

Stres Genotoksik dan Jalur Perbaikan DNA pada Penyakit Metabolik: Tinjauan Molekuler dan Implikasi Klinis

Ghea Farmaning Thias Putri^{1*}, Elsa Septiani Putri², Zahara Nurfatihah Z³, Dwi Widyawati¹, Firda Asma'ul Husna¹

¹ Departemen Biologi Medis, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Sultan Ageng Tirtayasa, Serang, Indonesia

² Departemen Ilmu Biomedik, Program Studi S1 Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Halu Oleo, Kendari, Indonesia

³ Departemen Biokimia, Biologi Molekuler dan Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Bandar Lampung, Indonesia

*Corresponding author:

Name : Ghea Farmaning Thias Putri

Email address : ghea.farmaning@untirta.ac.id

Published: 20-12-2025

ABSTRAK

Penyakit metabolik, seperti diabetes mellitus, obesitas, dislipidemia, hipertensi, dan sindrom metabolik, merupakan masalah kesehatan global yang terus meningkat dan berkontribusi terhadap stres genotoksik. Kondisi metabolik kronis ini memicu hiperglikemia, lipotoksitas, inflamasi sistemik, dan stres oksidatif yang meningkatkan produksi reactive oxygen species (ROS), sehingga menyebabkan kerusakan DNA seperti SSBs, DSBs, dan modifikasi basa oksidatif. Kerusakan DNA yang persisten berpotensi memicu instabilitas genom, apoptosis, senesens seluler, serta disfungsi organ pada jaringan metabolik. Jalur perbaikan DNA (BER, NER, MMR, NHEJ, HR) berperan penting dalam mempertahankan integritas genom, namun dapat mengalami penurunan efektivitas pada kondisi metabolik kronis. Biomarker seperti γ -H2AX dan 8-oxo-dG mulai digunakan untuk menilai tingkat kerusakan DNA dan memprediksi komplikasi. Intervensi terapeutik yang menargetkan stres oksidatif, inflamasi, dan peningkatan efisiensi DNA repair menunjukkan potensi, meskipun bukti klinis masih terbatas. Pemahaman yang mendalam mengenai hubungan stres genotoksik dan jalur perbaikan DNA sangat penting untuk pengembangan strategi diagnostik, prognostik, dan terapeutik pada penyakit metabolik.

Kata kunci: Stress genotoksik, Perbaikan DNA, Penyakit Metabolik, Stres Oksidatif, Biomarker.

PENDAHULUAN

Penyakit Metabolik, termasuk diabetes mellitus, hipertensi, obesitas, dislipidemia, dan sindrom metabolik, merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat. Kondisi-kondisi ini tidak hanya ditandai oleh gangguan homeostasis glukosa dan lipid, tetapi juga berhubungan dengan kerusakan seluler kronis yang berkontribusi pada progresivitas penyakit (1,2). Salah satu mekanisme kunci yang diduga berperan dalam patogenesis dan komplikasi metabolik adalah genotoxic stress, yaitu kondisi ketika sel mengalami kerusakan materi genetik akibat berbagai faktor endogen maupun eksogen (3,4).

Peningkatan genotoxic stress pada penyakit metabolik terutama dipicu oleh hiperglikemia kronis, lipotoksitas, inflamasi sistemik, dan stres oksidatif (5). Keadaan ini menyebabkan produksi berlebih *reactive oxygen species* (ROS) dan metabolit toksik lain yang dapat merusak DNA melalui pembentukan *single-strand breaks* (SSBs), *double-strand breaks* (DSBs), serta modifikasi basa seperti 8-oxo-dG (6,7). Kerusakan DNA yang tidak tertangani dapat mengganggu stabilitas genom, menginduksi apoptosis, mendorong *senesens* seluler, dan memicu disfungsi organ jangka panjang, khususnya pada jaringan metabolik seperti hati, ginjal, pankreas, dan jaringan adiposa (8).

