



## Florun Serbest Radikaller, Reaktif Oksijen Türleri ve Oksidatif Stres ile İlişkileri

Efe KURTDEDE<sup>1</sup>, Mert PEKCAN<sup>1</sup>, Hilal KARAGÜL<sup>1</sup>✉

1. Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, TÜRKİYE.

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
06.07.2017	06.12.2017	25.12.2018

**Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:**

**Kurtdeede E, Pekcan M, Karagül H:** Florun Serbest Radikaller, Reaktif Oksijen Türleri ve Oksidatif Stres ile İlişkileri. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, 13 (3): 373-379, 2018. DOI:10.17094/ataunivbd.326899

**Öz:** Flor halojen ailesinin bir üyesi olup elektronegatifliği yüksek bir elementtir. Florun organizmaya ve hücre içerisine girişiyle süper oksit üretimi artar. Bunun sonucunda ortaya çıkan hidrojen peroksit, peroksinitrit ve hidroksil radikalleri florun reaktif oksijen türleri (ROS) ile ilişkisinde belirleyici rol oynar. ROS'daki artış lipid, protein ve DNA moleküllerinde yıkımlanmaya sebep olur. Florid ile temas sonucunda vücutta stres cevabı faktörlerinde, sinyal transdüksiyon bileşiklerinde, ve apoptozis ile ilişkili proteinleri kodlayan gen ekspresyon düzeylerinde artış ortaya çıkar. Florun hücresel düzeydeki bu etkilerinin değerlendirilmesi, Türkiye'de var olan florozis sorununa yeni çözüm önerilebilmesi açısından önem arz etmektedir. Ülkemizde, bugüne kadar yapılan çalışmalarda Muğla, Eskişehir, Kırşehir, Çorum, Ankara, Konya, Hatay, Van ve Ağrı illerinde su, toprak, bitki, koyun idrarı, diş ve kemik örneklerinde flor düzeyleri belirlenmiş ve flor zehirlenmesi hakkında değerlendirmeler yapılmıştır. Bu kapsamda flor'un canlı organizmadaki etkisine hücresel düzeyde değinilerek flor'un serbest radikaller, ROS ve oksidatif stres oluşumuna etkisi değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Flor, Oksidatif Stres, ROS, Serbest Radikaller.

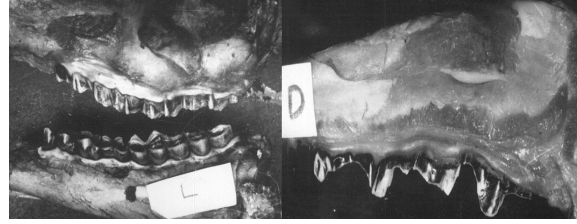
## Free Radicals, Reactive Oxygen Species and Relationship with Oxidative Stress

**Abstract:** Fluorine is a highly reactive chemical element and a member of halogen family. Fluorides entry into the organism and cells that increases the production of superoxide. Superoxide generates hydrogen peroxide, peroxyxynitrite, and hydroxyl radicals, and plays a decisive role at the relationship between fluorine and reactive oxygen species (ROS). The increase in ROS causes oxidative damage in lipid, protein, and DNA molecules. As a result of contact with fluoride, an increase in gene expression levels encoding stress related response factors in the body, signal transduction compounds, and apoptosis related proteins occurs. Assessment of these effects at the cellular level of fluor is important in terms of suggesting a new solution to the problem of fluorosis in Turkey. Fluoride levels were determined in water, soil, plant and sheep urine, tooth, bone samples in the areas of Ağrı, Van, Muğla, Eskişehir, Kırşehir, Çorum, Ankara, Hatay in Turkey. Results were evaluated to find out fluor toxicosis. In this review, the effect of fluoride in the living organism is addressed at cellular level, and the effect of fluoride on free radicals, ROS and oxidative stress formation is discussed.

