



T.C.

TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

**AKUT STRESE MARUZ BIRAKILAN SIÇANLARDA BAZI
ANESTEZİK MADDELERİN OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Nuray AY HAN

Danışman:

Dr. Öğr. Üyesi İmran İNCE AKÇA

Bu araştırma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 2024/18 proje numarası ile desteklenmiştir.

TOKAT- 2024

ETİK SÖZLEŞME

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre, Dr. Öğr. Üyesi İmran İNCE AKÇA danışmanlığında hazırlamış olduğum “Akut Strese Maruz Bırakılan Sıçanlarda Bazı Anestezik Maddelerin Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkilerinin İncelenmesi” adlı Yüksek Lisans tezinin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

08/08/2024

Nuray AY HAN



TEŞEKKÜRLER

Yüksek lisans eğitim sürecinde ve çalışmamın tez aşamasında bana kıymetli zamanını ayırıp, ilgi ve sabırla yol gösteren, mesleki bilgi ve deneyimiyle desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocam ve danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi İmran İnce Akça'ya,

Çalışmalarımız boyunca desteğini esirgemeyen, yoğun emek ve vakit harcayan, yön gösteren, her zorlukta sabrı ve destekleriyle yolumuzu açan değerli hocamız Dr. Öğr. Üyesi Metehan AKÇA'ya, ayrıca bu süreçte dünyaya gelen ve tezimin oluşum aşamasında yanımızda olarak bize destek olan sevgili oğulları Furkan Agâh AKÇA'ya,

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim dalındaki kıymetli hocalarıma,

Desteği, fedakârlığı, koşulsuz sunduğu sevgisi ile beni daima güçlü tutan, hayatımın her aşamasını kolaylaştıran kıymetli eşim Ertuğrul HAN'a,

Doğduğu günden itibaren bana en güzel duyguları yaşatan, varlığından güç aldığım oğlum Alp Tuğra HAN'a

Teşekkürlerimi sunarım.

JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI

NURAY AY HAN tarafından hazırlanan “Akut Strese Maruz Bırakılan Sıçanlarda Bazı Anestezik Maddelerin Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkilerinin İncelenmesi” adlı tez çalışmasının savunma sınavı/08/2024 tarihinde yapılmış olup aşağıda verilen Jüri tarafından Oy Birliği / Oy Çokluğu ile Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri (Unvanı, Adı Soyadı)**İmzası**

Üye (Başkan) :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

Üye :

.....

ONAY

...../...../.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

AKUT STRESE MARUZ BIRAKILAN SIÇANLARDA BAZI ANESTEZİK MADDELERİN OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Nuray AY HAN

Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi İmran İNCE AKÇA

Stres, organizmaların homeostazını tehdit eden fiziksel ve psikolojik değişikliklerdir ve birçok hastalığın en önemli nedenlerinden biri olarak bilinmektedir. Oksidatif stres, serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin pro-oksidanlar lehine bozulması sonucu ortaya çıkar. Bu durum, lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, hücre ölümü ve DNA hasarı gibi patolojik durumlara katkıda bulunur. Anestezik maddelerin oksidatif stres üzerindeki etkileri, cerrahi uygulamalar öncesinde ve sonrasında hastaların iyileşme süreçlerini etkileyen önemli bir faktördür. Bu çalışmada kısıtlama stresi ile oluşturulan akut strese maruz bırakılan sıçanlarda yaygın kullanılan anestezik maddelerden propofol, ketamin ve tiyopentalin oksidatif stres parametreleri (SOD, CAT, MDA, TAS ve TOS) üzerindeki etkileri serum ve beyin dokusunda araştırıldı. Ayrıca, bu maddelerin lokomotor aktivite, kısa süreli spasyal hafıza ve anksiyete gibi davranışsal parametreler üzerindeki etkileri de incelendi. Çalışmada Wistar Albino ırkı sıçanlar kontrol, akut stres, propofol, tiyopental ve ketamin olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Davranış testlerinde ise akut strese maruz bırakılan sıçanlarda propofol ve tiyopental uygulamaları lokomotor aktivite üzerinde baskılayıcı bir etki oluştururken, deney grupları arasında kısa süreli spasyal hafıza bulgularında anlamlı bir fark bulunamadı. Anestezik dozlarda uygulanan propofolün SOD ve CAT seviyesini düşürdüğü görüldü. Akut stres grubunda serum MDA yüksek bulunurken, TAS ve CAT seviyeleri düşük bulundu. Serum TOS seviyeleri kontrol grubuna kıyasla propofol grubunda yüksek bulundu. Doku TOS seviyesi tüm gruplarda yüksek bulunurken, doku TAS seviyesi propofol ve tiyopental gruplarında düşük bulundu. Sonuç olarak akut stres sonucu oluşan oksidatif strese anestezik maddelerin değişken etkiler oluşturduğu

görülmüştür. Çalışma bulguları değerlendirildiğinde kullandığımız anesteziik maddelerden ketaminin diğerlerine göre daha fazla antioksidan etki gösterdiği görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Oksidatif stres, akut stres, ketamin, propofol, tiyopental



ABSTRACT

Master's Thesis

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF SOME ANESTHETIC AGENTS ON OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN RATS EXPOSED TO ACUTE STRESS

Nuray AY HAN

Tokat Gaziosmanpaşa University Health Sciences Institute

Department of Medical Biochemistry

Thesis Advisor: Assistant Professor Imran INCE AKCA

Stress is known as one of the most important causes of many diseases, comprising physical and psychological changes that threaten the homeostasis of organisms. Oxidative stress arises from an imbalance between free radicals and antioxidants in favor of pro-oxidants. This condition contributes to pathological situations such as lipid peroxidation, protein oxidation, cell death, and DNA damage. The effects of anesthetic agents on oxidative stress are a significant factor affecting the recovery processes of patients before and after surgical procedures. In this study, the effects of commonly used anesthetic agents, propofol, ketamine, and thiopental, on oxidative stress parameters (SOD, CAT, MDA, TAS, and TOS) in serum and brain tissue of rats exposed to acute stress induced by restraint stress were investigated. Additionally, the effects of these substances on behavioral parameters such as locomotor activity, short-term spatial memory, and anxiety were examined. The Wistar Albino rats were divided into five groups: control, acute stress, propofol, thiopental, and ketamine. In behavioral tests, propofol and thiopental applications showed a suppressive effect on locomotor activity in rats exposed to acute stress, while no significant difference was found in short-term spatial memory findings among the experimental groups. Propofol applied at anesthetic doses was found to reduce SOD and CAT levels. Serum MDA was found to be high in the acute stress group, while TAS and CAT levels were low. Serum TOS levels were higher in the propofol group compared to the control group. Tissue TOS levels were found to be high in all groups, while tissue TAS levels were low in the propofol and thiopental groups. As a result, anesthetic agents were found to have varying effects on the oxidative stress induced by acute stress. Evaluating the study findings, ketamine exhibited more antioxidant effects compared to the others.

Keywords: Oxidative stress, acute stress, ketamine, propofol, thiopental.

İÇİNDEKİLER

ETİK SÖZLEŞME.....	İ
TEŞEKKÜRLER	İİ
JÜRİ KABUL VE ONAY SAYFASI.....	İİİ
ÖZET	İV
ABSTRACT.....	VI
İÇİNDEKİLER	VII
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
RESİMLER LİSTESİ	XII
KISALTMALAR.....	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. STRES	4
2.1.1. <i>Vücutun Strese Yanıtları</i>	5
2.1.2. <i>DeneySEL Stres Modelleri</i>	9
2.1.3. <i>Hareketsizleştirme/Kısıtlama Stres Modeli</i>	13
2.2. OKSİDATİF STRES.....	15
2.2.1. <i>Serbest Radikaller</i>	17
2.3. ANTİOKSİDAN SİSTEM.....	22
2.4. ANESTEZİK MADDELER	25
2.4.1. <i>Anestezî Uygulamalarının Sınıflandırılması</i>	25
2.4.1. <i>Çalışmada Kullanılan Anestezik Maddeler</i>	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. GEREÇLER VE MALZEMELER.....	32
3.2. YÖNTEMLER.....	34
3.2.1. <i>Kullanılan Deney Hayvanları</i>	34
3.2.2. <i>Deney Dizaynı Deney Grupları</i>	34
3.2.3. <i>Akut Stresin Oluşturulması</i>	36
3.2.4. <i>Stres Değerlendirilmesinin Yapılması – Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (Plus Maze Testi)</i>	37
3.2.5. <i>Lokomotor Aktivitenin Değerlendirilmesi- Açık Alan (Open Field) Testi</i>	38
3.2.6. <i>Spasyal Hafızanın Değerlendirilmesi – Y Labirent Testi</i>	38
3.2.7. <i>Doku ve Serum Örneklerinde SOD Seviyelerinin Belirlenmesi</i>	39
3.2.8. <i>Doku ve Serum Örneklerinde CAT Seviyelerinin Belirlenmesi</i>	42
3.2.9. <i>Doku ve Serum Örneklerinde MDA Seviyelerinin Belirlenmesi</i>	44
3.2.10. <i>Doku ve Serum Örneklerinde TAS Seviyelerinin Belirlenmesi</i>	46
3.2.11. <i>Doku ve Serum Örneklerinde TOS Seviyelerinin Belirlenmesi</i>	47
3.2.12. <i>Doku ve Serum Örneklerinde Protein Tayini Seviyelerinin Belirlenmesi</i> ...	48

3.2.13. İstatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR	50
4.1. DAVRANIŞ DENEYLERİ BULGULARI.....	50
4.2. SERUM ÖRNEKLERİNDE SOD, CAT, MDA, TAS, TOS SEVİYELERİNİN ANALİZİ.....	53
4.3. DOKU ÖRNEKLERİNDE SOD, CAT, MDA, TAS, TOS SEVİYELERİNİN ANALİZİ.....	59
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	65
6. KAYNAKÇA	81
7. ETİK KURUL İZNİ	102
8. ÖZGEÇMİŞ.....	103



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Oksidatif Stres Biyobelirteçleri.....	17
Tablo 2.2. Serbest Oksijen Radikalleri.....	18
Tablo 2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri.....	23
Tablo 3.1. Kullanılan Gereç ve Malzemeler, Üretici Firma, Kullanım Amacı.....	33
Tablo 3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Üretici Firma.....	34
Tablo 3.3. Kullanılan Kitler, Üretici Firmaları ve Kodları.....	34
Tablo 3. 4. Deney Grupları.....	35
Tablo 4.1. Y Labirent Testinde Elde Edilen Spontan Döngü Oranları	53
Tablo 4.2. Serum Örnekleri İçin Antioksidan Parametrelerin Ortalamaları ($\bar{X}$),.....	54
Standart Sapmaları (SD), Ortanca (Medyan) Ve IQR, Inter Quantile Range Değerleri	
Tablo 4.3. Doku Örnekleri İçin Antioksidan Parametrelerin Ortalamaları ($\bar{X}$),.....	60
Standart Sapmaları (SD), Ortanca (Medyan) Ve IQR, Inter Quantile Range Değerleri	

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Kemirgen Modellerinde Stres ve Beyin Fonksiyonları.....	11
Şekil 2.2. Akut, Kronik ve Kronik Öngörülemez Stresi..... Tetiklemek İçin Kullanılan Farklı Hayvan Modelleri	12
Şekil 2.3. Oksidatif Stresin Bileşenleri ve Antioksidan Sistemin Çalışma..... Mekanizması.	16
Şeki 2.4. Lipit peroksidasyon ürünleri.....	21
Şekil 2.5. Oksidatif strese karşı enzimatik koruma sistemleri.....	24
Şekil 2. 6. Propofolün kimyasal yapısı.....	28
Şekil 2.7. Tiypentalin Kimyasal Yapısı.....	29
Şekil 2. 8. Ketaminin Kimyasal Yapısı.....	31
Şekil 3.1. SOD seviyelerinin belirlenmesindeki konsantrasyon-absorbans eğrisi	42
Şekil 3.2. CAT Seviyelerinin Belirlenmesinde Kullanılan Konsantrasyon..... -Absorbans Eğrisi	45
Şekil 3.3. MDA Seviyelerinin Belirlenmesinde Kullanılan Konsantrasyon..... -Absorbans Eğrisi	47
Şekil 3.4. TAS Seviyelerinin Belirlenmesinde Kullanılan Konsantrasyon..... -Absorbans Eğrisi	48
Şekil 3.5. TOS Seviyelerinin Belirlenmesinde Kullanılan Konsantrasyon..... -Absorbans Eğrisi	49
Şekil 4.1. Yükseltilmiş artı labirent (plus maze) testi sonuçları.....	52
Şekil 4.2. Açık alan(open field) testi sonuçları.....	53
Şekil 4.3. Çalışma gruplarında serum SOD seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....	55
Şekil 4.4. Çalışma Gruplarında Serum CAT Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	56

Şekil 4.5. Çalışma gruplarında serum MDA seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....	57
Şekil 4.6. Serum TAS-TOS-OSI Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	58
Şekil 4.7. . Çalışma Gruplarında Doku SOD Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı....	61
Şekil 4.8. Çalışma Gruplarında Doku CAT Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı.....	62
Şekil 4.9. Çalışma Gruplarında doku MDA seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....	63
Şekil 4.10. Beyin dokusu TAS-TOS-OSI seviyelerinin gruplara göre dağılımı.....	64



RESİMLER LİSTESİ

Resim 3.1. Kısıtlama Stres Modeli.....	37
Resim 3.2. Stres Değerlendirilmesinin Yapıldığı Artı Labirent Testi Düzenegi.....	38
Resim 3.3. Lokomotor Aktivitenin Değerlendirildiği Açık Alan Testi Düzenegi.....	39
Resim 3.4. Spasyal Hafızanın Değerlendirildiği Y Labirent Deney Düzenegi.....	40



KISALTMALAR

ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SOD	Süperoksit Dismutaz
CAT	Katalaz
MDA	Malondialdehit
TAS	Toplam Antioksidan Kapasite
TOS	Toplam Oksidan Kapasite
HNE	4-hidroksinonenal
DNA	Deoksiriboz Nükleik Asit
RNA	Ribonükleik asit
HPA	Hipotalamik-Hipofiz-Adrenal Eksenini
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
CNS	Merkezi Sinir Sistemi
NMDA	N-metil-D-aspartat
8-OHdG	8-Hidroksi-2'-Deoksiguanozin
GST	Glutasyon-S-Transferz
GSH	Glutasyon
tGSH	Total Glutasyon
GSSG	Okside Glutasyon
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GR	Glutasyon Redüktaz
XO	Ksantin Oksidaz
NRf2	Nükleer Faktör Eritroid 2

NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
PUFA	Çoklu Doymamış Yağ Asitleri
PIS	Propofol İnfüzyon Sendromu
OSI	Oksidatif Stres İndeksi
ELISA	Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Analiz
IQR	Inter Quantile Range Değerleri
$\bar{X}$	Ortalama Değerler
SD	Standart Sapmaları
GABA	Gama Aminobütirik Asit
HRP	Horseradish peroksidaz
Formüller	
$^1\text{O}_2$	Singlet Oksijen
O_2	Oksijen molekülü
O_2^-	Süperoksit anyonu
H_2O_2	Hidrojen peroksit
OH.	Hidroksil radikali

1. GİRİŞ

Stres, organizmaların homeostazını tehdit eden fiziksel ve psikolojik değişikliklerdir. Stres, birçok hastalığın en önemli nedenlerinden biri olarak bilinmektedir (Johnson ve ark., 1992). Stres durumlarına maruz kalmanın, serbest radikallerin üretimini artıran çok sayıda yolu uyurabildiği gösterilmektedir (Liu ve ark., 1996).

Stres tepkisinin aktivasyonu, beynin strese yanıt veren nörodevrelerinde değişiklikler meydana getirerek korku ve kaçınma gibi duygusal tepkiler üretir ve periferik fizyolojik tepkileri uyarır (Brotman ve ark., 2007). Periferik fizyolojik tepkiler arasında otonom sinir sistemi tepkisi, hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) tepkileri ve patojenlerin yokluğunda inflamatuvar protein seviyelerinin yükselmesi (steril inflamasyon olarak bilinir) yer alır (Steptoe ve ark., 2013, Fleshner ve ark., 2017).

Stres için farklı hayvan modelleri geliştirilmiştir. Stresle ilişkili araştırmalar, yeni terapötik yöntemleri belirlemeye ve uygun stres hayvan modeli kullanarak stres tepkisinin mekanizmasını anlamaya odaklanmıştır. İdeal bir hayvan modeli, stres tepkisinin her bir yönünü yeniden üretebilmeli ve hastalığın doğal ilerlemesini taklit edebilmelidir. Araştırmacılar, soğuk suya daldırma, soğuk ortam izolasyonu, hareketsizleştirme/kısıtlama kaynaklı stres, elektrikli ayak şoku kaynaklı stres, zorla yüzme kaynaklı stres, yiyecek yoksunluğu aktivite stresi, yenidoğan izolasyon kaynaklı stres, yırtıcı stres, gece-gündüz ışık değişikliği kaynaklı stres, gürültü kaynaklı stres ve travma sonrası stres bozukluğu modelleri dahil olmak üzere çeşitli akut ve kronik stres modelleri geliştirmişlerdir (Jaggi ve ark., 2011).

Akut streste, stres faktörü ani ya da kısa süreli iken kronik streste aralıksız sürekli zorlanma, büyük zorluklar altında kalma şeklinde ifade edilmektedir (Koyuncu, 2008). Stres modelleri içerisinde kısıtlama stresi hayvan deneylerinde akut stresin

indüklenmesinde en sık kullanılan modellerin başında gelmektedir (Kumari ve ark., 2007). Bunun gibi fiziksel stres modelleri stresle indüklenen nörodejenerasyon ve posttravmatik bozuklukların incelenmesi için oldukça uygundur (Southwick ve ark., 1994). Stres araştırmalarında en yaygın değerlendirme parametreleri davranışsal, fizyolojik ve endokrin değerlerdir. Aynı zamanda stresle indüklenen davranış değişiklikleri bazen stres maruziyeti esnasında da değerlendirilmektedir (hayatta kalma davranışları, beslenme, donma, lokomosyon, tımarlanma, şahlanma gibi). Bazı davranışlar ise stres uyarını sonlandıktan sonra değerlendirilmektedir (zorunlu yüzme testi, seksüel davranışlar, yükseltilmiş artı labirent testi gibi) (Romeo, 2010).

Oksidatif stres, pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki denge pro-oksidanlara doğru kaydığına ortaya çıkmaktadır (Prior & Cao, 1999). Serbest radikallerin lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu, hücre ölümü ve DNA (Deoksiriboz Nükleik Asit) hasarı üreten patolojik durumların oluşumuna katkıda bulunduğu iyi bilinmektedir (Liu ve ark., 1996, Liu & Mori, 1999). Serbest radikaller, kardiyovasküler hastalıklar, kalıtsal metabolik bozukluklar, kanser, pulmoner hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve yaşlanmada önemli patolojik faktörler olarak gösterilmektedir (Alho ve ark., 1998, Heffner ve ark., 1989). Ayrıca stres durumu da oksidan ve antioksidan faktörler arasındaki dengeyi değiştirmekte, oksidatif hasara yol açmakta ve antioksidan savunmayı bozmaktadır (Liu ve ark., 1994, Sosnovsky & Kozlov 1992). Oksidan ve antioksidan durumunu göstermek için çeşitli parametreler kullanılmaktadır. Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA), toplam oksidan dengenin belirteci olarak total antioksidan durumu (TOS), oksidatif hasarın bir göstergesi olarak ölçülmektedir. Toplam antioksidan dengenin belirteci olarak total antioksidan durum

(TAS) kullanılmaktadır. Antioksidan durumun belirlenmesinde ise sıklıkla antioksidan enzimlerden katalaz (CAT), süperoksit dismutaz (SOD) kullanılmaktadır.

Oksidatif stresin, günümüzde anesteziik maddelere maruz kalma sürecine de dahil olduğu yaygın olarak bilinmektedir. Anesteziik maddelerin kullanımını gerektiren cerrahi uygulamalar öncesinde yaşanan stres bireylerin cerrahi işlemler sonrasında iyileşme süreçlerini etkileyen bir durumdur. Bazı anesteziik maddelerin ROS (Reaktif Oksijen Türleri) üretimini artırdığı ve doku hasarına neden olduğu bilinmektedir. Anesteziiklerin neden olduğu doku hasarını önlemek için, anesteziik madde seçimi, oksidatif stresi en aza indirmeyi, daha iyi sonuç alınmasını ve daha az komplikasyon yaşanmasını hedeflemektedir. Aynı zamanda bazı anesteziik maddelerinde antioksidan etkilerinin olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (Hutchens ve ark., 2006)

Çalışmanın amacı akut strese maruziyeti sonrasında sıçanlarda propofol, ketamin ve tiyopental anesteziik maddelerinin oksidatif stres üzerinde oluşturacağı değişimleri ortaya koymaktır. Ayrıca çalışma kapsamında sıçanlarda akut stresin ve anesteziik maddelerin lokomotor aktivite, spasyal hafıza ve anksiyete gibi davranışsal parametreler üzerindeki etkileri de incelemektir. Deneysel araştırmalarda oksidatif stres sıklıkla çalışılan alanlardan biridir. Bu çalışmalarda hayvan ötenazisi sırasında kullanılan anesteziik maddelerin oksidatif stres üzerine olan etkilerinin karşılaştırmalı olarak ortaya koyulması çalışmanın amaçlarından biridir.

Bu doğrultuda, sıçanlarda kısıtlama stresi oluşturularak yaygın olarak kullanılan üç anesteziik maddenin (propofol, ketamin, tiyopental) anesteziik dozlarının serum ve beyin dokusunda bazı oksidatif stres parametrelerine (MDA, SOD, CAT, TOS, TAS) ve davranışsal değişimlere olan etkisi araştırılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. STRES

Stres, stresin şiddetine, türüne ve süresine bağlı olarak farklı fizyolojik ve patolojik değişiklikler meydana getiren, homeostazı tehdit eden bir durumdur. (Ravindran ve ark., 2005). Stresi meydana getiren etmenler “Stresörler” olarak tanımlanmaktadır.

Stresörler, organizmada kimyasal ve yapısal değişiklikler meydana getirir. Organizmanın devamlı olarak stresörlerin karşısında homeostazi tekrar kurmak için işbirliği içine girmesini kapsayan davranışsal ve fizyolojik işlemlerin tümü Strese karşı oluşan cevaptır (Selye, 1991).

Stresin nedenleri arasında, psikiyatrik bozukluklar, enfeksiyon hastalıkları, cerrahi travmalar veya sosyo-ekonomik durumlar bulunmaktadır. Vücut ise strese karşı nörokimyasal, davranışsal ve anatomik değişimler ile cevap vermektedir. (Weiss ve ark., 2004, Ferdman ve ark., 2007)

Stresin sınıflandırılması klinik, farmakolojik ve fizyolojik olarak çeşitlendirilmektedir. Günümüzde sık kullanılan stres sınıflandırması aşağıdaki gibidir:

1. Akut stres: Örneğin saldırı gibi aniden karşılaşılan bir durum ile birlikte gerçekleşir. İlk dört haftada oluşur ve 2 gün ile 4 hafta arasında devam eder. Korku ve heyecan gibi belirgin bir uyarılmışlık hali vardır.

2. Subakut stres: Örneğin birini kaybetme, depresyona girme ve yas tutma gibi belirli bir dönem içerisindeki sıkıntılı yaşam parçası ve bir dizi olumsuz olaylar sonucu ortaya çıkar.

3. Kronikleşme sürecindeki stres: Farklı zamanlarda devamlı stresli durumlarla karşı karşıya kalmaktır. Bu stres modelini oluşturan durumlar, belli zaman aralıklarında tekrar eden durumlardır. Stresör etkisini bu zaman aralıklarında devamlı göstermektedirler.

4. Kronik stres: Aralıksız sürekli zorlanma ve büyük zorluklar altında yaşamak durumunda kalmaktır. Bu tekrarlanan stresin büyüklüğü ve sıklığı ne kadar fazla ise zararlı etkilerinin ortaya çıkma ihtimali de o kadar fazladır (Koyuncu, 2008).

2.1.1. Vücudun Strese Yanıtları

Stresin meydana gelmesinden önce veya sonra çeşitli belirtiler oluşmaktadır. Stres belirtilerinin sınıflandırılması farklı şekillerde yapılmaktadır. Bu belirtiler bazı çalışmalarda fiziksel, psikolojik ve davranışsal olarak üç ana başlık altında toplandığı gibi özellikle de fizyolojik ve psikolojik belirtiler üzerinde daha sık durulmaktadır (Yamak, 2015).

Fizyolojik Belirtiler: Başta çeşitli fiziksel değişimler olmak üzere insan vücudu genel olarak strese karşı bir reaksiyon göstermektedir. Stres durumunda karşılaşılan fizyolojik semptomlar şöyle sıralanabilir; kronik yorgunluk ve halsizlik, gürültüye karşı aşırı hassasiyet, iştahsızlık ya da aşırı yeme, sıcak veya soğuk basması, aşırı hassasiyet, mide bulantısı veya mide krampları, uykusuzluk, aşırı ya da düzensiz uyku, bitkinlik, terleme, sıklıkla meydana eklem ağrısı ve vücudun farklı yerlerinde ağrı hissetme, kilo kaybı ve zayıflık, nefes darlığı, yüksek tansiyon, kalp çarpıntısı, , duygulanma, gelen baş ağrıları, gözlerden yaş gelmesi, aşırı sigara ya da alkol kullanma, normalden fazla acı çekme, enerji kaybı, titreme, alerji(Batıgün & Şahin, 2006).

Psikolojik Belirtiler: Fizyolojik belirtiler kadar kolay anlaşılamamakta ve zor fark edilmektedir. Bu belirtiler, genellikle kişinin düşünme süreci ve stresin bu süreci ne kadar etkilediği ile ilgilidir. Stresin ruhsal belirtileri, kişinin düşüncelerini başka bireylere aktarması ve davranışlarıyla ortaya çıkar. Stres esnasında ortaya çıkan psikolojik semptomlar şu şekilde sıralanabilir; yaşamdan zevk almama, olumsuzluklara odaklanma, aşırı tedirginlik, gerginlik, çabuk sinirlenme, yetersizlik hissi, olayları ve insanları hatırlayamama, yersiz telaş yaşama, her şeyin boş olduğuna inanma, karar vermede güçlük yaşama, hastalıktan korkma veya kendini hasta zannetme, yapılacak işleri unutma, benlik saygısında azalma, bir işi başlatabilme yetersizliği, genellikle kötümser olma,

kaygılı olma, alınganlık, geçimsizlik, korku ve endişe, uzun süre odaklanamama (Aydın & İmamoğlu, 2001; Yıldırım, 1991).

Günümüzde sık sık karşılaşılan stres, pek çok hastalığın tetikleyicisi ya da ağırlaştırıcı faktörü olmasının yanında toplum sağlığını ciddi anlamda tehdit etmektedir. Yapılan pek çok çalışma akut stresin vücudun organlarına ve sistemlerine zararlı olduğunu bildirmektedir. (Sha ve ark., 2019; Jin ve ark., 2015) Kronik stresin depresyon ve nörodejeneratif bozukluklarda önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmektedir. Aynı zamanda kardiyovasküler, metabolik ve nöropsikiyatrik hastalıklar da dahil olmak üzere birçok hastalık için davranışsal stresin önemli rol oynadığı kabul edilmektedir (Musazzi ve ark., 2010; Renard ve ark., 2005).

Stres, organizmada hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini (HPA) ve sempatik sinir sistemini aktive eden dış veya iç kaynaklı bir uyararla başlar (Van de Kar & Blair, 1999). Bu aktivasyon, organizmanın tehditle başa çıkabilmesi için telafi edici bir fizyolojik değişiklik veya adaptasyonla sonuçlanır (Maier ve ark., 1998). Hipotalamik-adrenal eksen (HPA) ve sempatik sinir sistemi birlikte "stres hormonları" olarak adlandırılan katekolaminlerin ve glukokortikoidlerin (Axelrod & Reisine, 1984) üretimine yol açarlar. Bu glukokortikoidler, hipotalamus, hipofiz bezi ve medial prefrontal korteksteki reseptörlerine bağlanarak geri bildirim mekanizmasıyla hipotalamik-adrenal eksenin (HPA) aktivitesini başlatırlar (Kloet ve ark., 1991; Whitnall, 1993).

Stresin organizmaya etkileri üç ana başlıkta toplanmaktadır:

a) Hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninin (HPA) düzenlenmesi ve kortizol dinamikleri üzerindeki etkileri;

b) Otonom sinir sistemi üzerindeki etkileri (kan basıncı, kalp atış hızı, solunum vb. etkiler)

c) Genlerin ekspresyonları üzerindeki etkileri (O'Connor ve ark., 2021).

a) Stresin hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini (HPA) ve kortizol üzerine etkisi

Kortizol, hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninde (HPA) stres yanıt sisteminin birincil efektör hormonudur. Endokrin sisteminin diğer yönleri gibi, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini de (HPA) negatif bir geri bildirim sistemi tarafından düzenlenir; bu sayede hipotalamus ve hipofiz bezi, kortizol seviyelerindeki değişiklikleri tespit eden reseptörlere sahiptir; örneğin, dolaşımdaki seviyeler yükseldiğinde kortizol salgılanması engellenir ve seviyeler düştüğünde uyarılır. Bununla birlikte, HPA eksenini tekrar tekrar etkinleştirilirse, bu durum kortizolün artmasını tetikler ve böylece vücut dokuları aşırı hormon konsantrasyonlarına maruz kalır (Miller ve ark., 2007). Zamanla bu tür tekrarlanan aktivasyon, doku hasarına yol açabilir ve HPA eksenini de dâhil olmak üzere çeşitli vücut sistemlerine aşırı baskı uygulayarak gelecekteki sağlıksızlığa katkıda bulunabilir (McEwen, 1998).

b) Stresin otonom sinir sistemi üzerindeki etkisi

Vücudun istemsiz fonksiyonlarını kontrol eden sistem Otonom sinir sistemidir. Parasempatik ve sempatik sinir sistemi olmak üzere iki ana bileşenden oluşmaktadır. Otonom sinir sistemi, bir stresle karşılaşıldıktan sonra saniyeler içinde harekete geçer. Sempatik sinir sistemi tepkilerini aktive eder ve “savaş ya da kaç” tepkisini tetikler. Katekolaminler, adrenalini (adrenal medulla tarafından salgınır) ve noradrenalin (sempatik sinir terminalleri tarafından salgınır) kalp atış hızını artırır ve kalp atış hızı değişkenliğini azaltır, kas dokularına kan akışını optimize eder, solunum hızı artar ve vücut ısısını yükseltir. (Chrousos & Gold, 1992) Stres anında parasempatik sinir sistemi, sempatik sinir sisteminin aksine, vücudu dinlenme ve sindirim fonksiyonlarına yönlendiren bir sistemdir. Stres durumunda parasempatik sistemi etkileri baskılanır, bu da dinlenme ve

sindirim süreçlerinin yavaşlamasına neden olabilir. Ayrıca mide ve bağırsaklarda sorunlar, sindirim problemleri, şişkinlik, kabızlık, ishal meydana gelirken bağışıklık sistemi zayıflayabilir ve hastalıklara karşı duyarlılık artabilir (Goldstein, 2021).

c) Stresin gen ekspresyonu üzerindeki etkileri

İnsanlarda biyolojik yatkınlıkların stresle karşılaşıldığında patolojiye dönüşebildiği bildirilmektedir. Özellikle stresle ilgili durumları yöneten genlerdeki polimorfizmlerin çevresel yaşantılarla etkileşerek psikopatolojilere neden olabildiği düşünülmektedir. (Ising ve ark., 2008). Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) geni, beyin plastisitesini artırır, stres tepkisini kontrol eder ve üst düzey bilişsel faaliyetlerde sinir hücreleri ve aralarındaki iletişimin güçlendirilmesi gibi durumları düzenler. Bu gen üzerindeki tek nükleotid polimorfizminin (rs6265), stresle etkileşim göstererek anksiyete ve depresyon gibi bazı psikiyatrik bozukluklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Gatt ve ark., 2009; Jin ve ark., 2019). Olumsuz yaşantı ve psikopatoloji arasında önemli rolü olabileceği bildirilen polimorfizmler, stres karşısında HPA'nın işleyişini ve buna karşı verilen tepkileri düzenleyen genlerin üzerinde bulunması bakımından önemlidir. Bu genler kodladıkları proteinlerle kortikotropin hormonun hipofizdeki görevini etkilemenin ve adrenokortikotropik hormonun salınımıyla adrenal kortekste kortizolün üretilmesini uyarmanın yanında glukokortikoid reseptör aktivitesini düzenleyerek özellikle çevresel stresörlere karşı uygun fizyolojik tepkilerin verilmesini sağlarlar (Gunnar & Quevedo, 2007; Zannas ve ark., 2016).

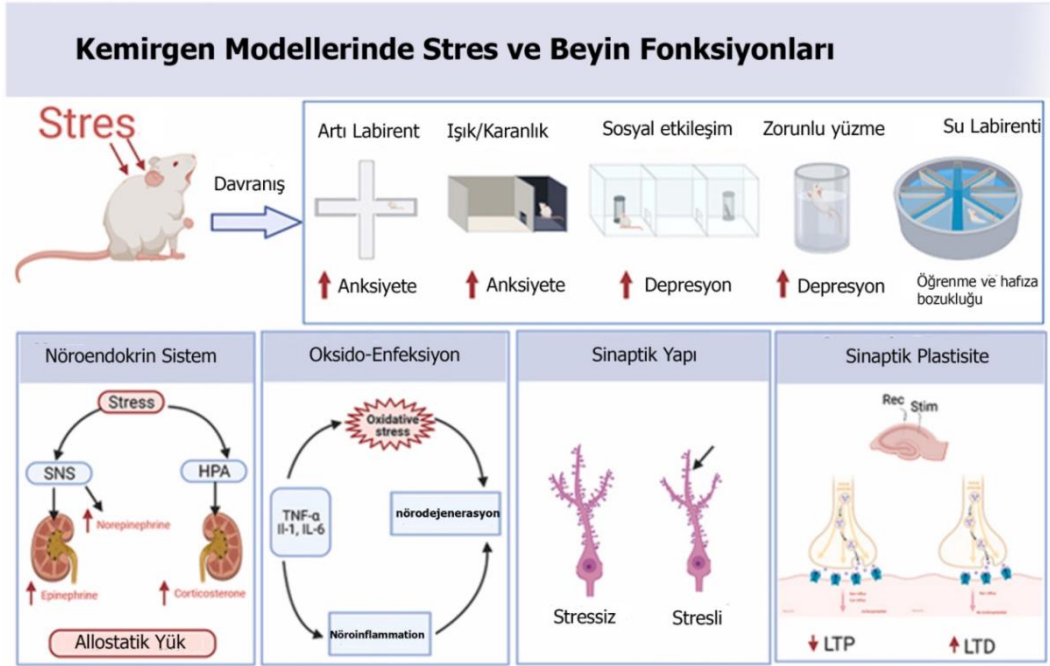
Stres maruziyeti, serbest radikal üretiminin artmasına neden olan pek çok yolu aktive ettiği gösterilmektedir (Liu ve ark., 1996; Olivenza ve ark., 2000). Stres aynı zamanda oksidatif hasara yol açarak, oksidan ve antioksidan unsurlar arasındaki dengeyi değiştirmekte ve antioksidan savunma işleyişini bozmaktadır (Liu ve ark., 1994;

Sosnovsky & Kozlov, 1992). İmmobilizasyon stres ve değişken stres sonrası, beyin yapıları ve plazmada lipid peroksidasyonunda bir artış meydana gelir (Liu, 1994; Manolli ve ark., 2000). Aynı zamanda, glukokortikoidlerle (adrenaller tarafından fiziksel ve psikolojik stresörlere karşı salgılanan steroid hormonlar) tedavi edilen sıçanların beyin dokusunda antioksidan enzimlerin aktivitesinde azalma gözlenmektedir (McIntosh ve ark., 1998) ve bu hormonların artışına maruz kalmak reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu şiddetlendirir (Manollive ark., 2000).

