 7, sayı 4, ss. 34318.
- LEE, J., KOO, N., MIN, D.B. (2004). ‘Reactive Oxygen Species, Aging, and Antioxidative Nutraceuticals’. **Comprehensive Reviews In Food Science And Food Safety**, cilt 3, sayı 1, ss. 21-33.
- LI, P., STETLER, R. A., LEAK, R. K., SHI, Y., LI, Y., YU, W., CHEN, J. (2018). ‘Oxidative Stress and DNA Damage After Cerebral Ischemia: Potential Therapeutic Targets to Repair The Genome And Improve Stroke Recovery’, **Neuropharmacology**, cilt 134, ss. 208-217.
- LIU, P. H., WU, K., NG, K., ZAUBER, A. G., NGUYEN, L. H., SONG, M., CAO, Y. (2019). ‘Association of Obesity With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer Among Women’, **JAMA Oncology**, cilt 5, sayı 1, ss. 37-44.
- LOU, L., WANG, L., ZHANG, Y., CHEN, G., LIN, L., JIN, X., CHEN, J. (2020). ‘Sex Difference in Incidence of Gastric Cancer: An International Comparative Study Based on the Global Burden of Disease Study 2017’, **BMJ Open**, cilt 10, sayı 1, ss. e033323:1-5.

- LUO Y, OHMORI H, FUJIK, ET AL (2010). 'HMGB1 Attenuates Anti-Metastatic Defence of The Liver in Colorectal Cancer', **European Journal of Cancer**, cilt 46, ss.791-799.
- MA, Y., ZHANG, L., RONG, S., QU, H., ZHANG, Y., CHANG, D., WANG, W. (2013). 'Relation Between Gastric Cancer and Protein Oxidation, DNA Damage, and Lipid Peroxidation' **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, ss. 1-7.
- MACHLOWSKA, J., BAJ, J., SITARZ, M., MACIEJEWSKI, R., SITARZ, R. (2020). 'Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies', **International Journal of Molecular Sciences**, cilt 21, sayı 11, ss. 4012:1-19.
- MAHOURI, K., DEGHANI, ZAHEDANI, M., ZARE, S. (2007). 'Breast Cancer Risk Factors in South of Islamic Republic Of Iran: A Case-Control Study' **Eastern Mediterranean Health Journal**, cilt 13, sayı 6, ss. 1265-1273.
- MALIK, A., HAFEEZ, K., NAZAR, W., NAEEM, M., ALI, I., ALI, Q., HAFEEZ, M. M. (2021). 'Assessment of Controversial Risk Factors in Development of Breast Cancer: A Study From Local Population', **Biological and Clinical Sciences Research Journal**, cilt 49, sayı 1, ss.1-7.
- MARTINEZ, J. D., PARKER, M. T., FULTZ, K. E., IGNATENKO, N. A., GERNER, E. W. (2003). 'Molecular Biology of Cancer', **Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery**, sayı 5, ss. 1-50.
- MATTIUZZI, C., LIPPI, G. (2019). 'Current Cancer Epidemiology', **Journal of Epidemiology and Global Health**, cilt 9, sayı 4, ss. 217.
- MINNO, A., TURNU, L., PORRO, B., SQUELLERIO, I., CAVALCA, V., TREMOLI, E., DI MINNO, M. N. D. (2017). '8-Hydroxy-2-Deoxyguanosine Levels and Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature', **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, cilt 27, sayı 3, ss. 201-208.
- MOMENIMOVAHED, Z., SALEHINIYA, H. (2019). 'Epidemiological Characteristics of and Risk Factors for Breast Cancer in The World', **Breast Cancer: Targets and Therapy**, cilt 11, ss.151-164.
- MORADI, S., KELARIJANI, M.K., SHOKRI, V. (2021). 'Prostate Cancer as A Multifactorial Disorder: An Overview of the Different Sides of Disease',

**Central Asian Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences Innovation**, cilt 1, sayı 3, ss. 134-150.

MORLEY, J. E., VELLAS, B., VAN KAN, G. A., ANKER, S. D., BAUER, J. M., BERNABEI, R., FRIED, L. P. (2013). 'Frailty Consensus: A Call to Action', **Journal of the American Medical Directors Association**, cilt 14, sayı 6, ss. 392-397.