**Keywords:** Fluoride, Free Radicals, Oxidative Stress, ROS.

## GİRİŞ

**F**lor, ülkemizde başta Doğu Anadolu bölgesi olmak üzere bazı yörelerde doğal olarak bol miktarda bulunmakta, endüstriyel ürünlerde çeşitli konsantrasyonlarda kullanılmakta ve çevre kirliliğine bağlı olarak yoğun flor kontaminasyonları gerçekleşmektedir. Ülkemizde bugüne kadar yapılan çalışmalarda Şendil ve Bayşu (1), volkanik bölgeler olan Van/Çaldıran ve Ağrı/Doğubeyazıt'da değişik köylerden alınan su örneklerindeki flor miktarlarını 5.70-15.20 mg/l, florozis belirtileri olan koyun idrar örneklerindeki flor düzeylerini 3.80-30.61 mg/l olarak belirlemiştir. Ergun ve ark (2), Van/Ağrı yöresinde flor miktarını kaynak sularında ortalama 7.67 mg/l, toprak örneğinde ortalama 17.4 mg/kg, bitki örneğinde 15.24 mg/kg, diş örneği külünde 3787-5299 mg/kg, kemik örneği külünde 3374-5149 mg/kg, koyun idrarında ortalama 8.11 mg/l olarak belirlemiştir. Fidancı ve ark. (3), doğal flor kontaminasyonunun koyunlarda florozise yol açtığını gösteren araştırmalar yapmışlar, Eskişehir/Kızılcaören, Kırşehir-Kaman/Bayındır, Akçakent/Yeniyapan ve Çiçekdağ/Pöhrək'ten sağladıkları su, toprak, bitki ve koyun idrar örneklerindeki flor değerlerinin kontrol değerlerine göre yüksek olduğunu belirlemiştir. Altıntaş ve ark. (4), doğada flor konsantrasyonunun yüksek olduğu Eskişehir/Kızılcaören köyü ve Van/Çaldıran'da merada yayılan koyunların idrarındaki flor miktarlarını sırasıyla ortalama 5.33 ve 8.13 ppm bulmuşlardır. Işıklı ve ark. (5), Eskişehir ili Kızılcaören ilçesinde flor madeni bölgesinde su flor miktarını 3,9 mg/l olduğuna işaret etmişlerdir. Erdoğan (6), Hatay yöresindeki içme suyu örneklerinde flor düzeyini 0.140-0.751 ppm, Erzin bölgesinde kaynak suyunda 2.140 ppm olarak ölçmüşlerdir. Öksüz (7), Kırşehir/Pöhrək'te su flor düzeyini sıcak su kaynaklarında 5.5-5.7 mg/l, çeşme sularında 0.63-2.6 mg/l, artezyen kuyu suyunda 0.63 mg/l bulmuştur. Doğal ve endüstriyel flor kirliliğine bağlı olarak sığırlarda ve koyunlarda kronik flor zehirlenmesi bulguları ortaya konulmuştur. Son yıllarda ise florun hücre ve enzim sistemleri üzerine etkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır (8).



**Şekil 1.** Türkiyede Doğu Anadolu bölgesinde florozis görülen koyunlarda mandibula ve maksilla yapısındaki değişimler ve dişde beneklenme, lekelenmeler ve aşınmalar (2).

**Figure 1.** Fluorosis in eastern Anatolia in Turkey mandible and maxilla structure and changes in the tooth, mottling, staining and abrasions (2).

Vücuda solunum ve sindirim yoluyla giren flor, sistemik olarak ve hücre düzeyinde akut ve kronik yıkımlanmalara yol açar (8).

Bu derlemenin amacı, florun canlı organizmadaki etkisine hücresel düzeyde değinilerek ve florun serbest radikaller, reaktif oksijen türleri ve oksidatif stres oluşumu ve ilişkileri ile ilgili güncel bilimsel verilerin değerlendirilmesidir.