2.1.2. DeneySEL Stres Modelleri

Kemirgenlerde insanlardaki strese maruz kalma özelliklerinin birçoğu modellenmektedir. Hayvan modelleri, hastalıkta meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin anlaşılması ve stres yönetimine yönelik yeni farmakolojik ajanların geliştirilmesi açısından çok önemlidir (Atrooz ve ark., 2021).

Mevcut stres hayvan modelleri, insanlardaki gibi stresin sebep olduğu patofizyolojik ve davranışsal değişimleri kısmen taklit etmektedir (Jaggi ve ark., 2011). Stresli yaşam olayları Şekil 2.1.'de görüldüğü gibi kemirgenlerde de ciddi psikopatolojileri ortaya çıkarmaktadır. Farmakolojik ve psikolojik manipölasyonlarla stres oluşturulması kemirgenlerin davranışlarını değiştirmektedir (Atrooz ve ark., 2021). Araştırma faaliyetinin bir parçası olarak hayvanlarda stresin değerlendirilmesi de son derece önemlidir ve davranışsal, biyokimyasal ve fizyolojik düzeyler de dahil olmak üzere çeşitli düzeylerde yapılır. Stres kaynaklı hayvan davranışı değerlendirmesi genellikle açık alan testi, artı labirent testi, sosyal etkileşim testi ve barnes maze testi dahil olmak üzere birkaç köklü davranış paradigması kullanılarak yapılmaktadır (Bali & Jaggi, 2015).



Şekil 2.1. Kemirgen Modellerinde Stres ve Beyin Fonksiyonları (Atrooz ve ark., 2021).

İnsanlara benzer, hayvanlarda stres durumunu simüle etmek için akut ve kronik uygulamalarla çeşitli hayvan modelleri oluşturulmuştur. Bunlar arasında Şekil 2.2.'de gösterildiği gibi hareketsizleştirme, kısıtlama, elektrikli ayak şoku, soğuk suya daldırma, sosyal izolasyon stresi gibi birçok stres modeli yer almaktadır.



Şekil 2.2. Akut, Kronik ve Kronik Öngörülemeyen Stresi Tetiklemek İçin Kullanılan Farklı Hayvan Modelleri (Jaggi ve ark., 2011)

Akut stres modelinde stres etkeni bir defa ve kısa süreli uygulanırken kronik stres modelinde, stres uyaranları uzun süre ve tekrar tekrar uygulanmaktadır (Bhatia ve diğerleri, 2011). Akut veya tek stres etkenine maruz kalma durumlarını inceleyen testler genellikle belirli bir belirtecin zirve tepkisi sırasında incelenebileceği şekilde tasarlanmıştır ve bu genellikle en iyi şekilde bazal veya stressiz bir kontrol grubuyla karşılaştırılmasıyla incelenmektedir. (To Stress or Not to Stress: A Question of Models) Kronik terimi genellikle değişken kabul edilmektedir ve hayvan modellerinde sıklıkla kronik strese uzun süreli stres de denilmektedir. Bu stres modelleri aynı zamanda fiziksel veya psikolojik stres modelleri olarak da kategorize edilebilmektedir. Fiziksel stres modeli, elektrikli ayak şoku ve zorla yüzme stresi gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden bedensel zararları içermektedir. Psikolojik stres tek başına fiziksel bir acı yaratmaz fakat fiziksel acı, huzursuzluk veya endişeye neden olmaktadır. Psikolojik stres modelleri arasında yırtıcı hayvan korkusuna maruz bırakma, anneden ayrılma, hareketsiz kalma ve yüksek sesler bulunmaktadır (Bhatia ve ark., 2011). Farklı şekillerdeki stres modelleri genellikle niteliksel olarak farklı davranışsal ve fizyolojik kalıplarla kendini göstermektedir. Örneğin, sosyal yenilgi ve elektrikli ayak şoku modellerinde, sistolik kan basıncı ve ortalama arteriyel kan basıncı gibi kardiyovasküler fonksiyonlar üzerinde farklı tepkiler oluşturduğu saptanmaktadır. Elektrikli ayak şoku kan basıncında düşüşe neden olurken, sosyal yenilgi kan basıncında artışa sebep olduğu bildirilmektedir (Adams & Blizard, 1986)

Hayvan stres modellerinin farklı davranış değişikliklerine, özellikle de endişe, savunma hissi, maddeyi kendi başına yönetme, sosyal ilişkilerde ve cinsel davranışlarda

azalma gibi duygusallıkla ilgili davranışlara yol açtığı yaygın olarak tespit edilmektedir(Blanchard ve ark., 2001). Ayrıca strese maruz kalmak öğrenme ve hafıza fonksiyonları gibi önemli bilişsel işlevleri de değiştirebilmektedir (Kim & Diamond, 2002).

Fiziksel ve psikolojik stres modellerinin en büyük dezavantajı, kronik maruziyete karşı uyum/direnç oluşturmamasıdır. Kronik strese verilen fizyolojik ve davranışsal tepkilerdeki değişiklikler, hipotalamik-hipofiz-adrenal ekseninin (HPA) adaptasyonu ile ilişkili olabilmektedir. Aynı stres etkenine tekrar tekrar maruz kalma, hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenini (HPA) tepkisinin duyarsızlaşmasına veya stabil hale gelmesine neden olur. Çünkü tekrar eden kısıtlama stresine maruz kalan kemirgenlerin, alışılmış bir kortikosteron tepkisi sergiledikleri rapor edilmektedir (Gadek ve ark., 2003 :Magarinos & McEwen 1995). Diğer yandan, çoklu stres modeline maruz bırakılan hayvanlar daha sonra akut kısıtlama stresine maruz bırakıldığında kortikosteron seviyelerinde sürekli bir artış tespit edilmektedir (Aguilera, 1998). Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksenindeki (HPA) adaptasyonların stres yönetiminin çeşidine, süresine ve şiddetine bağlı olduğu da öne sürülmektedir (Aguilera,1998; Blanchard ve ark., 1998)

2.1.3. Hareketsizleştirme/Kısıtlama Stres Modeli

Kısıtlama stres modeli, hayvanların belirli bir süre boyunca hareket etmesine izin verilmeyen stres modelidir. Kısıtlama stres modeli, hayvanlarda stres kaynaklı fizyolojik, biyolojik ve biyokimyasal etkilerin incelenmesine imkan sağladığı için sıklıkla tercih edilmektedir (Bhatia ve ark.,2011,; Kasuga ve ark., 1999; Richard & Mikulai 1970; Marty ve ark., 1997). Hareketsizleştirme stresi, anjiyotensin II/AT1 reseptör sinyal yolunu aktive ederek vasküler oksidatif stresi indükler, bu şekilde hipertansiyon ve ateroskleroz gelişimine neden olabilecek endotelial disfonksiyonu tetikler (Chung ve ark., 2010).

Hareketsizleştirme stresi iki türdür:

- Kısıtlayıcı ile birlikte hareketsizleştirmenin sebep olduğu stres
- Sınırlayıcı olmadan hareketsizleştirmenin sebep olduğu stres.

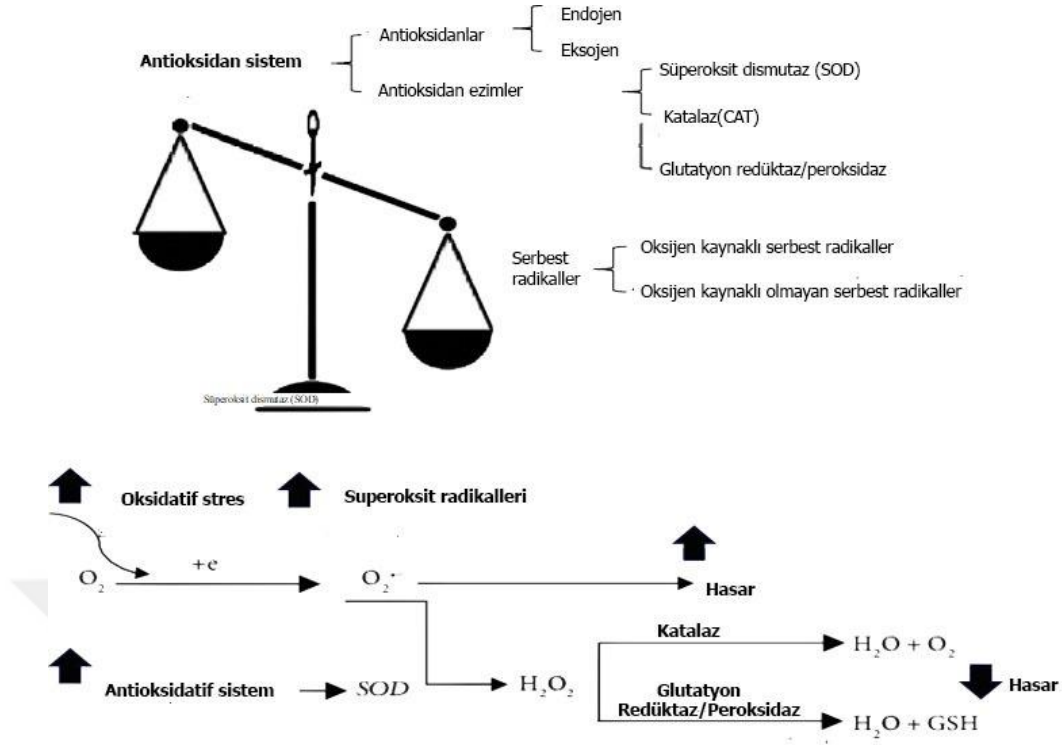
Kısıtlama stresi, sıçanların, hareket etmelerini engelleyen boyutlarda, yarı silindirik, akrilik hava delikleri olan tutucuya tek tek 2-6 saat süreyle yerleştirilmesiyle oluşturulmaktadır (Kaur ve ark., 2010; Manchanda ve ark., 2011; Marin ve ark., 2007). Sıçanların zaptedilme süreleri ve kısıtlayıcıların boyutu açısından bu kategorideki modeller arasında farklılıklar olmaktadır (Das ve ark., 2000; Donadio ve ark., 2007). Bu model ayrıca kronik stres oluşturmak için de sıçanların, bir ucunda nefes alması için 1,5 cm çapında bir delik bulunan 25x9x7 cm'lik plastik bir şişeye yerleştirilip, dışarısı da nefes almayı kısıtlamak için alçı bantla sabitlenerek kullanılmaktadır. Hayvanlar haftada 5 gün ve 40 gün boyunca günde 1 saat tutulur (Crema ve ark., 2010). Fareler de hayvan modeli olarak kullanılmaktadır ve bunlar, iyi havalandırılmış bir polipropilen tüpe (40 mm çapında ve 90 mm uzunluğunda) tek tek yerleştirilerek kısıtlama stresi oluşturulmaktadır (Satoh ve ark., 2006). Hayvanın uzuvları sabitlenmez fakat hareket aralığı oldukça sınırlıdır ve hayvan, kısıtlama stresi süresince kapalı bir alanda tutulur (Jaggi ve ark., 2011).

Kısıtlama stres modeli için bir başka metot da hayvanı uzuvları tahtaya gerilmiş ve yapışkan bantla sabitlenmiş şekilde tutmaktır. Baş, boynun etrafına sarılmış metal bir halka içinde tutturulmakta ve başın hareketi kısıtlanmaktadır. Sıçanlar akut stres oluşturmak için bir kez 150 dakika, kronik stres oluşturmak için ise 7-10 gün hareketsiz tutulur. Hayvanlar, hareketsizleştirme stresinde, 1 saat (Resstel ve ark., 2009), 2 saat (Filaretova ve ark., 1998; Filipovic ve ark., 2008), 3 saat (Torner ve ark., 2009; Zafir & Banu, 2009), 4 saat (Komori ve ark., 2003) ve 6 saat gibi farklı aralıklarda

hareketsizleştirmeye maruz bırakılmaktadır (Dhir ve ark., 2006; Kumari ve ark.; 2007). Hareketsizleştirme çok karmaşık bir stres faktörü olmasının yanında fiziksel ve psikolojik boyutları içermektedir. Hareketsizlik esnasında meydana gelen savunma ve buna bağlı gelişen kas eforları, yoğun fiziksel egzersizi taklit eder. Hareketsizlik modelini kullanmanın en büyük avantajı, adaptasyonun nadiren görülmesi, ayrıca kaçınılmaz bir psikolojik ve fiziksel stres ortaya çıkarmasıdır (Kasuga ve ark., 1999). Hareketsizlik stresi, sıçanlarda akut stresi oluşturmak için en sık kullanılan modellerden biridir (Kumari ve ark., 2007; Stamp & Herbert 1999). Bu gibi fiziksel stres, stresin sebep olduğu travma sonrası bozuklukların ve nörodejenerasyonun araştırılmasında en faydalı olanıdır (Adamec ve ark., 2005; Southwick ve ark., 1994).

2.2. OKSİDATİF STRES

Oksidatif stres antioksidanlar ve pro-oksidanlar arasındaki dengesizlik olarak ifade edilmektedir (Jones, 2006). Oksidatif stres, serbest radikaller ve antioksidan sistem olmak üzere iki bileşenden oluşur. Oksidatif stres, serbest radikallerin üretimi ve antioksidan sistemin dengesiz olması durumudur (Pang ve ark., 2020). Oksidatif stres, Şekil 2.3.'de görüldüğü gibi reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi içsel antioksidanların üretimini geçtiğinde ortaya çıkmaktadır. Canlı hücreler devamlı ROS 'un oksidatif saldırısıyla karşı karşıya kalmaktadır. Bu durum "oksidatif hasara" sebep olmakta ve kompleks antioksidan savunma sistemi bu saldırıları dengelemektedir (Burton & Jauniaux 2011). Redoks durumunun (oksidasyon ve indirgeme) dengede kalması, hücre çoğalması, canlılığı, aktivasyonu ve organ fonksiyonu için çok önemlidir. Bu dengedeki patolojik bir değişim, ROS konsantrasyonlarının artmasına yol açarak DNA, lipitler ve proteinler gibi hücre bileşenlerinde olumsuz değişiklikleri meydana getirmektedir (Birben ve ark., 2012).



Şekil 2.3. Oksidatif Stresin Bileşenleri ve Antioksidan Sistemin Çalışma Mekanizması. (Pang ve ark., 2020)

Oksidatif stres, genellikle oksidatif DNA hasar göstergesi olan 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG); lipid peroksidasyon son ürünü olan MDA; protein oksidasyonu; süperoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutasyon-S-transferaz (GST), glutasyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzimler; alfa-tokoferol, askorbik asit, glutasyon, ubikinon, sistein gibi antioksidanların ölçümü ile tespit edilmektedir. Oksidatif stresi değerlendirmek için sıklıkla kullanılan biyobelirteçler Tablo 2.1.'de gösterilmektedir (Eken, 2016).

Tablo 2.1. Oksidatif Stres Biyobelirteçleri (Eken, 2016)

	Parametreler
1.Radikallerin ölçümü	Elektron paramagnetik rezonans spektroskopisi (EPR)
2.Oksidatif hasar biyobelirteçlerinin ölçümü	Lipid peroksidasyon ürünlerinin belirlenmesi - Malondialdehit(MDA) - Aldehitler

3. Antioksidan savunma sisteminin ölçümü	Protein hasarının belirlenmesi DNA hasarının belirlenmesi 8-hidroksi-2' guanozin (8-OHdG) Antioksidan enzimlerin değerlendirilmesi • Süperoksit dismutaz (SOD) • Glutasyon peroksidaz (GPx) • Katalaz (CAT) • Glutasyon-S-Transferaz (GST) • Glutasyon redüktaz (GR) Total antioksidan aktivitenin belirlenmesi Düşük molekül ağırlıklı antioksidanların ölçümü (LMWA) • Alfa – tokoferol • Askorbik asit • Glutasyon • Melatonin
4. Enzim kofaktörlerinin ölçümü	Cu, Zn, Mn, Se, Fe elementleri

2.2.1. Serbest Radikaller

En dış yörüngesinde eşlenmemiş bir elektron bulunduran bir molekül ya da molekül grupları serbest radikaller olarak adlandırılmaktadır. Radikal özellik molekülün kimyasal simgesinin sağ üst köşesine konulan nokta ile gösterilmektedir. Paylaşılmamış elektronlarından dolayı serbest radikaller çok reaktif atom ve moleküllerdir. (Bozan, 2013)

Dioksijen (O_2) olarak doğada yer alan oksijen, sekiz atom numaralı oldukça kararsız bir elementtir. Oksijenin kararsız hali enerji düzeylerinde var olan elektronların yapısına bağlıdır. Oldukça önemli olan oksijen molekülünün son orbitallerinden sıradan bir elektron, orbitaller arasında yer değiştirdiğinde ya da değişik orbitallerde değişik yönlerde döndüğünde “singlet oksijen” (1O_2) meydana gelmektedir. Orbitalden birine ters dönen bir elektron veya ikisine ters dönen iki elektron gelmesi sonucu “oksijen radikali” oluşmaktadır. Bu radikal, eşlenmemiş tek elektronu yüzünden oldukça dengesizdir ve hızla ortamdan uzaklaşarak elektronlarını kolaylıkla diğer moleküllere devredebilmektedir (redüksiyon) veya bir elektron alarak elektron çifti oluşturmaktadır

(oksidasyon). Sonuç olarak radikal forma dönüşmektedir (Hochstein & Atallah, 1988; Karabiga, 2006). Serbest oksijen türleri (ROS) Tablo 2.2.' de özetlenmektedir.

Tablo 2.2. Serbest Oksijen Radikalleri (Karabiga, 2006)

Serbest Radikaller	
1- Oksijen Merkezli Serbest Radikaller	
• Moleküler Oksijen	
<i>Üçlü (triplet) durum</i>	3O ₂
<i>Tekli (singlet) durum</i>	1O ₂
• Süperoksit Radikali	O ₂ ^{-•}
• Hidroksil Radikali	OH [•]
• Perhidroksi Radikali	HO ₂ [•]
• Alkoksi Radikali	RO [•]
• Peroksi Radikali	ROO [•]
2- Oksijen Merkezli Olmayan Serbest Radikaller	
• Karbon Merkezli	
• <i>Lipit Radikalleri</i>	L [•]
• <i>Alkil Radikalleri</i>	R [•]
• Sülfür Merkezli	
• <i>Sülfür Radikalleri</i>	R-S
• Hidrojen Merkezli	
• <i>Hidrojen Atomu</i>	+H
• Demir Merkezli	
• <i>Perferil Radikalleri</i>	Fe ³⁺ - O ₂ - Fe ²⁺
• Azot Merkezli	
• <i>Nitrik Oksit</i>	NO [•]
• <i>Nitrojen Dioksit</i>	NO ₂ [•]
3- Radikal Olmayan Reaktif Türler	
• Ozon	O ₃
• Hidrojen Peroksitler	
• <i>Hidrojen Peroksit</i>	H ₂ O ₂
• <i>Lipit Peroksitleri</i>	LOOH
• Hipoklorik asit	HOCl
• Kloraminler	R'RNCI

2.2.1.1. Serbest Radikal Kaynakları

Serbest radikaller hücrede ve çevrede devamlı üretilirler. Organizmadaki serbest radikaller endojen ve eksojen kaynaklar tarafından oluşturulmaktadır. (Ali ve ark., 1996;

Bagchi & Puri, 1998; Cadenas, 1989; Nagendrappa, 2005; Pham-Huy ve ark., 2008; Sarma ve ark., 2010; Sen ve ark., 2010).

Eksojen kaynaklar

- Karbonmonoksit, ozon, tolüen, asbest, benzen ve formaldehit gibi havanın kirlenmesine sebep olan faktörler,
- Parfümler, böcek ilaçları, boyalar, temizlik ürünleri, tutkal ve tiner gibi kimyasallar,
- Organik maddelerin pişirme esnasında yanması,
- Kloroform gibi su kirletici maddeler,
- Volkanik olaylar ve orman yangınları,
- Mikrodalga ışınları, UV ışınlar, X-rayler, gamma ışınları, ,
- Egzoz dumanı, sigara ve alkol kullanımı, sigara dumanı, (Karabulut & Gülay, 2016)

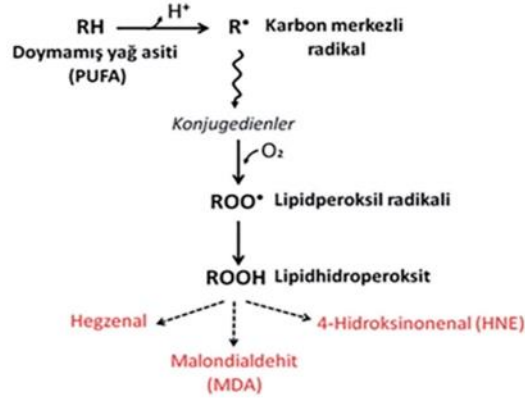
Endojen kaynaklar

- Sitokinlerin yangı durumunda serbest kalmasıyla nötrofiller ve makrofajlar serbest radikalleri üretirler.
- Düz kas hücreleri, plateletler ve araşidonik asit metabolizması tarafından serbest radikaller üretilir.
- Mitokondriyel sitokrom oksidaz, lipid peroksidasyonu ve ksantin oksidaz gibi farklı kaynaklarda serbest radikalleri oluşturabilirler
- Vücut yorgunluğu veya psikolojik stres toksik yan ürün olarak serbest radikal üretebilir.
- Kortizol ve katekolaminler stres reaksiyonlarına neden olurlar. Ayrıca bu hormonlar serbest radikalede dönüşebilirler.
- İmmün sistem hücreleri ROS ve oksi- radikalleri patojenlere yanıt olarak üretebilirler (Karabulut & Gülay, 2016).

- Mitokondride aerobik solunum sırasında katalize edilen oksijenler serbest radikalleri yan ürün olarak üretirler.
- Otooksidasyon reaksiyonları sırasında nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz ile ksantin oksidaz (XO) gibi enzimlerle endoplazmik retikulumda sitokrom p450 sisteminde meydana gelen elektron kaçaklarından oluşabilir.

2.2.1.2. Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkileri

Lipid peroksidasyonunda, hücre membran fosfolipidlerindeki poliansatüre yağ asidi (PUFA) ile oksijen radikali, lipit hidroperoksitlerini oluşturmak için reaksiyona girmektedir. Peroksidasyon şiddeti, lipidlerin doymamışlık derecesi ile orantılı olarak artmaktadır. PUFA'ların oksitlenmesi ile Şekil 2.4' de görüldüğü gibi yağ asidi radikalleri oluşmaktadır. Bu duruma oksijeninde katılmasıyla lipid peroksil radikali oluşmaktadır. (Noel ve ark., 1996).



Şekil 2.4. Lipit peroksidasyon ürünleri (Özcan, 2023)

Peroksil radikali reaksiyon zincirinin taşıyıcısı rolündedir. Bu durum erdostein veya E vitamini gib bir antioksidanla engellenmezse komşu PUFA moleküllerini okside olur. (Noel ve ark., 1996). Lipid peroksitlerinin yıkılması sonucu oluşan ürünlerden biri malondialdehittir (MDA). Lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit; iyon

transportu, enzim aktivitesi, deformasyon ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirir. Hücreye dağılarak, özellikle sülfidril içeren enzimleri inaktive eder. Bunun sonunda hücre bileşenlerinin agregasyonu, enzim aktivite değişiklikleri, iyon transport bozuklukları, gibi değişiklikler meydana gelebilir. Ayrıca nükleik asitlerle etkileşmeye girerek genetik şifrede mutasyona sebep olur. (Sugawara ve ark., 2004; Xiong, 2006).

2.2.1.3.Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Serbest radikallerin proteinleri etkileme derecesi aminoasitlere bağlıdır. Serbest radikaller kolaylıkla sistein, triptofan, histidin, tirozin ve fenilalanin gibi aminoasitleri etkilerler. Çünkü sülfür ve doymamış bağ bulunduran moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksektir. Proteinlerin spesifik bölgelerinde yoğunlaşan etkileşim hücre canlılığını olumsuz bir şekilde etkileyebilir (Zhang ve ark., 2004).

2.2.1.3.1. Serbest Radikallerin Nükleik Asit Ve DNA'ya Etkileri

DNA serbest radikallerden çok kolay etkilenir. Çünkü hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlarla kolayca reaksiyona girebilir.. Nötrofillerden kaynaklanan H_2O_2 , membranlardan kolayca geçip hücre nükleusuna ulaşarak DNA hasarı, hücre disfonksiyonu ve ölüme yol açabilir. Sonuç olarak iyonize edici radyasyonla oluşan serbest radikaller DNA'yı olumsuz etkileyip hücrede mutasyon ve ölüme sebep olur (Zhang ve ark., 2005).

2.2.1.4.Serbest Radikallerin Karbohidratlara Etkileri

Okzoaldehitler, hidrojen peroksit ve peroksitler özellikle monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu oluşurlar. DNA ve RNA arasında çapraz bağ oluşturma özelliğine sahip olan ve bir okzoaldehit olan glikozil antimitotik etki gösterir. Ayrıca hidrojen

peroksit ve süperoksit *in vitro* olarak hyaluronik asidi parçaladıkları gösterilmektedir (Xiong, 2006).

2.3. ANTİOKSİDAN SİSTEM

Antioksidan savunma sistemi reaktif oksijen türlerinin vücutta oluşturdukları hasarları ortadan kaldırmak için görev alan savunma sistemleridir. Antioksidanlar, doğrudan ve dolaylı olarak bir çok toksik radikal reaksiyonlarının, ilaçların ve karsinojenlerin istenmeyen etkilerine karşı hücreleri korumaktadır (Mercan, 2004; Halifeoğlu ve ark., 2005).

Redoks reaksiyonlarının merkezi önemine karşın, oksidan sinyalleşmelerinin düzensizliği bir dizi patolojik durumu başlatmakta veya hızlandırmaktadır. Bu durum hücresel fonksiyon bozukluğuna yol açar. Tablo 2.3.'de özetlendiği gibi, vücut, enzimatik (örneğin SOD, CAT, ve GPx gibi) ve ayrıca enzimatik olmayan bileşikler (örneğin tokoferol/E vitamini, beta-karoten ve askorbat gibi) yoluyla ROS'a karşı koruyucu önlemlerle donatılmıştır. (Balaban 2005).

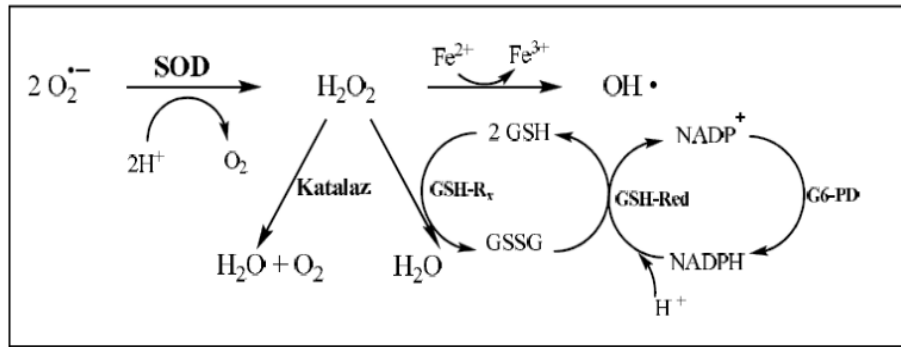
Tablo 2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri (Karabiga, 2006)

ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	
<u>Enzim Sistemi</u>	<u>Radikal Tutucular</u>
Süperoksit Dismutaz	Suda Çözünenler
Glutasyon Peroksidaz	Glutasyon
Glutasyon Redüktaz	Vitamin C
Katalaz	Sistein
Glukoz 6-P-Dehidrogenaz	Ürik asit
Glutasyon-S-Transferaz	Resveratrol
	Yağda çözünenler
	Vitamin E
	Beta-karoten
	Bilurubin
	Flavonoidler
	Metal iyonu Bağlayanlar
	Transferin
	Seruloplazmin

Haptoglobülin
Albumin
Hemopeksin
Ferritin

Süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz/redüktaz dahil olmak üzere başlıca antioksidan enzimler, serbest radikalleri toksik olmayan ara ürünlere metabolize ederek sinerji içinde çalışırlar. Bu antioksidan enzimler sadece serbest radikalleri hücrelere zarar vermeden önce baskılamak ve temizlemekle kalmaz, aynı zamanda yeni antioksidanları da onarırlar (Shi ve ark., 1999; Maritim ve ark., 2003).

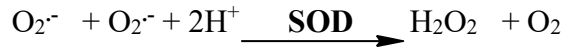
Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı canlı organizmalar Şekil 2.5.' te olduğu gibi özel savunma sistemleri geliştirmişlerdir. Bu mekanizmaların en önemlisi hücre içidir; ancak hücre dışı ve diyetle alınan ekzojen antioksidanlarda etki gösterirler. Endojen antioksidanlar iki gruba ayrılır: protein (enzimatik aktiviteye sahip) ve protein olmayanlar şeklinde. Protein olanlar savunmanın ilk hattıdır; en önemlileri ise CAT, SOD ve GPx'tir.(Tejchman ve ark., 2021)



Şekil 2.5. Oksidatif strese karşı enzimatik savunma sistemleri (Kavas, 2008)

Süperoksit dismutaz (SOD), yüksek derecede reaktif süperoksit radikallerine karşı antioksidan savunmanın önemli bir parçası olarak işlev gören ve bunları H_2O_2 ve O_2 'ye bölen (dismutasyon) bir grup enzimdir. Türe ve hücre içi lokalizasyona bağlı olarak dört

izoenzim vardır. Bu metaloproteinler bakır ve çinkoyu, mangan, demiri veya nikeli bağlar. Glutasyon peroksidaz ve katalaz ile birlikte çalışırlar ve aktiviteleri oksidatif strese oldukça duyarlıdır. Süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), oksijen metabolizmasının bir yan ürünü olarak üretilir. SOD, bu radikalın sıradan moleküler oksijene (O_2) ve H_2O_2 'ye dismutasyonunu (veya bölünmesini) katalize eder (Tejchman ve ark., 2021).



İnsanlarda üç form vardır: SOD1 sitoplazmada, SOD2 mitokondride ve SOD3 hücre dışıdır. Süperoksit anyon radikalının ($O_2^{\cdot-}$), kendiliğinden değişmesine rağmen, SOD'lar reaksiyonu önemli derecede hızlandırır ve süperoksitin zararlı etkilerini geride bırakarak hücreyi toksisiteden korur (Tejchman ve ark., 2021).

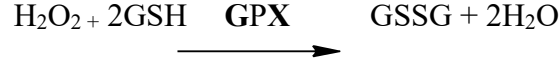
Katalaz (CAT) oksijene maruz kalan neredeyse tüm canlılarda peroksisomlarda bulunan, tetramerik porfirin içeren bir enzimdir. Hidrojen peroksiti (H_2O_2), oksijen (O_2) ve suya (H_2O) parçalamak katalazın görevidir. Peroksidaz aktivitesinin yanında bu enzim bir molekül hidrojen peroksiti elektron verici bir substrat olarak, diğerini de oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanabilir (Akkuş, 1995).



Down sendromu, kanser ve anemi gibi pek çok hastalıkta serumda CAT aktivitesinin değişiklikler gösterdiği bildirilmektedir. (Benzer & Temüzer Ozan, 2003).

Glutasyon peroksidaz (GPx), hücrelerin sitoplazmasında bulunur ve H_2O_2 'den kaynaklanan oksidatif hasara karşı hücreleri koruyan, bir enzimdir. Bu şekilde H_2O_2 'den OH. 'nin oluşumuna engel olur. GPx dört protein alt biriminden meydana gelir. Her bir alt birim bir selenyum atomu içerir (Sen & Chakraborty., 2011). Elektron kaynağı olarak

glutasyonu (GSH) kullanan GPx, H₂O₂ 'yi ve organik hidroperoksitleri (lipit hidroperoksitler, DNA hidroperoksitler) metabolize eder.



GPx'in iki ana tipi belirlenmiştir ve bunlar selenyuma bağımlı olan (Se-GPx) ve selenyuma bağımlı olmayan glutasyon peroksidaz şeklindedir. Se-GPx, organik hiperoksitlere ve H₂O₂'ye karşı etki gösterir. Organik hidroperoksitlerin metabolize edilmesinde rol alan ise selenyuma bağımlı olmayan glutasyon peroksidaz (Cnubben ve ark., 2001; Reiter ve ark., 1995). Bu reaksiyonlar esnasında GSH, hidrojen verici olarak hareket ettiği için H₂O₂ ve hidroperoksitler indirgenirken GSH oksidayona uğrar (Reiter ve ark., 1995). Okside olan glutasyon, glutasyon disülfittir (GSSG). GR enzimi varlığında okside glutasyon redükte glutasyon haline geri indirgenir. Bu indirgenme reaksiyonu esnasında GR elektron vericisi olarak NADPH'yi kullanır (Sen & Chakraborty, 2011; Reiter ve ark., 1995).