Mempertahankan integritas genom, sel memiliki sistem DNA *repair pathways* yang sangat terkonservasi, antara lain *base excision repair* (BER), *nucleotide excision repair* (NER), *mismatch repair* (MMR), *non-homologous end joining* (NHEJ), dan *homologous recombination* (HR)(9–11). Namun, semakin banyak penelitian menunjukkan bahwa pada kondisi metabolik kronis, kemampuan perbaikan DNA ini mengalami penurunan atau disregulasi. Defisiensi atau disfungsi jalur perbaikan DNA telah dikaitkan dengan resistensi insulin, gangguan sekresi insulin, inflamasi kronis, fibrosis organ, apoptosis, hingga komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular pada diabetes(6,12–14). Selain aspek molekuler, dampak klinis dari *genotoxic stress* juga semakin mendapat perhatian. Biomarker kerusakan DNA seperti γ -H2AX, 8-oxo-dG, atau ekspresi gen perbaikan DNA kini mulai diusulkan sebagai indikator prognosis atau stratifikasi risiko pada pasien dengan penyakit metabolik(15–17). Lebih jauh lagi, muncul ketertarikan terhadap potensi intervensi terapeutik yang menargetkan stres genotoksik, misalnya melalui antioksidan, modulator inflamasi, atau agen yang meningkatkan efisiensi DNA *repair* (18–20).

Pemahaman mendalam mengenai hubungan antara *genotoxic stress* dan DNA *repair pathways* dalam penyakit metabolik sangat penting untuk menjelaskan mekanisme patofisiologi yang mendasari serta mengembangkan strategi klinis yang lebih efektif. Literatur review ini bertujuan untuk merangkum bukti-bukti terkini mengenai mekanisme molekuler kerusakan DNA dalam konteks penyakit metabolik, status regulasi jalur perbaikan DNA, dan implikasi klinisnya dalam diagnosis, prognosis, serta potensi terapi masa depan.

METODE

Metode Pencarian Literatur

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis melalui tiga basis data utama, yaitu ScienceDirect, PubMed, dan Scopus. Proses pencarian menggunakan kombinasi kata kunci “*metabolic disease*”, “*diabetes mellitus*”, “*obesity*”, “*dyslipidemia*”, “*metabolic syndrome*”, “*genotoxic stress*”, “*DNA damage*”, “*DNA repair pathways*”, dan “*oxidative stress*”. Artikel yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris antara tahun 2020 hingga 2025 diprioritaskan untuk memastikan bahwa informasi yang digunakan merepresentasikan perkembangan ilmiah terbaru dalam bidang penyakit metabolik dan mekanisme kerusakan DNA.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi mencakup artikel penelitian asli, tinjauan literatur, dan meta-analisis yang membahas mekanisme molekuler kerusakan DNA, regulasi jalur perbaikan DNA, serta biomarker kerusakan DNA dalam konteks penyakit metabolik. Studi *in vitro*, *in vivo*, maupun studi klinis yang relevan juga dipertimbangkan. Sementara itu, artikel yang tidak berkaitan dengan topik penyakit metabolik atau *genotoxic stress*, laporan kasus tunggal tanpa pembahasan mekanistik, serta publikasi yang terbit sebelum tahun 2020 dikeluarkan dari proses seleksi.

Seleksi Literatur

Seleksi literatur dilakukan secara bertahap, dimulai dari penyaringan judul dan abstrak untuk menilai relevansi dengan topik penelitian. Artikel yang dianggap sesuai kemudian ditinjau secara menyeluruh melalui pembacaan teks lengkap untuk memastikan kesesuaian dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang memenuhi seluruh kriteria digunakan dalam proses analisis dan sintesis informasi pada review ini.

Ekstraksi dan Analisis Data

Ekstraksi dan analisis data dilakukan menggunakan pendekatan naratif. Setiap artikel terpilih dianalisis secara mendalam untuk mengidentifikasi mekanisme kerusakan DNA yang berperan dalam penyakit metabolik, regulasi serta disfungsi jalur perbaikan DNA, biomarker kerusakan DNA dan implikasi klinisnya, serta potensi intervensi terapeutik yang menargetkan *genotoxic stress*. Pendekatan ini memungkinkan identifikasi pola molekuler dan koneksi antar temuan penelitian secara komprehensif. Sintesis dilakukan dalam bentuk uraian naratif tanpa penggunaan tabel, sehingga hasil disajikan secara deskriptif untuk memberikan pemahaman yang lebih menyeluruh mengenai hubungan antara *genotoxic stress* dan penyakit metabolik.