### 1. Serbest Radikaller

Serbest radikaller hücrelerde oksijen türlerinden (ROS) veya nitrojenden reaktif nitrojen türlerinden (RNS) köken alırlar. Farklı fiziksel ve kimyasal uyarılara ve organizmada gelişen çeşitli dejeneratif durumlara karşı düşük veya orta miktarlarda üretilen serbest radikaller, hücrelerin sinyal gönderici ve savunma mekanizmalarında merkezi rol alırlar. Fazla miktarda üretilen veya normal miktarda üretildiği halde doğal olarak nötralize edilemeyen serbest radikaller lipidlerde peroksidasyona, proteinlerde yıkıma bağlı enzim aktivitesi kaybına ve DNA yıkımı sonucu mutagenезis ve karsinogenezise yol açar (9,10). Bazı serbest radikaller nitrik oksit radikal ( $NO\cdot$ ), süperoksid iyon radikal ( $O_2\cdot^-$ ), hidroksil radikal ( $OH\cdot$ ), alkoksil radikal ( $RO\cdot$ ), nitrojen dioksit ( $NO_2$ ), peroksil ( $ROO\cdot$ ), lipid peroksil ( $LOO\cdot$ ), ozon ( $O_3$ ), hipoklorik asit ( $HOCl$ ), nitöz asit ( $HNO_2$ ), peroksinitrit ( $ONOO\cdot$ ), dinitro trioksit

(N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), lipid peroksit (LOOH), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), singlet oksijen (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>)'dir.

Günümüzde yaşamın kaçınılması en zor ve en önemli sorunları olan çevre, gıda ve su kaynaklarının kirliliği, beslenme bozuklukları ve stres vücutta serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Bunların metabolize edilişleri ve nötralizasyonunu aksamaktadır. Sonuçta organizmada çeşitli dejeneratif bozukluklar oluşurken enfeksiyöz etkenlerle mücadelede yetersizlikler ortaya çıkar. Son yirmi yılda çeşitli dokularda görülen dejeneratif bozukluklar ve kanser olgularındaki artışta serbest radikallerin rolü kolorimetrik, florimetrik, kemilüminisans yöntemleriyle yoğun şekilde araştırılmakta ve söz konusu bozuklukların önlenmesinde radikal antagonistleri olan antioksidanların kullanılması konusunda geniş çaplı çalışmalar yapılmaktadır. Son yıllarda serbest radikallerin biyokimyasal reaksiyonlardaki rollerinin önemleri de anlaşılmış, hastalık durumlarında organizmada serbest radikallerin çeşit ve miktarlarında artış dikkati çekmiştir (9,11,12).

## 2. ROS

Normal metabolik süreçte belirli düzeyde ROS oluşur. Vücuda giren hastalık etmenlerine karşı bazı lökosit hücreleri de normalin dışında ROS'un açığa çıkmasına yol açar. Organizmada metabolizma esnasında oluşan belirli miktardaki ROS, yıpranmış hücrelerin yıkılmasını işlevinde görev alır. Vücutta üretilen ROS'un sağlıklı hücrelerde de yıkılayıcı etkiye yol açmaması için endojen (Süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidad (GSH-Px), glutasyon S-Transferaz (GST), katalaz (CAT), melatonin, seruloplazmin, transferrin, miyogloblin, gibi) ve eksojen ( $\alpha$ -tokoferol (vitamin E),  $\beta$ -karoten, askorbik asit (vitamin C), folik asit (folat) gibi) antioksidanlar görev yapar (13).