2.4. ANESTEZİK MADDELER

Anestezi, ameliyat ve diğer işlemler sırasında ağrının önlenmesi için ilaç kullanılmasıdır. Bu durumlarda kullanılan ilaçlara anestezi maddeler adı verilmektedir. Anestezi, kalp, akciğer ve böbrek gibi tüm organ sistemlerini etkilemektedir. İdeal bir anestezi maddenin güven aralığı geniş olmalı, organ ve dokularda toksik etki oluşturmamalı cerrahi operasyonlarda etkisini hızlı göstermeli ve anestezi uygulaması kesilir kesilmez hızla uyanma sağlamalı (Trevor ve ark., 1998; Aitkenhead ve ark., 1990).

2.4.1. Anestezi Uygulamalarının Sınıflandırılması

1. İnhalasyon anestezi
2. Bölgesel anestezi

3. İntravenöz anestezi.

2.4.1.1. İnhalasyon anestezi

İnhalasyon ajanları, santral sinir sistemini deprese eder ve bu geri dönüşümlüdür. İnhalasyon anestezisi, inhalasyon anesteziklerinin beyin dokusunda belirli bir konsantrasyona ulaşarak meydana getirdikleri bilinçsizlik durumudur. En sık kullanılan inhalasyon anestezikler; halotan, izofluran, desfluran, sevofluran, enfluran azot protoksitir. (Çapan, 2009) Anesteziden uyanma, beyin dokusundaki anestezi konsantrasyonunun azalması ile olmaktadır. Anestezikler vücuttan biyotransformasyon, deri ve ekspirasyon yolu ile atılmaktadırlar. (Çapan, 2009).

2.4.1.2. Bölgesel Anestezi

Bölgesel anestezi vücudun belirli bir bölgesindeki duyu iletiminin geçici olarak durdurulmasını sağlayabilen ilaçların uygulanması ile oluşan anestezi veya analjezidir. Duyu fonksiyonlarındaki bu kesinti geri dönüşümlü olmalıdır ve bu ajanlar dokularda kalıcı hasar oluşturmamalıdır (Ronald ve ark., 2000). Uygulama alanı oldukça geniştir. Bunlar; rejyonel intravenöz anestezi, topikal (yüzeysel) anestezi, geniş alan bloğu, sinir blokları (periferik ve santral sinir blokları), infiltrasyon anestezisi (Çapan 2009).

2.4.1.3. İntravenöz Anestezi

İntravenöz anestezinin kökeni 17. yüzyılın ortalarına kadar uzanmaktadır; burada hem hayvanlarda hem de insanlarda kullanılmış ve 1936 yılında tiyopentalin piyasaya sürülmesiyle modern anestezi çağına girmiştir (Jarman, 1946). İntravenöz (iv) anestezi, anestezi ilaçların tek başına veya çeşitli kombinasyonlarla uygulanmasıyla hipnoz, analjezi, amnezi ve anestezi oluşturulabilmesi halidir. İntravenöz anestezikler; induksiyonda, tek başına anestezi olarak ya da genel ve bölgesel anesteziye destek

olmak için, aynı zamanda narkotik analjeziklerle veya sedasyon için kullanılmaktadırlar (Wincent, 2001; Miller, 1994; Maze, 2003).

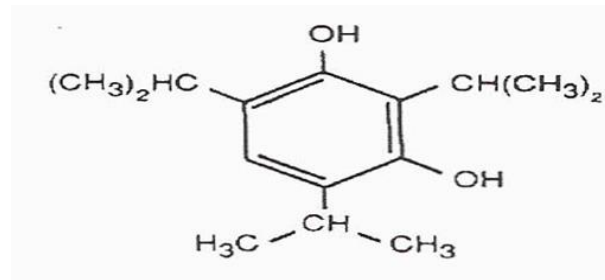
İntravenöz anesteziklerin sınıflandırılması

- Narkotik analjezikler (morfin, alfentanil, meperidin, fentanil, sufentanil)
- Steroidler (Altezin, Minaksolon)
- Aromatik bileşikler (Öjenol ve Fensiklidinler)
- Barbituratlar (tio ve metil türevleri)
- Nöroleptik, sedatif ve hipnotikler (butirofenon ve benzodiazepinler)
- Diğerleri; Propofol, GABA (Gama aminobütirik asit), Etomidat, Alkol, Heminevrin (Kesriklioğlu, 2006).

2.4.1. Çalışmada Kullanılan Anestezik Maddeler

2.4.1.1. Propofol

Propofol (2,6-diizopropilfenol), birçok olumlu özelliğe sahip, yaygın olarak kullanılan bir anestetik maddedir. Kafa içi basıncını azalmasını sağlar, iltihaplanmayı ve kasılmaları engeller (Marik, 2005). Propofolün kimyasal yapısı şekil 2.6.'da gösterilmektedir.



Şekil 2.6. Propofolün kimyasal yapısı (Kay & Rolly, 1977)

Propofol, yoğun bakım ünitelerinde, kliniklerde sedasyon ve genel anestezi amacıyla intravenöz olarak kullanılan, yağda çözünen bir anesteziktir. Propofolün antioksidan özellikleri, kimyasal yapısının bütilhidroksitoluen ve α -tokoferol gibi bilinen

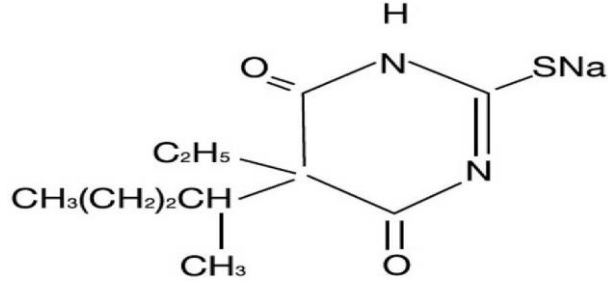
antioksidanlarla benzerliği ile ilişkilendirilmiştir. Propofolün antioksidan özelliklerinin sadece lipid peroksidasyonunu engellemekle kalmayıp aynı zamanda oluşan ROS'u da temizlediği rapor edilmektedir (Demiryurek ve ark., 1998).

Propofol; soya yağı, gliserol ve yumurta lesitini emulsiyonunda eritilmiştir. Suda çözünmez ve yağda kolay çözüldüğü için etkisi hızlı başlar. Karaciğerdeki konjugasyonu sonucunda inaktif metabolitleri oluşur. Metabolitleri idrarla atılır (Aksoy, 2015). Dağılım yarı süresi 2 -8 dakikadır. İlacın plazma proteinlerine bağlanma potansiyeli %97 ila 99'dur (Cagnardi ve ark., 2009). Metabolizasyon karaciğerde hızlı ve yoğun bir şekilde gerçekleşir ve böbrekler tarafından atılan inaktif, suda çözünür metabolitler oluşur (Walsh, 2018).

Sıçanlarda yapılan *in vivo* çalışmalarda propofolün böbrek (Li ve ark., 2015), kalp (Xie ve ark., 2007) ve karaciğer iskemi/reperfüzyon hasarından (Bellanti ve ark., 2016) koruduğu, yaralanma sonrasında omurilikte lipid peroksidasyonunu azalttığı (Kaptanoğlu ve ark., 2002), ameliyat sonrası hastalık belirtilerini hafiflettiği rapor edilmiştir. Karaciğer transplantasyonundan sonra organ yaralanmasını (Yuan ve ark., 2016; Yao ve ark., 2018), tıkanma sarılığından (Yıldız ve ark., 2012), hepatosit nekrozundan ve inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonundan korur ve halotan kaynaklı zehirlenmeden sonra karaciğer yapısını eski haline getirir (Breziya ve ark., 2006).

2.4.1.2. Tiyopental sodyum

Barbitüratlardan arasında intravenöz anestezi amacıyla klinik kullanımı en yaygın olan anestezik ilaçtır. Anestezi indüksiyonunda inhalasyon anestezikleri ile birlikte, çok kısa etkili başka barbitüratlar olmasına rağmen en sık tiyopental tercih edilmektedir (Trevor & Miller, 1998). Kimyasal yapısı şekil 2.7.' deki gibidir.



Şekil 2.7. Tiyopentalin Kimyasal Yapısı (Morgan ve ark., 2002)

Tiyopentalin beyinden diğer dokulara yeniden dağılımı nedeniyle etkisi kısa sürmektedir. İlacın beyindeki konsantrasyonun azalması ve kas-cilt dokusu tarafından tutulması ile anesteziden uyanma seviyesine ulaşılmış olur. Kısa etkili barbitüratların etkilerinin kısa sürmesi çabuk yıkılmalarından değil, kandan çok kısa sürede taşınmalarındandır Tiyopentalin yağ dokusu gibi az kanlanan dokulara yavaş yeniden dağılımı bu ilacın postanestezik santral sinir sistemi etkilerinden kurtulmaya yardımcı olur. Metabolizma hızı, proteine bağlanma miktarı ve kan pH'ı uyanmanın süresini etkilediği gibi anestezinin derinliğinde etkilemektedir (De Hert, 1991). Yüksek doz tiyopental hem birikime neden olur hem de uyanma süresi uzatır. Eliminasyon yarı ömrü 5-12 saat olmakla beraber tümüyle atılımı karaciğer metabolizması ile ilişkilidir. Atılım hızı 1.6-4.3 ml/kg/dk'dır (Kushikata ve ark., 2002).

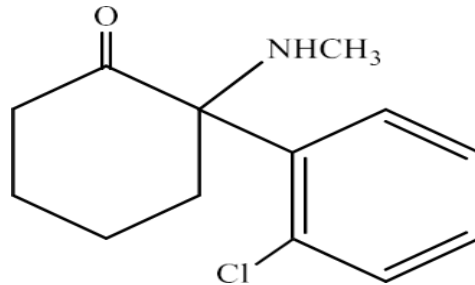
Tiyopentalin yüksek dozları, beyin metabolizma hızını önemli derecede düşürürken, beyin oksijen tüketimini azaltırmaktadır. Bu ilaç sedasyon sağlarken hipnoz ve bilinç kaybına sebep olmaktadır. Antikonvülzan etkilidir ve analjezik etkisi yoktur (Kushikata ve ark., 2002). Doza göre solunum derinliğini ve frekansını düşürerek, solunum depresyonuna sebep olmaktadır (Beskow ve ark., 1995). Doza bağlı olarak kalp hızı, koroner kan akımı ve miyokardın oksijen tüketimini artırarak kalpte doğrudan miyokard depresyonu oluşturur. Karaciğer fonksiyonlarında indüksiyon dozlarında (3-5 mg/kg) önemli bir farklılık yapmazken yüksek dozlarda geçici bir değişiklikler

oluşturabilir. Böbreklerde ise kardiyovasküler sistemi deprese ettiği için kan akımında azalma ve böbrek fonksiyonunda düşmeye sebep olmaktadır (Kushikata ve ark., 2002).

Tiyopentalin oksidatif stres üzerindeki etkilerine ilişkin hayvan çalışmaları düzensiz bulgular bildirmektedir. Bir çalışmada omurilik kontüzyonu yaralanması olan sıçanlarda yararlı etkiler göstermiştir. Çalışmada omurilik MDA'sı, tiyopental ile tedavi edilmeyen kontrol sıçanlarına göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur (Kaptanoğlu ve ark., 2002). Başka bir çalışmada (Ahıskaloğlu ve ark., 2018), aksine, sıçanlarda beyin, kalp ve bronş dokularında daha yüksek MDA ve daha düşük GSH, GPx ve GSHR seviyeleri görülmektedir. Cerrahi travması olan köpeklerde ise tiyopental, plazma TOS'u önemli ölçüde artırırken TAS değişmeden kaldı, bu da OSI'nin artmasına neden olmuştur (Lee, 2012).

2.4.1.3. *Ketamin*

N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün rekabetçi olmayan antagonisti bir ilaç olan ketamin, anestezik madde olarak insanlarda ve veteriner hekimliğinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu ilaç, katalepsi amnezi ve analjezi gibi etkilerinin yanında, sinir sisteminde fonksiyonel ve elektrofizyolojik bir ayrışmaya neden olarak, anestezi durumunu sağlayan hafif bir sedasyona yol açar. Kimyasal yapısı şekil 2.8.' deki gibidir(Liu ve ark., 2016).



Şekil 2. 8. Ketaminin Kimyasal Yapısı (Sinner & Graf, 2008)

Fensiklidinden türetilen bir intravenöz anestezi ajan olan ketaminin (Aydoğmuş ve ark., 2015) hayvanlarda adrenalin, noradrenalin ve dopamin gibi katekolaminlerin üretimini arttırdığı deneysel olarak kanıtlanmaktadır. Ketaminin belirli dozlarda kullanımı, literatürde serbest radikalleri artırdığı ve katekolamin miktarı daha fazla olan bazal gangliyonlarda, ganglionları oksidatif hasara maruz bıraktığı gözlenmektedir. Spesifik olarak, ketamin kaynaklı şizofreni semptomları olan bir sıçan modelinin beyin dokusunda, bir oksidan olan MDA miktarı yükselirken, bir antioksidan olan tiyol miktarı azalmıştır (de Oliveira ve ark., 2009). Ketaminin ayrıca nabız ve arteriyel kan basıncının artışına neden olduğu rapor edilmektedir (Aydoğmuş ve ark., 2015).

Ketamin oksidatif strese karşı sıçanlarda koruyucu etkiler de göstermektedir. Ketamin anestezisi ile böbrek ve karaciğer dokusu MDA'sının propofol, tiyopental ve fentanil ile yapılan anestezide göre önemli ölçüde daha düşük olduğu bildirilmektedir (Yıldız ve ark., 2012; Hatipoğlu ve ark., 2014). Farklı bir çalışmada farelerde ketaminin, ROS üretimi antioksidan sistemi aştığında ortaya çıkan (ikincil) beyin hasarını hafiflettiği de ortaya çıkmıştır (Liang ve ark., 2018)

İnsanlarda anestezi olarak kullanılan ketamin halüsinasyonlar, duyarsızlaşma, sanrılar, bulantı, kusma, kafa karışıklığı, mantıksız davranışlar ve sanrılar gibi hoş olmayan etkilerle ilişkilidir (Dinis-Oliveira, 2017). Klinik öncesi çalışmalara göre, ketamin doğrudan nörotoksik hasarlarla ilişkilidir ve kullanımı kemirgenlerin (Ikonomidou ve ark., 1999) ve maymunların (Zou ve ark., 2009) beyinde lezyonları tetikleme kapasitesine sahiptir. İnsanlarda ketaminin neden olduğu yapısal beyin lezyonları tanımlanmış ve bu lezyonları beyaz cevher dejenerasyonu izlemiştir (Liao ve ark., 2010; Kalsi ve ark., 2011).

Ayrıca ketaminin sıçanlarda şizofreniye benzer davranış ve klinik belirtileri teşvik edebildiği bildirilmektedir (Kim ve ark., 2011). Bu etki, apoptoz indüksiyonu ile süperoksit anyonunun ve diğer reaktif türlerin artmasıyla sonuçlanan hücresel değişikliklere yol açan NMDA üzerindeki ketamin inhibitör etkilerine atfedilebilir (Xu & Lipsky, 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. GEREÇLER VE MALZEMELER

Çalışma kapsamında kullanılan gereç ve malzemeler tablo 3.1.'de listelenmiştir.

Tablo 3.1. Kullanılan Gereç ve Malzemeler, Üretici Firma, Kullanım Amacı

Kullanılan Gereç ve Malzemeler	Kullanım Amacı
Sıçan Sabitleyici (restrainer)	Stres modeli oluşturma
Artı labirent (Plus Maze) Test Düzeneği	Anksiyete ve stresin davranış parametrelerini tespit etme
Açık Alan (Open Field) Test Düzeneği	Lokomotor ve bazı anksiyete davranış parametrelerini tespit etme
Y Labirent Test Düzeneği	Hafıza parametrelerini değerlendirme
Davranış Takip Yazılımı	Davranış çalışmalarının verilerinin analiz edilmesi
Homeotermik Battaniye	Anestezi sırasında hipotermiyi önlenmesi
Santrifüj (Hettich Rotanta 460R)	Doku ve kan Serum ayrıştırılması
Soğutmalı santrifüj (Hettich Universal 32R)	Doku ve kan Serum soğutularak ayrıştırılması
Otomatik Pipet 20-200 µL (Denville XL 3000I)	Sıvı maddelerin aktarılması
Otomatik Pipet 0,5-10 µL (Discovery Comfort)	Sıvı maddelerin aktarılması
Homojenizatör (Heidolph Silent Crusher S)	Dokuların homojenizasyonu
Derin Dondurucu -20 C (Vestel DDP-M1102 WA+)	Numunelerin uygun sıcaklıkta saklanması
Derin Dondurucu -80 C (Haier Biomedical)	Numunelerin uygun sıcaklıkta saklanması
Etüv (Mettler GmbH+CoKG)	Belirli sıcaklıkta inkubasyon başlatmak

pH metre (Adwa AD1000 pH/mV)	Sıvılarda asit-baz ölçümü
Vorteks (Velp Scientifica)	Homojen karışım sağlamak
ELISA Okuyucusu (Organon Teknika/ Microwell system)	Biyokimyasal değerler ölçümü
Magnetik karıştırıcı (İka KS-130 Basic)	Homojen karışım sağlamak
Hassas Tartı (AND GR- 200)	Dokuların ve kimyasalların tartılması

Çalışma kapsamında kullanılan kimyasal maddeler ve üretici firma bilgileri tablo

3.2.'de listelenmiştir.

Tablo 3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Üretici Firma

Kullanılan Kimyasal Maddeler	Firma
Pental Sodyum	Menarini Sağlık ve İlaç (İstanbul)
Ketamin Hidroklorür	VEM İlaç (Ankara)
Propofol % 2	Polifarma İlaç (Tekirdağ)
Sodyum klorür (NaCl)	Deajung 7548-4400
Potasyum klorür (KCl)	Merck KGaA Germany 104936
Potasyum dihidrojen fosfat (KH ₂ PO ₄)	Merck KGaA Germany 105101
Disodyum hidrojen fosfat dihidrat (Na ₂ HPO ₄ 2H ₂ O)	Merck KGaA Germany 106345
Etanol C ₂ H ₅ OH % 60	Alagöz Kimya ve Sağlık Ürünleri (Afyon)

Çalışma kapsamında kullanılan ticari kitler ve üretici firmaları hakkında bilgiler

tablo 3.3' de listelenmiştir.

Tablo 3.3. Kullanılan Kitler, Üretici Firmaları ve Kodları

Kullanılan Kimyasal Maddeler	Üretici Firma, Kodu
RAT Total Antioxidant Status (TAS) ELISA Kit	ELABSCIENCE-E-BC-K801-M-96T Lot WE42604R2026
RAT Total Oxidant Status (TOS) ELISA Kit	ELABSCIENCE-E-BC-K802-M-96T Lot WE31N6Z88107
RAT Super Oxidase Dismutase (SOD) ELISA Kit	SUNLONG/SL0664Ra Lot 20240520

RAT Catalase (CAT) ELISA Kit

SUNLONG/SL1084Ra

Lot 20240520

Rat Malondialdehyde (MDA) ELISA Kit

SUNLONG/SL0475Ra

Lot 20240520

3.2. YÖNTEMLER

3.2.1. Kullanılan Deney Hayvanları

Deneylerde, 4-6 aylık Wistar Albino ırkı sıçanlar kullanıldı. Sıçanlar Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Birimi'nden temin edildi. Sıçanlarda besin ve su kısıtlaması olmaksızın, 12 saat aydınlık-karanlık döngüsü altında yetiştirildi. Deneysel çalışmalar, Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 23.11.2023 tarih ve 2023 HADYEK-19 nolu etik kurul izni kapsamında ulusal ve uluslararası yönergelere uygun şekilde gerçekleştirildi.

3.2.2. Deney Dizaynı Deney Grupları

Sıçanlarda, akut stres modelinde bazı anesteziik maddelerin davranış ve oksidatif stres üzerine olan etkilerini aydınlatmak amacıyla beş deney grubu oluşturuldu. Deney grupları ve uygulanan işlemler aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 3. 4. Deney Grupları ve Uygulanan İşlemler

Deney Grupları	n	Akut Stres Oluşturma (Kısıtlama Stresi)	Stresin Davranış Deneyleriyle değerlendirilmesi (Plus Maze)	Enjeksiyon (ip.)	Davranış Deneyleri (Y maze + Open Field)	Sakrifikasyon ve Doku Örneklerinin Alınması
Kontrol Grubu	7	-	+	SF	+	+
Akut Stres Grubu	7	+	+	SF	+	+
Akut Stres + Ketamin Grubu	7	+	+	90 mg/kg Ketamin	+	+

Akut Stres + Propofol Grubu	7	+	+	150 mg/kg Propofol	+	+
Akut Stres + Tiyopental Grubu	7	+	+	40 mg/kg Tiyopental	+	+

Çalışmada, akut strese maruz kalan sıçanlarda ketamin, propofol ve tiyopental anestezi maddelerinin anestezi dozlarının oksidatif stres ve kısa süreli spasyal hafıza, lokomotor aktivite, anksiyete gibi bazı davranış parametreleri üzerindeki etkileri incelendi.

Kontrol grubu haricindeki dört gruptaki sıçanlar 2 saat süren kısıtlama stresine maruz bırakıldı. Akut stres modeli uygulandıktan sonra modelin başarıyla oluştuğu artı labirent testi ile değerlendirildi. Davranış testinden çıkan sıçanlara tablo 3.4' da belirtildiği üzere deney grubuna uygun anestezi dozda madde enjeksiyonları intraperitoneal olarak gerçekleştirildi. Anestezide giren hayvanlar ayak parmakları sıkıştırılarak anestezi derinliğinin kontrolü yapılarak tam anestezide oldukları kontrol edildi ve gerekli olması durumunda ek dozlarla tam anestezide girmeleri sağlandı. Anestezideki hipotermi önemli bir fizyolojik stres oluşturması nedeniyle anestezi süresince deney hayvanları homeotermik battaniye desteği ile vücut sıcaklıklarının düşmesi engellendi ve anlık vücut sıcaklığı takibi yapıldı.

Anestezinin bir gün sonrasında tamamen uyanan sıçanlar, spasyal hafızanın değerlendirilmesi için Y labirent testine, lokomotor ve bazı anksiyete verilerinin değerlendirilmesi amacıyla açık alan testine alındı.

Davranış deneyleri tamamlanan sıçanlar dekapitasyon ile kurban edilip serum numuneleri ve beyin dokuları biyokimyasal çalışmalar için alındı. Alındıktan sonra -80 °C dolapta bekletilen serum ve doku örneklerinde TAS, TOS, MDA, SOD, CAT düzeylerine bakıldı.

3.2.3. Akut Stresin Oluşturulması

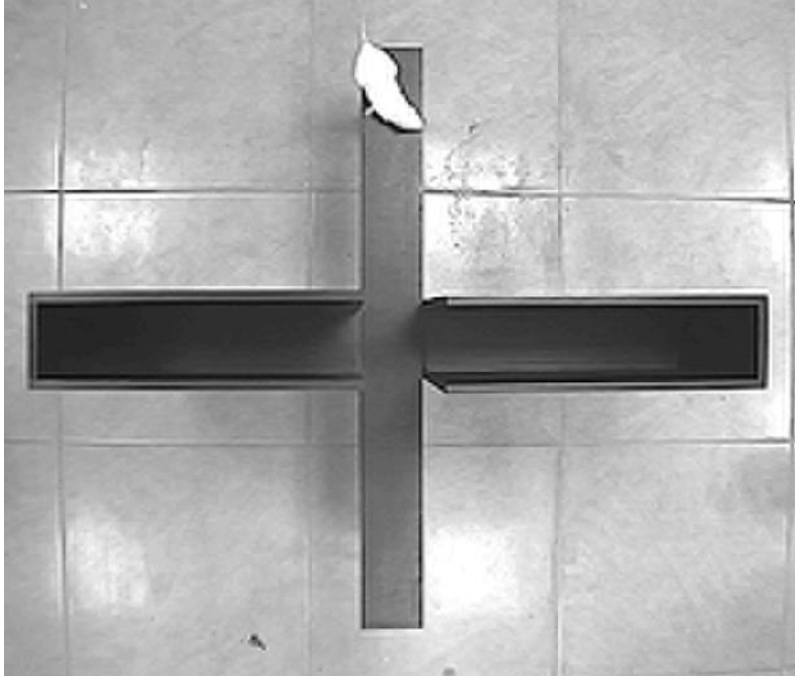
Sıçanlarda akut stres oluşturmak amacıyla kısıtlama stres modeli uygulandı. Bu modelde sıçanlar ağırlıklarına göre ayarlanabilir pleksiglas, nefes almalarını engellemeyecek şekilde delikleri bulunan silindir bir kabın (restrainer) içerine yerleştirildi (Resim 3.1). Hayvanların restrainer içerisinde hareket etmesinin kısıtlanması stresör faktör olarak rol oynamaktadır. 2 saat boyunca restrainerde kalan sıçanlarda akut stresin geliştiğı kabul edildi. Kısıtlama stresi diğerk akut stres modellerine göre düşük adaptasyon oluşturması nedeniyle fiziksel ve psikolojik stres oluşturma ihtimali çok yüksek olmasından dolayı tercih edildi (Atrooz ve ark., 2021; Hacıoglu ve ark., 2016).



Resim 3.1. Kısıtlama Stres Modeli

3.2.4. Stres Değerlendirilmesinin Yapılması – Yükseltilmiş Artı Labirent Testi (Plus Maze Testi)

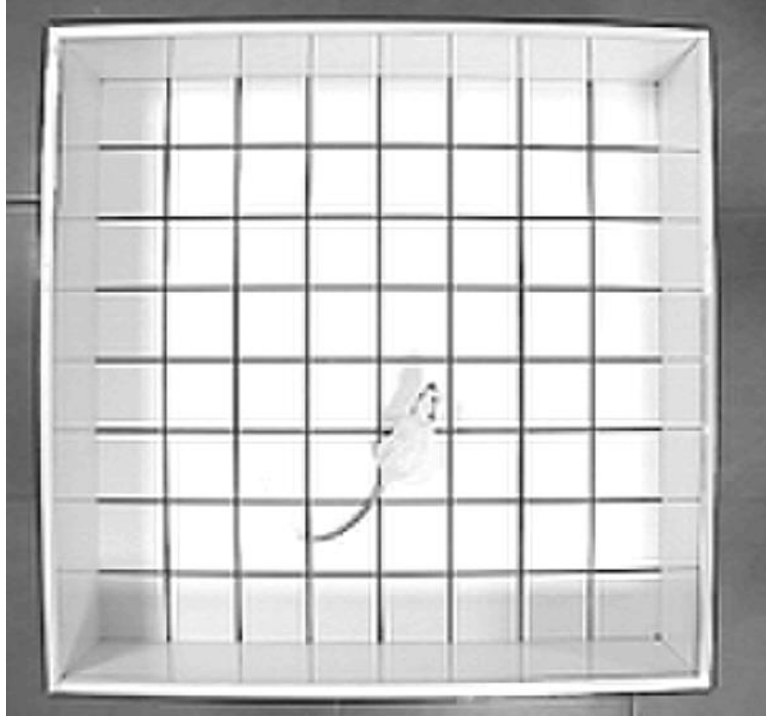
Yükseltilmiş artı labirent testi sıçanlarda anksiyete-benzeri davranışların tespiti için kullanılır. Testi düzeneği ahşap malzemeden yapılmış, 50x12 cm boyutlarındaki dört koldan ve dört kolun birleştiği 12x12 cm'lik merkez alanından oluşur (Resim 3.2.). Dört kolun iki karşılıklı kolu 50 cm yüksekliğinde duvarlarla çevrilmiştir ve kapalı kol olarak adlandırılır. Diğer iki kol ise açık kol olarak adlandırılır. Düzeneğin tamamı yerden 60 cm yüksekte bulunur. Deneylerde sıçanlar yüzleri kapalı kola bakacak şekilde düzeneğe koyuldu ve 5 dakika boyunca serbest hareket etmeleri sağlandı. Kamera kaydı alınarak sıçanların hareketleri kaydedildi. Video kayıtlarının sayısal verilere dönüştürülmesi ANYMaze 7.3v video takip yazılımı kullanılarak yapıldı. Her deneğin ardından test düzeneği %70'lik alkol ile silinerek bir önceki deneğe ait koku ipuçları temizlenir. Düzenekte toplam katedilen mesafe, kapalı ve açık kollara giriş sayıları, kapalı ve açık kollardaki geçirilen süre ve oranları anksiyete verisi olarak kabul edildi.



Resim 3.2. Stres Değerlendirilmesinin Yapıldığı Artı Labirent Testi Düzeneği

3.2.5. Lokomotor Aktivitenin Değerlendirilmesi- Açık Alan (Open Field) Testi

Açık alan testi sıçanlarda lokomotor aktivitenin ve anksiyetenin değerlendirilmesini sağlayan bir davranış testidir. 90 x 90 x 30 cm ölçülerinde beyaz renkli ahşap malzemeden yapılmış bir düzenekte test gerçekleştirildi (Resim 3.3.). Sıçanlar daha öncesinde belirlenmiş bir köşeden düzeneğe bırakıldı ve 5 dakika süreyle serbest hareket etmeleri sağlandı. Sıçanların hareketleri kamera ile kaydedilir ve offline olarak sayısal verilere dönüştürme yapıldı. Bu süre içerisinde sıçanların toplam katedilen mesafe, şahlanma sayısı, defakasyon sayısı değerlendirildi. Her sıçan sonrasında düzeneğe % 70 alkol ile temizlenerek bir önceki sıçandan kalan koku ipuçlarından arındırıldı (Gedikli ve ark., 2021).

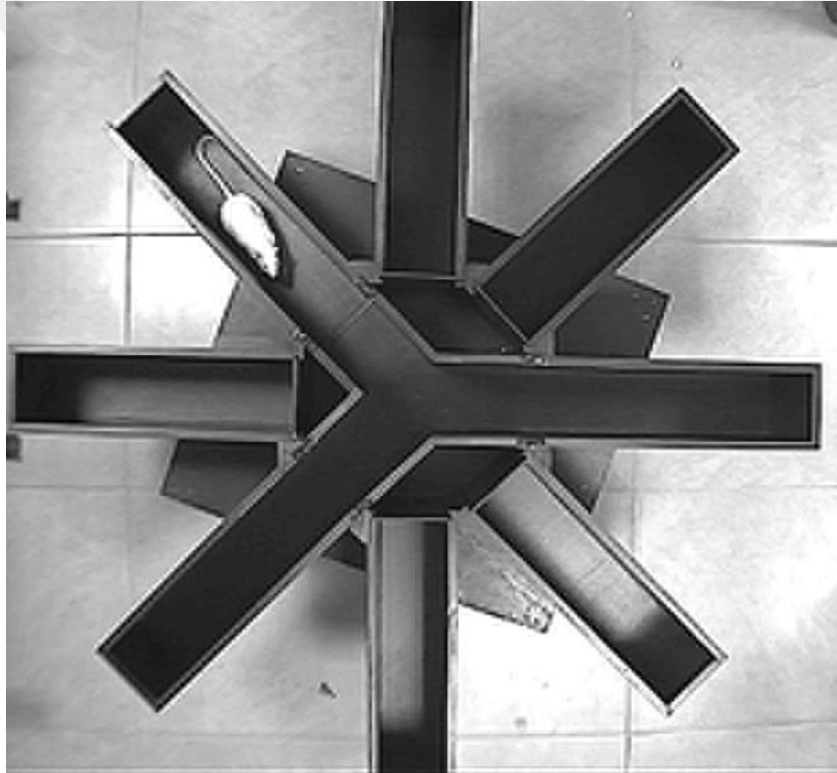


Resim 3.3. Locomotor Aktivitenin Değerlendirildiği Açık Alan Testi Düzeneği

3.2.6. Spasyal Hafızanın Değerlendirilmesi – Y Labirent Testi

Y maze testi sıçanlarda spasyal hafıza ve kısa süreli hafızanın değerlendirilmesine imkân sağlayan bir davranış testidir. Testin yapıldığı düzenek aralarında eşit açıyla

konumlandırılmış 3 koldan oluşur. Kolların etrafında yükseltilmiş duvar bulunur ve 12x50x12 cm boyutlarındadır(Resim 3.4.). Sıçanlar daha önceden belirlenen kollardan birine bırakıldı ve 8 dakika serbest hareket etmelerine izin verildi. Sıçanlar henüz girmediği kollara girme eğilimindedir. Bu nedenle “spontan döngü hareketi” denilen ardışık üç kola sırasıyla girmesi sayıldı. Döngü oranı= [döngü sayısı/ (toplam kollara giriş sayısı-2)] x 100(%) formülü ile değerlendirildi. Ayrıca toplam kollara giriş sayısı lokomotor aktivite olarak değerlendirildi. Her sıçan sonrasında düzenek % 70 alkol ile temizlenerek bir önceki sıçandan kalan koku ipuçlarından arındırıldı (Iwai ve ark., 2014).



Resim 3.4. Spasyal Hafızanın Değerlendirildiği Y Labirent Deney Düzeneği

3.2.7. Doku ve Serum Örneklerinde SOD Seviyelerinin Belirlenmesi

3.2.7.1. Prensipte

Bu ELISA kiti, yöntem olarak Sandviç-ELISA'yı kullanır. Kit ile sağlanan Microelisa strip plakası SOD'a özgü bir antikorla önceden kaplanmaktadır. Standartlar ve

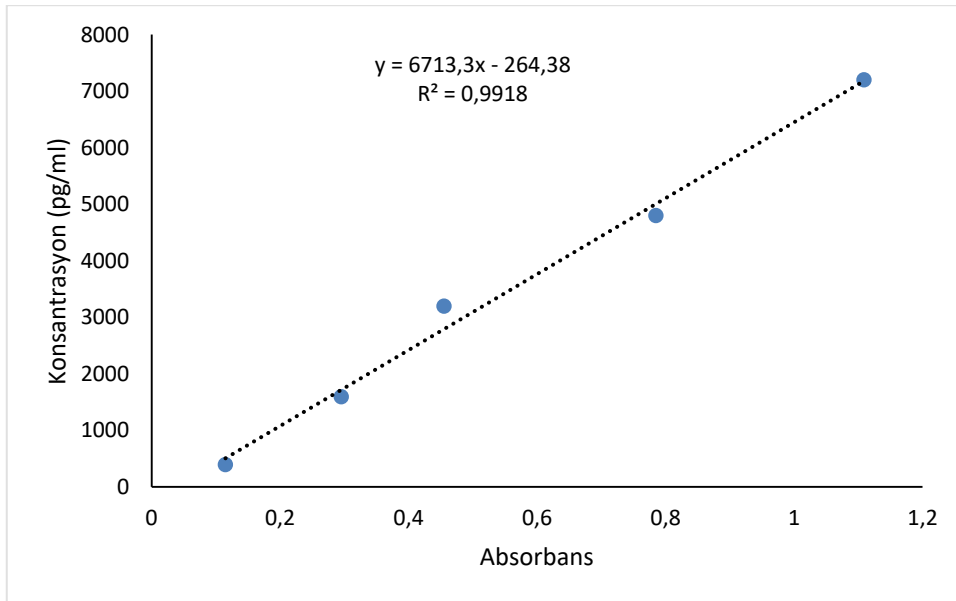
numuneler uygun Microelisa stripplate kuyucuklarına eklenmekte ve spesifik antikörlerle birleştirilmektedir. Daha sonra her birine SOD'a özgü HRP (Horseradish peroksidaz) konjuge antikoru eklenir. Microelisa soyulur ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır. TMB Substrat çözeltisi her kuyucuğa eklenir. Yalnızca SOD ve HRP içeren kuyucuklar konjuge SOD antikoru mavi renkte görünecek ve durdurma solüsyonu ilave edildikten sonra sarıya dönecektir. Optik yoğunluk (OD) 450 nm. Dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri SOD konsantrasyonuyla orantılıdır. Numunelerin OD'si karşılaştırılarak numunelerdeki SOD konsantrasyonu hesaplanabilmektedir.