MURATA, M. (2018). 'Inflammation and Cancer', **Environmental Health and Preventive Medicine**, cilt 23, sayı 1, ss. 1-8.

MUSARRAT, J., AREZINA-WILSON, J., WANI, A. A. (1996). 'Prognostic and Aetiological Relevance of 8-Hydroxyguanosine in Human Breast Carcinogenesis', **European Journal of Cancer**, cilt 32, sayı 7, ss. 1209-1214.

MUSTAFA, A. I., KHASHABA, R. A., FAWZY, E., BAGHDADY, S. M. A., REZK, S. M. (2021). 'Cross Talk Between Oxidative Stress and İnflammation in Alopecia Areata', **Journal of Cosmetic Dermatology**, cilt 20, sayı 7, ss. 2305-2310.

MUSTAFA, A. J., ISMAIL, P. A. (2022). 'Association of Potent İnflammatory Cytokine And Oxidative DNA Damage Biomarkers in Stomach Cancer Patients', **Baghdad Science Journal**, cilt 19, sayı 6, ss.1313-1325.

NATHAN, C., SHILOH, M. U. (2000). 'Reactive Oxygen and Nitrogen İntermediates in the Relationship Between Mammalian Hosts and Microbial Pathogens', **Proceedings of the National Academy of Sciences**, cilt 97, sayı 16, ss. 8841-8848.

ÖZCAN, O., ERDAL, H., ÇAKIRCA, G., YÖNDEN, Z. (2015). 'Oksidatif Stres ve Hücre İçi Lipit, Protein ve DNA Yapıları Üzerine Etkileri', **Journal of Clinical and Experimental Investigations**, cilt 6, sayı 3, ss. 331-336.

ÖZER, Ö. F., GÜLER, E. M., SELEK, Ş., ÇOBAN, G., TÜRK, H. M., KOÇYİĞİT, A. (2019). 'Akciğer, Meme ve Kolon Kanserli Hastalarda Oksidatif Stres Parametrelerinin Değişimi', **Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi**, cilt 16, sayı 2, ss. 235-240.

ÖZTÜRK H, KARAAYVAZ M, KACMAZ M, ET AL. (1998). 'Activities of The Enzymes Participating in Purine and Free-Radical Metabolism in Cancerous Human Colorectal Tissues', **Cancer Biochemistry Biophysics**, cilt 16, sayı 1-

2, ss. 157-168.

PAZARBAŞI, A., KASAP, M. (2003). 'Kanser Genetiği', **Arşiv Kaynak Tarama Dergisi**, cilt 2, sayı 4, ss. 328-340.

PHAM-HUY, L. A., HE, H., PHAM-HUY, C. (2008). 'Free Radicals, Antioxidants in Disease And Health', **International Journal of Biomedical Science: IJBS**, cilt 4, sayı 2, ss. 89-96.

PILGER, A., IVANCSITS, S., GERMADNIK, D., RUDIGER, H.W. (2002). 'Urinary Excretion of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine Measured by High-Performance Liquid Chromatography with Electrochemical Detection', **Journal of Chromatography**, cilt 778, sayı 1-2, ss. 393-401.

PILGER, A., RUDIGER, H. W. (2006). '8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine as A Marker of Oxidative DNA Damage Related to Occupational and Environmental Exposures', **International Archives of Occupational and Environmental Health**, cilt 80, sayı 1, ss. 1-15.

POETSCH, A. R. (2020). 'The Genomics of Oxidative DNA Damage, Repair, and Resulting Mutagenesis', **Computational and Structural Biotechnology Journal**, sayı 18, ss. 207-219.

PRASAD, S, GUPTA, S.C, TYAGI, A.K. (2017). 'Reactive oxygen species (ROS) and cancer: Role of antioxidative nutraceuticals', **Cancer Letter**, sayı 387, ss. 95-105.