## 3. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, organizmada metabolik süreçte ortaya çıkan serbest radikaller ve reaktif metabolitler ile antioksidatif sistem arasındaki dengesizlik olarak tanımlanır. Oksidatif ve antioksidatif süreçler, hücre ve organizmalarda redoks durumunu etkileyen elektron transferleri ile birlikte ortaya çıkar. Redoks durumundaki bu değişiklikler birçok proteinin

aktivitesini artırarak ya da durdurarak hücrelerin akıbetini belirleyen sinyal yollarını harekete geçirir. Oksidatif stres, oksidatif ve antioksidatif denge bozukluğunun derecesine ve etkilenen hücrelerin özelliklerine bağlı olarak hücrelerde yangı, apoptozis veya proliferasyon ve malignant reaksiyon gibi olaylar meydana gelir. Bunun sonucunda etkene ve organizmanın savunma sisteminin gücüne bağlı olarak çeşitli dokularda bozukluklar ortaya çıkar (13).

Oksidatif stres kronik ve dejeneratif bozuklukların (kanser, artrit, yaşlanma, otoimmün bozukluklar, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar) önemli nedenidir. Vücut oksidatif strese karşı koyabilmek için antioksidanları üreterek birçok mekanizmayı devreye sokar. Antioksidanlar vücutta üretilebildiği gibi (endojen), gıdayla veya gıda katkısı (eksojen) olarak dışardan da alınabilir. Antioksidanlar serbest radikal süpürücüleri olarak isimlendirilir. Bunlar ROS ve RNS tarafından oluşturulan yıkımı önler veya tamir ederken, immün mekanizmayı güçlendirir kanser ve dejeneratif hastalık riskini düşürür (14).

Oksidatif stres durumunda hidroksil radikal ve peroksinitrit aşırı üretildiğinde hücre zarı ve lipoproteinler lipid peroksidasyonu yoluyla yıkımlanır. Bu reaksiyon malondialdehit (MDA)'in ve konjege olmuş dien bileşiklerin (sitotoksik ve mutajenik maddeler) şekillenmesine yol açar (15).

DNA'nın oksidatif yıkılması, farklı DNA yıkılmalara ve mutasyonlara yol açar. Organizma DNA'yı etkileyen bu ataklara karşı koymak için DNA'yı tamir eden enzimleri ve/veya antioksidanları kullanan birçok mekanizmaya sahiptir (16,17,18).

Oksidatif stres, uygun şekilde idare edilmediği takdirde yaşlanma, bazı akut patolojiler (travma, felç) ile değişik kronik ve dejeneratif hastalıkların ortaya çıkışını başlatabilir (19,20).

## 4. Floridler ile ROS ilişkisi

Floridlerle temas sonucu süper oksit üretiminin artmasıyla ortaya çıkan hidrojen peroksit, peroksinitrit ve hidroksil radikalleri florun ROS ile ilişkisinde belirleyici rol oynar (20). Floridlerle temas edilmesiyle süper oksit üretimi artar, takiben oluşan hidrojen peroksit, peroksinitrit ve hidroksil radikalleri florun ROS ile ilişkisinde belirleyici rol oynar (21).

Flor intoksikasyonundan sonra ROS ve nitrojen oksit (NO) düzeyleri de önemli ölçüde artar. Floridlerin neden olduğu NO üretimi artışı sonucu NO ile süper oksit reaksiyona girerek peroksinitrit ve proteinlerdeki tioller oluşur (22,23). Peroksinitrit ile metal merkezleri reaksiyona girdiğinde nitrozil eklentileri meydana gelir. NO disülfid bağı oluşumunu engelliyerek endoplazmik retikulumda hatalı katlanmış proteinlerin birikmesine yol açar (8). Antioksidanların hücreleri florla temas sonucu ortaya çıkacak lipid peroksidasyonundan yoğun şekilde koruması (22,24) florun etkisini oksidatif nitrozatif yıkımı üzerinden yaptığını göstermiştir (8).