3.2.7.2. Prosedür

1. Standartların Seyreltilmesi: Önce standart ependorflarda seyreltildi ardından her tüpten 50ul hacmi mikro plaka kuyucuğuna pipetlendi, her tüp için iki kuyu olmak üzere toplam on kuyu kullanıldı.
2. Microelisa strip plakasında, kontrol olarak bir kuyucuk boş bırakıldı. Numune kuyucuklarına, 40µl numune seyreltme tamponu ve 10µl numune eklendi (seyreltme faktörü 5'tir). Numuneler kuyu duvarına değmeden tabana yüklendi. Hafifçe çalkalayarak iyice karıştırıldı.
3. İnkübasyon: Kapatma plakası membranı ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
4. Seyreltme: Konsantre yıkama tamponu distile suyla seyreltildi. (96T için 30 kez ve 48T için 20 kez).
5. Yıkama: Kapatma plakası membranı dikkatli bir şekilde soyuldu, aspire edildi ve yıkama tamponuyla yeniden dolduruldu. 30 saniye beklettikten sonra yıkama solüsyonu atıldı. Yıkama 5 kez tekrarlandı.
6. Kör kontrol kuyucuğu dışındaki her kuyucuğa 50 µl HRP-Konjugat reaktifi eklendi.

7. Adım 3'te açıklandığı gibi inkübasyon yapıldı.
8. Adım 5'te anlatıldığı gibi yıkama yapıldı.
9. Renklendirme: Her kuyucuğa 50 µl Kromojen Solüsyon A ve 50 µl Kromojen Solüsyon B eklendi, hafifçe çalkalayarak karıştırıldı ve 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. Boyama sırasında ışıktan kaçınıldı.
10. Sonlandırma: reaksiyonu sonlandırmak için her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. Kuyu içindeki renk maviden sarıya değişti.
11. Bir Mikrotitre Plaka Okuyucusu kullanılarak 450 nm'de Absorbans O.D. okutuldu. Boş kontrol kuyusunun OD değeri sıfır olarak ayarlandı. Test, durdurma solüsyonunun eklenmesinden sonra 15 dakika içinde gerçekleştirildi.

Çalışmada beyin dokularının homojenizasyonu kit protokolüne göre yapılarak elde edilen süpernatantlarda ve serum örneklerinde SOD ölçümleri yukarıda verildiği gibi kit protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi. Örneklerle ait SOD konsantrasyonlarının hesaplanmasında Şekil 3.1. 'de verilen standart grafiği yardımıyla elde edilen formül kullanıldı. Sonuçlar dokuda pg/mg protein, serumda pg/ml olarak gösterildi.



Şekil 3.1. SOD seviyelerinin belirlenmesinde kullanılan konsantrasyon-absorbans eğrisi

3.2.8. Doku ve Serum Örneklerinde CAT Seviyelerinin Belirlenmesi

3.2.8.1. Prensiptir

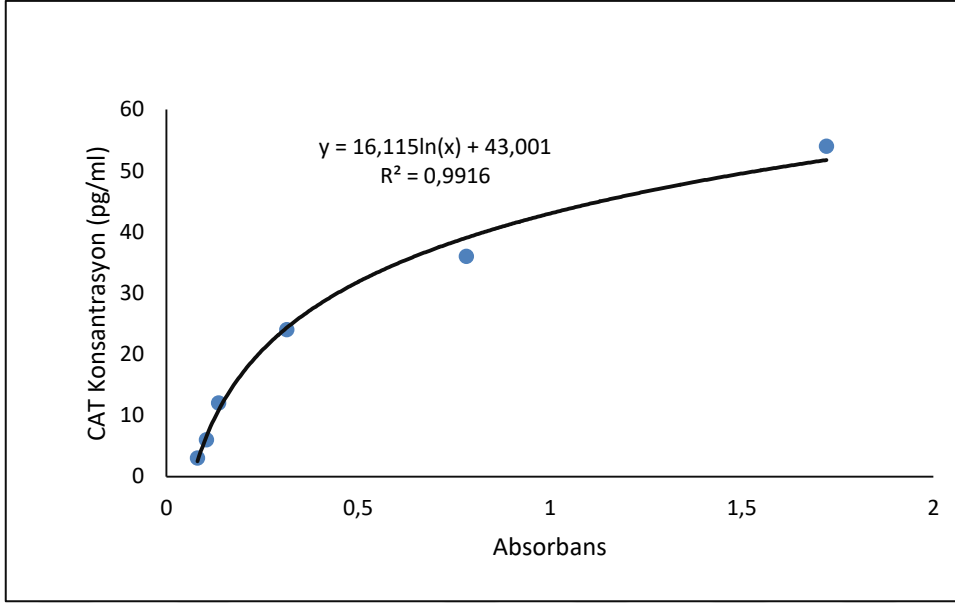
Bu ELISA kiti, yöntem olarak Sandviç-ELISA'yı kullanır. Kit ile sağlanan Microelisa strip plakası, CAT Standartlarına özgü bir antikorla önceden kaplanmaktadır. Standartlar ve numuneler uygun Microelisa stripplate kuyucuklarına eklenmekte ve spesifik antikorla birleştirilmektedir. Daha sonra CAT 'a özgü HRP konjuge antikoru her bir Microelisa strip plakası kuyucuğuna eklenir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır. TMB substrat çözeltisi her kuyucuğa eklenir. Yalnızca CAT ve HRP konjuge CAT antikoru içeren kuyucukların rengi mavi görünecek ve durdurma solüsyonunun eklenmesinden sonra sarıya dönecektir. Optik yoğunluk (OD), 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri CAT konsantrasyonuyla orantılıdır.

3.2.8.2. Prosedür

1. Standartların Seyreltilmesi: Önce standart ependorflarda seyreltildi ardından her tüpten 50ul hacmi mikro plaka kuyucuğuna pipetlendi, her tüp için iki kuyu olmak üzere toplam on kuyu kullanıldı.
2. Microelisa strip plakasında, kontrol olarak bir kuyucuk boş bırakıldı. Numune kuyucuklarına, 40µl numune seyreltme tamponu ve 10µl numune eklendi (seyreltme faktörü 5'tir). Numuneler kuyu duvarına değmeden tabana yüklendi. Hafifçe çalkalayarak iyice karıştırıldı.
3. İnkübasyon: Kapatma plakası membranı ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
4. Seyreltme: Konsantre yıkama tamponunu distile suyla seyreltildi (96T için 30 kez ve 48T için 20 kez).

5. Yıkama: Kapatma plakası membranı dikkatlice soyuldu, aspire edildi ve yıkama solüsyonu ile yeniden dolduruldu. 30 saniye beklettikten sonra yıkama solüsyonu atıldı. Yıkama işlemini 5 kez tekrarlandı.
6. Kör kontrol kuyucuğu dışındaki her kuyucuğa 50 µl HRP-Konjugat reaktifi eklendi.
7. Adım 3'te açıklandığı gibi inkübasyon yapıldı.
8. Adım 5'te açıklandığı gibi yıkama yapıldı.
9. Renklendirme: Her kuyucuğa 50 µl Kromojen Solüsyon A ve 50 µl Kromojen Solüsyon B eklendi, hafifçe çalkalayarak karıştırıldı ve 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. Boyama sırasında ışıktan kaçınıldı.
10. Sonlandırma: Reaksiyonu sonlandırmak için her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. Kuyu içindeki renk maviden sarıya değişti.
11. Bir Mikrotitre Plaka Okuyucusu kullanılarak 450 nm'de Absorbans O.D. okutuldu. Boş kontrol kuyusunun OD değeri sıfır olarak ayarlandı. Test, durdurma solüsyonunun eklenmesinden sonra 15 dakika içinde gerçekleştirildi.

Çalışmada beyin dokularının homojenizasyonu kit protokolüne göre yapılarak elde edilen süpernatantlarda ve serum örneklerinde CAT ölçümleri yukarıda verildiği gibi kit protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi. Örneklerle ait CAT konsantrasyonlarının hesaplanmasında Şekil 3.2.'de verilen standart grafiği yardımıyla elde edilen formül kullanıldı. Sonuçlar dokuda pg/mg protein ve serumda pg/ml olarak gösterildi.



Şekil 3.2. CAT Seviyelerinin Belirlenmesinde Kullanılan Konsantrasyon-Absorbans Eğrisi

3.2.9. Doku ve Serum Örneklerinde MDA Seviyelerinin Belirlenmesi

3.2.9.1. *Prensip*

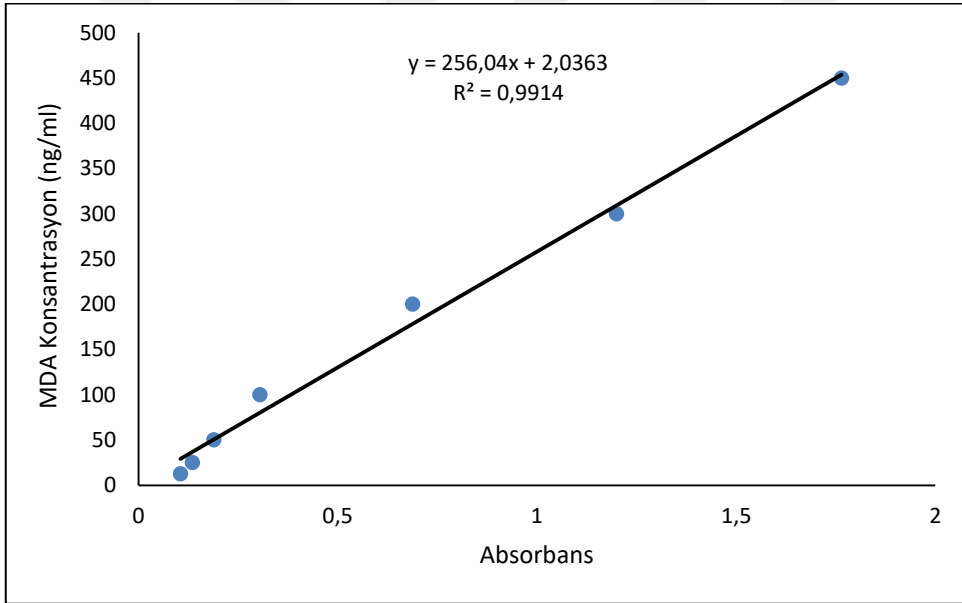
Bu ELISA kiti, yöntem olarak Sandviç-ELISA'yı kullanır. Kit ile sağlanan Microelisa strip plakası, MDA Standartlarına özgü bir antikorla önceden kaplanmaktadır. Standartlar ve numuneler uygun Microelisa stripplate kuyucuklarına eklenmekte ve spesifik antikorla birleştirilmektedir. Daha sonra MDA 'ya özgü HRP konjuge antikor her bir Microelisa strip plakası kuyucuğuna eklenir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır. TMB substrat çözeltisi her kuyucuğa eklenir. Yalnızca MDA ve HRP konjuge MDA antikorlu içeren kuyucukların rengi mavi görünecek ve durdurma solüsyonunun eklenmesinden sonra sarıya dönecektir. Optik yoğunluk (OD), 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülür. OD değeri MDA konsantrasyonu ile orantılıdır.

3.2.9.2. *Prosedür*

1. Standartların Seyreltilmesi: Önce standart ependorflarda seyreltildi ardından her tüpten 50ul hacmi mikro plaka kuyucuğuna pipetlendi, her tüp için iki kuyu olmak üzere toplam on kuyu kullanıldı.
2. Microelisa strip plakasında, kontrol olarak bir kuyucuk boş bırakıldı. Numune kuyucuklarına, 40µl numune seyreltme tamponu ve 10µl numune eklendi (seyreltme faktörü 5'tir). Numuneler kuyu duvarına değmeden tabana yüklendi. Hafifçe çalkalayarak iyice karıştırıldı.
3. İnkübasyon: Kapatma plakası membranı ile kapatıldıktan sonra 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
4. Seyreltme: Konsantre yıkama tamponunu distile suyla seyreltildi (96T için 30 kez ve 48T için 20 kez).
5. Yıkama: Kapatma plakası membranı dikkatlice soyuldu, aspire edildi ve yıkama solüsyonu ile yeniden dolduruldu. 30 saniye beklettikten sonra yıkama solüsyonu atıldı. Yıkama işlemi 5 kez tekrarlandı.
6. Kör kontrol kuyucuğu dışındaki her kuyucuğa 50 µl HRP-Konjugat reaktifi eklendi.
7. Adım 3'te açıklandığı gibi inkübasyon yapıldı.
8. Adım 5'te açıklandığı gibi yıkama yapıldı.
9. Renklendirme: Her kuyucuğa 50 µl Kromojen Solüsyon A ve 50 µl Kromojen Solüsyon B eklendi, hafifçe çalkalayarak karıştırıldı ve 37°C'de 15 dakika inkübe edildi. Boyama sırasında ışıktan kaçınıldı.
10. Sonlandırma: Reaksiyonu sonlandırmak için her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. Kuyu içindeki renk maviden sarıya değişti.

11. Bir Mikrotitre Plaka Okuyucusu kullanılarak 450 nm'de Absorbans O.D. okutuldu. Boş kontrol kuyusunun OD değeri sıfır olarak ayarlandı. Test, durdurma solüsyonunun eklenmesinden sonra 15 dakika içinde gerçekleştirildi.

Çalışmada beyin dokularının homojenizasyonu kit protokolüne göre yapılarak elde edilen süpernatantlarda ve serum örneklerinde MDA ölçümleri yukarıda verildiği gibi kit protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi. Örneklerle ait MDA konsantrasyonlarının hesaplanmasında Şekil 3.3.'de verilen standart grafiği yardımıyla elde edilen formül kullanıldı. Sonuçlar dokuda ng/mg protein ve serumda ng/ml olarak gösterildi.



Şekil 3.3. MDA Seviyelerinin Belirlenmesinde Kullanılan Konsantrasyon-Absorbans Eğrisi

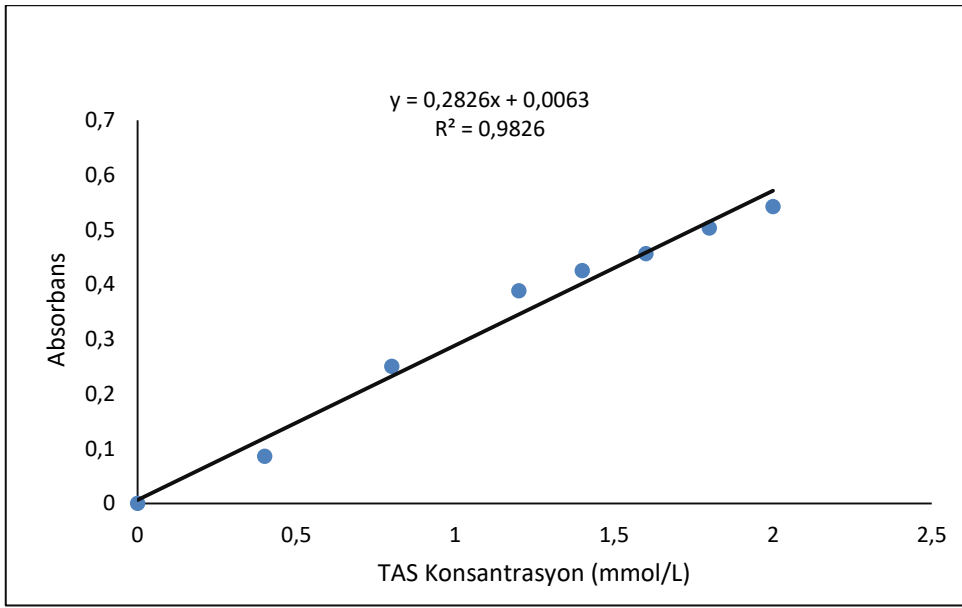
3.2.10. Doku ve Serum Örneklerinde TAS Seviyelerinin Belirlenmesi

3.2.10.1. Prensip

ABTS uygun oksidan ile yeşil ABTS^{•+}'a oksitlenir, buda antioksidanların varlığında renksiz ABTS 'ye indirgenir. Numunenin TAS'ı ABTS^{•+}'nin 660 nm 'deki absorbansının ölçülmesi ile belirlenir ve hesaplanır. Trolox VE'nin bir analogudur ve VE'ninkine

benzer bir antioksidan durumuna sahiptir. Trolox toplam antioksidan durumu için referans madde olarak kullanılır.

Çalışmada beyin dokularının homojenizasyonu kit protokolüne göre yapılarak elde edilen süpernatantlarda ve serum örneklerinde TAS ölçümleri yukarıda verildiği gibi kit protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi. Örnekler için TAS konsantrasyonlarının hesaplanmasında Şekil 3.4. 'de verilen standart grafiği yardımıyla elde edilen formül kullanıldı. Sonuçlar dokuda mmol/kg doku başına ve serumda mmol/L olarak gösterildi.



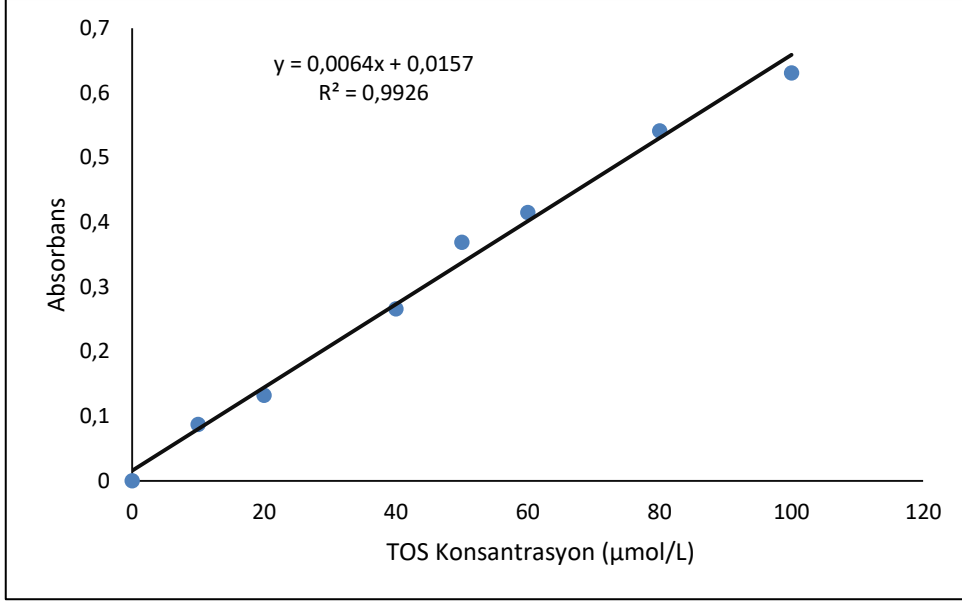
Şekil 3.4. TAS Seviyelerinin Belirlenmesinde Kullanılan Konsantrasyon-Absorbans Eğrisi

3.2.11. Doku ve Serum Örneklerinde TOS Seviyelerinin Belirlenmesi

3.2.11.1. *Prensip*

Asit koşulları altında numunedeki oksitleyici malzeme, mavi-mor bir kompleks oluşturmak için ksilenol turuncusu ile yüksek oranda bağlanan Fe^{2+} 'yi Fe^{3+} 'ye oksitler. Çözeltinin pH 'ı 2-3 aralığında olduğunda, maksimum absorpsiyon dalga boyu yaklaşık 590 nm civarındadır ve renk derinliği, numunenin toplam oksidasyon durumunu dolaylı olarak hesaplamak için belirli bir konsantrasyondaki ve belirli bir süredeki oksidasyon maddelerinin içeriği ile orantılıdır.

Çalışmada beyin dokularının homojenizasyonu kit protokolüne göre yapılarak elde edilen süpernatantlarda ve serum örneklerinde TOS ölçümleri yukarıda verildiği gibi kit protokolüne uygun şekilde gerçekleştirildi. Örneklere ait TOS konsantrasyonlarının hesaplanmasında Şekil 3.5.'de verilen standart grafiği yardımıyla elde edilen formül kullanıldı. Sonuçlar dokuda $\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein, serumda $\mu\text{mol}/\text{L}$ olarak gösterildi.



Şekil 3.5. TOS Seviyelerinin Belirlenmesinde Kullanılan Konsantrasyon-Absorbans Eğrisi

3.2.12. Doku ve Serum Örneklerinde Protein Tayini Seviyelerinin Belirlenmesi

3.2.12.1. Kolorimetrik test çalışması prensibi

İki değerlikli bakır alkalın solüsyonu içinde protein peptit bağları ile reaksiyona girerek karakteristik mor renkli biüre kompleksini oluşturur. Sodyum potasyum tartarat bakır hidroksidin çökelmesini engeller ve potasyum iyodür bakırın otomatik indirgenmesini engeller.



Renk yoğunluğu fotometrik olarak tayin edilebilen protein konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Sonuçlar gr/dl olarak ifade edildi.

3.2.13. İstatistiksel Analiz

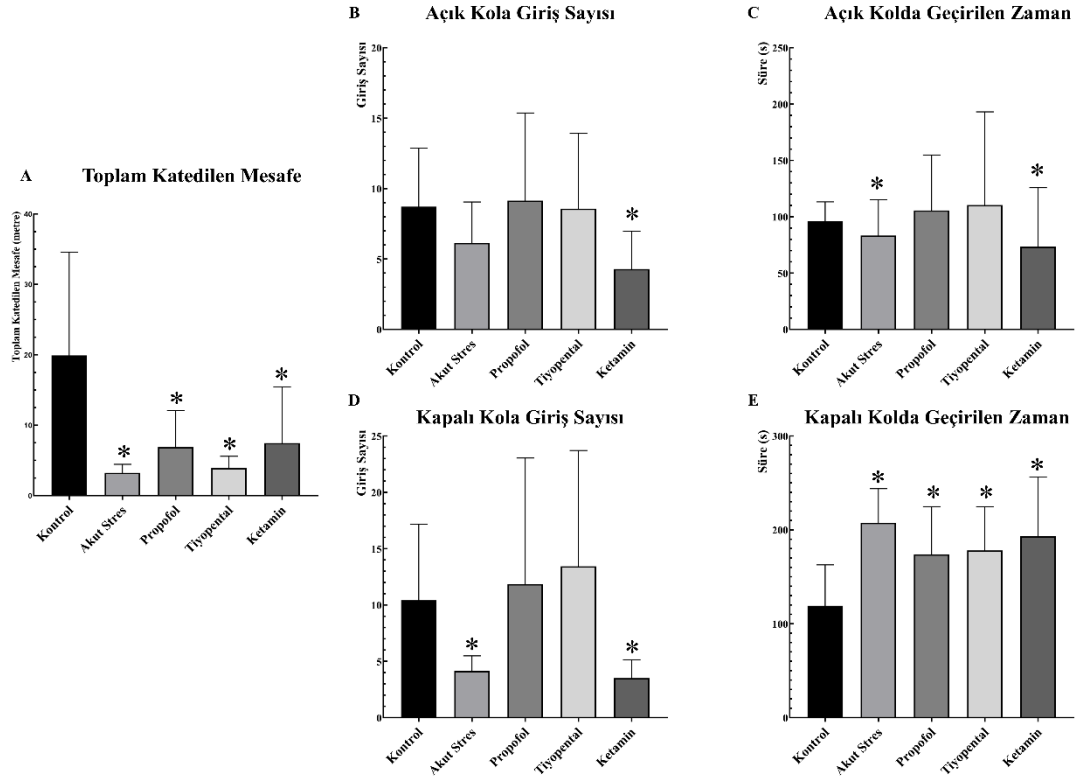
Çalışma sonrasında elde edilen veriler istatistik programına (SPSS v20) girilerek normal dağılıma uygunlukları Kolmogorof-Smirnov Testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uymayan; bağımsız parametrelerin ikili karşılaştırmaları için Mann Whitney-U testi kullanıldı. Sonuçlar aritmetik ortalama ve standart sapma ($X \pm SD$) olarak ifade edildi. İstatistiksel testlerdeki sonuçların $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. DAVRANIŞ DENEYLERİ BULGULARI

4.1.1. Yükseltilmiş Artı Labirent (Plus Maze) Testi Sonuçları

Artı labirent testi sıçanlarda anksiyete bulgularının değerlendirilmesi için ve stres modelinin başarıyla oluştuğunu göstermek için yapıldı. Çalışmada, kontrol grubu dışındaki dört grup kısıtlama stresine maruz bırakıldı. Sıçanların kapalı kolda geçirdikleri zamanın artması temel stres bulgusu olarak kabul edilir. Kontrol grubunda kapalı kolda geçirilen süre ortalaması 119.2 ± 43.57 iken akut stres, propofol, tiyopental ve ketamin gruplarında sırasıyla 207.6 ± 36.31 , 173.9 ± 50.92 , 178.1 ± 46.65 , ve 193.3 ± 63.23 olarak tespit edildi. Kontrol grubu dışındaki dört gruptaki sıçanların kontrol grubuna göre kapalı kolda geçirdikleri zaman istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı tespit edildi ($p < 0.05$; Şekil 4.1.). Ayrıca, düzenekte sıçanların toplam katettikleri mesafeye baktığımızda kontrol grubunda ortalama mesafe 19.91 ± 14.68 metre iken, akut stres, propofol, tiyopental ve ketamin gruplarında sırasıyla 3.24 ± 1.203 , 6.89 ± 5.21 , 3.91 ± 1.67 ve 7.47 ± 7.97 olarak tespit edildi. Akut stres uygulanan dört grupta da kontrol grubuna göre Toplam katedilen mesafede anlamlı bir azalma görüldü. Bulgular kısıtlama stresine maruz bırakılan sıçanlarda akut stresin geliştiğine işaret etmektedir.

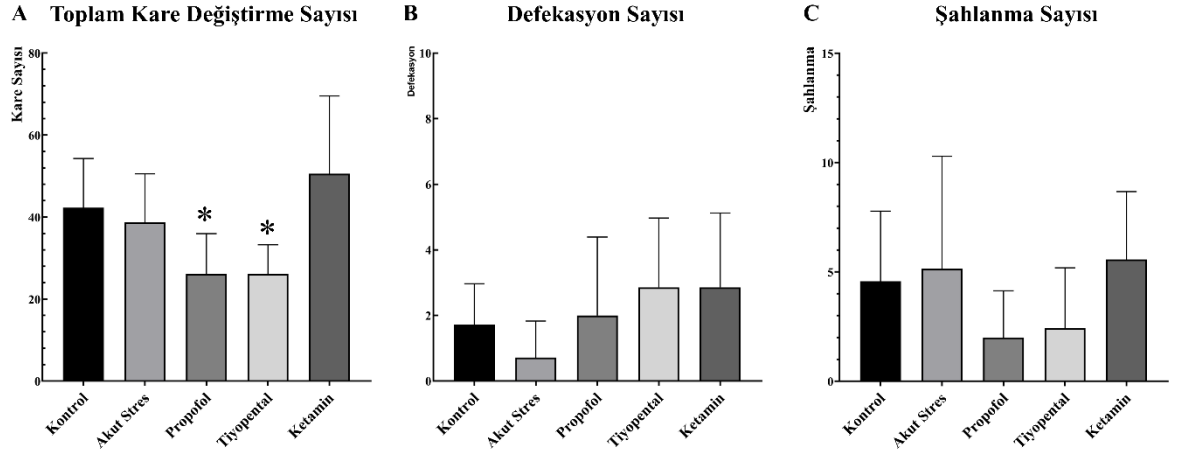


Şekil 4.1. Yükseltilmiş artı labirent (plus maze) testi sonuçları (*Kontrol grubuna göre $p < 0.05$)

4.1.2. Açık alan(open field) testi sonuçları

Açık alan testi lokomotor aktivitenin değerlendirilmesi amacıyla yapıldı. Açık alan test düzeneğinde serbest hareket etmeleri sağlanan sıçanlarda toplam kare değiştirme sayısı lokomotor aktivitenin değerlendirilmesinde, şahlanma ve defekasyon sayıları ise anksiyete bulgusu olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda toplam kare değiştirme sayısı 42.29 ± 12 olarak tespit edilirken, akut stres, propofol, tiyopental ve ketamin gruplarında sırasıyla 38.71 ± 11.80 , 26.13 ± 9.83 , 26.14 ± 7.081 ve 50.57 ± 18.96 olarak belirlendi. Açık alan testinde elde edilen bulgular propofol ve tiyopental gruplarında lokomotor aktivitede istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğunu göstermektedir ($p < 0.05$). Ketamin grubunda ise toplam kare değiştirme sayısında bir artış bulunmasına rağmen

istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Defekasyon ve şahlanma sayılarında ise gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Açık alan(open field) testi sonuçları (*Kontrol grubuna göre $p < 0.05$)

4.1.3. Y labirent Testi sonuçları

Y labirent testi sıçanlarda spasyal hafızanın değerlendirilmesi amacıyla yapıldı. Sıçanların ziyaret edebileceği labirent üzerinde üç kolda ardışık kol tercihlerinin farklı olması hafızanın bozulmadığını gösteren bir bulgu olarak değerlendirilir. Spontan döngü sayısı ile değerlendirilen spasyal hafıza verileri Tablo 4.1.'de verilmiştir. Bulgular gruplar arasında spontan döngü sayılarında istatistiksel anlamlı bir farkın olmadığını ortaya koymaktadır.

Tablo 4.1. Y Labirent Testinde Elde Edilen Spontan Döngü Oranları (ortalama $\pm$ SS.)

	Kontrol Grubu	Akut Stres Grubu	Propofol Grubu	Tiyopental Grubu	Ketamin Grubu
Spontan döngü oranı	31.97 $\pm$ 18.63	12.50 $\pm$ 21.65	21.13 $\pm$ 18.76	31.29 $\pm$ 33.29	23.83 $\pm$ 23.93

4.2. Serum Örneklerinde SOD, CAT, MDA, TAS, TOS Seviyelerinin Analizi

Tablo 4.2. Serum Örnekleri İçin Antioksidan Parametrelerin Ortalamaları ($\bar{X}$), Standart Sapmaları (SD), Ortanca (Medyan) ve Inter Quantile Range Değerleri (IQR)

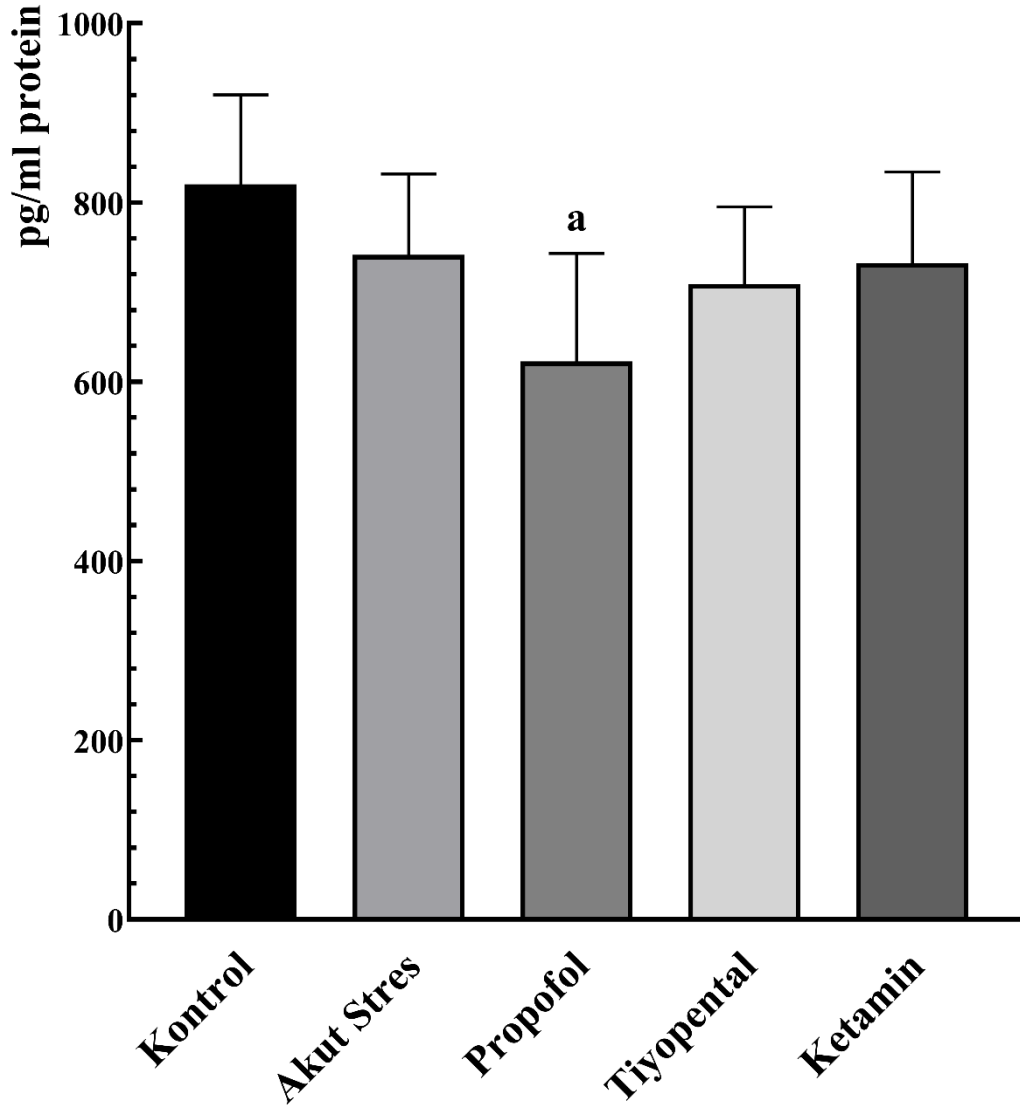
		Kontrol Grubu	Stres Grubu	Propofol grubu	Tiyopental grubu	Ketamin Grubu
SOD (pg/mg protein)	$\bar{X} \pm SD$	820.3 $\pm$ 99.9	741.5 $\pm$ 90.3	622.9 $\pm$ 120.5	709.1 $\pm$ 86.1	732.5 $\pm$ 101.5
	Medyan-IQR	782.9-135.9	722.5-129.23	578.1-67.13	699.0-114.12	742.6-236.64
CAT (pg/mg protein)	$\bar{X} \pm SD$	17.93 $\pm$ 0.99	16.01 $\pm$ 1.51	16.82 $\pm$ 2.69	16.38 $\pm$ 2.10	16.93 $\pm$ 1.16
	Medyan-IQR	17.85-1.74	16.86-2.84	15.81-4.39	15.50-3.45	17.06-1.89
MDA (ng/mg protein)	$\bar{X} \pm SD$	48.07 $\pm$ 1.60	54.44 $\pm$ 5.37	54.67 $\pm$ 4.98	55.00 $\pm$ 5.41	55.15 $\pm$ 5.53
	Medyan-IQR	48.38-1.02	54.66-7.87	55.73-11.52	55.68-11.27	55.29-11.27
TAS (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	0.987 $\pm$ 0.17	0.787 $\pm$ 0.062	1.064 $\pm$ 0.187	0.890 $\pm$ 0.210	1.011 $\pm$ 0.174
	Medyan-IQR	0.88-0.02	0.82-0.13	1.055-0.29	0.93-0.47	0.97-0.29
TOS (μ mol/L)	$\bar{X} \pm SD$	10.11 $\pm$ 2.27	12.49 $\pm$ 0.89	16.38 $\pm$ 2.82	10.43 $\pm$ 1.22	7.312 $\pm$ 2.37
	Medyan-IQR	10.05-6.41	12.63-1.98	16.92-3.75	10.52-2.5	7.0-2.11
OSİ	$\bar{X} \pm SD$	11.09 $\pm$ 3.15	16.09 $\pm$ 1.55	16.90 $\pm$ 3.67	12.52 $\pm$ 3.52	7.64 $\pm$ 2.90
	Medyan-IQR	11.65-7.63	16.13-3.52	18.49-1.2	12.44-7.07	6.515-2.83

4.2.1. Serum SOD Seviyesi Ölçümüne Ait Bulgular

Gruplardaki serum SOD seviyelerine ait ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistiksel olarak anlamlılık derecelerinin gruplara dağılımı grafiksel olarak Şekil 4.3.'de gösterilmiştir.