HASIL

1. *Genotoxic Stress* pada Penyakit Metabolik

Berbagai bukti menunjukkan bahwa kondisi metabolik kronis, seperti diabetes mellitus, obesitas, dislipidemia, hipertensi, dan sindrom metabolik, meningkatkan *genotoxic stress* pada sel. Hiperglikemia kronis memicu produksi berlebih *reactive oxygen species* (ROS) yang dapat merusak DNA (5,6). Selain itu, lipotoksitas akibat akumulasi asam lemak bebas dan inflamasi sistemik juga berkontribusi pada kerusakan materi genetik melalui pembentukan *single-strand breaks* (SSBs), *double-strand breaks* (DSBs), dan modifikasi basa seperti 8-oxo-dG (7,8). Kerusakan ini tidak hanya mengganggu stabilitas genom, tetapi juga dapat memicu apoptosis, *senesens* seluler, dan disfungsi organ jangka panjang, khususnya pada jaringan metabolik seperti hati, ginjal, pankreas, dan jaringan adiposa(2).

2. DNA Repair Pathways pada Penyakit Metabolik

Sel memiliki beberapa jalur perbaikan DNA yang berperan mempertahankan integritas genom, antara lain *Base Excision Repair* (BER), *Nucleotide Excision Repair* (NER), *Mismatch Repair* (MMR), *Non-Homologous End Joining* (NHEJ), dan *Homologous Recombination* (HR)(9–11). Namun, bukti terkini menunjukkan bahwa pada kondisi metabolik kronis, fungsi jalur perbaikan DNA ini mengalami penurunan atau disregulasi. Defisiensi DNA repair telah dikaitkan dengan resistensi insulin, gangguan sekresi insulin, inflamasi kronis, fibrosis organ, hingga komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular pada pasien diabetes(12–14). Penurunan efektivitas jalur BER dan HR tampak paling menonjol, yang memperburuk akumulasi kerusakan DNA dan mempercepat disfungsi jaringan metabolik.

3. Biomarker DNA Damage dan Dampak Klinis

Sejumlah biomarker telah digunakan untuk menilai tingkat *genotoxic stress* pada penyakit metabolik. Biomarker tersebut meliputi γ -H2AX, indikator *double-strand breaks*, 8-oxo-dG sebagai penanda oksidasi DNA, dan ekspresi gen terkait DNA repair (15–17). Pemantauan biomarker ini dapat membantu prognosis, stratifikasi risiko, dan prediksi komplikasi pada pasien metabolik. Misalnya, peningkatan γ -H2AX pada sel mononuklear perifer pasien diabetes dikaitkan dengan tingkat resistensi insulin dan disfungsi endotel vaskular (15).

4. Potensi Intervensi Terapeutik

Berbagai pendekatan terapeutik yang menargetkan *genotoxic stress* telah dieksplorasi. Antioksidan dapat menurunkan ROS dan melindungi DNA, sedangkan modulator inflamasi dapat mengurangi aktivasi jalur stres seluler(18,20). Selain itu, beberapa agen yang meningkatkan efisiensi jalur DNA *repair* juga menunjukkan potensi dalam memperbaiki fungsi sel metabolik dan menunda progresivitas komplikasi(19). Namun, bukti klinis masih terbatas, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menilai keamanan, dosis, dan efektivitas jangka panjang.

PEMBAHASAN

Review ini menunjukkan bahwa *genotoxic stress* merupakan mekanisme kunci yang berkontribusi terhadap progresi penyakit metabolik, termasuk diabetes mellitus, obesitas, dislipidemia, hipertensi, dan sindrom metabolik (21–23). Peningkatan *genotoxic stress* pada kondisi metabolik kronis terutama dipicu oleh hiperglikemia, lipotoksisitas, inflamasi sistemik, dan stres oksidatif, yang menyebabkan kerusakan DNA berupa *single-strand breaks* (SSBs), *double-strand breaks* (DSBs), dan modifikasi basa seperti 8-oxo-dG(5,6,8). Kerusakan DNA yang tidak tertangani dapat memicu apoptosis, senesens seluler, fibrosis, dan disfungsi organ jangka panjang, terutama pada jaringan metabolik seperti pankreas, hati, ginjal, dan jaringan adiposa(2,24–26).