Florun mitokondri üzerindeki toksik etkisi ROS indüksiyonuna ve antioksidan savunmada zayıflamaya yol açar. Aşırı ROS üretimi lipid peroksidasyonu, mitokondriyal membran depolarizasyonu ve apoptozisin ortaya çıkmasına neden olur (8). ROS oluşumunun artışı hem apoptozis hem de nekrozise işaret eder. Hücre ölümünün tipi ve hücrelerde oluşan ROS'un özellikleri florid iyonunun miktarıyla ilişkilidir. Ratlarda oluşturulan florid toksikasyonunda ROS'daki artışın ağız mukoza hücreleri ve hepatositlerde apoptozis ve hücre siklusu değişikliklerine yol açtığı belirtilmiştir (25). İçme sularına fazla miktarda florid katılan ratların kan, karaciğer, böbrek ve beyinde aşırı ROS üretiminin meydana geldiği gösterilmiştir (26,27,28,29,30). Yüksek dozda florid verilen fare spermetazoalarında ROS oluşumunun artışı ile morfolojik anormalliklerin birlikte ortaya çıktığı gözlenmiştir (31).

Rat spermatozoasının florid etkileşmesi ile NADPH oksidaz (ROS oluşumuna katılan diğer bir enzim) aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (21). Doku yıkımının bir göstergesi olan laktat dehidrogenaz (LDH) aktivite artışı diyetinde yüksek miktarda florid bulunan ratlarda belirlenmiştir (32). Diyetinde yüksek miktarda florid bulunan ratlarda, doku yıkımının bir göstergesi olan laktat dehidrogenaz (LDH) aktivitesinin artışı belirlenmiştir (32,33). Florid tarafından etkilenen diğer hücresel bileşikler transaminazlar (AST ve ALT), kreatin kinaz (CK), total lipidler (TLs), kolesterol, trigliseridler (TGs) ve düşük dansiteli lipoprotein-kolesteroller (LDL-c) olup bunların miktarının yine florid verilen ratlarda arttığı belirlenmiştir (22). İçme suyuna florid katılan ratların

eritrositlerinde 'HEM mekanizması' (Hemoglobin) sentezi ile ilgili parametrelerde inhibisyon geliştiği ve bu bozukluğun beyindeki tüm biyogenik amin düzeylerindeki azalma ile birlikte ortaya çıktığı gösterilmiştir (28).

Floridlerin süper oksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz ve katalaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini inhibe ettiği düşünülmektedir (21,34,35). Ayrıca flor glutasyon düzeyinde değişiklik yaparak mitokondrielerde ROS üretimini artırır ve sonuçta selüler yapılarda yıkım şekillenir (34,36). Floridler strese cevap olarak ortaya çıkan yapıları örneğin MAP (mitogen activated protein) kinazı aktive eder ve sinyalle regüle edilen protein kinaz (ERK)'in aktivasyonu gerçekleştirir (37,38,39).

### 5. Floridler ile Oksidatif Stres İlişkisi

Endemik florozisli alanlarda yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda floridlerin neden olduğu apoptozise işaret eden lipid peroksidasyonu ve ROS üretimi tanımlanmıştır (8,40).

Oksidatif stresin hücre ölümüne neden oluşu genellikle lipid peroksidasyonu (LPO) birlikte gelişir. Lipid peroksidasyonu hücre ve dokularda florla oluşturulan sitotoksinin önemli bir mekanizmasıdır. LPO durumu lipid peroksidasyonunun yan ürünleri olan MDA'nın (malondialdehit) belirlenmesiyle ortaya konulabilir (41). Endemik florozisli bölgelerde yaşayan çocuk ve erişkinlerin eritrositlerinde önemli LPO' u rapor edilmiştir (42).

GSH azalması genel olarak hücreler içindeki prooksidan ve antioksidan aktiviteler arasındaki dengesizliğe ve mitokondriyalardaki aşırı ROS üretimine bağlanmakta ve bu olaylar hücrelerde yıkıma yol açmaktadır. Hücrelerde NaF ile oluşturulan apoptozis GSH'ın serum düzeyinde düşüş ile birlikte ortaya çıkar. Hücrelerde nekrozun gelişmesi durumunda GSH taşıyıcılarının süpresyonu sonucu GSH düzeyinde artış şekillenir (41).