Çalışmamızda serum SOD seviyelerinin ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile propofol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu. (p=0.022)

Kontrol grubu ve stres grubu ile diğer grupların SOD seviyeleri karşılaştırıldığında bazı değişiklikler görülse de bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı (p>0.05) görüldü.

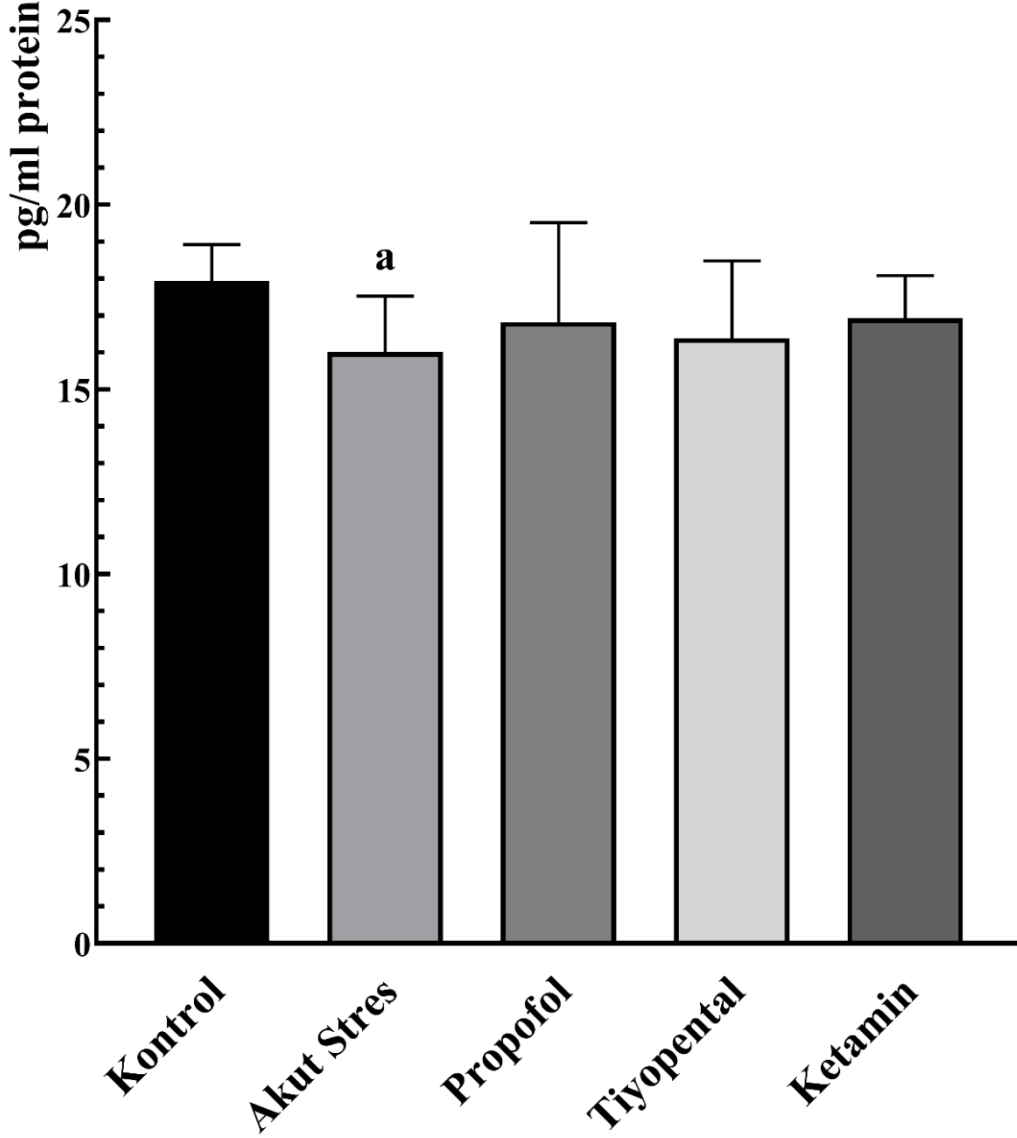


Şekil 4.3. Çalışma gruplarında serum SOD seviyelerinin gruplara göre dağılımı (“a” kontrol grubuna göre)

4.2.2. Serum CAT Seviyesi Ölçümüne Ait Bulgular

Gruplardaki serum CAT seviyelerine ait ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistiksel olarak anlamlılık derecelerinin gruplara dağılımı grafiksel olarak Şekil 4.4.’ de gösterilmiştir.

Çalışmamızda serum CAT seviyelerinin ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile akut stres grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu. ($p=0.015$)

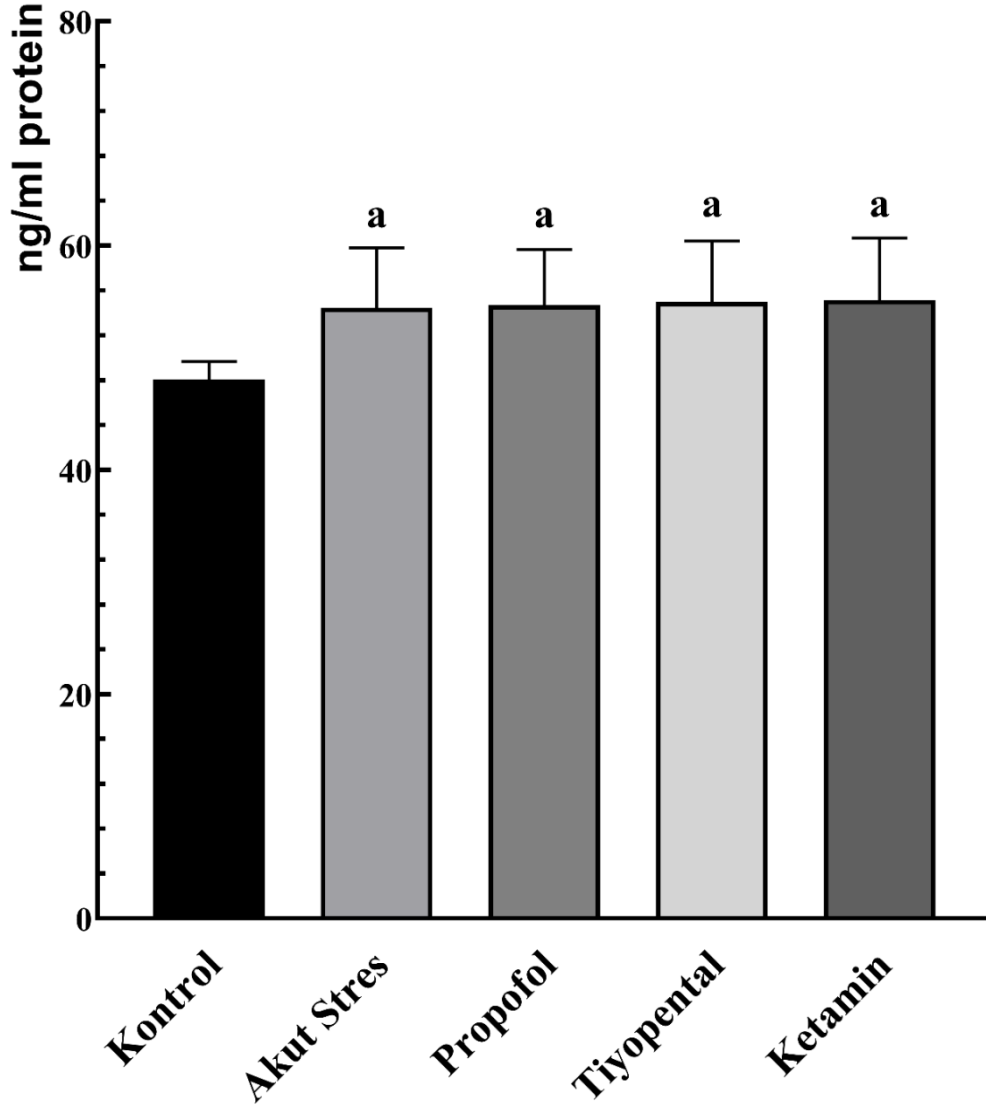


Şekil 4.4. Çalışma Gruplarında Serum CAT Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı (“a” kontrol grubuna göre)

Kontrol grubu ve akut stres grubu ile diğer grupların CAT seviyeleri karşılaştırıldığında bazı değişiklikler görülse de bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) görüldü.

4.2.3. Serum MDA Seviyesi Ölçümüne Ait Bulgular

Gruplardaki serum MDA seviyelerine ait ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistiksel olarak anlamlılık derecelerinin gruplara dağılımı grafiksel olarak Şekil 4.5.' da gösterilmiştir



Şekil 4.5. Çalışma gruplarında serum MDA seviyelerinin gruplara göre dağılımı (“a” kontrol grubuna göre)

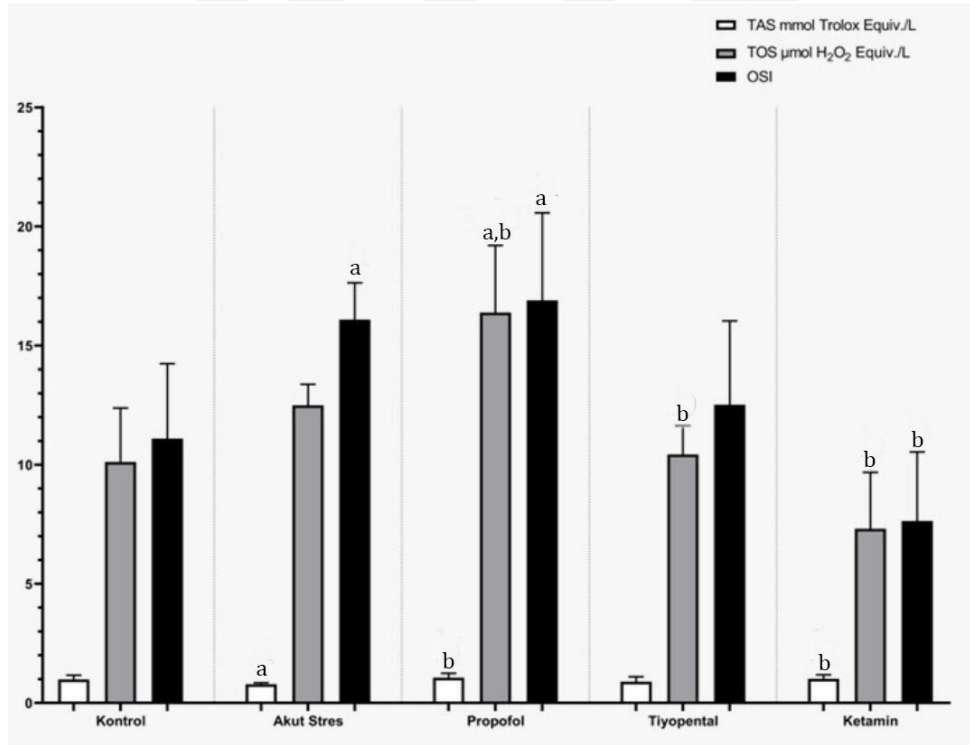
Çalışmamızda serum MDA seviyelerinin ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre akut stres, propofol, tiyopental ve ketamin gruplarındaki MDA

düzeylerinde artış gözlemlendi. Kontrol grubuna göre bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (sırasıyla $p=0.044$; 0.042 ; 0.028 ; 0.04)

4.2.4. Serum TAS-TOS-OSI Seviyesi Ölçümüne Ait Bulgular

Oksidatif stres indeksi (OSI) analizi, oksidatif stres seviyelerini belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Bu indeks, genellikle toplam oksidan seviyeleri (TOS) ve toplam antioksidan kapasitesi (TAS) ölçümlerine dayanır. OSI değerleri TOS/TAS olarak belirlendi.

Gruplardaki serum TAS-TOS-OSI seviyelerine ait ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistiksel olarak anlamlılık derecelerinin gruplara dağılımı grafiksel olarak Şekil 4.6.'da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Çalışma Gruplarında Serum TAS-TOS-OSI Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı (“a” kontrol grubuna göre, “b” akut stres grubuna göre)

Çalışmamızda serum TAS seviyelerinin ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile akut stres grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu ($p=0.004$).

Akut stres grubu ile diğer grupların serum TAS seviyeleri karşılaştırıldığında propofol ve ketamin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artma gözlemlendi (sırasıyla $p=0.002$; 0.01).

Çalışmamızda serum TOS seviyelerinin ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile propofol grubunda arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artma gözlemlendi ($p=0.009$).

Serum TOS seviyelerine bakıldığında akut stres grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında propofol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artma bulunurken, tiyopental ve ketamin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmektedir (sırasıyla $p=0.01$; 0.01 ; 0.006).

Çalışmamızda serum OSİ seviyelerinin ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile akut stres ve propofol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (sırasıyla $p=0.0018$; 0.045).

Akut stres grubu ile diğer grupların OSİ değerleri karşılaştırıldığında ketamin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p=0.004$).

4.3. Doku Örneklerinde SOD, CAT, MDA, TAS, TOS Seviyelerinin Analizi

Tablo 4.3. Doku Örnekleri İçin Antioksidan Parametrelerin Ortalamaları ($\bar{X}$), Standart Sapmaları (SD), Ortanca (Medyan) ve Inter Quantile Range Değerleri (IQR)

		Kontrol Grubu	Stres Grubu	Propofol grubu	Tiyopental grubu	Ketamin Grubu
SOD (pg/mg protein)	$\bar{X} \pm SD$	192.2 $\pm$ 38.96	147.5 $\pm$ 31.48	141.7 $\pm$ 26.31	194.7 $\pm$ 31.24	183.7 $\pm$ 25.93
	Medyan-IQR	186.6-85.41	147.2-41.73	140.1-29.28	201.1-54.61	185.0-36.19
CAT (pg/mg protein)	$\bar{X} \pm SD$	4.706 $\pm$ 0.420	3.927 $\pm$ 0.665	3.879 $\pm$ 0.445	4.559 $\pm$ 0.402	5.266 $\pm$ 1.018
	Medyan-IQR	4.6-0.62	3.985-1.45	3.78-0.66	4.59-0.76	5.27-1.24
MDA (ng/mg protein)	$\bar{X} \pm SD$	15.15 $\pm$ 2.32	16.64 $\pm$ 2.22	14.93 $\pm$ 2.15	16.09 $\pm$ 2.58	18.23 $\pm$ 1.36
	Medyan-IQR	15.49-3.99	16.09-4.71	14.82-2.82	16.79-5.22	18.04-2.29
TAS (mmol/L)	$\bar{X} \pm SD$	6.552 $\pm$ 1.442	5.808 $\pm$ 2.070	4.197 $\pm$ 1.862	3.416 $\pm$ 0.882	7.427 $\pm$ 1.303
	Medyan-IQR	6.395-2.83	5.705-4.82	4.48-3.31	3.36-1.89	6.83-0.75
TOS (μ mol/L)	$\bar{X} \pm SD$	3.28 $\pm$ 0.476	4.10 $\pm$ 0.696	4.60 $\pm$ 0.891	4.49 $\pm$ 0.914	4.25 $\pm$ 0.579
	Medyan-IQR	3.14-0.28	3.66-1.3	4.51-1.3	4.41-0.84	4.04-1.21
OSİ*	$\bar{X} \pm SD$	0.53 $\pm$ 0.18	0.76 $\pm$ 0.24	1.45 $\pm$ 0.92	1.39 $\pm$ 0.41	0.56 $\pm$ 0.14
	Medyan-IQR	0.4950	0.78-0.53	1.17-0.99	1.28-0.64	0.57-0.28

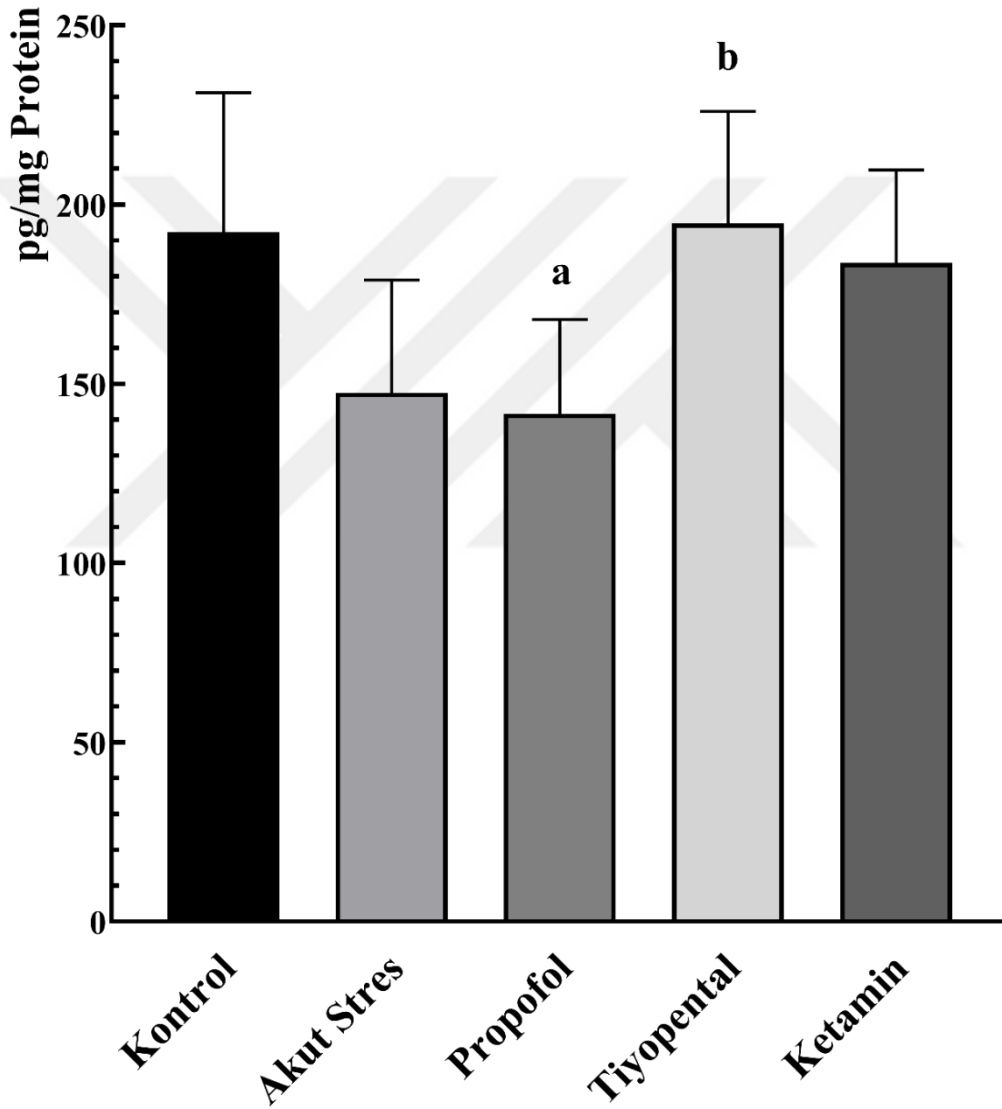
4.3.1. Sıçan Beyin Dokusu SOD Seviyesi Ölçümüne Ait Bulgular

Gruplardaki beyin dokusu SOD seviyelerine ait ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistiksel olarak anlamlılık derecelerinin gruplara dağılımı grafiksel olarak Şekil 4.7.'da gösterilmiştir.

Çalışmamızda beyin dokusu SOD ölçüm sonuçları karşılaştırdığında kontrol grubuna göre propofol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu ($p=0.015$). Akut stres grubu ile diğer gruplar karşılaştırıldığında tiyopental grubunda

istatistiksel olarak anlamlı bir artma gözlemlendi. Akut stres grubuna kıyasla bu artış bulundu ($p=0.037$).

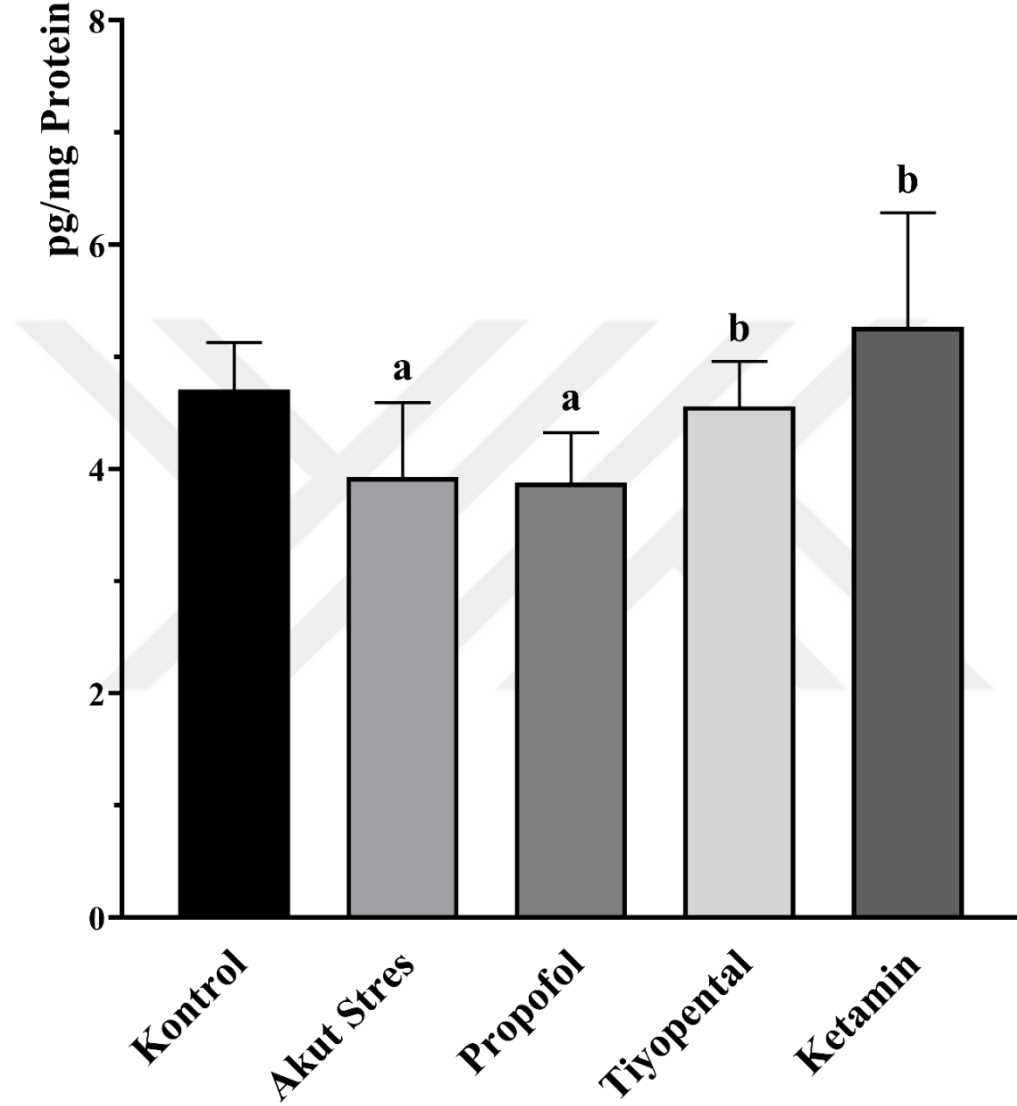
Kontrol grubu ve stres grubu ile diğer grupların SOD seviyeleri karşılaştırıldığında bazı değişiklikler görülse de bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) görüldü.



Şekil 4.7. Çalışma Gruplarında Doku SOD Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı (“a” kontrol grubuna göre, “b” akut stres grubuna göre)

4.3.2. Sıçan Beyin Dokusu CAT Seviyesi Ölçümüne Ait Bulgular

Gruplardaki beyin dokusu CAT seviyelerine ait ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistiksel olarak anlamlılık derecelerinin gruplara dağılımı grafiksel olarak Şekil 4.8.'da gösterilmiştir



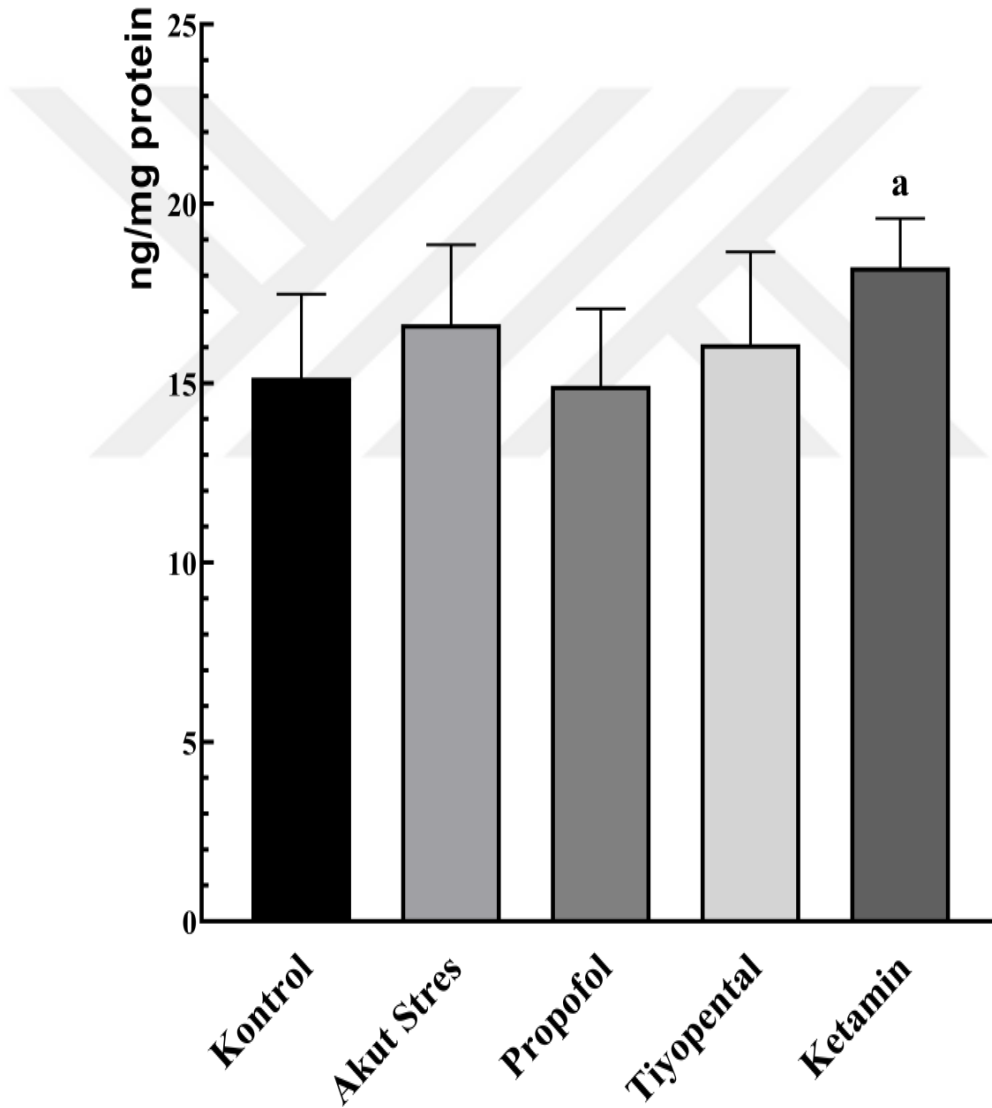
Şekil 4.8. Çalışma Gruplarında Doku CAT Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı
 (“a” kontrol grubuna göre , “b” akut stres grubuna göre)

Çalışmamızda beyin dokusu CAT seviyelerinin ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre akut stres ve propofol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu (sırasıyla $p=0.022$; 0.008).

Akut stres grubuna göre beyin dokusu CAT seviyelerinde tiyopental ve ketamin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir artma görüldü (sırasıyla $p=0.032$; 0.046).

4.3.3. Sıçan Beyin Dokusu MDA Seviyesi Ölçümüne Ait Bulgular

Gruplardaki beyin dokusu MDA seviyelerine ait ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistiksel olarak anlamlılık derecelerinin gruplara dağılımı grafiksel olarak Şekil 4.9.'de gösterilmiştir.

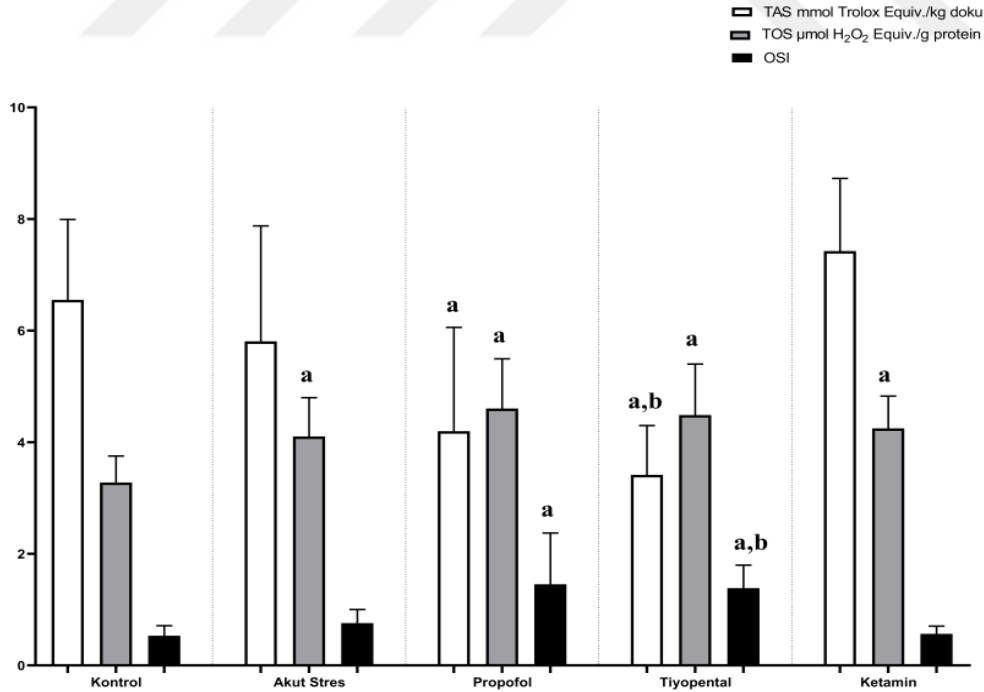


Şekil 4.9. Çalışma gruplarında doku MDA seviyelerinin gruplara göre dağılımı (“a” kontrol grubuna göre)

Çalışmamızda beyin dokusu MDA seviyelerinin ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile ketamin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artma bulundu ($p=0.015$). Kontrol grubu ve stres grubu ile diğer grupların MDA seviyeleri karşılaştırıldığında bazı değişiklikler görülsede bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) görüldü.

4.3.4. Sıçan Beyin Dokusu TAS-TOS-OSI Seviyesi Ölçümüne Ait Bulgular

Oksidatif stres indeksi (OSI) analizi, oksidatif stres seviyelerini belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. Bu indeks, genellikle toplam oksidan seviyeleri (TOS) ve toplam antioksidan kapasitesi (TAS) ölçümlerine dayanır. OSI değerleri TOS/TAS şeklinde belirlendi. Gruplardaki beyin dokusu TAS-TOS-OSI seviyelerine ait ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerleri ile istatistiksel olarak anlamlılık derecelerinin gruplara dağılımı grafiksel olarak Şekil 4.10.'de gösterilmiştir



Şekil 4.10. Çalışma Gruplarında Beyin Dokusu TAS-TOS-OSI Seviyelerinin Gruplara Göre Dağılımı (“a” kontrol grubuna göre , “b” akut stres grubuna göre)

Çalışmamızda beyin dokusu TAS seviyelerinin ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile propofol ve tiyopental grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu (sırasıyla $p=0.046$; 0.003).

Akut stres grubuna göre beyin dokusu TAS seviyelerinde tiyopental grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görüldü ($p=0.02$).

Kontrol grubu ve stres grubu ile diğer grupların TAS seviyeleri karşılaştırıldığında bazı değişiklikler görülse de bu değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) görüldü.