Fungsi DNA *repair pathways* yang terganggu memperburuk efek *genotoxic stress*. Jalur perbaikan DNA seperti *Base Excision Repair* (BER), *Nucleotide Excision Repair* (NER), *Mismatch Repair* (MMR), *Non-Homologous End Joining* (NHEJ), dan *Homologous Recombination* (HR) sangat penting untuk mempertahankan integritas genom, namun pada penyakit metabolik kronis fungsi jalur ini mengalami penurunan atau disregulasi (9–11). Penurunan efektivitas jalur BER dan HR terutama berkontribusi terhadap akumulasi kerusakan DNA dan sel apoptosis, yang dapat mempercepat disfungsi pankreas β , resistensi insulin, inflamasi kronis, dan komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular (12–14).

Temuan dari literatur menunjukkan adanya biomarker DNA damage yang potensial untuk keperluan klinis, seperti γ -H2AX, 8-oxo-dG, dan ekspresi gen perbaikan DNA(15–17). Biomarker ini dapat digunakan untuk stratifikasi risiko, memprediksi komplikasi, dan memantau efektivitas terapi pada pasien metabolik. Misalnya, peningkatan γ -H2AX pada sel mononuklear perifer pasien diabetes dikaitkan dengan disfungsi endotel vaskular dan resistensi insulin(27,28), menunjukkan potensi nilai prognostik biomarker ini.

Selain aspek molekuler dan biomarker, literatur juga menyoroti potensi intervensi terapeutik yang menargetkan *genotoxic stress*. Penggunaan antioksidan dapat mengurangi produksi ROS dan melindungi DNA(29,30), sedangkan modulasi inflamasi menurunkan aktivasi jalur stres seluler (18,20). Beberapa agen yang meningkatkan efisiensi DNA *repair* juga menunjukkan potensi untuk memperbaiki fungsi sel metabolik dan menunda progresivitas komplikasi(19). Namun, sebagian besar bukti masih berasal dari studi pre-klinis, sehingga efektivitas dan keamanan pada manusia membutuhkan penelitian lebih lanjut.

Beberapa perbedaan antar studi juga perlu dicermati. Beberapa penelitian menekankan ROS sebagai mediator utama *genotoxic stress*, sementara yang lain menyoroti inflamasi kronis atau lipotoksisitas sebagai faktor dominan. Hal ini menunjukkan bahwa mekanisme kerusakan DNA pada penyakit metabolik bersifat multifaktorial dan dapat berbeda antar jenis penyakit maupun model studi.

Keterbatasan literatur yang ada termasuk jumlah studi klinis yang masih terbatas, perbedaan model *in vitro* dan *in vivo*, serta kurangnya uji klinis intervensi yang menilai efektivitas strategi yang meningkatkan DNA *repair*. Penelitian masa depan sebaiknya mengeksplorasi strategi terapeutik yang mampu meningkatkan kemampuan DNA *repair* sekaligus mengurangi stres oksidatif, serta mengevaluasi biomarker DNA *damage* sebagai indikator risiko komplikasi jangka panjang pada pasien metabolik.

Secara keseluruhan, pemahaman mendalam tentang hubungan antara *genotoxic stress*, DNA *repair pathways*, dan dampak klinis pada penyakit metabolik sangat penting. Hal ini tidak hanya membantu menjelaskan patofisiologi penyakit, tetapi juga membuka peluang untuk pengembangan diagnosis, prognostik, dan terapi yang lebih tepat sasaran di masa depan.

KESIMPULAN

Genotoxic stress terbukti memainkan peran sentral dalam patogenesis berbagai penyakit metabolik, termasuk diabetes mellitus, obesitas, dislipidemia, dan sindrom metabolik. Berbagai kondisi metabolik kronis seperti hiperglikemia, lipotoksisitas, inflamasi sistemik, dan stres oksidatif memicu peningkatan ROS yang menyebabkan kerusakan DNA berupa SSBs, DSBs, maupun modifikasi basa. Aktivasi jalur perbaikan DNA seperti BER, NER, MMR, NHEJ, dan HR merupakan mekanisme penting untuk mempertahankan integritas genom.