### 6. Floridler ile Antioksidan Enzim Aktivitesi İlişkisi

Floridlerin hücre antioksidatif mekanizmasında ve serbest radikallerin eliminasyonunda rol oynayan SOD, GSH-Px ve CAT gibi enzimlerin aktivitesini değiştirdiği bildirilmiştir (41). Endemik florozisin görüldüğü bölgelerde yaşayan insanların kanında

serbest radikal süpürücülerinden olan SOD, GST, CAT ve GSH-Px gibi enzimlerin aktivitesinde düşüş saptanmıştır (23,36). Yüksek miktarda florid verilen rat ve fare eritrositlerinde SOD aktivitesinde uzun dönemde önemli düşüş ortaya çıkmıştır (36,43). Deney hayvanlarına NaF verilmesi karaciğerde (38), böbreklerde (38) ve beyinde (32) SOD, GST, CAT ve GSH-Px enzim aktivitesinde düşüşe neden olmuştur. Düşük dozda NaF verilen farelerin osteoblastlarında SOD, GST, CAT ve GSH-Px gibi enzimlerin aktivitesinde gözlenen artış floridin kemik hücrelerine olumlu etkisi olarak düşünülmüştür. Yüksek doz florid verilenlerde ise bu enzimlerin aktivitesinde önemli derecede supresyon azalma ortaya çıkmıştır (44,45).

### SONUÇ

Flor elektronegatifliği yüksek bir elemnettir. Floridlerin vücutta oluşturduğu biyokimyasal ve sellüler etkiler hücre içerisinde ve organizmaya girişini takiben süper oksit üretiminin normal seviyesinin üstüne çıkmasıyla sonuçlanır. Süper oksit molekülü, hidrojen peroksit, peroksinitrit ve hidroksil radikallerinin fazla miktarda ortaya çıkışına sebep olur. Bu durumda, hücresel düzeyde lipid, protein ve DNA moleküllerinde yıkımlanmalarına meydana gelir. Floridlerle temas sonucu stres cevabı faktörleri, sinyal transdüksiyon bileşikler ve apoptozis ilişkili proteinleri kodlayan gen ekspresyon düzeylerinde artış ortaya çıkar. Son yıllarda üzerinde önemle durulan florun hücresel düzeydeki etkileri ve oksidatif stres mekanizmaları üzerine etkisinin değerlendirildiği bu derlemede etki mekanizmaları üzerinde değerlendirmeler yapılmıştır.