Çalışmamızda beyin dokusu TOS seviyelerinin ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile akut stres, propofol, tiyopental ve ketamin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artma bulundu (sırasıyla $p=0.035$; 0.008 ; 0.013).

Beyin dokusu OSİ seviyelerinin ölçüm sonuçları karşılaştırıldığında kontrol grubu ile propofol ve tiyopental grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulundu (sırasıyla $p=0.007$; 0.002).

Akut stres grubuna göre beyin dokusu OSİ seviyelerinde tiyopental grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış görüldü ($p=0.005$).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Stres, psikolojik, çevresel veya fizyolojik bir stres etkeninin neden olduğu homeostazın tehdit altındaki bir durumudur. Stres, bazı durumlarda diyabet (Lloyd ark., 2005), kardiyovasküler yetmezlik (Manni ark., 2008; Wirtz ark., 2008), kanser (Quick ark., 2008) ve depresyon (Chaplin ark., 2008) gibi önemli patolojiye sebep olması nedeniyle ciddi bir sağlık sorunu olarak bilinmektedir. Deneysel stres modelleri, vücutta strese yanıt olarak meydana gelen bu fizyolojik veya patofizyolojik değişiklikleri anlamak ve stres yönetimi için yeni farmakolojik ajanların geliştirilmesi için çok önemlidir. Bundan dolayı insanlardakine benzer şekilde hayvanlardaki stres koşullarını simüle etmek için akut ve kronik olmak üzere çeşitli hayvan modelleri oluşturulmuştur. Hareketsizleştirme, kısıtlama, elektrik ayak şoku, sosyal izolasyon stresi en yaygın olarak kullanılan deneysel modellerdir (Jaggi ark., 2011). Akut veya tek stresör maruziyetlerini inceleyen testler genellikle belirli bir belirtecin en yüksek tepkisi sırasında incelenebilmesi için tasarlanır ve bu genellikle bazal veya stressiz bir kontrol grubuyla karşılaştırılarak en iyi şekilde incelenir. Kısıtlama stresi, sıçanlarda akut ve kronik stresin indüklenmesi için daha yaygın olarak kullanılan modellerden biridir (Kumari ark., 2007; Manchanda ark., 2011). Sunulan yüksek lisans tez çalışmasında uygulama kolaylığı ve literatür bilgisinin fazla olmasından dolayı akut stres modeli oluşturmak için kısıtlama stresini tercih edildi.

Hayvanlarda stresin değerlendirilmesi araştırma faaliyetinin bir parçası olarak da büyük önem taşımakta olup davranışsal, biyokimyasal ve fizyolojik düzeyler de dahil olmak üzere çeşitli düzeylerde yapılmaktadır. Hayvanlarda stres değerlendirmesi, davranışsal düzeyde açık alan, sosyal etkileşim, artı labirent testi gibi metotlar

kullanılarak; biyokimyasal düzeyde plazma kortikosteron ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) ölçülerek; fizyolojik düzeyde ise gıda alımı, vücut ağırlığı, böbrek üstü bezi ağırlığı ve mide ülseri ölçülerek yapılmaktadır (Bali & Jaggi, 2015). Bu doğrultuda, çalışmamızda kısıtlama stres modeliyle oluşturduğumuz akut stres literatürde sıklıkla kullanılan artı labirent testi ile değerlendirildi.

ROS üretimi ve oksidatif stres psikolojik stresin önemli komplikasyonlarından biridir (Jafari ark., 2014). Stres ile oksidan üretimindeki artış, oksidatif hasar, serbest radikaller ve bunların reaksiyon ara maddelerinin neden olduğu hücrel hasar arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Hormonal, nörotransmitter anormalliklere ek olarak serbest radikaller ve bunların etkileşimlerinin ara maddeleri tarafından ortaya çıkarılan hücrel hasarlar yoluyla stres, oksidan oluşumunda ve oksidatif hasardaki artışla bağlantılıdır (Torres ark., 2004). Stresin şiddeti, süresi ve türü, meydana gelen oksidatif hasarın miktarını etkilemektedir (Fontella ark., 2005).

Oksidatif stres, ROS'ların, canlıdaki antioksidan savunmayı aşarak, lipid, protein ve DNA hasarına yol açtığı bir durum olarak tanımlanmaktadır. Oksidatif stres birçok hastalıkta ortaya çıkmakta ve bunların gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır (Chi ark., 2002). Beynin oksidatif hasara karşı nispeten daha savunmasız olması nedeniyle oksidatif stres birçok önemli psikiyatrik bozukluğun altında yatan ortak bir patojenik mekanizma olabileceği belirtilmektedir (Ng ark., 2008). Antioksidanlar, oksidatif süreçleri ve reaktif oksijen türlerinin zararlı etkilerini azaltmak için insan vücudunda önemli bir role sahiptir. ROS üretimi, radyasyon ve ilaç maruziyeti gibi ekzojen faktörlerden veya enfeksiyon, inflamasyon, mitokondriyal solunum ve oksidatif enzimler gibi endojen faktörlerden kaynaklanabilir. Azalmış antioksidan savunmalar, örneğin SOD, CAT ve GSH da oksidatif strese katkıda bulunmaktadır. Oksidatif stres,

yüksek oranda reaktif oksijen türlerini daha az reaktif bileşiklere dönüştüren doğal hücre antioksidan savunması ile önlenebilir veya azaltılabilir. Çok sayıda antioksidan arasında en sık ölçülenler GSH, SOD, CAT, GSHR ve GST'dir. Oksidatif stresin diğer biyobelirteçleri arasında TAS, TOS ve OSI bulunur. TAS, vücudun oksidatif strese karşı savunma kapasitesini ölçen önemli bir parametre iken; TOS, vücudun oksidatif strese maruz kalma derecesini ölçen önemli bir parametredir. OSI değeri ise, TOS ve TAS arasındaki orandır ve oksidatif stres seviyesini gösterir.

Oksidatif stres, yaş, metabolik bozukluklar, toksik maddeler veya ilaçlar gibi birçok nedenden kaynaklanmaktadır (Işık ark., 2015). Antioksidan enzim aktiviteleri ve oksidatif stres, anestezi ajanlarının etkisi altında da değişiklik gösterir. Bu değişiklikler, anestezi ajanlarının oluşturduğu etkilerin temelinde yatan ana faktörlerdir (Godin & Garnett, 1994). Cerrahi operasyonlar hastalarda cerrahi travma, inflamasyon ve iskemi-reperfüzyon hasarı gibi süreçlerin yaşanmasına neden olur ve bu süreçlerin tamamı oksidatif strese neden olmaktadır (Baysal ark., 2009; Glantzounis ark., 2001; Ozdogan ark., 2006). Daha fazla doku hasarını önlemek için daha az oksidatif strese neden olan ve daha fazla antioksidan özelliğe sahip anestezi ilaçlar, özellikle artmış oksidatif stres altında olan postoperatif veya kritik hastalarda daha iyi bir seçimdir (Eger, 2005; Tsuchiya ark., 2001). Anestezi madde seçiminin insan sağlığındaki öneminin yanında deneysel çalışmalar için de büyük önem arz etmektedir. Hayvan refahının yönetimi, bazı cerrahi girişimler amacıyla deney hayvanlarında da anestezi maddeler sıklıkla kullanılmaktadır. Anestezi maddelerin oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkileri bu alanda yapılan deneysel çalışmalardan elde edilecek sonuçları etkileme potansiyeline sahiptir. Bu nedenle sakinleştiricilerin, analjeziklerin ve anesteziğin kullanımı

anestezinin etkilerinden kaynaklanan değişen çalışma sonuçları açısından kendi potansiyel riskleriyle dengelenmelidir.

Bu bilgiler ışığında sunulan çalışma ile akut strese maruz bırakılmış sıçanlarda propofol, ketamin ve tiyopental gibi sık kullanılan anesteziik maddelerin oksidatif stres parametreleri üzerindeki etkilerinin araştırılması amaçlandı. Bu amaç doğrultusunda serum örneklerinde ve beyin dokularında MDA, SOD, CAT, TAS, TOS düzeylerine bakıldı. Ayrıca çalışma kapsamında davranış testleri de yapılarak stres seviyesi (yükseltilmiş artı labirent testi), lokomotor aktivite (açık alan testi) ve spasyal kısa süreli hafıza aktiviteleri (Y labirent testi) de değerlendirildi.

Geliştirilen stres ve davranış modelleri stres indüklü davranış değişikliklerinin tespit edilebilmesi için geçerli yöntemleri oluşturmaktadır (Jaggi ve ark., 2011). Yükseltilmiş artı labirent testi anksiyete ve stres çalışmalarında en sık kullanılan metotlardan biridir (Tejada ve ark., 2009). Artan risk değerlendirme, keşif davranışlarının azalması (şahlanma sayısı vb.), barınak arama (karanlık veya kapalı alan arayışı), kaçış, defekasyon gibi davranışlar kemirgenlerde strese bağlı anksiyetenin gözlemlendiği tipik davranışlardır (Bailey & Crawley, 2009). Yükseltilmiş artı labirent testindeki davranış yapısı savunma davranışıyla ilişkili bir nöronal mekanizmaya dayanmaktadır (Carobrez & Bertoglio, 2005). Bu deney düzeneğindeki tipik kaygıya bağlı davranış açık kolların caydırıcılığından ziyade, açık ve kapalı kollar arasındaki zıtlıktan kaynaklanır (Salum ark., 2003). Yükseltilmiş artı labirent deney düzeneğinin anksiyete ve ilişkili olarak stres değerlendirilmesinde kullanılmasının nedeni budur. Anksiyolitik etkinin ortaya çıkmasına neden olacak bir madde uygulaması veya deney dizaynında sıçanların açık kollara giriş sayıları ve açık kolda geçirdikleri sürenin arttığı (Chaves ark., 2018; Garcia ark., 2005; Nin ark., 2012; Rogóz & Skuza, 2011), anksiyojenik etkide ise tam tersi

bulgular elde edildiği bildirilmektedir (Bashiri ark., 2016; Rogerio & Takahashi, 1992). Sunulan tez çalışmasında sıçanlarda oluşturulan kısıtlama stresi sonucunda gelişen akut stresin oluşup oluşmadığı artı labirent testiyle değerlendirilmiştir. Sıçanların kapalı kolda geçirdiği zaman bulguları değerlendirildiğinde, kontrol grubuna kıyasla diğer deney gruplarındaki hayvanlarda kapalı kolda geçirilen sürenin arttığı tespit edildi ($p<0.05$). Bu veriler kısıtlama stresi uygulanan sıçanlarda akut stresin oluştuğunu ve davranışsal sonuçlarını göstermektedir. Ayrıca, toplam katedilen mesafe verilerinde de kontrol grubu dışındaki sıçanlarda azalmanın olması stres davranışıyla uyumlu sonuçları sunmaktadır ($p<0.05$). Wistar sıçanlarda yapılan bir çalışmada üç farklı metotla (zorlu yüzme testi, kısıtlama testi ve yükseltilmiş platform testi) oluşturulan akut stres modelinde deneklerde davranış deneylerindeki lokomotor aktivitenin azaldığı katedilen mesafeler üzerinden gösterilmiştir (Gołyszny ark., 2024). Kısıtlama stresi, savunma tepkisini sınırlayan fiziksel bir unsur içeren ve durumu kontrol etmeyi imkansız hale getiren psikolojik bileşenleri içermesi bakımından etkili bir stres modelidir (Bowman ark., 2003; McIntyre ark., 1999). Kısıtlama stresinin, kortikosteron gibi stres hormonlarının seviyelerinde değişiklik oluşturduğu ve hipofiz-adrenal eksenin azalan tepkisi yoluyla stres devresini değiştirdiği gösterilmiştir. Bu fizyolojik değişiklikler çeşitli davranışların da etkilenmesine neden olmaktadır (Buynitsky & Mostofsky, 2009).

Stres, sıçanlarda lokomotor aktivite, duysal algılama ve refleks aktivitesi gibi pek çok nörofizyolojik fonksiyonu etkilemektedir (McNish & Davis, 1997). Stres yanıtını oluşturan stres hormonlarının reseptör dağılımı beyin de dâhil olmak üzere tüm vücutta yaygın olarak bulunmaktadır. Dolayısıyla stresin davranış değişiklikleriyle yakın ilişkisi bulunmaktadır. Sıçanlarda stres hormonlarının reseptör dağılımları sadece kognitif ve duysal süreçleri yöneten beyin bölgeleriyle sınırlı değildir. Motor sisteme ait motor

korteks, bazal gangliyonlar, serebellum ve omuriliğin ventral boynuzu gibi bölgelerde yoğun stres hormon reseptörleri bulunur (Ahima ark., 1992; Ahima & Harlan, 1990). Deneysel stres modelleri sonrasında nörotransmitter etkinliklerinde meydana gelen değişimler de davranışların etkilenmesine neden olmaktadır (Pertsov ark., 2013). Stres ve davranışsal değişikliklerin bu yakın ilişkisi nedeniyle sunulan tez çalışması kapsamında sıçanlarda akut stres maruziyeti sonrasında uygulanan anesteziik maddelerin lokomotor aktiviteye olan etkilerinin test edilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada kullanılan açık alan testi lokomotor aktivitenin değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan deneysel düzeneklerden biridir. Açık alan testinde elde edilen bulgular, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında propofol ve tiyopental gruplarındaki toplam kare değiştirme sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmanın olduğunu gösterirken ($p<0.05$), akut stres ve ketamin gruplarında istatistiksel anlamda bir farkın bulunmadığını göstermektedir ($p>0.05$). Ayrıca deney grupları arasında defekasyon ve şahlanma parametrelerinde anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$). Stresin lokomotor aktivite üzerindeki etkisi stresörün şiddeti ve süresine göre değiştiği bildirilmektedir. Yang ve arkadaşlarının 6 haftalık Wistar sıçanlarda yaptıkları deneylerde, zorlu yüzme testi ve kısıtlama stresi ile oluşturulan akut stres modelinde stres grubu ile kontrol grubu sıçanları arasında toplam katedilen mesafe, ortalama hız ve şahlanma sayılarında anlamlı bir farkın olmadığı bildirilmiştir (Yang ark., 2024). Kısıtlama stresinin uzun süreli etkilerinin incelendiği bir başka çalışmada Swiss albino farelerde 1 saatlik kısıtlama stresi sonrasında farklı zaman periyotlarında davranış ve biyokimya değerlendirmeleri yapılmıştır. Bu çalışmada açık alan testinde toplam lokomotor aktivitede 0. saatte kontrol ve stres grupları arasında anlamlı bir fark olmamasına karşın 24. Saatte lokomotor aktivitede stres grubunda anlamlı bir artış tespit edilmiştir (Chaoui ark., 2022). Çalışmamızda kontrol ve akut stres

gruplarından elde edilen bulgular literatürdeki bu araştırmalarla uyum göstermektedir. Bununla birlikte Wistar sıçanlarda ardışık üç farklı stres modeli (zorlu yüzme testi, kısıtlama stresi ve yükseltilmiş platform testi) ile oluşturulan akut stresten 24 saat sonra yapılan açık alan testinde toplam katedilen mesafede stres grubunda anlamlı bir azalma görülürken, defekasyon sayılarında bir fark görülmemiştir (Gołyszny ark., 2024).

Akut stresin yanında anestezi maddeler sinir sisteminde önemli mekanizmalar üzerinden etkinlik göstermesi nedeniyle davranışlar üzerinde etkileri vardır. Genel anestezi alan veya cerrahi operasyonlar sonrasında çoğu hastada takip eden 6 ay içerisinde davranışsal ve ruh durumunda değişimler meydana gelebilmektedir (Ghoneim & O'Hara, 2016). Bulgularımız propofol ve tiyopentalin lokomotor aktivite üzerinde baskılayıcı bir etki oluşturduğunu ancak ketamin grubunun kontrol grubuna göre anlamlı bir fark ortaya koymadığını göstermektedir. 40 mg/kg propofolün sıçanlarda kısa dönemde (ilk 5 dakika) lokomotor aktivite üzerinde uyarıcı etkisi açık alan testiyle gösterilmektedir (Tezcan ark., 2015). Propofolün bağımlılık yapıcı potansiyelinin incelendiği bir başka araştırmada propofol lokomotor aktivite üzerinde bir duyarlılaşmaya yol açtığı ve bu etkinin nitrejik sistem üzerinden gerçekleştiği öne sürülmektedir (Uskur ark., 2021). Bahsedilen çalışmalarda propofolün lokomotor aktivite üzerindeki etkisi enjeksiyondan kısa süre sonra test edilmiş olması ve dozun sunulan tez çalışmasındaki dozdan daha düşük olması bulgulardaki farklılığın sebebi olabilir. Bunun yanında, 75 mg/kg propofolün farelerde açık alan testindeki toplam katedilen mesafede kontrol grubuna göre anlamlı bir azalmaya neden olduğu ortaya koyulmuştur. Bahsedilen çalışmada propofolün sinir sistemindeki mikrogliya fonksiyonlarında değiştirerek ve MSS'deki inflamatuvar yanıtı şiddetlendirerek bu etkiyi oluşturduğu ileri sürülmüştür. Tek doz propofolün moleküler ve hücrese seviyedeki etkilerinin davranış değişikliklerine yol açtığı düşünülmektedir (Song ark.,

2019). Akut stres maruziyeti sonrasında 150 mg/kg dozda propofol uyguladığımız grupta görülen lokomotor aktivite üzerindeki baskılayıcı bulgular literatürdeki bu çalışmayla paralellik göstermektedir.

Tiyopentalin sıçanlardaki lokomotor aktivite üzerindeki etkilerini gösteren bir çalışma literatürde bulunamamıştır. Akut strese maruz kalmış sıçanlarda 40 mg/kg tiyopental enjeksiyonu (ip.) açık alan testinde toplam katedilen mesafeyi azaltarak baskılayıcı bir etki gösterdiği bulgularımızın ışığında ortaya koyulmaktadır.

Yarışmasız NMDA reseptör antagonisti olan ketamin insan ve hayvanlarda kuvvetli psikotomimetik etkileri olan dissosiyatif anestezik maddelerden biridir (Javitt & Zukin, 1991; Krystal ark., 1994). Ketamin kardiyovasküler ve solunum sistemleri üzerinde baskılayıcı etkisinin bulunmamasına karşın, disfori, agresyon ve kognitif bozukluklar gibi istenmeyen etkilere sahiptir (Corssen & Domino, 1966; Okon, 2007). Ketamin lokomotor aktivite üzerindeki etkileri ise literatürde tartışmalıdır. 40 mg/kg dozunda ketamin preadolesan ve adolesan dönemdeki sıçanlarda lokomotor aktiviteyi arttırdığı bulunmuştur (S. A. McDougall ark., 2017). Ancak 21 günlük sıçanlarda yapılan bir çalışmada, farklı ketamin dozlarının (10, 20 ve 40 mg/kg) 14 gün uygulanması neticesinde yüksek doz ketaminin açık alan testinde katedilen mesafeyi kısalttığı ve rotarod testinde ise doza bağımlı motor koordinasyon ve dengede bozulmalara neden olduğu gösterilmiştir (Arpacı ark., 2023). Anestezik doz (100 mg/kg) ketamin uygulanmasından 24 saat sonra sıçanlarda açık alan testinde lokomotor aktivitenin azaldığı ancak bu etkinin 48. saatte görülmediği bildirilmiştir. Aynı çalışmada farklı davranış düzenekleriyle yapılan deneylerde ise lokomotor aktivitede bir farklılığın olmadığı gösterilmiştir (Pitsikas ark., 2019). Anestezik doz ketaminin motor aktiviteyi azalttığını öne süren çalışmaların yanında (Hetzler & Wautlet, 1985; Mihara ark., 2012),

lokomotor aktiviteyi etkilemediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Ribeiro ark., 2013). Çalışmamızda akut stres maruziyeti sonrasında uygulanan 90 mg/kg ketamin sıçanlarda açık alan testi verilerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

Akut stresin, stresin etkeninin doğasına, zamanlamasına, deneklerin cinsiyetine ve incelenen spesifik göreve bağlı olarak biliş üzerinde karmaşık etkileri vardır (Czakoff & Howland, 2010; Diamond ark., 2007). Sunulan çalışmada spasyal ve kısa süreli hafızanın değerlendirilmesi amacıyla Y labirent testi uygulandı. Spontan döngü sayıları üzerinden yapılan değerlendirmede akut stres grubunda biz azalma olmasına rağmen deney grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bu veriler akut stres maruziyeti ve sonrasında kullanılan anestezi maddelerin 24 saat sonrasında kısa süreli ve spasyal hafızada bir değişiklik oluşturmadığını göstermektedir.

Stresli uyaranlar fizyolojik homeostaziyi bozabilir ve bu tür olumsuz girdilerle başa çıkamama durumu biyolojik sistem üzerinde yaygın zararlı etkilere neden olabilir. Duygusal ve çevresel stres faktörlerinin beyin fonksiyonlarını etkilediği ve nöropsikiyatrik bozuklukların oluşumunda önemli bir faktör olduğu bildirilmektedir (Chrousos & Gold, 1992; Selye, 1998). Özellikle oksidan-antioksidan dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan oksidatif stres bu süreçlerde belirleyici bir faktör özelliği göstermektedir. Sıçanlarda kısıtlama stresi kaynaklı bağışıklık tepkilerinin modülasyonunda serbest radikallerin rolünü değerlendirmek için yapılan bir çalışmada, sıçanlar 5 gün boyunca günde 1 saat kısıtlama stresine maruz bırakılmıştır. Sonrasında oksidatif stres belirteçleri için yapılan kan testleri, kısıtlama stresinin plazma kortikosteron seviyelerini ve MDA seviyelerini önemli ölçüde yükselttiğini ve lipid peroksidasyonunun sonuçları olan glutasyonu azalttığını göstermiştir. Antioksidan enzimlerden katalaz ve süperoksit dismutazın ise daha az aktif olduğu bildirilmiştir.

Oluşan tablonun antioksidan tedavi ile tersine çevrildiği öne sürülmüştür (R. Pal ark., 2011). Ayrıca, çalışmalar kısıtlama stresinin beyindeki toplam glutatyon seviyelerini azaltarak beyindeki antioksidan dengeyi bozduğunu ve bunun da beyinde lipid peroksidasyonuna neden olduğunu göstermiştir (Park ark., 2010). Chaoui ve ark., (2022) akut kısıtlama stresinin davranış ve beyin antioksidan durumu üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada, MDA seviyesindeki artışın yanı sıra antioksidan enzimlerin (SOD, CAT, GPx GST) modifikasyonları yoluyla antioksidan dengenin de bozulduğunu ortaya koymuşlardır (Chaoui ve ark., 2022). Kısıtlama stres modeliyle yapılan bir başka çalışmada Wistar sıçanlarda SOD, CAT ve TAS seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir (G. Pal ark., 2023).

Çalışmamızda akut stres grubu serum MDA düzeyleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artarken, serum TAS seviyesinde azalma gözlemlendi. Serum ve beyin dokusu CAT düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla akut stres grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edildi. Akut stres grubu serum OSI ve doku TOS seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı artış bulundu.

Çalışmamızda, oksidatif stres düzeyinin ölçümüne ilişkin literatürdeki verilere dayanarak, bu radikallerin üretim hızının bir göstergesi olarak lipid peroksidasyon ürünü olan MDA miktarını ölçtük. MDA çoklu doymamış yağ asidi peroksidasyonunun ana ürünüdür ve oksidatif stresin biyobelirteci olarak yaygın şekilde kullanılan bir bileşiktir.(Frankel & Neff, 1983) Yapılan çalışmalarda aşırı MDA üretimi oksidatif stresin bir göstergesi olarak çeşitli hastalıkların (Alzheimer hastalığı, kanser, kardiovasküler hastalıklar, diyabet, karaciğer hastalıkları ve Parkinson gibi) farklı patolojik durumlarıyla ilişkilendirilmektedir (Ayala ve ark., 2014; Del Rio ve ark., 2005; Sanyal ve ark., 2009). Sonuçlarımız, stresle ROS'un aşırı üretimi anlamına gelen

MDA'nın artışının yanı sıra antioksidan enzimlerden özellikle katalazın modifikasyonları yoluyla antioksidan dengenin bozulduğunu ortaya koydu. Ayrıca serum ve doku TAS ve TOS değerlerindeki değişimlerde oksidatif stres yönünde artışın olduğu gösterildi.

Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda kısıtlama stresinin neden olduğu pro-oksidan/anti-oksidan dengenin bozulmasının serbest radikallerin aşırı birikmesine ve bunun sonucunda oksidatif strese yol açtığı ortaya koyulmaktadır. Kısıtlama stresi gibi duygusal stres faktörleri, merkezi sinir sistemi (CNS) nöronal aktivitesini artırabilir ve böylece bu tür gelişmiş metabolik aktivitenin yan ürünleri olan serbest radikal türlerinin oluşumuna neden olabilir. Oksidatif streste meydana gelen artış muhtemelen stres kaynaklı nörodavranışsal değişikliklerin de ana sebeplerinden biri olduğunu göstermektedir.

Klinik ve deneysel uygulamalarda en sık kullanılan anesteziik maddelerden biri olan ketamin pek çok sinirsel sistemi etkileyen, ayrıca analjezik, antienflamatuar ve antidepresan etkilere sahiptir (Zanos ark., 2018). Ketaminin hayvanlarda endojen adrenalin, noradrenalin ve dopamin dâhil olmak üzere katekolamin üretimini artırdığı deneysel olarak kanıtlanmıştır. Literatürde ketaminin belirli dozlarda kullanımıyla serbest radikallerin arttığı ve bazal gangliyonlar gibi daha fazla katekolamin bulunan gangliyonların oksidatif hasara daha fazla maruz kaldığı bildirilmiştir (Cadet, 1988; Lohr, 1991). Sıçan beyinde oksidatif stres parametreleri üzerine ketaminin etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada subanesteziik ketamin dozları (4, 10 ya da 30 mg/kg; ip) beyin dokusunda oksidan parametreleri artırdığı (MDA) ve antioksidan parametreleri (tiyol miktarı) azalttığı bildirilmiştir (de Oliveira ark., 2009). Ketamin travmatik beyin hasarı oluşturulan farelerde oksidatif stresi ve apoptozu azaltarak nöroprotektif etki sergilemiştir. Çalışmada travmatik beyin hasarından 30 dk sonra 30 mg/kg, 60mg/kg, 100

mg/kg dozlarında ketamin uygulaması, beyin MDA içeriğini düşürürken ve GPx, SOD ve nükleer faktör eritroid 2 (Nrf2) aktivitesini artışa neden olmuştur. 60 mg/kg ketamin dozunda en kuvvetli nöroprotektif etkinin görüldüğü bildirilmiştir (Liang ark., 2018). Farelere tek doz ketamin uygulamasının davranışsal değişiklikler ve pro-oksidan etkileri üzerine yapılan bir çalışmada, ketaminin subanestezik dozlarda (5, 10 ve 20 mg/kg) antidepresan etki göstererek hiperlokomosyonda artışa neden olduğunu ve lipid peroksidasyonunu ve CAT aktivitesini arttırdığı görülmüştür. Çalışmada görülen davranışsal etkiler pro-oksidan etkilerle ilişkilendirilmiştir (da Silva ark., 2010).

Literatür incelendiğinde ketaminin oksidatif stres karşısında koruyucu etkisinin dozla ilişkili olduğunu görülmektedir. Ketaminin antioksidan enzimlerin aktivitesini uyarma yeteneği, antioksidan özelliklerinde kritik bir rol oynar (Zhu ark., 2007). *In vitro* çalışmalar ketaminin yalnızca anestezik konsantrasyonlarına karşılık gelen değerlerden çok daha yüksek seviyelerde uygulandığında toksik etkiler ürettiği bildirilmiştir (Bai ark., 2013; Ito ark., 2015).

Çalışmamızda MDA ve doku TOS düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ketamin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Akut stres grubuyla karşılaştırıldığında ketamin grubunun serum TAS düzeylerinde anlamlı artış, serum TOS düzeylerinde anlamlı azalma bulundu. Beyin dokusu CAT düzeylerinde akut stres grubuna kıyasla ketamin grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmektedir.

Akut stres uygulanan sıçanlardaki ölçtüğümüz oksidatif stres parametreleri, akut stresten sonra oksidatif stresin meydana geldiğini göstermektedir. Ketamin grubunun sonuçlarına göre ketamin tedavisinin bu etkiyi kısmen hafiflettiği görülmektedir. TAS ve TOS seviyeleri incelendiğinde akut stres grubuna göre fark oluşturması stresle oluşan

oksidatif strese karşı koruyucu bir cevabın oluştuğunu göstermektedir. Sonuçlar ketaminin akut stres kaynaklı oksidatif stresi azaltabileceğini göstermektedir.

Propofol (2,6-di-izopropilfenol) kısa etkili bir intravenöz anesteziik maddedir; insanlarda ve veteriner hekimlikte genel anesteziik olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (S. J. McDougall ark., 2008). Propofol, güçlü bir anesteziik ve etkili bir sakinleştirici olması nedeniyle yoğun bakım ünitelerinde en çok tercih edilen ilaçlardan biridir. Ancak, uzun süre sedasyon amacıyla propofol kullananlarda propofol infüzyon sendromu (PIS) olarak bilinen birden fazla organ ve sistem hasarı bildirilmiştir. Retrospektif çalışmalar, yüksek dozlarda kısa süreli infüzyon alan veya farklı dozlarda uzun süreli infüzyon alan tüm hastalarda PIS riskinin yüksek olduğunu göstermiştir (Hemphill ark., 2019). Deneysel çalışmalarda da propofol verilen hayvanlarda kalp, akciğer, karaciğer, safra kesesi, böbrek, mesane ve iskelet kaslarında önemli hasarlar oluşmuş ve insanlarda PIS'e benzer çoklu organ hasarı meydana gelmiştir (Ypsilantis ark., 2011).

Birçok çalışmada propofol başta olmak üzere intravenöz anesteziiklerin antioksidan özellikleri araştırılmıştır (Dispersyn ark., 2010; Kambara ark., 2009; Menku ark., 2010). Senoner ve ark., (2019) yaptıkları bir çalışmada propofolün oksidatif stresi azaltması yolu ile postoperatif iyileşme sağladığını bildirmiştir (Senoner ve ark., 2019). Propofolün özellikle beyin dokusunda oksidatif strese karşı koruyucu etki sergilediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Nakahata ark., 2008; Oztürk ark., 2008). Propofolün uzun süreli kullanımının etkilerini inceleyen bir çalışmada, 50 mg/kg dozunun kas MDA seviyesinin yükseldiği ve toplam glutatyon (tGSH) miktarının düştüğü bildirilmiştir. Ayrıca, 100 mg/kg propofol dozunun da kas dokusundaki MDA seviyesini kısa sürede yükselttiği ve tGSH miktarını azalttığı bildirilmiştir (Erdem ark., 2021). Propofol kaynaklı karaciğer hasarı üzerine antioksidan tiamin pirofosfatın (TPP) etkisinin

araştırıldığı bir çalışmada, 3 gün boyunca günde bir kez 50 mg/kg ip. propofol uygulanan sıçanlarda MDA ve TOS gibi oksidasyon göstergelerinin propofol grubunda yüksek olduğu, buna karşın total glutatyon (tGSH) ve TAS gibi antioksidan belirteçlerin düşük olduğu bildirilmiştir ve propofolün hücrel oksidasyonu artırarak karaciğer hasarına neden olduğu öne sürülmüştür (Acun Delen ark., 2022). Ayrıca, uzun süre propofol ile tedavi edilen çocuklarda nörolojik bozuklukların tespit edildiği bildirilmiştir (Sloan, 2003). Artan klinik veriler, propofolün muhtemelen yaygın ve doza bağlı nörosit gelişimsel hasarına yol açtığını göstermektedir (Jevtovic-Todorovic ark., 2003). Propofolün bu etkilerinin hangi yol üzerinden ortaya çıktığının araştırıldığı bir çalışmada 363-3p/CREB eksenini etkileyerek oksidatif stres ve apoptozu indüklediğini göstermişlerdir (Yao & Zhang, 2020). Propofolün patofizyolojisi nedeniyle karaciğer hasarına neden olduğuna dair bazı kanıtlar vardır. Propofolün mitokondriye zarar verdiği, transmembran elektrik potansiyelinin oluşumunu ve/veya bakımını değiştirdiği ve hayvan modellerinde mitokondriyal elektron zinciri boyunca elektron taşınmasını bozduğu gösterilmiştir (Branca ark., 1991; Schenkman & Yan, 2000).

Çalışmamızda serum SOD ve beyin dokusu CAT düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla propofol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir. Propofol gruplarında doku TAS düzeylerinde anlamlı bir azalma bulunurken, doku ve serum TOS, OSI değerlerinde anlamlı artış bulunmuştur. Çalışmamızda serum MDA düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla propofol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Akut stres grubuyla karşılaştırıldığında propofol grubu serum TAS, TOS, OSI düzeylerinde anlamlı artış bulundu. Her ne kadar çeşitli klinik ve deneysel çalışmalar propofolün antioksidan etkiye sahip olduğunu gösterse de (Marik, 2004), diğer çalışmalar da propofolün kısa süreli yüksek doz uygulamalarının veya uzun süreli düşük doz

uygulamalarının hücre düzeyinde oksidan etki yarattığını ve antioksidan etkiyi azalttığını göstermiştir (Yao & Zhang, 2020). Çalışmamızda oksidasyon belirteçlerinden doku serum TOS, OSİ ve serum MDA değerleri yüksek bulunması propofolün yukarıda belirtilen toksik etkilere oksidatif stresin önemli katkı sağladığı söylenebilir.