Namun, bukti terkini menunjukkan bahwa pada penyakit metabolik, fungsi DNA *repair pathways* mengalami penurunan atau disregulasi sehingga kerusakan DNA terakumulasi. Akumulasi kerusakan ini berkontribusi pada apoptosis, senesens seluler, fibrosis, disfungsi organ, resistensi insulin, serta komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular. Dengan demikian, *genotoxic stress* dan kegagalan mekanisme perbaikan DNA merupakan faktor yang saling berhubungan dan berperan dalam progresivitas penyakit metabolik.

Secara klinis, biomarker kerusakan DNA seperti γ -H2AX, 8-oxo-dG, maupun ekspresi gen perbaikan DNA berpotensi digunakan untuk diagnosis dini, stratifikasi risiko, dan pemantauan progresivitas penyakit. Selain itu, pendekatan terapeutik yang menargetkan stres oksidatif, inflamasi, dan peningkatan efisiensi DNA *repair* menjanjikan peluang baru dalam penatalaksanaan penyakit metabolik. Oleh karena itu, pemahaman yang lebih mendalam tentang interaksi antara *genotoxic stress*, jalur perbaikan DNA, dan manifestasi klinis sangat penting untuk mengembangkan strategi pencegahan dan terapi yang lebih efektif di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chew NWS, Ng CH, Tan DJH, Kong G, Lin C, Chin YH, et al. The global burden of metabolic disease: Data from 2000 to 2019. *Cell Metab.* 2023 Mar;35(3):414-428.e3.
2. Supreeya Swarup; Intisar Ahmed; Yulia Grigorova; Roman Zeltser. No Title. 2024.
3. GÖNEY G. Obezitenin Genotoksik Etkileri. *Turkish J Diabetes Obes.* 2020 Dec;4(3):279–83.
4. Hoch D, Majali-Martinez A, Bandres-Meriz J, Bachbauer M, Pöchlauer C, Kaudela T, et al. Obesity-associated non-oxidative genotoxic stress alters trophoblast turnover in human first-trimester placentas. *Mol Hum Reprod.* 2024 Aug;30(8).
5. Ghasemi-Dehnoo M, Amini-Khoei H, Lorigooini Z, Rafieian-Kopaei M. Oxidative stress and antioxidants in diabetes mellitus. *Asian Pac J Trop Med.* 2020;13(10):431.
6. Kumar K, Fornace AJ, Suman S. 8-OxodG: A Potential Biomarker for Chronic Oxidative