QING, X., SHI, D., LV, X., WANG, B., CHEN, S., SHAO, Z. (2019). 'Prognostic Significance of 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine in Solid Tumors: A Meta-Analysis', **BMC Cancer**, sayı 19, ss.1-15.

RASHED, R., DARWISH, H., OMRAN, M., BELAL, A., ZAHRAN, F. (2020). 'A Novel Serum Metabolome Score for Breast Cancer Diagnosis', **British Journal of Biomedical Science**, cilt 77, sayı 4, ss. 196-201.

RASOOL, M., MALİK, A., WAQUAR, S., AIN, Q. T., RASOOL, R., ASIF, M., HAMID HAMDARD, M. (2021). 'Assessment of Clinical Variables As Predictive Markers in the Development and Progression of Colorectal Cancer', **Bioengineered**, cilt 12, sayı 1, ss. 2288-2298.

RICHARD SA, JIANG Y, XIANG LH, ET AL. (2017a). 'Post-Translational Modifications of High Mobility Group Box 1 and Cancer', **American Journal**

- of Translational Research**, cilt 9, sayı 12, ss. 5181-5196.
- RICHARD SA, MIN W, SU Z, ET AL. (2017b). ‘High Mobility Group Box 1 and Traumatic Brain Injury’, **Journal of Behavioral and Brain Science**, cilt 7, sayı 2, ss. 50-61.
- RICHARD, S. A. (2018). ‘High-Mobility Group Box 1 is A Promising Diagnostic and Therapeutic Monitoring Biomarker in Cancers: A Review’, **AIMS Molecular Science**, cilt 5, sayı 4, ss. 183-241.
- ROMIEU I, SCOCCIANI C, CHAJES V, ET AL. (2015). ‘Alcohol İntake and Breast Cancer in the European Prospective İntigation İnto Cancer and Nutrition’, **International Journal of Cancer**, cilt 137, sayı 8, ss.1921-1930.
- ROSZKOWSKI, K. (2013). ‘Analysis of Oxidative DNA Damage/Oxidative Stress Markers in Patients with Ovariancancer’, **American Journal of Clinical and Experimental Medicine**, cilt 1, sayı 2, ss. 40-43.
- SAINI, A., KUMAR, M., BHATT, S., SAINI, V., MALIK, A. (2020). ‘Cancer Causes and Treatments’, **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, cilt 11, sayı 7, ss. 3121-3134.
- SANCAR A, LINDSEY-BOLTZ LA, UNSAL-KAÇMAZ K, LINN S. (2004). ‘Molecular Mechanisms of Mammalian DNA Repair and the DNA Damage Checkpoints’, **Annual Review of Biochemistry**, cilt 73, sayı 1, ss. 39-85.
- SCHOLZ C, ANDERGASSEN U, HEPP P, ET AL. (2015). ‘Obesity as An İndependent Risk Factor for Decreased Survival in Node-Positive High-Risk Breast Cancer’, **Breast Cancer Research and Treatment**, cilt 151, sayı 3, ss. 569-576.
- SHARMA, N. (2014). ‘Free Radicals, Antioxidants and Disease’, **Biology and Medicine**, cilt 6, sayı 3, ss. 1-26.
- SHIGENAGA MK, AMES BN. (1991). ‘Assay for 8-Hydroxy-2’-Deoxyguanosine; A Biomarker of İn Vivo Oxidative DNA Damage’, **Free Radical Biology & Medicine**, cilt 10, sayı 1-3, ss. 211-216.
- SINGH, N., BABY, D., RAJGURU, J. P., PATIL, P. B., THAKKANNAVAR, S. S., PUJARI, V. B. (2019). ‘Inflammation and Cancer’, **Annals of African Medicine**, cilt 18, sayı 3, ss. 121-126.
- SRINIVAS, U.S., ET AL., (2019). ‘ROS and the DNA Damage Response in Cancer’,