### KAYNAKLAR

- Şendil Ç., Bayşu N., 1973. İnsan ve hayvanlardaki Ağrı İli Doğubayazıt ilçesi köylerinde görülen flor zehirlenmesi ve bunun van ili muradiye ilçesi köylerinde de saptamamızla ilgili ilk tebliğ.
- Ergun HS., Rüssel-Sinn HA., Baysu N., Dündar Y., 1987. Studies on the fluoride contents in water and soil, urine, bone and teeth of sheep, and urine of human from eastern and western parts of Turkey. *Dtsch. Tierarstl Wschr*, 94, 381-440.
- Fidancı UR., Salmanoğlu B., Maraşlı Ş., Maraşlı N., 1998. İç Anadolu Bölgesinde doğal ve endüstriyel florozis ve bunun hayvan sağlığı üzerine etkileri. *Tr Vet Anim Sci*, 22, 537-544.
- Altıntaş A., Fidancı UR., Sel T., Duru Ö., Başsatan A., 2000. Doğal ve endüstriyel florozisli koyunlarda böbrek fonksiyonu ve serum protein elektroforezi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg*, 47, 105-114.
- Işık B., Kalyoncu C., Metintaş S., Demir TA., 2000. Eskişehir yöresindeki içme sularında florür düzeyleri. *Ekoloji Çevre Dergisi*, 9, 36, 28-30.
- Erdoğan S., 2002. Hatay bölgesi içme suyu örneklerinde flor düzeyleri. *Vet Bil Derg*, 18, 1-2.
- Öksüz S., 2006. Pöhrenk (Kırşehir) sıcak su kaynaklarının hidrojeokimyasal incelemesi. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Türkiye.
- Barbier O., Arreolar-Mendoza L., Del Roza LM., 2010. Molecular mechanisms of fluoride toxicity. *Chem-Biol Interact*, 188, 319-333.
- Sivanandham V., 2011. Free radicals in the health and disease a mini review. *Pharmacologyonline*, 1, 1062-1077.
- Ozcan O., Erdal H., Cakırca G., Yönden Z., 2015. Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. *J Clin Exp Invest*, 6, 331-336.
- Jha JC., Banal C., Chow BSM., Cooper ME., Karin JD., 2016. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*, 12, 657-684.
- Pisoschi AM., Negulescu GP., 2011. Methods for Total Antioxidant Activity Determination: A Review. *Biochem & Anal Biochem*, 1, 1-10.
- Durackova Z., 2010. Some current insights into oxidative stress. *Physiol Res*, 59, 459-469.
- Chatterjee M., Saluja R., Kanneganti S., Chinta S., Dikshit M., 2007. Biochemical and molecular evaluation of neutrophil nos in spontaneously hypersensitive rats. *Cell Mol Biol*, 53, 84-93.
- Ayala A., Mario F., Munoz F., Arguelles S., 2014. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxid Med Cell Longev*, 31.
- Genestra M., 2007. Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. Review. *Cell Signa*, 19, 1807-1819.
- Cadet J., Davies KJA., 2017. Oxidative DNA