- Stress Induced by High-LET Radiation. *DNA*. 2024 Aug;4(3):221–38.
7. Hong X, Hu Y, Yuan Z, Fang Z, Zhang X, Yuan Y, et al. Oxidatively Damaged Nucleic Acid: Linking Diabetes and Cancer. *Antioxid Redox Signal*. 2022 Dec;37(16–18):1153–67.
 8. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr;24(9):7898.
 9. Rahimian E, Amini A, Alikarami F, Pezeshki SMS, Saki N, Safa M. DNA repair pathways as guardians of the genome: Therapeutic potential and possible prognostic role in hematologic neoplasms. *DNA Repair (Amst)*. 2020 Dec;96:102951.
 10. Chen J, Potlapalli R, Quan H, Chen L, Xie Y, Pouriye S, et al. Exploring DNA Damage and Repair Mechanisms: A Review with Computational Insights. *BioTech*. 2024 Jan;13(1):3.
 11. Tong J, Song J, Zhang W, Zhai J, Guan Q, Wang H, et al. When DNA-damage responses meet innate and adaptive immunity. *Cell Mol Life Sci*. 2024;81(1).
 12. Lima JEBF, Moreira NCS, Sakamoto-Hojo ET. Mechanisms underlying the pathophysiology of type 2 diabetes: From risk factors to oxidative stress, metabolic dysfunction, and hyperglycemia. *Mutat Res Toxicol Environ Mutagen*. 2022 Feb;874–875:503437.
 13. Huerta Guevara AP, McGowan SJ, Kazantzis M, Stallons TR, Sano T, Mulder NL, et al. Increased insulin sensitivity and diminished pancreatic beta-cell function in DNA repair deficient *Ercc1* mice. *Metabolism*. 2021 Apr;117:154711.
 14. Ziolkowska S, Binienda A, Jabłkowski M, Szemraj J, Czarny P. The Interplay between Insulin Resistance, Inflammation, Oxidative Stress, Base Excision Repair and Metabolic Syndrome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct;22(20):11128.
 15. Spoto B, Politi C, Pizzini P, Parlongo RM, Testa A, Mobicri M, et al. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, a biomarker of oxidative DNA injury, in diabetic kidney disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2025 Feb;35(2):103722.
 16. Urbaniak SK, Boguszewska K, Szewczuk M, Kaźmierczak-Barańska J, Karwowski BT. 8-Oxo-7,8-Dihydro-2'-Deoxyguanosine (8-oxodG) and 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine (8-OHdG) as a Potential Biomarker for Gestational Diabetes Mellitus (GDM) Development. *Molecules*. 2020 Jan;25(1):202.
 17. Kreutzmann M, Kraus BJ, Christa M, Störk S, Jansen EHJM, Stopper H, et al. Differential Modulation of Markers of Oxidative Stress and DNA Damage in Arterial Hypertension. *Antioxidants*. 2023 Nov;12(11):1965.
 18. Bhat AH, Hussein S. Fixation and different types of fixatives: Their role and functions: A review. *Int J Clin Diagnostic Pathol*. 2021 Oct;4(4):113–9.
 19. Taha NA, Hussein AA, El-Hak HNG, El-Shenawy NS. A mini-review of nanoparticle therapeutics targeting oxidative stress and inflammation in diabetes. *J Basic Appl Zool*. 2025 May;86(1):29.
 20. Wu L, Sowers JR, Zhang Y, Ren J. Targeting DNA damage response in cardiovascular diseases: from pathophysiology to therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2023 May;119(3):691–709.
 21. Ro SH, Fay J, Cyuzuzo CI, Jang Y, Lee N, Song HS, et al. SESTRINs: Emerging Dynamic Stress-Sensors in Metabolic and Environmental Health. *Front Cell Dev Biol*. 2020 Dec;8.
 22. Martemucci G, Fracchiolla G, Muraglia M, Tardugno R, Dibenedetto RS, D'Alessandro AG. Metabolic Syndrome: A Narrative Review from the Oxidative Stress to the Management of Related Diseases. *Antioxidants*. 2023 Dec;12(12):2091.
 23. Jin X, Qiu T, Li L, Yu R, Chen X, Li C, et al. Pathophysiology of obesity and its associated

- diseases. *Acta Pharm Sin B*. 2023 Jun;13(6):2403–24.
24. Pedroza-Diaz J, Arroyave-Ospina JC, Serna Salas S, Moshage H. Modulation of Oxidative Stress-Induced Senescence during Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Antioxidants*. 2022 May;11(5):975.
 25. Grootaert MOJ. Cell senescence in cardiometabolic diseases. *npj Aging*. 2024 Oct;10(1):46.
 26. Yan Z, Xu J, Liu T, Wang L, Zhang Q, Li X, et al. The Role of Renal Cell Senescence in Diabetic Kidney Disease: Mechanisms and Therapeutic Advances. *Diabetes, Metab Syndr Obes*. 2025 Sep;Volume 18:3323–41.
 27. Shaito A, Aramouni K, Assaf R, Parenti A, Orekhov A, Yazbi A El, et al. Oxidative Stress-Induced Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases. *Front Biosci*. 2022 Mar;27(3).
 28. Hosking H, Pederick W, Neilsen P, Fenning A. Considerations for the Use of the DNA Damage Marker γ -H2AX in Disease Modeling, Detection, Diagnosis, and Prognosis. *Aging and Cancer*. 2024 Sep;5(3):62–9.
 29. Cadenas E, Davies KJA. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic Biol Med*. 2000 Aug;29(3–4):222–30.
 30. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch Toxicol*. 2020 Mar;94(3):651–715.