- Redox Biology**, cilt 25, ss. 101084:1-24.
- SUN, S., ZHANG, W., CUI, Z., CHEN, Q., XIE, P., ZHOU, C., ZHANG, Y. (2015). 'High Mobility Group Box-1 and Its Clinical Value in Breast Cancer', **Oncotargets and Therapy**, cilt 8, ss. 413-419.
- ŞENER, G., B, Y. (2009). 'İskemi Reperfüzyon Hasarı', **Klinik Gelişim Derg**, cilt 22, sayı 3, ss. 5-14.
- TANG, D., KANG, R., LIVESEY, K. M., ZEH III, H. J., LOTZE, M. T. (2011). 'High Mobility Group Box 1 (HMGB1) Activates an Autophagic Response to Oxidative Stress', **Antioxidants & Redox Signaling**, cilt 15, sayı 8, ss. 2185-2195.
- THAKUR, P., SEAM, R.K., GUPTA, M.K., GUPTA, M., SHARMA, M., FOTEDAR, V. (2017). 'Breast cancer risk factor evaluation in a Western Himalayan state: A case-control study and comparison with the Western World', **South Asian Journal of Cancer**, cilt 6, sayı 3, ss. 106-109.
- THOMAS, D.D., RIDNOUR, L.A., ISENBERG, J.S. ET AL. (2008). 'The Chemical Biology of Nitric Oxide: Implications in Cellular Signaling', **Free Radical Biology & Medicine**, cilt 45, sayı 1, ss. 18-31.
- TRIPATHI, A., SHRINET, K., KUMAR, A. (2019). 'HMGB1 Protein as A Novel Target for Cancer', **Toxicology Reports**, sayı 6, ss. 253-261.
- UEDA, M., TAKAHASHI, Y., SHINDEN, Y., ET AL. (2014). 'Prognostic Significance of High Mobility Group Box 1 (HMGB1) Expression in Patients with Colorectal Cancer', **Anticancer Research**, cilt 34, sayı 10, ss. 5357-5362.
- VALAVANIDIS, A., VLACHOGIANNI, T., FIOTAKIS, C. (2009). '8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG): A Critical Biomarker of Oxidative Stress and Carcinogenesis', **Journal of Environmental Science and Health Part C**, cilt 27, sayı 2, ss. 120-139.
- VAN BEIJNUM J, NOWAK-SLIWINSKA P, VAN DEN BOEZEM E, ET AL. (2013). 'Tumor Angiogenesis is Enforced by Autocrine Regulation of High-Mobility Group Box 1', **Oncogene**, cilt 32, sayı3, ss. 363-374.
- WANG, S., ZHANG, Y. (2020). 'HMGB1 in Inflammation and Cancer', **Journal of Hematology & Oncology**, cilt 13, sayı 1, ss. 1-4.
- WANG, Y., QI, H., LIU, Y., DUAN, C ET AL. (2021). 'The Double-Edged Roles of ROS in Cancer Prevention and Therapy', **Theranostics**, cilt 11, sayı 10, ss.

4839-4857.