Tiyopental barbitürat türevi bir anestezik maddedir (Yagmurdur ark., 2004). Tiyopentalin oksidatif stres üzerindeki etkilerine dair hayvan çalışmaları düzensiz bulgular içermektedir. Omurilik kontüzyon yaralanması olan sıçanlarda yapılan bir çalışmada 15 mg/kg ip uygulanan tiyopental, omurilik MDA'sını tedavi edilmeyen kontrol sıçanlarına göre önemli ölçüde daha düşürmüştür (Kaptanoğlu ark., 2002). Aksoy (2015), beyin iskemi reperfüzyon rat modelinde serbest radikallerin oluşturduğu hasarın önlenmesinde çeşitli anestezik maddelerin etkinliğinin karşılaştırılmasını yaptığı çalışmada ketamin (20 mg/kg), tiyopental (20 mg/kg) ve propofolu (25 mg/kg) subanestezik dozlarda kullanmıştır. Elde edilen bulgular kontrol grubunun MDA seviyesinin anestezik madde gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermiştir (Aksoy, 2015). Okutomi ve ark. yüksek doz (70 mg/kg, ip) tiyopental uygulanmasından sonra sıçan karaciğer dokusunda lipid peroksidasyonun arttığını göstermiştir (Okutomi ark., 1995). Bayram ve ark., (2014) tiyopental sodyum ve propofolün tekrarlayan dozlarda uygulanmasının sıçanların karaciğer dokusunda MDA seviyesinde kontrol grubuna göre artış oluşturduğunu göstermiştir. Çalışmada aynı zamanda deney gruplarında, SOD ve CAT aktivite değerlerinde de kontrol grubuna göre anlamlı bir artışın olduğu bildirilmiştir.(Bayram ve ark., 2014). Bir başka çalışmada, subanestezik ve anestezik dozlarda uygulanan tiyopental sistemik hipotansiyona ve ilişkili yüksek riskli komplikasyonlara neden olan adrenalın üretiminin baskılanması nedeniyle oksidatif strese yol açtığı bulunmuştur. Çalışmada sıçan beyin, kalp ve

bronşiyal dokularda daha yüksek MDA ve daha düşük GSH, GPx ve GSHR seviyeleri gösterilmiştir (Ahiskalioglu ark., 2018).

Çalışmamızda serum MDA düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla tiyopental gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olurken, SOD seviyelerinde anlamlı düşüş gözlemlendi. Çalışmamızda doku TAS düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla tiyopental grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunurken, doku TOS ve OSİ değerlerinde anlamlı artış bulunmuştur. OSİ seviyeleri ve doku CAT düzeylerinde akut stres grubuna kıyasla tiyopental grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülürken, doku TAS seviyelerinde ise anlamlı azalma bulunmuştur.

Çalışmamızda anestezi dozda uyguladığımız tiyopentalin özellikle beyin dokusunda TAS, TOS, OSİ değerlerine baktığımızda oksidatif stresi artırıcı yönde bir etkisi olduğunu görmekteyiz. Dokuda akut stres grubuna göre SOD, CAT değerlerindeki artış tiyopental metabolizması sırasında oluşan oksidatif strese karşı bir savunma sisteminin geliştiğini ancak doku TOS, OSİ seviyelerinin de yüksek olması, gelişen savunmanın lipid peroksidasyon hasarını engelleyemediğini göstermektedir.

Sonuç ve Öneriler

Sunulan yüksek lisans tez çalışmasında elde edilen sonuçlar ve öneriler şunlardır:

- İki saatlik kısıtlama stresi sonrasında sıçanlarda yükseltilmiş artı labirent testinde toplam katedilen mesafe ve kapalı kolda geçirilen zaman parametreleri akut stres protokolünün başarılı olduğuna işaret etmektedir.
- Akut stres sonrasında uygulanan anestezi dozda anestezi maddelerden propofol ve tiyopental kontrol grubuna göre lokomotor aktivitede azalmaya sebep oldu.

- Akut stres ve anestezi madde uygulamaları Y labirent testinde değerlendirilen kısa süreli spasyal hafızayı etkilemedi.
- Akut stres sonrası ketamin uygulanması, propofol ve tiyopentalden daha düşük düzeyde oksidatif strese sebep olurken, antioksidan sistem üzerinde daha iyileştirici/koruyucu etkilere yol açtığı görülmektedir.
- Çalışmamız kapsamında ilaçların anestezi dozda akut etkisini değerlendirdik. Fakat kronik uygulamaların yapılması bu oluşan etkilerin daha net ortaya koyulmasını sağlayabilir.
- Ayrıca anesteziklerin antioksidan sistem üzerindeki etkileriyle ilgili etkilenen diğer dokuların da incelenerek deneysel çalışmanın genişletilmesi oksidatif stres üzerine etkilerin doku bazında daha geniş perspektifte ortaya koyulmasını sağlayacaktır.

6. KAYNAKÇA

- A. Aksoy (2015) Beyin İskemi Reperfüzyon Rat Modelinde Serbest Radikallerin Oluşturduğu Hasarın Önlenmesinde Ya Da Azaltılmasında Çeşitli Anestezi Maddelerin (Ketamin, Tiyopental, Propofol) Etkinliğinin Karşılaştırılması
- Acun Delen, L., Korkmaz Dişli, Z., Taş, H. G., Kuyruklu Yıldız, U., Yazıcı, G. N., Süleyman, B., Kuzucu, M., Gürsu, C., & Suleyman, H. (2022). The effects of thiamine pyrophosphate on propofol-induced oxidative liver injury and effect on dysfunction. *General Physiology and Biophysics*, 41(1), 63-70. https://doi.org/10.4149/gpb_2021043
- Adamec, R. E., Blundell, J., & Burton, P. (2005). Neural circuit changes mediating lasting brain and behavioral response to predator stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(8), 1225–1241. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.05.007>
- Adams, N., & Blizard, D. A. (1986). Effects of social defeat on acute cardiovascular response in salt-sensitive and salt-resistant rats. *Behavioral and Neural Biology*, 46(3), 325–336. [https://doi.org/10.1016/s0163-1047\(86\)90275-x](https://doi.org/10.1016/s0163-1047(86)90275-x)
- Aguilera, G. (1998). Corticotropin releasing hormone, receptor regulation and the stress

- response. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 9(8), 329–336. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(98\)00079-4](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(98)00079-4)
- Ahima, R. S., & Harlan, R. E. (1990). Charting of type II glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 39(3), 579–604. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(90\)90244-x](https://doi.org/10.1016/0306-4522(90)90244-x)
- Ahima, R. S., Tagoe, C. N., & Harlan, R. E. (1992). Type II corticosteroid receptor-like immunoreactivity in the rat cerebellar cortex: Differential regulation by corticosterone. *Neuroendocrinology*, 55(6), 683–694. <https://doi.org/10.1159/000126188>
- Ahiskalioglu, E. O., Aydin, P., Ahiskalioglu, A., Suleyman, B., Kuyrukluylidiz, U., Kurt, N., Altuner, D., Coskun, R., & Suleyman, H. (2018). The effects of ketamine and thiopental used alone or in combination on the brain, heart, and bronchial tissues of rats. *Archives of Medical Science : AMS*, 14(3), 645–654. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59508>
- Ahiskalioglu, E. O., Aydin, P., Ahiskalioglu, A., Suleyman, B., Kuyrukluylidiz, U., Kurt, N., Altuner, D., Coskun, R., & Suleyman, H. (2018). The effects of ketamine and thiopental used alone or in combination on the brain, heart, and bronchial tissues of rats. *Archives of Medical Science: AMS*, 14(3), 645–654. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59508>
- Aitkenhead, A. R., & Smith, G. (Eds.). (1990). Intravenous anesthetic agents. *Textbook of Anesthesia* (2nd ed.). Churchill Livingstone.
- Akkuş, İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Birinci baskı. Mimoza Yayınları.
- Ali, A. T., Al-Swayeh, O. A., Al-Rashed, R. S., Al-Mofleh, I. A., Al-Dohayan, A. D., & Al-Tuwaijri, A. S. (1996). Role of oxygen-derived free radicals on gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion. *Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association*, 2(1), 19–28.
- Alho, H., Leinonen, J. S., Erhola, M., Lönnrot, K., & Aejmelaeus, R. (1998). Assay of antioxidant capacity of human plasma and CSF in aging and disease. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 12(2-3), 159–165.
- Arpacı, A. H., Çalışkan, H., Güneş, E., & Işık, B. (2023). Effects of the Recurrent and Different Doses of Ketamine Exposure on Anxiety-like Behaviors and Locomotor Activity in Juvenile Rats. *Current Alzheimer Research*. <https://doi.org/10.2174/1567205020666230308123718>
- Atrooz, F., Alkadhi, K. A., & Salim, S. (2021). Understanding stress: Insights from rodent models. *Current Research in Neurobiology*, 2, 100013. <https://doi.org/10.1016/j.crneur.2021.100013>
- Ayala A, Munoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2014; 2014: Article ID 360438, 31 pages
- Aydın, B., & İmamoğlu, S. (2001). Stresle başa çıkma becerisi geliştirmeye yönelik grup çalışması. *M. Ü. Atatürk Eğitim Fakültesi Eğitim Bilimleri Dergisi*, 14, 41–52.
- Aydoğmuş, M. T., Türk, H. S., Oba, S., & Gökalp, O. (2015). Comparison of single-dose ketamine-propofol mixture at different ratios in patients undergoing colonoscopy. *Archives of Medical Science*, 11, 570–576.
- Axelrod, J., & Reisine, T. D. (1984). Stress hormones: their interaction and regulation. *Science*, 224(4648), 452–459. <https://doi.org/10.1126/science.6143403>

- Bagchi, K., & Puri, S. (1998). Free radicals and antioxidants in health and disease. *East Mediterranean Health Journal*, 4(2), 350–360.
- Bai, X., Yan, Y., Canfield, S., Muravyeva, M. Y., Kikuchi, C., Zaja, I., Corbett, J. A., & Bosnjak, Z. J. (2013). Ketamine enhances human neural stem cell proliferation and induces neuronal apoptosis via reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway. *Anesthesia and Analgesia*, 116(4), 869–880. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182860fc9>
- Bailey, K. R., & Crawley, J. N. (2009). Anxiety-Related Behaviors in Mice. İçinde J. J. Buccafusco (Ed.), *Methods of Behavior Analysis in Neuroscience* (2nd bs). CRC Press/Taylor & Francis.
- Bali, A., & Jaggi, A. S. (2015). Preclinical experimental stress studies: Protocols, assessment and comparison. *European Journal of Pharmacology*, 746, 282–292. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.017>
- Bali, A., & Jaggi, A. S. (2015). Electric foot shock stress: a useful tool in neuropsychiatric studies. *Reviews in the Neurosciences*, 26(6), 655–677. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2015-0015>
- Balaban, R. S., Nemoto, S., & Finkel, T. (2005). Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, 120(4), 483–495. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.02.001>
- Bashiri, H., Rezayof, A., Sahebgharani, M., Tavangar, S. M., & Zarrindast, M.-R. (2016). Modulatory effects of the basolateral amygdala $\alpha 2$ -adrenoceptors on nicotine-induced anxiogenic-like behaviours of rats in the elevated plus maze. *Neuropharmacology*, 105, 478–486. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.02.010>
- Baysal, Z., Togrul, T., Aksoy, N., Cengiz, M., Çelik, H., Boleken, M. E., Kaya, M., & Yavuz, G. (2009). Evaluation of total oxidative and antioxidative status in pediatric patients undergoing laparoscopic surgery. *Journal of Pediatric Surgery*, 44(7), 1367–1370. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.11.031>
- Batıgün, A. D., & Şahin, N. H. (2006). İş stresi ve sağlık psikolojisi araştırmaları için iki ölçek: A-tipi kişilik ve iş doyumu. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 17(1), 32–45.
- Bayram, D., Öncü, M., Özçelik, N., Yılmaz, H. R., Uz, E., Gökçimen, A., & Özgöçmen, M. (2014). The effects of thiopentone sodium and propofol on rat liver. *Süleyman Demirel University Journal of Health Sciences*.
- Bellanti, F., Mirabella, L., Mitarotonda, D., Blonda, M., Tamborra, R., Cinnella, G., Fersini, A., Ambrosi, A., Dambrosio, M., Vendemiale, G., & Serviddio, G. (2016). Propofol but not sevoflurane prevents mitochondrial dysfunction and oxidative stress by limiting HIF-1 α activation in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Free Radical Biology & Medicine*, 96, 323–333. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.05.002>
- Benzer, F., & Temüzer Ozan, S. (2003). Fasciola hepatica ile enfekte koyunlarda lipid peroksidasyonu, antioksidant enzimler ve nitrik oksit düzeyleri. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 27, 657–658.
- Beskow, A., Werner, O., & Westrin, P. (1995). Faster recovery after anesthesia in infants after intravenous induction with methohexital instead of thiopental. *Anesthesiology*, 83, 976–979.
- Bhatia, N., Jaggi, A. S., Singh, N., Anand, P., & Dhawan, R. (2011). Adaptogenic potential of curcumin in experimental chronic stress and chronic unpredictable stress-induced memory deficits and alterations in functional homeostasis. *Journal*

- of Natural Medicines*, 65(3-4), 532–543. <https://doi.org/10.1007/s11418-011-0535-9>
- Bhatia, N., Maiti, P. P., Choudhary, A., Tuli, A., Masih, D., Khan, M. M. U., & Jaggi, A. S. (2011). Stresin hayvan modelleri. *Uluslararası J. Pharmaceut. Bilim. Res.*, 2(5), 1147.
- Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *The World Allergy Organization Journal*, 5(1), 9–19. <https://doi.org/10.1097/WOX.0b013e3182439613>
- Blanchard, R. J., McKittrick, C. R., & Blanchard, D. C. (2001). Animal models of social stress: effects on behavior and brain neurochemical systems. *Physiology & Behavior*, 73(3), 261–271. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(01\)00449-8](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(01)00449-8)
- Blanchard, R. J., Nikulina, J. N., Sakai, R. R., McKittrick, C., McEwen, B., & Blanchard, D. C. (1998). Behavioral and endocrine change following chronic predatory stress. *Physiology & Behavior*, 63(4), 561–569. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(97\)00508-8](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(97)00508-8)
- Bowman, R. E., Beck, K. D., & Luine, V. N. (2003). Chronic stress effects on memory: Sex differences in performance and monoaminergic activity. *Hormones and Behavior*, 43(1), 48–59. [https://doi.org/10.1016/s0018-506x\(02\)00022-3](https://doi.org/10.1016/s0018-506x(02)00022-3)
- Bozan, D. (2013). Antioksidan enzimlerin ve global protein fosforilasyonunun diyabet ve antioksidan uygulamaları ile değişimlerinin araştırılması. (Yüksek Lisans Tezi), KMÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Ana Bilim Dalı, Karaman.
- Branca, D., Roberti, M. S., Lorenzin, P., Vincenti, E., & Scutari, G. (1991). Influence of the anesthetic 2,6-diisopropylphenol on the oxidative phosphorylation of isolated rat liver mitochondria. *Biochemical Pharmacology*, 42(1), 87–90. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(91\)90684-w](https://doi.org/10.1016/0006-2952(91)90684-w)
- Brasil, L. J., San-Miguel, B., Kretzmann, N. A., Amaral, J. L., Zettler, C. G., Marroni, N., González-Gallego, J., & Tuñón, M. J. (2006). Halothane induces oxidative stress and NF-kappaB activation in rat liver: protective effect of propofol. *Toxicology*, 227(1-2), 53–61. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.07.013>
- Brotman, D. J., Golden, S. H., & Wittstein, I. S. (2007). The cardiovascular toll of stress. *Lancet*, 370(9592), 1089–1100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61305-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61305-1)
- Burton, G. J., & Jauniaux, E. (2011). Oxidative stress. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 25(3), 287–299. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016>
- Buynitsky, T., & Mostofsky, D. I. (2009). Restraint stress in biobehavioral research: Recent developments. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(7), 1089–1098. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.05.004>
- Cadenas, E. (1989). Biochemistry of oxygen toxicity. *Annual Review of Biochemistry*, 58, 79–110. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.58.070189.000455>
- Cadet, J. L. (1988). Free radical mechanisms in the central nervous system: An overview. *The International Journal of Neuroscience*, 40(1-2), 13–18. <https://doi.org/10.3109/00207458808985722>
- Cagnardi, P., Zonca, A., Gallo, M., Pravettoni, D., Morandi, N., Villa, R., & Carli, S. (2009). Pharmacokinetics of propofol in calves undergoing abdominal surgery. *Veterinary Research Communications*, 33 Suppl 1, 177–179. <https://doi.org/10.1007/s11259-009-9281-9>

- Carobrez, A. P., & Bertoglio, L. J. (2005). Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: The elevated plus-maze model 20 years on. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(8), 1193-1205. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.04.017>
- Cazakoff, B. N., & Howland, J. G. (2010). Acute stress disrupts paired pulse facilitation and long-term potentiation in rat dorsal hippocampus through activation of glucocorticoid receptors. *Hippocampus*, 20(12), 1327-1331. <https://doi.org/10.1002/hipo.20738>
- Chaoui, N., Anarghou, H., Laaroussi, M., Essaidi, O., Najimi, M., & Chigr, F. (2022). Long lasting effect of acute restraint stress on behavior and brain anti-oxidative status. *AIMS Neuroscience*, 9(1), 57-75. <https://doi.org/10.3934/Neuroscience.2022005>
- Chaplin, T. M., Hong, K., Bergquist, K., & Sinha, R. (2008). Gender differences in response to emotional stress: An assessment across subjective, behavioral, and physiological domains and relations to alcohol craving. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 32(7), 1242-1250. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00679.x>
- Chaves, E. M. C., Honório-Júnior, J. E. R., Sousa, C. N. S., Monteiro, V. S., Nonato, D. T. T., Dantas, L. P., Lúcio, A. S. S. C., Barbosa-Filho, J. M., Patrocínio, M. C. A., Viana, G. S. B., & Vasconcelos, S. M. M. (2018). The anxiolytic-like effect of 6-styryl-2-pyrone in mice involves GABAergic mechanism of action. *Metabolic Brain Disease*, 33(1), 139-149. <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0139-5>
- Chi, C.-H., Shiesh, S.-C., & Lin, X.-Z. (2002). Total antioxidant capacity and malondialdehyde in acute abdominal pain. *The American Journal of Emergency Medicine*, 20(2), 79-82. <https://doi.org/10.1053/ajem.2002.30102>
- Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, 267(9), 1244-1252.
- Chung, I. M., Kim, Y. M., Yoo, M. H., Shin, M. K., Kim, C. K., & Suh, S. H. (2010). Immobilization stress induces endothelial dysfunction by oxidative stress via the activation of the angiotensin II/its type I receptor pathway. *Atherosclerosis*, 213(1), 109-114. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.08.052>
- Cnubben, N. H., Rietjens, I. M., Wortelboer, H., van Zanden, J., & van Bladeren, P. J. (2001). The interplay of glutathione-related processes in antioxidant defense. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 10(4), 141-152. [https://doi.org/10.1016/s1382-6689\(01\)00077-1](https://doi.org/10.1016/s1382-6689(01)00077-1)
- Corssen, G., & Domino, E. F. (1966). Dissociative anesthesia: Further pharmacologic studies and first clinical experience with the phencyclidine derivative CI-581. *Anesthesia and Analgesia*, 45(1), 29-40.
- Crema, L., Schlabit, M., Tagliari, B., Cunha, A., Simão, F., Krolow, R., Pettenuzzo, L., Salbego, C., Vendite, D., Wyse, A. T., & Dalmaz, C. (2010). Na⁺, K⁺ ATPase activity is reduced in amygdala of rats with chronic stress-induced anxiety-like behavior. *Neurochemical research*, 35(11), 1787-1795. <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0245-9>
- Çapan, H. Z. G. (2009). Anesteziklere maruziyetin pteridin yolağına etkilerinin araştırılması. (Doktora Tezi), Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara
- Da Silva, F. C. C., do Carmo de Oliveira Cito, M., da Silva, M. I. G., Moura, B. A., de

- Aquino Neto, M. R., Feitosa, M. L., de Castro Chaves, R., Macedo, D. S., de Vasconcelos, S. M. M., de França Fonteles, M. M., & de Sousa, F. C. F. (2010). Behavioral alterations and pro-oxidant effect of a single ketamine administration to mice. *Brain Research Bulletin*, 83(1-2), 9-15. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2010.05.011>
- Das, A., Kapoor, K., Sayeepriyadarshini, A. T., Dikshit, M., Palit, G., & Nath, C. (2000). Immobilization stress-induced changes in brain acetylcholinesterase activity and cognitive function in mice. *Pharmacological Research*, 42(3), 213–217. <https://doi.org/10.1006/phrs.2000.0678>
- De Hert, S. G. (1991). Study on the effects of six intravenous anesthetic agents on regional ventricular function in dogs (thiopental, etomidate, propofol, fentanyl, sulfentanil, alfentanil). *Acta Anaesth Belg*, 42, 3–39.
- De Kloet, E. R., Joëls, M., Oitzl, M., & Sutanto, W. (1991). Implication of brain corticosteroid receptor diversity for the adaptation syndrome concept. *Methods and Achievements in Experimental Pathology*, 14, 104–132.
- De Oliveira, L., dos S. Spiazzi, C. M., Bortolin, T., Canevar, L., Petronilho, F., , Gonçalves Mina, F., Dal-Pizzol, F., Quevedo, J., & Zugno, A. I. (2009). Different sub-anesthetic doses of ketamine increase oxidative stress in the brain of rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(6), 1003-1008. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2009.05.010>
- Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2005; 15: 316-328
- Demir, S., Kazaz, I. O., Aliyazicioglu, Y., Kerimoglu, G., Teoman, A. S., Yaman, S. O., Arslan, A., & Mentese, A. (2020). Effect of ethyl pyruvate on oxidative state and endoplasmic reticulum stress in a rat model of testicular torsion. *Biotechnic & Histochemistry*, 95(4), 317–322. <https://doi.org/10.1080/10520295.2019.1695947>
- Demiryürek, A. T., Cinel, I., Kahraman, S., Tecder-Unal, M., Göğüş, N., Aypar, U., & Kanzik, I. (1998). Propofol and intralipid interact with reactive oxygen species: a chemiluminescence study. *British Journal of Anaesthesia*, 80(5), 649–654. <https://doi.org/10.1093/bja/80.5.649>
- Dhir, A., Padi, S. S., Naidu, P. S., & Kulkarni, S. K. (2006). Protective effect of naproxen (non-selective COX-inhibitor) or rofecoxib (selective COX-2 inhibitor) on immobilization stress-induced behavioral and biochemical alterations in mice. *European Journal of Pharmacology*, 535(1-3), 192–198. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.01.064>
- Diamond, D. M., Campbell, A. M., Park, C. R., Halonen, J., & Zoladz, P. R. (2007). The Temporal Dynamics Model of Emotional Memory Processing: A Synthesis on the Neurobiological Basis of Stress-Induced Amnesia, Flashbulb and Traumatic Memories, and the Yerkes-Dodson Law. *Neural Plasticity*, 2007, 60803. <https://doi.org/10.1155/2007/60803>
- Dinis-Oliveira, R. J. (2017). Metabolism and metabolomics of ketamine: a toxicological approach. *Forensic Sciences Research*, 2(1), 2–10. <https://doi.org/10.1080/20961790.2017.1285219>
- Dispersyn, G., Pain, L., & Touitou, Y. (2010). Propofol anesthesia significantly alters plasma blood levels of melatonin in rats. *Anesthesiology*, 112(2), 333-337. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181c920e2>
- Donadio, M. V., Kunrath, A., Corezola, K. L., Franci, C. R., Anselmo-Franci, J. A.,

- Lucion, A. B., & Sanvitto, G. L. (2007). Effects of acute stress on the day of proestrus on sexual behavior and ovulation in female rats: participation of the angiotensinergic system. *Physiology & Behavior*, 92(4), 591–600. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.005>
- Eger, E. I. (2005). The pharmacology of inhaled anesthetics. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*, 24(2), 89–100. <https://doi.org/10.1053/j.sane.2005.04.004>
- Eken, A. (2016). Rat Kan ve Doku Örneklerinde Oksidatif Stres Parametreleri DeneyHayvanıRat, Yücel O. Başal Ö., Editör, Derman Tıbbi Yayıncılık, Ankara, ss.160-169.
- Erdem, K. T. O., Bedir, Z., Ates, I., Kuyruklu Yildiz, U., Coban, T. A., Yazici, G. N., Arslan, Y. K., Suleyman, Z., & Suleyman, H. (2021). The effect of adenosine triphosphate on propofol-induced myopathy in rats: A biochemical and histopathological evaluation. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology: Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 25(1), 69–77. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2021.25.1.69>
- Ferdman, N., Murmu, R. P., Bock, J., Braun, K., & Leshem, M. (2007). Weaning age, social isolation, and gender, interact to determine adult explorative and social behavior, and dendritic and spine morphology in prefrontal cortex of rats. *Behavioural Brain Research*, 180(2), 174–182. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2007.03.011>
- Filaretova, L. P., Filaretov, A. A., & Makara, G. B. (1998). Corticosterone increase inhibits stress-induced gastric erosions in rats. *The American Journal of Physiology*, 274(6), G1024–G1030. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1998.274.6.G1024>
- Filipović, D., Gavrilović, L., Dronjak, S., Demajo, M., & Radojčić, M. B. (2008). Liver glucocorticoid receptor and heat shock protein 70 levels in rats exposed to different stress models. *Physiological Research*, 57(2), 205–213. <https://doi.org/10.33549/physiolres.931152>
- Fleshner, M., & Crane, C. R. (2017). Exosomes, DAMPs and miRNA: Features of stress physiology and immune homeostasis. *Trends in Immunology*, 38(10), 768–776. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.08.002>
- Fontella, F. U., Siqueira, I. R., Vasconcellos, A. P. S., Tabajara, A. S., Netto, C. A., & Dalmaz, C. (2005). Repeated restraint stress induces oxidative damage in rat hippocampus. *Neurochemical Research*, 30(1), 105–111. <https://doi.org/10.1007/s11064-004-9691-6>
- Frankel, E. N., & Neff, W. E. (1983). Formation of malonaldehyde from lipid oxidation products. *Biochimica et Biophysica Acta*, 754(3), 264–270. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(83\)90222-2](https://doi.org/10.1016/0005-2760(83)90222-2)
- Gadek-Michalska, A., & Bugajski, J. (2003). Repeated handling, restraint, or chronic crowding impair the hypothalamic-pituitary-adrenocortical response to acute restraint stress. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 54(3), 449–459.
- Garcia, A. M. B., Martinez, R., Brandão, M. L., & Morato, S. (2005). Effects of apomorphine on rat behavior in the elevated plus-maze. *Physiology & Behavior*, 85(4), 440–447. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.04.027>
- Gatt, J. M., Nemeroff, C. B., Dobson-Stone, C., Paul, R. H., Bryant, R. A., Schofield, P.

- R., Gordon, E., Kemp, A. H., & Williams, L. M. (2009). Interactions between BDNF Val66Met polymorphism and early life stress predict brain and arousal pathways to syndromal depression and anxiety. *Molecular Psychiatry*, 14(7), 681–695. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.143>
- Gedikli, Ö., Akca, M., & Yildirim, M. (2021). Electroencephalographic investigation of the effects of Ginkgo biloba on spike-wave discharges in rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 122, 108165. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.108165>
- Ghoneim, M. M., & O'Hara, M. W. (2016). Depression and postoperative complications: An overview. *BMC Surgery*, 16, 5. <https://doi.org/10.1186/s12893-016-0120-y>
- Glantzounis, G. K., Tselepis, A. D., Tambaki, A. P., Trikalinos, T. A., Manataki, A. D., Galaris, D. A., Tsimoyiannis, E. C., & Kappas, A. M. (2001). Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. *Surgical Endoscopy*, 15(11), 1315-1319. <https://doi.org/10.1007/s00464-001-0034-2>
- Godin, D. V., & Garnett, M. E. (1994). Effects of various anesthetic regimens on tissue antioxidant enzyme activities. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 83(1), 93-101.
- Goldstein, D. S. (2021). Stress and the "extended" autonomic system. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*, 236, 102889. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102889>
- Gołyszny, M., Zieliński, M., & Obuchowicz, E. (2024). Acute Stress Affects the Relaxin/Insulin-Like Family Peptide Receptor 3 mRNA Expression in Brain of Pubertal Male Wistar Rats. *Developmental Psychobiology*, 66(6), e22523. <https://doi.org/10.1002/dev.22523>
- Gunnar, M., & Quevedo, K. (2007). The neurobiology of stress and development. *Annual Review of Psychology*, 58, 145–173. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085605>
- Halifeoğlu, İ., Karataş, F., Çolak, R., Canatan, H., & Telo, S. (2005). Tip 2 diyabetik hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası oksidan ve antioksidan durum. *Fırat Tıp Dergisi*, 10(3), 117–118.
- Hacıoglu, G., Senturk, A., Ince, I., & Alver, A. (2016). Assessment of oxidative stress parameters of brain-derived neurotrophic factor heterozygous mice in acute stress model. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(4), 388–393.
- Hatipoğlu, S., Yıldız, H., Bülbüloğlu, E., Coşkun, İ., Kurutaş, E. B., Hatipoğlu, F., Çıralık, H., & Berhuni, M. S. (2014). Protective effects of intravenous anesthetics on renal tissue in obstructive jaundice. *World Journal of Gastroenterology*, 20(12), 3320–3326. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i12.3320>
- Heffner, J. E., & Repine, J. E. (1989). Pulmonary strategies of antioxidant defense. *The American Review of Respiratory Disease*, 140(2), 531–554. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/140.2.531>
- Hemphill, S., McMenamin, L., Bellamy, M. C., & Hopkins, P. M. (2019). Propofol infusion syndrome: A structured literature review and analysis of published case reports. *British Journal of Anaesthesia*, 122(4), 448-459. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.12.025>
- Hetzler, B. E., & Wautlet, B. S. (1985). Ketamine-induced locomotion in rats in an open-field. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 22(4), 653-655. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(85\)90291-6](https://doi.org/10.1016/0091-3057(85)90291-6)

- Hochstein, P., & Atallah, A. S. (1988). The nature of oxidants and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. *Mutation Research*, 202(2), 363–375. [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(88\)90198-4](https://doi.org/10.1016/0027-5107(88)90198-4)
- Hutchens, M. P., Memtsoudis, S., & Sadovnikoff, N. (2006). Propofol for sedation in neuro-intensive care. *Neurocritical Care*, 4(1), 54–62. <https://doi.org/10.1385/NCC:4:1:054>
- Ikonomidou, C., Bosch, F., Miksa, M., Bittigau, P., Vöckler, J., Dikranian, K., Tenkova, T. I., Stefovskaa, V., Turski, L., & Olney, J. W. (1999). Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science*, 283(5398), 70–74. <https://doi.org/10.1126/science.283.5398.70>
- Ising, M., Depping, A. M., Siebertz, A., Lucae, S., Unschuld, P. G., Kloiber, S., Horstmann, S., Uhr, M., Müller-Myhsok, B., & Holsboer, F. (2008). Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. *The European Journal of Neuroscience*, 28(2), 389–398. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06332.x>
- İşık, M., Demir, Y., Kırıcı, M., Demir, R., Şimşek, F., & Beydemir, Ş. (2015). Changes in the anti-oxidant system in adult epilepsy patients receiving anti-epileptic drugs. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 121(3), 97–102. <https://doi.org/10.3109/13813455.2015.1026912>
- Ito, H., Uchida, T., & Makita, K. (2015). Ketamine causes mitochondrial dysfunction in human induced pluripotent stem cell-derived neurons. *PloS One*, 10(5), e0128445. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128445>
- Iwai, T., Sawabe, T., Tanimitsu, K., Suzuki, M., Sasaki-Hamada, S., & Oka, J. (2014). Glucagon-like peptide-1 protects synaptic and learning functions from neuroinflammation in rodents. *Journal of neuroscience research*, 92(4), 446–454.
- Jafari, M., Salehi, M., Zardooz, H., & Rostamkhani, F. (2014). Response of liver antioxidant defense system to acute and chronic physical and psychological stresses in male rats. *EXCLI Journal*, 13, 161–171
- Jaggi, A. S., Bhatia, N., Kumar, N., Singh, N., Anand, P., & Dhawan, R. (2011). A review on animal models for screening potential anti-stress agents. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 32(6), 993–1005. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0770-6>
- JARMAN, R. (1946). History of intravenous anaesthesia with ten years' experience in the use of pentothal sodium. *Postgraduate Medical Journal*, 22(252), 311–318. <https://doi.org/10.1136/pgmj.22.252.311>
- Javitt, D. C., & Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 148(10), 1301–1308. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.10.1301>
- Jevtovic-Todorovic, V., Hartman, R. E., Izumi, Y., Benshoff, N. D., Dikranian, K., Zorumski, C. F., Olney, J. W., & Wozniak, D. F. (2003). Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(3), 876–882. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-03-00876.2003>
- Jin, M. J., Jeon, H., Hyun, M. H., & Lee, S. H. (2019). Influence of childhood trauma

- and brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on posttraumatic stress symptoms and cortical thickness. *Scientific Reports*, 9(1), 6028. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42563-6>
- Jin, Y., Kanno, T., & Nishizaki, T. (2015). Acute restraint stress impairs induction of long-term potentiation by activating GSK-3 β . *Neurochemical Research*, 40(1), 36–40. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1462-4>
- Johnson, E. O., Kamilaris, T. C., Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 16(2), 115–130. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(05\)80175-7](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(05)80175-7)
- Jones, D. P. (2006). Redefining oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling*, 8(9–10), 1865–1879. <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.1865>
- Kambara, T., Inada, T., Kubo, K., & Shingu, K. (2009). Propofol suppresses prostaglandin E(2) production in human peripheral monocytes. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 31(1), 117–126. <https://doi.org/10.1080/08923970802452046>
- Kaptanoglu, E., Sen, S., Beskonakli, E., Surucu, H. S., Tuncel, M., Kilinc, K., & Taskin, Y. (2002). Antioxidant actions and early ultrastructural findings of thiopental and propofol in experimental spinal cord injury. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 14(2), 114–122. <https://doi.org/10.1097/00008506-200204000-00005>
- Karabiga, M., 2006. A Protein'in Deneyisel Aortik İskemi Reperfüzyon Modelinde Böbrek Hasarı Üzerine Etkisi. Uzmanlık Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Isparta.
- Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Serbest Radikaller. Mehmet Akif Ersoy University Journal of Health Sciences Institute, 4(1).
- Kasuga, S., Ushijima, M., Morihara, N., Itakura, Y., & Nakata, Y. (1999). Nihon yakurigaku zasshi. *Folia pharmacologica Japonica*, 114(3), 191–197. <https://doi.org/10.1254/fpj.114.191>
- Kaur, R., Jaggi, A. S., & Singh, N. (2010). Studies on effect of stress preconditioning in restrain stress-induced behavioral alterations. *Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 130(2), 215–221. <https://doi.org/10.1248/yakushi.130.215>
- Kavas, C. (2008). Kurşun aracılı doku hasarında flavonoidlerin rolü. (Yüksek Lisans Tezi), Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Kay, B., & Rolly, G. (1977). I.C.I. 35868, a new intravenous induction agent. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 28(4), 303–316.
- Kesriklioğlu, G. (2006). Genel Anestezi İndüksiyonunda İv Bolus Propofol Veya Tiopental Sodyum Kullanılan Hastaların Entübasyon Ve Ameliyat Sırasında Farkında Olma Ve Uyanıklıklarının Karşılaştırılması. (Uzmanlık Tezi); İstanbul 18-19 ;27-31.
- Kim, J. J., & Diamond, D. M. (2002). The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nature Reviews. Neuroscience*, 3(6), 453–462. <https://doi.org/10.1038/nrn849>
- Kim, S. Y., Lee, H., Kim, H. J., Bang, E., Lee, S. H., Lee, D. W., Woo, D. C., Choi, C. B., Hong, K. S., Lee, C., & Choe, B. Y. (2011). In vivo and ex vivo evidence for ketamine-induced hyperglutamatergic activity in the cerebral cortex of the rat:

- Potential relevance to schizophrenia. *NMR in Biomedicine*, 24(10), 1235–1242. <https://doi.org/10.1002/nbm.1681>
- Komori, T., Miyahara, S., Yamamoto, M., Matsumoto, T., Zhang, K., Nakagawa, M., Nomura, S., Motomura, E., Shiroyama, T., & Okazaki, Y. (2003). Effects of odorants on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and interleukin-6 (IL-6) and IL-6 receptor mRNA expression in rat hypothalamus after restraint stress. *Chemical senses*, 28(9), 767–771. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjg069>
- Koyuncu, İ. (2008). Bazı Bitki Ekstrelerinin İmmobilize Stres Oluşturulan Sıçanlar Üzerindeki Rolü. (Yüksek Lisans Tezi), Harran Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Şanlıurfa.
- Krystal, J. H., Karper, L. P., Seibyl, J. P., Freeman, G. K., Delaney, R., Bremner, J. D., Heninger, G. R., Bowers, M. B., & Charney, D. S. (1994). Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Archives of General Psychiatry*, 51(3), 199–214. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950030035004>
- Kumari, B., Kumar, A., & Dhir, A. (2007). Protective effect of non-selective and selective COX-2-inhibitors in acute immobilization stress-induced behavioral and biochemical alterations. *Pharmacological Reports: PR*, 59(6), 699–707.
- Kushikata, T., Hirota, K., Yoshida, H., et al. (2002). Alpha-2 Adrenireceptor Activity Affects Propofol- Induced Sleep Time. **Anesthesia and Analgesia*, 201–206.
- Kvetnansky, R., & Mikulaj, L. (1970). Adrenal and urinary catecholamines in rats during adaptation to repeated immobilization stress. *Endocrinology*, 87(4), 738–743. <https://doi.org/10.1210/endo-87-4-738>
- Lee, J. Y. (2012). Oxidative stress due to anesthesia and surgical trauma and comparison of the effects of propofol and thiopental in dogs. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 74(5), 663–665. <https://doi.org/10.1292/jvms.11-0221>
- Lee, Y. M., Song, B. C., & Yeum, K. J. (2015). Impact of volatile anesthetics on oxidative stress and inflammation. *BioMed Research International*, 2015, 242709. <https://doi.org/10.1155/2015/242709>
- Li, Y., Zhong, D., Lei, L., Jia, Y., Zhou, H., & Yang, B. (2015). Propofol prevents renal ischemia-reperfusion injury by inhibiting oxidative stress pathways. *Cell Physiology and Biochemistry*, 37, 14–26. <https://doi.org/10.1159/000430329>
- Liang, J., Wu, S., Xie, W., & He, H. (2018). Ketamine ameliorates oxidative stress-induced apoptosis in experimental traumatic brain injury via the Nrf2 pathway. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 845–853. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S160046>
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*, 13, 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
- Liu, J., & Mori, A. (1999). Stress, aging, and brain oxidative damage. *Neurochemical Research*, 24(11), 1479–1497. <https://doi.org/10.1023/a:1022597010078>
- Liu, J., Wang, X., & Mori, A. (1994). Immobilization stress-induced antioxidant defense changes in rat plasma: effect of treatment with reduced glutathione. *The International Journal of Biochemistry*, 26(4), 511–517. [https://doi.org/10.1016/0020-711x\(94\)90008-6](https://doi.org/10.1016/0020-711x(94)90008-6)

- Liu, J., Wang, X., Shigenaga, M. K., Yeo, H. C., Mori, A., & Ames, B. N. (1996). Immobilization stress causes oxidative damage to lipid, protein, and DNA in the brain of rats. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 10(13), 1532–1538. <https://doi.org/10.1096/fasebj.10.13.8912634>
- Liu, Y., Lin, D., Wu, B., & Zhou, W. (2016). The abuse potential and use disorder of ketamine. *Brain Research Bulletin*, 126, 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.05.016>
- Lloyd, C., Smith, J., & Weinger, K. (2005). Stress and Diabetes: A Review of the Links. *Diabetes Spectrum*, 18(2), 121–127. <https://doi.org/10.2337/diaspect.18.2.121>
- Lohr, J. B. (1991). Oxygen radicals and neuropsychiatric illness. Some speculations. *Archives of General Psychiatry*, 48(12), 1097–1106. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810360061009>
- Maier, S. F., & Watkins, L. R. (1998). Cytokines for psychologists: implications of bidirectional immune-to-brain communication for understanding behavior, mood, and cognition. *Psychological Review*, 105(1), 83–107. <https://doi.org/10.1037/0033-295x.105.1.83>
- Magariños, A. M., & McEwen, B. S. (1995). Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: comparison of stressors. *Neuroscience*, 69(1), 83–88. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00256-i](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00256-i)
- Manchanda, R. K., Jaggi, A. S., & Singh, N. (2011). Ameliorative potential of sodium cromoglycate and diethyldithiocarbamic acid in restraint stress-induced behavioral alterations in rats. *Pharmacological Reports: PR*, 63(1), 54–63. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70398-x](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70398-x)
- Manni, L., Di Fausto, V., Fiore, M., & Aloe, L. (2008). Repeated restraint and nerve growth factor administration in male and female mice: Effect on sympathetic and cardiovascular mediators of the stress response. *Current Neurovascular Research*, 5(1), 1–12. <https://doi.org/10.2174/156720208783565654>
- Manoli, L. P., Gamaro, G. D., Silveira, P. P., & Dalmaz, C. (2000). Effect of chronic variate stress on thiobarbituric-acid reactive species and on total radical-trapping potential in distinct regions of rat brain. *Neurochemical Research*, 25(7), 915–921. <https://doi.org/10.1023/a:1007592022575>
- Marik, P. E. (2004). Propofol: Therapeutic indications and side-effects. *Current Pharmaceutical Design*, 10(29), 3639–3649. <https://doi.org/10.2174/1381612043382846>
- Marik, P. E. (2005). Propofol: an immunomodulating agent. *Pharmacotherapy*, 25(5 Pt 2), 28S–33S. https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.5_part_2.28s
- Marin, M. T., Cruz, F. C., & Planeta, C. S. (2007). Chronic restraint or variable stresses differently affect the behavior, corticosterone secretion and body weight in rats. *Physiology & Behavior*, 90(1), 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.08.021>
- Maritim, AC, Sanders, RA, & Watkins, JB (2003). Diyabet, oksidatif stres ve antioksidanlar: Bir inceleme. *Biyokimyasal ve Moleküler Toksikoloji Dergisi*, 17
- Martí, O., Martín, M., Gavaldà, A., Giralt, M., Hidalgo, J., Hsu, B. R., Kuhn, R. W., & Armario, A. (1997). Inhibition of corticosteroid-binding globulin caused by a severe stressor is apparently mediated by the adrenal but not by glucocorticoid receptors. *Endocrine*, 6(2), 159–164. <https://doi.org/10.1007/BF02738959>
- Maze, M., & Nelson, L. E. (2003). Neural mechanisms of anesthesia. *British Journal of*

- Anaesthesia*, 90(5), 709–711.
- McDougall, S. A., Moran, A. E., Baum, T. J., Apodaca, M. G., & Real, V. (2017). Effects of ketamine on the unconditioned and conditioned locomotor activity of preadolescent and adolescent rats: Impact of age, sex, and drug dose. *Psychopharmacology*, 234(18), 2683–2696. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4660-3>
- McDougall, S. J., Bailey, T. W., Mendelowitz, D., & Andresen, M. C. (2008). Propofol enhances both tonic and phasic inhibitory currents in second-order neurons of the solitary tract nucleus (NTS). *Neuropharmacology*, 54(3), 552–563. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2007.11.001>
- McEwen B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England journal of medicine*, 338(3), 171–179. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>
- McIntosh, L. J., Cortopassi, K. M., & Sapolsky, R. M. (1998). Glucocorticoids may alter antioxidant enzyme capacity in the brain: kainic acid studies. *Brain Research*, 791(1-2), 215–222. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(98\)00104-8](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(98)00104-8)
- McIntyre, D. C., Kent, P., Hayley, S., Merali, Z., & Anisman, H. (1999). Influence of psychogenic and neurogenic stressors on neuroendocrine and central monoamine activity in fast and slow kindling rats. *Brain Research*, 840(1-2), 65–74. [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(99\)01771-0](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(99)01771-0)
- McNish, K. A., & Davis, M. (1997). Olfactory bulbectomy enhances sensitization of the acoustic startle reflex produced by acute or repeated stress. *Behavioral Neuroscience*, 111(1), 80–91. <https://doi.org/10.1037/0735-7044.111.1.80>
- Menku, A., Ogden, M., & Saraymen, R. (2010). The Protective Effects of Propofol and Citicoline Combination in Experimental Head Injury in Rats. *Turkish Neurosurgery*, 20(1).
- Mercan, U. (2004). Toksikolojide serbest radikallerin önemi. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Dergisi*, 15 (1-2)
- Mihara, T., Kikuchi, T., Kamiya, Y., Koga, M., Uchimoto, K., Kurahashi, K., & Goto, T. (2012). Day or night administration of ketamine and pentobarbital differentially affect circadian rhythms of pineal melatonin secretion and locomotor activity in rats. *Anesthesia and Analgesia*, 115(4), 805–813. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182632bcb>
- Miller, D. R. (1994). *Anesthesia* (4th ed., Vol. 1). Churchill Livingstone.
- Miller, G. E., Chen, E., & Zhou, E. S. (2007). If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychological Bulletin*, 133(1), 25–45. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.1.25>
- Milne, G. L., Yin, H., Brooks, J. D., Sanchez, S., Jackson Roberts, L., 2nd, & Morrow, J. D. (2007). Quantification of F2-isoprostanes in biological fluids and tissues as a measure of oxidant stress. *Methods in Enzymology*, 433, 113–126. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(07\)33006-1](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(07)33006-1)
- Morgan, G. E., Mikhail, M. S., & Murray, M. J. (2002). *Clinical anesthesiology* (3rd ed., pp. 151–177). Lange Medical Books/McGraw-Hill Companies.
- Musazzi, L., Milanese, M., Farisello, P., Zappettini, S., Tardito, D., Barbiero, V. S., Bonifacino, T., Mallei, A., Baldelli, P., Racagni, G., Raiteri, M., Benfenati, F., Bonanno, G., & Popoli, M. (2010). Acute stress increases depolarization-evoked glutamate release in the rat prefrontal/frontal cortex: the dampening action of

- antidepressants. *PLoS One*, 5(1), e8566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008566>
- Nagendrappa, C. G. (2005). An appreciation of free radical chemistry - 3. free radicals in diseases and health. *Resonance*, 10, 65-74.
- Nakahata, K., Kinoshita, H., Azma, T., Matsuda, N., Hama-Tomioka, K., Haba, M., & Hatano, Y. (2008). Propofol restores brain microvascular function impaired by high glucose via the decrease in oxidative stress. *Anesthesiology*, 108(2), 269-275. <https://doi.org/10.1097/01.anes.0000299830.13203.60>
- Ng, F., Berk, M., Dean, O., & Bush, A. I. (2008). Oxidative stress in psychiatric disorders: Evidence base and therapeutic implications. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 11(6), 851-876. <https://doi.org/10.1017/S1461145707008401>
- Nin, M. S., Couto-Pereira, N. S., Souza, M. F., Azeredo, L. A., Ferri, M. K., Dalprá, W. L., Gomez, R., & Barros, H. M. T. (2012). Anxiolytic effect of clonazepam in female rats: Grooming microstructure and elevated plus maze tests. *European Journal of Pharmacology*, 684(1-3), 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.03.038>
- Noel, A. A., Hobson, R. W., 2nd, & Durán, W. N. (1996). Platelet-activating factor and nitric oxide mediate microvascular permeability in ischemia-reperfusion injury. *Microvascular Research*, 52(3), 210-220. <https://doi.org/10.1006/mvre.1996.0059>
- O'Connor, D. B., Thayer, J. F., & Vedhara, K. (2021). Stress and Health: A Review of Psychobiological Processes. *Annual Review of Psychology*, 72, 663-688. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-062520-122331>
- Okon, T. (2007). Ketamine: An Introduction for the Pain and Palliative Medicine Physician. *Pain Physician*, 3;10(5;3), 493-500. <https://doi.org/10.36076/ppj.2007/10/493>
- Okutomi, T., Nomoto, K., Nakamura, K., & Goto, F. (1995). Autogenous production of hydroxyl radicals from thiopental. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 39(3), 338-342. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1995.tb04073.x>
- Ozdogan, M., Devay, A. O., Gurer, A., Ersoy, E., Devay, S. D., Kulacoglu, H., & Gundogdu, H. (2006). Plasma total anti-oxidant capacity correlates inversely with the extent of acute appendicitis: A case control study. *World Journal of Emergency Surgery: WJES*, 1, 6. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-1-6>
- Oztürk, E., Demirbilek, S., Köroğlu, A., But, A., Begeç, Z. O., Gülec, M., Akyol, O., & Ersoy, M. O. (2008). Propofol and erythropoietin antioxidant properties in rat brain injured tissue. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32(1), 81-86. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.07.016>
- Özcan, O. (2023). Oksidatif stres ve hücre içi lipid, protein ve DNA yapıları üzerine etkileri. (Yüksek Lisans Tezi), Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Pal, G., Mishra, H. P., Suvvari, T. K., Tanwar, A., Ghosh, T., Verma, P., Pal, A., Patial, K., Mahapatra, C., Amanullah, N. A., Shukoor, S. A., Kamal, S., & Rohil, V. (2023). Oxidative Stress in Wistar Rats Under Acute Restraint Stress and Its Modulation by Antioxidants and Nitric Oxide Modulators. *Cureus*, 15(8), e43333. <https://doi.org/10.7759/cureus.43333>
- Pal, R., Gulati, K., Banerjee, B., & Ray, A. (2011). Pharmacological and biochemical

- studies on the role of free radicals during stress-induced immunomodulation in rats. *International Immunopharmacology*, 11(11), 1680-1684. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2011.05.026>
- Pang, L., Lian, X., Liu, H., Zhang, Y., Li, Q., Cai, Y., Ma, H., & Yu, X. (2020). Understanding Diabetic Neuropathy: Focus on Oxidative Stress. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2020, 9524635. <https://doi.org/10.1155/2020/9524635>
- Park, J. S., Chyun, J. H., Kim, Y. K., Line, L. L., & Chew, B. P. (2010). Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans. *Nutrition & Metabolism*, 7, 18. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-18>
- Parvin, R., & Akhter, N. (2008). Protective effect of tomato against adrenaline-induced myocardial infarction in rats. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*, 34(3), 104–108. <https://doi.org/10.3329/bmrcb.v34i3.1974>
- Pertsov, S. S., Ivannikova, N. O., & Krylin, V. V. (2013). Effect of Emotional Stress on Biogenic Amine Content in the Sensorimotor Cortex of Rats with Experimental Intracerebral Hemorrhage. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 154(4), 421-424. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-1966-y>
- Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science : IJBS*, 4(2), 89–96.
- Pisoschi, A. M., & Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97, 55–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.040>
- Pitsikas, N., Georgiadou, G., Delis, F., & Antoniou, K. (2019). Effects of Anesthetic Ketamine on Anxiety-Like Behaviour in Rats. *Neurochemical Research*, 44(4), 829-838. <https://doi.org/10.1007/s11064-018-02715-y>
- Prior, R. L., & Cao, G. (1999). In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radical Biology & Medicine*, 27(11-12), 1173–1181. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(99\)00203-8](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00203-8)
- Quick, S. K., Shields, P. G., Nie, J., Platek, M. E., McCann, S. E., Hutson, A. D., Trevisan, M., Vito, D., Modali, R., Lehman, T. A., Seddon, M., Edge, S. B., Marian, C., Muti, P., & Freudenheim, J. L. (2008). Effect modification by catalase genotype suggests a role for oxidative stress in the association of hormone replacement therapy with postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 17(5), 1082-1087. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2755>
- Ravindran, R., Rathinasamy, S. D., Samson, J., & Senthilvelan, M. (2005). Noise-stress-induced brain neurotransmitter changes and the effect of *Ocimum sanctum* (Linn) treatment in albino rats. *Journal of pharmacological sciences*, 98(4), 354–360. <https://doi.org/10.1254/jphs.fp0050127>
- Renard, G. M., Suárez, M. M., Levin, G. M., & Rivarola, M. A. (2005). Sex differences in rats: effects of chronic stress on sympathetic system and anxiety. *Physiology & Behavior*, 85(3), 363–369. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.05.003>
- Reiter, R. J., Melchiorri, D., Sewerynek, E., Poeggeler, B., Barlow-Walden, L., Chuang,

- J., Ortiz, G. G., & Acuña-Castroviejo, D. (1995). A review of the evidence supporting melatonin's role as an antioxidant. *Journal of Pineal Research*, 18(1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1995.tb00133.x>
- Resstel, L. B., Tavares, R. F., Lisboa, S. F., Joca, S. R., Corrêa, F. M., & Guimarães, F. S. (2009). 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *British Journal of Pharmacology*, 156(1), 181–188. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00046.x>
- Resstel, L. B., Tavares, R. F., Lisboa, S. F., Joca, S. R., Corrêa, F. M., & Guimarães, F. S. (2009). 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. *British Journal of Pharmacology*, 156(1), 181–188. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00046.x>
- Ribeiro, P. O., Rodrigues, P. C., Valentim, A. M., & Antunes, L. M. (2013). A single intraperitoneal injection of ketamine does not affect spatial working, reference memory or neurodegeneration in adult mice: An animal study. *European Journal of Anaesthesiology*, 30(10), 618–626. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e3283610321>
- Rogério, R., & Takahashi, R. N. (1992). Anxiogenic properties of cocaine in the rat evaluated with the elevated plus-maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 43(2), 631–633. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(92\)90203-R](https://doi.org/10.1016/0091-3057(92)90203-R)
- Rogóż, Z., & Skuza, G. (2011). Anxiolytic-like effects of olanzapine, risperidone and fluoxetine in the elevated plus-maze test in rats. *Pharmacological Reports: PR*, 63(6), 1547–1552. [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(11\)70719-8](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70719-8)
- Romeo, R. D. (2010). Adolescence: a central event in shaping stress reactivity. *Developmental Psychobiology*, 52(3), 244–253. <https://doi.org/10.1002/dev.20437>
- Ronald, D., & Miller, D. L. (2000). Spinal, Epidural and Caudal Anesth. in "Anesthesia", 5th Edition, 1492–1498. Churchill-Livingstone.
- Olivenza, R., Moro, M. A., Lizasoain, I., Lorenzo, P., Fernández, A. P., Rodrigo, J., Boscá, L., & Leza, J. C. (2000). Chronic stress induces the expression of inducible nitric oxide synthase in rat brain cortex. *Journal of neurochemistry*, 74(2), 785–791. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.740785.x>
- Salum, C., Roque-da-Silva, A. C., & Morato, S. (2003). Conflict as a determinant of rat behavior in three types of elevated plus-maze. *Behavioural Processes*, 63(2), 87–93. [https://doi.org/10.1016/S0376-6357\(03\)00034-2](https://doi.org/10.1016/S0376-6357(03)00034-2)
- Sanyal J, Bandyopadhyay SK, Banerjee TK, Mukherjee SC, Chakraborty DP, Ray BC, Rao VR. Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2009;13(2): 129–132. 25. Gandhi S, Abramov AY. Mechanism of oxidative stress in neur
- Satoh, E., Edamatsu, H., & Omata, Y. (2006). Acute restraint stress enhances calcium mobilization and proliferative response in splenic lymphocytes from mice. *Stress*, 9(4), 223–230. <https://doi.org/10.1080/10253890601095794>
- Sarma, A. D., Mallick, A. R., & Ghosh, A. K. (2010). Free radicals and their role in different clinical conditions: an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 1(3), 185–192.
- Schenkman, K. A., & Yan, S. (2000). Propofol impairment of mitochondrial respiration

- in isolated perfused guinea pig hearts determined by reflectance spectroscopy. *Critical Care Medicine*, 28(1), 172-177. <https://doi.org/10.1097/00003246-200001000-00028>
- Selye, H. (1991). History and present status of the stress concept. In Editors: Monat & Lazarus. *Stress and Coping: An Anthology 3rd Edition*, Columbia University Press, New York, p.21-35.
- Selye, H. (1998). A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10(2), 230-231. <https://doi.org/10.1176/jnp.10.2.230a>
- Sen, S., Chakraborty, R., & Sridhar, C. (2010). Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: Current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(1), 91-100.
- Sen, S., & Chakraborty, R. (2011). The Role of Antioxidants in Human Health. American Chemical Society, *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy. Chapter 1*, 1-37.
- Senoner T, Schindler S, Stättner S, Öfner D, Troppmair J, Primavesi F. Associations of Oxidative Stress and Postoperative Outcome in Liver Surgery with an Outlook to Future Potential Therapeutic Options. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Feb 13;2019:3950818. doi: 10.1155/2019/3950818. PMID: 30906502; PMCID: PMC6393879. (Yüksek Lisans Tezi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı) Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
- Sha, J., Feng, X., Chen, Y., Zhang, H., Li, B., Hu, X., & Fan, H. (2019). Dexmedetomidine improves acute stress-induced liver injury in rats by regulating MKP-1, inhibiting NF- κ B pathway and cell apoptosis. *Journal of Cellular Physiology*, 234(8), 14068–14078. <https://doi.org/10.1002/jcp.28096>
- Shi, H., Noguchi, N., & Niki, E. (1999). Comparative study on dynamics of antioxidative action of alpha-tocopheryl hydroquinone, ubiquinol, and alpha-tocopherol against lipid peroxidation. *Free Radical Biology & Medicine*, 27(3-4), 334–346. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(99\)00053-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00053-2)
- Sinner, B., & Graf, B. M. (2008). Ketamine. *Handbook of Experimental Pharmacology*, (182), 313–333. https://doi.org/10.1007/978-3-540-74806-9_15
- Sloan, I. A. J. (2003). Propofol syndrome in children. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*, 168(6), 669.
- Song, F., Lv, X., & Meng, J. (2019). Propofol Induces Postoperative Depression and Inhibits Microglial Function in Mice. *Mediators of Inflammation*, 2019, 7651383. <https://doi.org/10.1155/2019/7651383>
- Sosnovskii, A. S., & Kozlov, A. V. (1992). Povyshenie perekisnogo okisleniia lipidov v gipotalamuse krys posle kratkovremennogo émotSIONal'nogo stressa [Increased lipid peroxidation in the rat hypothalamus after short-term emotional stress]. *Biulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*, 113(5), 486–488.
- Southwick, S. M., Bremner, D., Krystal, J. H., & Charney, D. S. (1994). Psychobiologic research in post-traumatic stress disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 17(2), 251–264.
- Stamp, J. A., & Herbert, J. (1999). Multiple immediate-early gene expression during physiological and endocrine adaptation to repeated stress. *Neuroscience*, 94(4), 1313–1322. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00368-1](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00368-1)
- Steptoe, A., & Kivimäki, M. (2013). Stress and cardiovascular disease: an update on

- current knowledge. *Annual Review of Public Health*, 34, 337–354. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114452>
- Stratakis, C. A., & Chrousos, G. P. (1995). Neuroendocrinology and pathophysiology of the stress system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 771, 1–18. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1995.tb44666.x>
- Sugawara, T., Fujimura, M., Noshita, N., Kim, G. W., Saito, A., Hayashi, T., Narasimhan, P., Maier, C. M., & Chan, P. H. (2004). Neuronal death/survival signaling pathways in cerebral ischemia. *NeuroRx: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 1(1), 17–25. <https://doi.org/10.1602/neurorx.1.1.17>
- Tejada, J., Bosco, G. G., Morato, S., & Roque, A. C. (2009). Characterization of rat behavior in the elevated plus-maze using a directed graph. *Journal of Neuroscience Methods*, 184(2), 251–255. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.08.009>
- Tejchman, K., Kotfis, K., & Sieńko, J. (2021). Biomarkers and mechanisms of oxidative stress—Last 20 years of research with an emphasis on kidney damage and renal transplantation. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), 8010. <https://doi.org/10.3390/ijms22158010>
- Tezcan, A. H., Özçetin, A., Özlü, O., Çevreli, B., & Uzbay, T. (2015). Locomotor stimulation by acute propofol administration in rats: Role of the nitrenergic system. *Pharmacological Reports*, 67(5), 980–985. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2015.03.003>
- Torner, L., Karg, S., Blume, A., Kandasamy, M., Kuhn, H. G., Winkler, J., Aigner, L., & Neumann, I. D. (2009). Prolactin prevents chronic stress-induced decrease of adult hippocampal neurogenesis and promotes neuronal fate. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(6), 1826–1833. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3178-08.2009>
- Torres, R. L., Torres, I. L. S., Gamaro, G. D., Fontella, F. U., Silveira, P. P., Moreira, J. S. R., Lacerda, M., Amoretti, J. R., Rech, D., Dalmaz, C., & Belló, A. A. (2004). Lipid peroxidation and total radical-trapping potential of the lungs of rats submitted to chronic and sub-chronic stress. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas*, 37(2), 185–192. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2004000200004>
- Trevor, A. J., & Miller, R. D. (1998). General Anesthetics. In B. G. Katzung (Ed.), *Basic and Clinical Pharmacology* (7th ed., pp. 409–423). Connecticut, Appleton & Lange.
- Tsuchiya, M., Asada, A., Maeda, K., Ueda, Y., Sato, E. F., Shindo, M., & Inoue, M. (2001). Propofol versus midazolam regarding their antioxidant activities. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163(1), 26–31. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.1.9911120>
- Uskur, T., Şenöz, A. Ö., Çevreli, B., Barlas, A., & Uzbay, T. (2021). Propofol but not dexmedetomidine produce locomotor sensitization via nitric oxide in rats. *Psychopharmacology*, 238(2), 569–577. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05707-5>
- Van de Kar, L. D., & Blair, M. L. (1999). Forebrain pathways mediating stress-induced hormone secretion. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 20(1), 1–48. <https://doi.org/10.1006/frne.1998.0172>
- Walsh, C. T. (2022). Propofol: Milk of Amnesia. *Cell*, 185(25), 4861.

- <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.018>
- Wang, X. A., Zhang, F., Liu, M. G., Paule, M., & Slikker, W. (2010). Anesthetic-induced oxidative stress and potential protection. *World Journal of Science*, 10, 1473–1482. <https://doi.org/10.1100/tsw.2010.118>
- Weiss, I. C., Pryce, C. R., Jongen-Rêlo, A. L., Nanz-Bahr, N. I., & Feldon, J. (2004). Effect of social isolation on stress-related behavioural and neuroendocrine state in the rat. *Behavioural Brain Research*, 152(2), 279–295. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.10.015>
- Whitnall, M. H. (1993). Regulation of the hypothalamic corticotropin-releasing hormone neurosecretory system. *Progress in Neurobiology*, 40(5), 573–629. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(93\)90035-q](https://doi.org/10.1016/0301-0082(93)90035-q)
- Wincent, J. (2001). Principles of Anesthesiology. General and Regional Anesthesia (5th ed., Vol. 1). LEA & FEBIGER Publications.
- Wirtz, P. H., Redwine, L. S., Baertschi, C., Spillmann, M., Ehlert, U., & von Känel, R. (2008). Coagulation activity before and after acute psychosocial stress increases with age. *Psychosomatic Medicine*, 70(4), 476–481. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31816e03a5>
- Xie, L. J., Zhao, S., Zhang, J. X., & Li, L. (2007). Propofol protects hearts from ischemia-reperfusion injury by modulating mitochondria-dependent apoptotic pathways. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, 21, 2
- Xiong L. Z. (2006). Neuroanesthesia and neuroprotection: where are we now?. *Chinese medical journal*, 119(11), 883–886.
- Xu, K., & Lipsky, R. H. (2015). Repeated ketamine administration alters N-methyl-D-aspartic acid receptor subunit gene expression: implication of genetic vulnerability for ketamine abuse and ketamine psychosis in humans. *Experimental Biology and Medicine*, 240(2), 145–155. <https://doi.org/10.1177/1535370214549531>
- Yagmurdur, H., Cakan, T., Bayrak, A., Arslan, M., Baltaci, B., Inan, N., & Kilinc, K. (2004). The effects of etomidate, thiopental, and propofol in induction on hypoperfusion-reperfusion phenomenon during laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48(6), 772–777. <https://doi.org/10.1111/j.0001-5172.2004.00417.x>
- Yamak, B. (2015). Adölesanların fiziksel uygunluk seviyelerinin vücut imajı, benlik tasarımı ve stres düzeyine etkisi. (Yayınlanmamış Doktora Tezi), Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Samsun.
- Yang, H., Zhao, Y., Chen, Y., Yang, T., Dou, X., Li, J., Yang, G., Feng, G., Fang, H., Fan, H., & Zhang, S. (2024). Dexmedetomidine Alleviates Acute Stress-Induced Acute Kidney Injury by Attenuating Inflammation and Oxidative Stress via Inhibiting the P2X7R/NF-κB/NLRP3 Pathway in Rats. *Inflammation*. <https://doi.org/10.1007/s10753-024-02065-8>
- Yao, Y., & Zhang, J.-J. (2020). Propofol induces oxidative stress and apoptosis in vitro via regulating miR-363-3p/CREB signalling axis. *Cell Biochemistry and Function*, 38(8), 1119–1128. <https://doi.org/10.1002/cbf.3572>
- Yao, W., Han, X., Zhang, Y., Guan, J., Ge, M., Chen, C., Wu, S., Chen, J., Luo, G., Huang, P., & Hei, Z. (2018). Intravenous anesthetic protects hepatocyte from reactive oxygen species-induced cellular apoptosis during liver transplantation in vivo. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 4780615. <https://doi.org/10.1155/2018/4780615>

- Yildiz, H., Coskuner, I., Bulbuloglu, E., Silay, E., Kurutas, E. B., Dogan, Z., Kantarceken, B., Oksuz, H., Senoglu, N., Yuzbasioglu, M. F., Cetinkaya, A., & Ciralik, H. (2012). The protective effects of ketamine and propofol in obstructive jaundice: an experimental study. *Bratislavske Lekarske Listy*, 113(3), 139–144. https://doi.org/10.4149/bll_2012_034
- Yıldırım, İ. (1991). Stres ve stresle başa çıkma teknikleri. *Hacettepe Üniversitesi Eğitim Fakültesi Dergisi*, 6(6), 175-189.
- Ypsilantis, P., Politou, M., Mikroulis, D., Lambropoulou, M., Bougioukas, I., Theodoridis, G., Tsigalou, C., Manolas, C., Papadopoulos, N., Bougioukas, G., & Simopoulos, C. (2011). Attenuation of propofol tolerance conferred by remifentanyl co-administration does not reduce propofol toxicity in rabbits under prolonged mechanical ventilation. *The Journal of Surgical Research*, 168(2), 253-261. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.08.020>
- Yuan, D., Su, G., Liu, Y., Chi, X., Feng, J., Zhu, Q., Cai, J., Luo, G., & Hei, Z. (2016). Propofol attenuated liver transplantation-induced acute lung injury via connexin43 gap junction inhibition. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 194. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0954-1>
- Zafir, A., & Banu, N. (2009). Induction of oxidative stress by restraint stress and corticosterone treatments in rats. *Indian Journal of Biochemistry & Biophysics*, 46(1), 53–58.
- Zannas, A. S., Wiechmann, T., Gassen, N. C., & Binder, E. B. (2016). Gene-Stress-Epigenetic Regulation of FKBP5: Clinical and Translational Implications. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 261–274. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.235>
- Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Riggs, L. M., Highland, J. N., Georgiou, P., Pereira, E. F. R., Albuquerque, E. X., Thomas, C. J., Zarate, C. A., & Gould, T. D. (2018). Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 70(3), 621-660. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>
- Zhang, Y., Chen, Z. W., Girwin, M., & Wong, T. M. (2005). Remifentanyl mimics cardioprotective effect of ischemic preconditioning via protein kinase C activation in open chest of rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 26(5), 546–550. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00100.x>
- Zhang, Y., Irwin, M. G., & Wong, T. M. (2004). Remifentanyl preconditioning protects against ischemic injury in the intact rat heart. *Anesthesiology*, 101(4), 918–923. <https://doi.org/10.1097/00000542-200410000-00017>
- Zhu, M., Qian, Y., Zhu, W., Xu, Y., Rong, H., Ding, Z., & Fu, C. (2007). [Protective effects of ketamine on allergen-induced airway inflammatory injury and high airway reactivity in asthma: Experiment with rats]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 87(19), 1308-1313.
- Frankel EN, Neff WE. Formation of malonaldehyde from lipid oxidation products. *Biochim Biophys Acta* 1983;754(3): 264- 270
- Zou, X., Patterson, T. A., Divine, R. L., Sadovova, N., Zhang, X., Hanig, J. P., Paule, M. G., Slikker, W., Jr, & Wang, C. (2009). Prolonged exposure to ketamine increases neurodegeneration in the developing monkey brain. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 27(7), 727–731. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2009.06.010>



7. ETİK KURUL İZİNİ

T.C
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
REKTÖRLÜĞÜ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Sayı : 51879863-77
Konu : Karar

23.11.2023

Sayın: Dr.Öğr.Üyesi İmran İNCE AKÇA

HADYЕК'na değеrlendirilmek üzere sunmuş olduğunuz **"Akut Strese Maruz Bırakılan Sıçanlarda Bazı Anestezik Maddelerin Oksidatif Stres Parametreleri Üzerine Etkilerinin İncelenmesi."** başlıklı 2023 HADYЕК-19 nolu projeniz kurumumuz tarafından değеrlendirilerek etik açıdan uygun bulunmuştur.
Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Ataç ÇELİK
HADYЕК Bşk.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	Nuray AY HAN
Kişisel Bilgiler	Uyruğu: T.C. Doğum Tarihi ve Yeri: 02.05.1986 / Tokat
İletişim Bilgileri	E-posta: nurayay0422@hotmail.com
Öğrenim Bilgileri	Lise: 2000–2004 Tokat Gazi Osman Paşa Lisesi Lisans: 2004-2008 Atatürk Üniversitesi Erzincan Sağlık Yüksekokulu
İş Deneyimi	2009-halen. Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Hastanesi, Hemşire