- damage & repair: An introduction. *Free Radic Biol Med*, 107, 2-12
18. Willcox JK., Ash SL., Catignani GL., 2004. Antioxidants and prevention of chronic disease. Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 44, 275-295.
  19. Pham-Huy LA., He H., Pham-Huy CP., 2008. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int Biomed Sci*, 4, 89-96.
  20. Doğan İ., Mert H., İrak K., Mert N., 2016. Investigation of Antioxidant Compounds in Fluorotic Sheep. *Scientific Works. Series C Vet Med*, 2, 23-26.
  21. Izquierdo-Vega JA., Sánchez-Gutiérrez M., Del Razo LM., 2008. Decreased in vitro fertility in male rats exposed to fluoride-induced oxidative stress damage and mitochondrial transmembrane potential loss. *Toxicol. Appl Pharmacol*, 230, 352-357.
  22. Hassan HA., Yousef MI., 2009. Mitigating effects of antioxidant properties of black berry juice on sodium fluoride induced hepatotoxicity and oxidative stress in rats. *Food Chem Toxicol*, 47, 2332-2337.
  23. Sadhukhan P., Saha S., Sil PC., 2016. Anti-Oxidative Effect of Genistein and Mangiferin on Sodium Fluoride Induced Oxidative Insult of Renal Cells: A Comparative Study. *Biomark J*, 2, 1-2.
  24. Ke L., Zheng X., Sun Y., Ouyang W., Zhang Z., 2016. Effects of Sodium Fluoride on Lipid Peroxidation and PARP, XBP-1 Expression in PC12 Cell. *Biol Trace Elem Res*, 173, 161-167.
  25. He LF., Chen JG., 2006. DNA damage, apoptosis and cell cycle changes induced by fluoride in rat oral mucosal cells and hepatocytes. *World J Gastroenterol*, 12, 1144-1148.
  26. Mert H., Comba B., Mert N., Cinar A., Apaydin B., 2016. Advanced oxidation protein products (AOPP) levels and kidney function in fluorotic Sheep. *Fluoride*, 49, 3, 336-342.
  27. Chouhan S., Flora JS., 2008. Effects of fluoride on the tissue oxidative stress and apoptosis in rats: biochemical assays supported by IR spectroscopy data. *Toxicology*, 254, 61-67.
  28. Chouhan S., Lomash V., Flora JS., 2010. Fluoride-induced changes in haem biosynthesis pathway, neurological variables and tissue histopathology of rats. *J Applied Toxicology*, 30, 63-73.
  29. Yur F., Belge F., Mert N., Yörük I., 2003. Changes in erythrocyte parameters of fluorotic sheep. *Fluoride*, 36, 152-156.
  30. Ansar S., Hamed S., Al Ghosoon HT., Al Saedan RA., Iqbal M., 2016. The protective effect of rutin against renal toxicity induced by lead acetate. *Toxin Reviews*, 35, 58-62.
  31. Sun Z., Niu R., Wang B., Jiao Z., Wang J., Zhang J., Wang S., Wang J., 2011. Fluoride-induced apoptosis and gene expression profiling in mice sperm in vivo. *Archives Toxicol*, 85, 1441-1452.
  32. Vani ML., Reddy KP., 2000. Effects of fluoride accumulation on some enzymes of brain and gastrocnemius muscle of mice. *Fluoride*, 33, 17-26.
  33. Yur F., Mert N., Dede S., Deger Y., Ertekin A., Mert H., Yasar S., Dogan I., Isik A., 2013. Evaluation of serum lipoprotein and tissue antioxidant levels in sheep with fluorosis. *Fluoride*, 46, 90-96.
  34. Garcia-Montalvo EA., Reyes-Perez H., Del Razo LM., 2009. Fluoride exposure impairs glucose tolerance via decreased insulin expression and oxidative stress. *Toxicology*, 263, 75-83.
  35. Nobes CD., Hall A., 1995. Rho, Rac, and Cdc42 GTPases regulate the assembly of multimolecular focal complexes associated with actin stress fibers, lamellipodia, and filopodia. *Cell*, 81, 53-62.
  36. Shivarajashankara YM., Shivashankara AR., Gopalakrishna BP., 2001. Rao SH. Oxidative stress in children with endemic skeletal fluorosis. *Fluoride*, 34, 108-113.
  37. Karube H., Nishitai G., Inageda K., Kurosu H., Matsuoka M., 2009. NaF activates MAPKs and induces apoptosis in odontoblast-like cells. *J Dent Res*, 88, 461-465.
  38. Andrew MK., Keyse SM., 2016. The regulation of oncogenic Ras/ERK signalling by dual-specificity mitogen activated protein kinase phosphatases (MKPs). *Semin Cell Dev Biol*, 50, 125-132.
  39. Kumar D., Tewari-Singh N., Agarwal C., Jain AK., Inturi S., Kant R., White CW., Agarwal R., 2015. Nitrogen mustard exposure of murine skin induces DNA damage, oxidative stress and activation of MAPK/Akt-AP1 pathway leading to induction of inflammatory and proteolytic mediators. *Toxicol Lett*, 235, 161-171.

40. Chlubek D., 2003. Fluoride and oxidative stress. *Fluoride*, 36, 217-228.
41. Agalakova NI., Gusev GP., 2012. Molecular mechanisms of cytotoxicity and apoptosis induced by inorganic fluoride. *Cell Biology*, 1-16.
42. Shanthakumari D., Srinivasalu S., Subramanian S., 2004. Effect of fluoride intoxication on lipidperoxidation and antioxidant status in experimental rats. *Toxicology*, 204, 219-228.
43. Sinha M., Manna P., Sil P., 2007. A 43kD protein from the herb, *Cajanus indicus* L., protects against fluoride induced oxidative stress in mice erythrocytes. *Pathophysiology*, 14, 47-54.
44. Xu H., Wang CH., Zhao ZT., Zhang WB., Li GS., 2008. Role of oxidative stress in osteoblasts exposed to sodium fluoride. *Biol Trace Element Res*, 123, 109-115.
45. Meral I., Demir H., Gunduz H., Mert N., Dogan I., 2004. Serum copper, zinc, manganese, and magnesium status of subjects with chronic fluorosis. *Fluoride*, 37, 102-106.