- WEI, Y. C., ZHOU, F. L., HE, D. L., ET AL. (2009). 'The Level Of Oxidative Stress And The Expression of Genes Involved in DNA-Damage Signaling Pathways in Depressive Patients With Colorectal Carcinoma', **Journal of Psychosomatic Research**, cilt 66, sayı 3, ss. 259-266.
- WU T, ZHANG W, YANG G, ET AL. (2016). 'HMGB1 Overexpression As A Prognostic Factor for Survival in Cancer: A Meta-Analysis and Systematic Review', **Oncotarget**, cilt 31, sayı 7, ss. 50417-50427.
- WU, L. L., CHIOU, C. C., CHANG, P. Y., WU, J. T. (2004). 'Urinary 8-Ohdg: A Marker Of Oxidative Stress to DNA and A Risk Factor For Cancer, Prospective Cohort Studies', **European Journal of Cancer Prevention**, cilt 26, sayı 1, ss: 94-105.
- XI, Y., XU, P. (2021). 'Global Colorectal Cancer Burden in 2020 and Projections to 2040', **Translational Oncology**, cilt 14, sayı 10, ss. 101174:1-8.
- XU, T., JIANG, L., WANG, Z. (2019). 'The Progression of HMGB1-İnduced Autophagy in Cancer Biology', **Oncotargets and Therapy**, sayı 12, ss. 365-377.
- XUE F, WILLETT WC, ROSNER BA, HANKINSON SE, MICHELS KB (2011). 'Cigarette Smoking and the İncidence of Breast Cancer', **Archives of Internal Medicine**, cilt 171, sayı 2, ss. 125-133.
- XUE, K., LI, F.F., CHEN, Y.W., ZHOU, Y.H., HE, J. (2017). 'Body Mass İndex and the Risk of Cancer in Women Compared with Men: A Meta-Analysis of Atherosclerosis And Diabetics', **Clinica Chimica Acta**, cilt 339, sayı 1-2, ss. 1-9.
- YILDIRIM, M., SÜREN, D., DEMİRPENÇE, Ö., KAYA, V. (2014). 'High Mobility Group Box 1 ve Kanser', **Acıbadem Sağlık Bilimleri Dergisi**, cilt 5, sayı 3, ss. 182-186.
- YING S, JIANG Z, HE X, ET AL. (2017). 'Serum HMGB1 As A Potential Biomarker for Patients with Asbestos-Related Diseases', **Disease Markers**, sayı 5756102, ss. 1-9.
- YOKUŞ, B., ÇAKIR, D.Ü. (2002). 'İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri; 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine', **Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri**, cilt 22, sayı

5, ss:535-543.

YOUNG I, WOODSIDE J. (2001). ‘Antioxidants in Health and Disease’, **Journal of Clinical Pathology**, cilt 54, sayı 3, ss. 176-186.

ZHANG, W., AN, F., XIA, M., ZHAN, Q., TIAN, W., JIAO, Y. (2019). ‘Increased HMGB1 Expression Correlates With Higher Expression of C-IAP2 and Perk in Colorectal Cancer’, **Medicine**, cilt 98, sayı 3, ss.1-7.

ZHAO CB, BAO JM, LU YJ, ET AL. (2014). ‘Co-Expression of RAGE and HMGB1 is Associated with Cancer Progression and Poor Patient Outcome of Prostate Cancer’, **American Journal of Cancer Research**, cilt 4, sayı 4, ss. 369-377.

ZIECH, D., FRANCO, R., PAPPA, A., PANAYIOTIDIS, M.I. (2011). ‘Reactive Oxygen Species (ROS)-Induced Genetic and Epigenetic Alterations in Human Carcinogenesis’, **Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis**, cilt 711, sayı 1-2, ss.167-173.

ZUO, L., ZHOU, T., PANNELL, B.K., ZIEGLER, A.C., BEST, T.M. (2015). ‘Biological and Physiological Role of Reactive Oxygen Species–The Good, The Bad and The Ugly’, **Acta Physiologica**, cilt 214, sayı 3, ss. 329-348.

#### **ELEKTRONİK KAYNAKLAR**

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>

[https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/Globocan\\_04.jpg](https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/Globocan_04.jpg)

[https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/Globocan\\_02-e1536765200858.jpg](https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/09/Globocan_02-e1536765200858.jpg)

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf>

## **EKLER**

**EK 1** Kontrol Grubu Anket Formu

**EK 2** Etik Kurul Kararı



**EK 1 Kontrol Grubu Anket Formu**

**ANKET FORMU (Sadece kontrol grubu içindir)**

**BİREYLERE İLİŞKİN GENEL BİLGİLER**

**Anket no:**

**Tarih:**

**Ad Soyad:**

**Yaş (yıl):**

**Cinsiyet:** ( ) Kadın ( ) Erkek

**Boy (cm):**

**Kilo (kg):**

**BKİ (kg/m<sup>2</sup>):**

**Sigara kullanıyor musunuz?:** ( ) Evet ( ) Hayır

**Evet ise miktar ve süre;** ..... (gün/adet) ..... (ay/yıl)

**Alkol kullanıyor musunuz?:** ( ) Evet ( ) Hayır

**Herhangi bir kronik hastalık var mı?** ( ) Evet ( ) Hayır

## EK 2 Etik Kurul Kararı



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ



THE REPUBLIC OF TURKEY  
İSTANBUL AYDIN UNIVERSITY

T.C.  
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

Sayı : B.30.2.AYD.0.00.00-050.06.04/500  
Konu : Karar hk.

02.06.2021

Sayın, Doç. Dr. Duygu ŞAHİN  
Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya

İstanbul Aydın Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun **02.06.2021** tarihinde yapılan olağan toplantısında danışmanlığını yürüttüğünüz "Ceyda Durmaz" isimli öğrencinize ait "Oksidatif DNA Hasarı ve Biyolojik Etkilerinin Kanserdeki Rolü" konulu yüksek lisans tez çalışmanız ile ilgili alınan **2021/500** no'lu karar gereği; başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenerek etik yönden oy birliğiyle uygun bulunmuş olup tutanaklar ekte sunulmuştur.  
Bilgilerinize sunarım.

Prof. Dr. Erman Bülent TUNÇER  
Girişimsel Olmayan Klinik/Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

## ÖZGEÇMİŞ

**Ad-Soyad:** Ceyda Durmaz

### ÖĞRENİM DURUMU:

**Lisans:** 2015, Doğu Akdeniz Ünivesitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik

**Yüksek Lisans:** 2017, Doğu Akdeniz Ünivesitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı, Beslenme ve Diyetetik

### DİĞER YAYINLAR:

#### MAKALELER

- Durmaz, C., Arslan, P. 2017. Toplumda Hipertansiyon ve Kan Basıncını Etkileyen Etmenler. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 45(3), 278-286.
- Durmaz, C., Gezer, C. 2019. Sağlık Bilimleri Alanında Eğitim Alan Kız Öğrencilerin Beslenme Alışkanlıkları ve Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi. *International Peer-Reviewed Journal of Nutrition Research*, 15(6), 1-24.
- Andaç Öztürk, S., Kalkan, İ., Durmaz, C. Pehlivan, M., Özüpek, G., Bakmaz, DZ. 2020. Üniversiteli Sporcu Öğrencilerin Beslenme Destek Ürünleri Kullanım Durumu. *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*. 3(1):5-14.
- Durmaz, C., Kalkan, I. 2020. Evaluation of Nutritional Habits of Adult Female Individuals. *Karya Journal of Health Science*. 1(2):9-13.
- Durmaz, C., Şen, E. 2021. Kök Hücrelerde DNA Hasarı ve Onarımı, *Tıp Fakültesi Klinikleri Dergisi*, 5(1):127-133.
- Durmaz, C., Kalkan, I. 2022. Determination of malnutrition and nutritional risks in aged individuals between 65 and 84 years in Turkey, *BLDE Journal Of Health Sciences*, 7(1):126-133.
- Durmaz, C., Şen, E. 2022. Kök Hücrelerde Yaşlanma: Geleneksel Derleme, *Türkiye Klinikleri Sağlık Bilimleri Dergisi*, 7(2):578-587.
- Durmaz, C., Şen, E. 2022. Stress on Stem Cell, *International Journal of Health*

*Administration and Education Congress (Sanitas Magisterium)*, 8(2):14-18.

- Durmaz, C., Erdag, B. 2022. Overview of current approaches in cancer immunotherapy and personalized opportunities for future aspect, *Genetics and Applications*, 6(2):1-17.

**SÖZEL BİLDİRİ:**

- Durmaz, C., Gezer, C. 2021. Diet and Life Quality of Female Students Studying at Health Sciences Faculty: Comparison of Departments, *12th Eurasian Conference Language Social Science*, Online Presentation, June 18, 2021 Istanbul, Turkey.
- Durmaz, C., Gezer, C. 2022. Kadın Bireylerin Kendi Diyetlerine İlişkin Tutumlarının Ortoreksiya Nervoza ve Yeme Davranış Bozukluğu Riski ile İlişkisi, 7. *Uluslararası Beslenme Obezite ve Toplum Sağlığı Kongresi*, Online Sunum, May 28, 2022 Istanbul, Turkey.